

11202



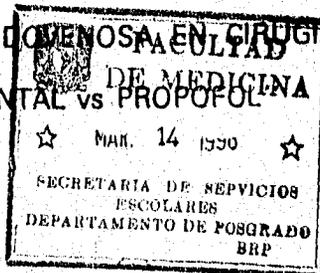
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

80

207

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECTOR SALUD

"ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA
DE FACULTAD DE MEDICINA
OFTALMICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL"



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO AUTONOMO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MA. GUADALUPE MENDOZA RAMIREZ



MEXICO, D. F.

1990

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMICA:

TIOPENTAL vs PROPOFOL"

DR. SAMUEL QUINTANA REYNOSO

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

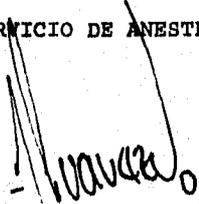
DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS

TUTOR DE TESIS

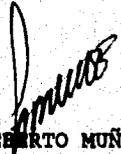
ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OPTALMICA:

TIOPENTAL vs PROPOFOL

DR. SAMUEL QUINTANA REYNOSO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA



DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD
DE ANESTESIOLOGIA



DR. HERBERTO MUÑOZ CUEVAS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA
TUTOR DE TESIS

HOSPITAL GENERAL DE YUCALTEPEC
ORGANISMO D.S. INEVALIZADO
★ MAR 14 1996 ★
DIRECCION DE INVESTIGACION

**"ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMICA:
TIOPENTAL vs PROPOFOL"**

**ESTA TESIS FUE REGISTRADA EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
CLINICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. SS CON LA CLAVE:**

DIC/ 95/ 203/ 03/174.

**DR. ANTONIO GONZALEZ CHAVEZ
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION BASICA**

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS .

A DIOS : POR PERMITIRME VIVIR
GRACIAS SEÑOR.

A MIS PADRES : SR. MIGUEL MENDOZA HERNANDEZ
SRA. CONSUELO RAMIREZ SILVA
Por su amor incondicional que
me han brindado durante mi vi-
da. Con su ejemplo y dedicaci-
on he logrado alcanzar todas las
metas.

A MIS HERMANOS : ROSALBA , MAGDALENA Y MIGUEL
Por estar conmigo en los mo-
mentos mas dificiles de mi vida.
Por su comprensión y cariño.

A MIS SOBRINOS : Nayeli, Yesica. Ramón
Juan jose. Rosa adriana
Magdalena y Jenifer.
Por su cariño y alegría.

A MI TUTOR : DR. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS.
Por su gran apoyo enseñanza,
paciencia que me ha tenido durante mi formación.

A MIS MAESTROS CON CARÍÑO : Por sus enseñanzas que sirvieron para grandes propósitos.

CON TODO RESPETO : A los pacientes del Hospital General de México SSA ya que Gracias a ellos logre realizar mi especialidad.

I N D I C E

I.	INTRODUCCION.....	1
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	49
	JUSTIFICACION.....	50
	HIPOTESIS.....	51
	OBJETIVOS.....	51
II.	MATERIAL Y METODOS.....	52
	ANEXOS	
III.	RESULTADOS.....	54
IV.	DISCUSION.....	56
V.	CONCLUSION.....	57
VI.	BIBLIOGRAFIA.....	58

RESUMEN

Las técnicas anestésicas intravenosas han adquirido una relevancia importante en la actualidad, por sus características: menor hepatotoxicidad, poca contaminación ambiental, emersión suave, menor presencia de efectos secundarios, recuperación del estado de conciencia más rápido, analgesia posoperatoria y bajo costo. Permiten más pronta movilización del paciente en hospitales y centros quirúrgicos.

Siendo una buena opción para cirugía ambulatoria, brindando un adecuado plano anestésico en el transoperatorio y postoperatorio del paciente.

Con el advenimiento de fármacos intravenosos con vida media y tasa de aclaramiento más cortas, así como la disponibilidad de monitorización satisfactoria.

Se decide comparar los efectos de dos fármacos en relación a sus resultados clínicos y costo hospitalario en cirugía oftalmológica.

Por lo tanto concluimos que ambos agentes son seguros y eficaces para el mantenimiento anestésico siempre y cuando se adecuen las titulaciones de las dosis y de los agentes suplementarios (narcóticos y relajantes musculares).

I. INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Los grandes adelantos tecnológicos en la cirugía oftalmológica han permitido que actualmente casi en forma universal el paciente oftalmológico se maneje sobre base ambulatoria (1).

El anestesiólogo no puede ser desplazado en esta actividad ni debe ser relegado a la vigilancia de signos vitales (2), por el contrario debe tener el papel de coordinador central, entre el cirujano, paciente y médico tratante (3).

El anestesiólogo debe de estar preparado para enfrentarse a los efectos de los anestésicos sobre los estudios electroretinográficos, la aparición del reflejo oculocardíaco, los efectos sistemáticos de las mediciones oculares (4).

La cirugía oftalmológica moderna consiste a menudo en intervenciones intraoculares cuidadosas y prolongadas mediante la utilización de delicadas técnicas microscópicas. El globo ocular es un órgano sensible ricamente innervado, y las intervenciones intraoculares como la extracción de cataratas, la reparación de desprendimientos de retina, la vitrectomía abierta o cerrada (5), los trasplantes corneales, las operaciones de filtrado, la iridectomía periférica y los traumatismos oculares requieren consideraciones anestésicas especiales. Existen numerosas revisiones de los principios a tener en cuenta en la conducta anestésica general en cirugía oftálmica (5,8). En general, dichos principios consisten en mantener una PIO estable, evitar el ROC, minimizar la hemorragia y lograr un campo operatorio inmóvil. La PIO estable se asegura con una anestesia general profunda, una intubación atraumática y una buena relajación del músculo orbicu-

lar de los párpados y de la musculatura extraocular; mientras se encuentre abierta la cámara ocular, debe evitarse la administración intraoperatoria de succinilcolina. La congestión venosa debida a la tos, forcejeo y vómitos debe minimizarse durante todo el período postoperatorio.

Es importante asegurar las conexiones entre los tubos endotraqueales, el control adecuado de las vías aéreas y la ventilación, puesto que la cabeza del paciente y las vías aéreas se mantendrán inaccesibles al anestesiólogo durante la intervención. La hemorragia intraoperatoria puede minimizarse manteniendo unos niveles normales de presión arterial y evitando la congestión venosa. Durante la cirugía ocular microscópica, es obligado mantener un campo operatorio fijo y/o exangue (7,8).

La anestesia para la cirugía oftalmológica requiere control de la presión intraocular (PIO) antes, durante y después del procedimiento. Puesto que el control de la PIO es con frecuencia importante para el éxito de la intervención, el anestesiólogo debe conocer los efectos fisiológicos de la PIO y los efectos de los fármacos anestésicos y las distintas maniobras que ejercen sobre ella; (9) así como se ha revisado en profundidad los determinantes fisiológicos de la PIO y su relación con la anestesia (10).

PRESION INTRAOCULAR

El rango de normalidad de la PIO es de 16 ± 5 mmHg. La PIO se mantiene a través de un equilibrio dinámico entre la formación de humor acuoso en el cuerpo ciliar y su eliminación a través del conducto de Schlemm y por variaciones del volumen sanguíneo

coroidal. La PIO experimenta pequeñas variaciones normales debidas al ritmo diurno (2 a 3 mmHg), la respiración (la inspiración profunda reduce la PIO en 5 mmHg), las oscilaciones de la presión arterial (1-2 mmHg), los cambios debidos a la posición corporal, el tamaño pupilar y la presión osmótica plasmática.

La PIO debe mantenerse próxima a la normalidad para mantener un índice refractario ocular adecuado. Una PIO cronicamente elevada interfiere en la irrigación ocular y el metabolismo normal de la córnea y puede producir opacidades corneales o hipoperfusión retiniana. La disminución crónica de la PIO puede contribuir a aumentar la probabilidad de desprendimiento de retina o hemorragia vítrea.

HUMOR ACUOSO

El humor acuoso es un líquido claro, con un pH de 7.2, una gravedad específica de 1,003 y una viscosidad respecto del agua de aproximadamente 1,030 que ocupa las cámaras anterior y posterior del globo ocular. Su volumen total es de alrededor de 0.3 ml. El flujo secretado en la cámara posterior es de aproximadamente 1.3 ul/min (9). Dos tercios del humor acuoso se forman por secreción activa a partir de las células epiteliales del proceso ciliar situado en la cámara posterior del globo ocular. El tercio restante se forma en la cámara anterior mediante filtración simple a través de la superficie anterior del iris. El humor acuoso circula a través de la pupila hacia la cámara anterior y drena en su mayor parte en el ángulo, pasando a través de los espacios trabeculares de Fontana hacia el conducto de Schelmm, el cual conecta con las venas episcleróticas y finalmente aboca al seno cavernoso o sistemas venosos de la yugular interna y externa.

Cierta cantidad de humor acuoso drena por difusión retrógrada a través del iris. Además de mantener la PIO, el humor acuoso constituye un importante sistema de transporte ocular de oxígeno, glucosa y proteínas, que nutre el cristalino (10).

VOLUMEN COROIDAL

Las coroides es una densa red de vasos sanguíneos cuyo volumen puede variar considerablemente. Las arteriolas se vasodilatan en respuesta a la hipercapnia, y sometidas a una autorregulación local, experimentan vasoconstricción en caso de hipocapnia (11). La congestión venosa de las regiones craneal y cervical produce ingurgitación y tumefacción coroidales.

Cuando el globo ocular se muestra intacto, cualquier incremento en el volumen de sus contenidos (acuoso, coroidal) dentro de la envoltura esclerótica, relativamente inelástica, producirá un aumento de la PIO. Si el globo ocular está abierto, estos cambios de volumen pueden forzar el desplazamiento anterógrado y la salida del vítreo. Las interrelaciones de la PIO con las presiones osmóticas pueden ilustrarse mediante la siguiente ecuación $PIO - K (PO - PO) + PC$ (12), Donde K - coeficiente de flujo de salida (0.1); PO - presión osmótica del humor acuoso; PO - presión osmótica plasmática, y PC - presión capilar.

Las variaciones más importantes de la PIO se producen cuando existe un compromiso del flujo de salida del humor acuoso. El flujo de humor acuoso a través del conducto de Schlemm se rige por la Ley de Poiseuille. El factor más importante de la regulación del flujo de salida de humor acuoso es el radio (área de sección) de los espacios de Fontana, cuyo calibre se encuentra

reducido durante la dilatación pupilar. El flujo de salida de humor acuoso varía también en función de la diferencia entre la PIO y la presión venosa. Cuando ésta aumenta, disminuye la salida de humor acuoso y la PIO aumenta hasta establecer un nuevo equilibrio dinámico a un mayor nivel de PIO. Por consiguiente las variaciones de presión venosa debidas a tos, esfuerzos o compresión de la prensa abdominal tendrán una importante influencia directa sobre la PIO. La retina es muy sensible a la hipoxia y a la hipotensión durante los períodos de elevación de la PIO, y esta circunstancia puede comprender el flujo retiniano hasta el punto de producir isquemia retiniana y ocasionar pérdida de visión (13).

REFLEJO OCULOCARDIACO

El reflejo oculocardiaco (ROC) puede ser inducido por presión sobre el globo ocular, tracción sobre los músculos extraoculares, hematoma orbitario, traumatismo ocular y dolor ocular. Se trata de un reflejo trigeminovagal que se manifiesta por arritmias cardíacas como bradicardia, ritmo nodal, extrasístoles, fibrilación ventricular o asistolia. La vía aferente sigue nervios ciliares largos y cortos hasta el ganglio ciliar, y después hasta el ganglio de Gasser a lo largo de la rama oftálmica del trigémino (V par cráneo). Estas vías aferentes terminan en el núcleo sensorial principal del trigémino. Situado en el piso del IV ventrículo. Los impulsos aferentes comienzan con el núcleo del vago (X par craneal) y llegan al nervio depresor cardíaco vagal, causando efectos inotrópicos y de conducción negativos.

El cirujano requiere de un ojo inmóvil, fijo, control adecuado de ROC, mantenimiento de la PIO adecuado como una emersión suave,

analgésica posoperatoria, recuperación del estado de conciencia en tiempo breve, por lo que la anestesia general ha sido aceptada como una buena opción para ofrecer estas condiciones (15).

De las técnicas de anestesia general, las intravenosas parecen cumplir todos estos requisitos por lo que se decide emplearla como la técnica más acorde con los procedimientos de cirugía oftalmológica (15).

ANESTESIA INTRAVENOSA

Introducción Histórica: Para que la administración de fármacos anestésicos sea efectiva deben alcanzar su lugar de acción dentro del SNC. En 1628, William Harvey demostró su libro "Ejercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus" que la sangre venosa era transportada desde el corazón a la circulación arterial y a todos los órganos del cuerpo inmediatamente, también se reconoció que al administrar un fármaco dentro de las venas podía ser transportado enseguida a la totalidad del organismo. En 1657 Christopher Wren inyectó opio por vía intravenosa por medio de una pluma de ave unida a una vejiga a perros y a personas, quedando inconscientes, pero probablemente Wren no se percató de que estaban "anestesiados" Sigismund Elsholtz en 1665 administró una solución de opio con la intención de que los individuos fuesen insensibles al dolor, pero esto no fue posible hasta que en 1874 Pierre Cyprien Ore administró hidrato de cloral iv con una finalidad quirúrgica. Este mito histórico se siguió de varios intentos fallidos, llevados a cabo por el cirujano ruso Pirogoff, de administrar éter por vía iv en 1846, y poco tiempo después Crawford Long y William Morton, independientemente, demostraron

la eficacia de la inhalación de éter en la cirugía (16).

Los métodos de administración de fármacos anestésicos intravenosos han dependido de las innovaciones tecnológicas. La pluma unida a la vejiga, usada en primer lugar por Wren, no fue mejorada hasta que Alexander Wood en 1853 empleó una aguja y la jeringa para la administración intravenosa de medicamentos. La aguja hipodérmica hueca fue desarrollada por Frances Rynd, y Charles Pravaz inventó la jeringa. Las agujas, catéteres y jeringas que utilizamos en la actualidad, son derivados de aquellos primeros sistemas. Los últimos desarrollos tecnológicos en la anestesia iv han sido la perfusión continua mediante modelos farmacocinéticos computarizados, referida por primera vez Helmut Schwilden en 1981. El demostró la posibilidad de obtener los niveles plasmáticos deseados de un determinado fármaco anestésico, administrado por vía iv utilizando bombas de perfusión controlada por computadora a partir de los datos farmacocinéticos conocidos del fármaco (17).

Con el desarrollo de fármacos más apropiados y de nueva tecnología, han aparecido también nuevos conceptos en la administración intravenosa de fármacos. En primer lugar, se ha observado que dada la inexistencia de un anestésico iv ideal, más que la administración de un único fármaco es preferida la administración de múltiples (17).

En 1901 el cirujano George Cryle sugirió que más que administrar un solo opiáceo por vía iv para la anestesia, deberían emplearse fármacos complementarios u otras técnicas. En 1959, De-Castro y Mundeleeer introdujeron el término neuroleptoanestesia, para designar la combinación de un tranquilizante, un opiáceo y óxido

nitroso. Hoy el concepto de anestesia balanceada, acuñado por John Lundy, se usa para describir la administración simultánea de varios fármacos anestésicos, de forma que no se administre fármaco alguno en dosis suficientes como para producir efectos tóxicos durante o después de la cirugía. Otro importante concepto que en la actualidad comienza a disfrutar de la aceptación general, es que resulta más racional administrar los fármacos anestésicos continuamente en lugar de administrarlos de forma intermitente o administrar elevadas dosis al comienzo de la anestesia. Lo ideal es administrar la cantidad de fármaco justa para alcanzar los niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos y entonces mantenerlos mediante la perfusión continua hasta el final de la cirugía. Este método de administración elimina los picos y los valles en la concentración sanguínea de fármacos, al igual que su acumulación que se puede observar cuando se administran en forma intermitente o la sobre dosis que puede resultar de la administración de un bolo inicial excesivo (18).

El objetivo de la administración de anestésicos intravenosos es alcanzar y mantener rápidamente niveles de anestesia y posteriormente conseguir una rápida recuperación al acabar su administración.

Con la introducción del tiopental sódico en 1934 por John Lundy el uso de un fármaco intravenoso para la inducción de la anestesia se popularizó, por la ventaja que suponía el conseguir un estado de anestesia rápidamente. Durante los últimos 30 años, se han introducido numerosos anestésicos iv en el mercado (metohexial 1957; propranidido 1957; ketamina 1966; althesin 1971 y

analgésicos (fentanilo 1959; sufentanilo 1979; alfentanilo 1980). La idea principal ha sido proporcionar fármacos con un rápido aclaramiento plasmático y una corta vida media de eliminación. Este cambio en las características farmacocinéticas de los agentes iv disponibles en la actualidad ha conducido a que su utilización no se reserve exclusivamente para la inducción, sino que también se utilice para el mantenimiento del acto anestésico y con un mínimo de efectos secundarios indeseables (19).

De los medicamentos comunmente utilizados en la práctica diaria se decide emplar en base a sus características farmacocinéticas y fármaco dinámicas al tiopental y propofol (20).

TIOPENTAL

El tiopental es un tiobarbiturato de acción rápida y corta, que fue introducido a la anestesia hace más de 50 años por Waters y Lundy (20).

Durante más de 40 años, los barbitúricos han sido fármacos indispensables en la práctica anestésica, poseen una acción rápida pero corta, y cuando se administran correctamente, son seguros y eficaces. A pesar de que Von Baeyer sintetizó el ácido barbitúrico en 1864, no se dispuso de un barbitúrico con actividad hipnótica hasta 1903, cuando Fisher y Von Mering sintetizaron el ácido dictibarbitúrico. Sin embargo, los numerosos derivados hipnóticos introducidos entre 1903 y 1932 tuvieron poco impacto sobre la anestesia iv porque su acción era prolongada y se iniciaba lentamente (21). En 1983, Weese y Scharpff introdujeron el hexobarbital oxibarbiturato; acababa de empezar una nueva etapa en la anestesia puesto que el hexobarbital tiene un efecto hipnótico de inicio rápido y de corta duración, a pesar de sus

efectos indeseables excitantes. En 1944, Waters Lundy (20,21) administraron por primera vez el tiopental, barbitúrico de acción rápida, que carecía de efectos excitantes. Por desgracia, la falta de hexobarbital y tiopental para inducir y mantener la anestesia general de la misma manera que el dietiléter y el cloroformo, tuvieron resultados desastrosos por la aparición de hipotensión y largos períodos de sueño (22). Este modo de administración del hexobarbital y tiopental en los heridos de Pearl Harbor produjo tantas muertes que se llegó a describir la anestesia iv como el método ideal de eutanasia (23). El impacto negativo de esta afirmación fue contrarestada por el caso notificado por Adams y Gray y un editorial anónimo, en ellos se sugería que la mortalidad probablemente se debía a la forma de administración del fármaco más que a su toxicidad inherente (24). Brodieet y col (25) proporcionaron nuevos datos sobre el uso iv de barbitúricos al demostrar que los efectos de dosis bajas de tiopental no cesaban por metabolismo del fármaco, sino por redistribución desde el lugar de acción a otros tejidos corporales. En 1960 Price (26) aclaró este concepto y explicó que durante la administración prolongada, la distribución no es tan eficaz para terminar la acción del fármaco porque los tejidos de redistribución de aproximan al equilibrio.

Tras la comprensión de su farmacocinética (22,24,26) y de sus propiedades farmacológicas positivas, el tiopental se convirtió en el fármaco de referencia para inducir la anestesia (27).

QUIMICA Y FORMULACION

Los barbitúricos son derivados del ácido barbitúrico (2,4,6

trioxohexahidropirimidina) que no tienen actividad hipnótica, o de su analogo 2-tio. A pesar de que habitualmente se llama ureido cíclico del ácido malónico debido a que se sintetiza a partir de la urea y del ácido malónico debido a que se sintetiza a partir de la urea y del ácido malónico, el ácido barbitúrico es, fundamentalmente, un núcleo barbiturato, el predominio de la forma enol (o su equivalente sulfurado) otorga un carácter ácido al oxígeno (o azufre) en posición 2 del núcleo barbiturato, el predominio de la forma enol (o su equivalente sulfurado) en soluciones alcalinas permite la formación de sales barbitúricas hidrosolubles (29).

Los barbitúricos utilizados habitualmente en la inducción de la anestesia son los tiobarbituratos, el tiopental ácido 5-etil-5-(1-metilbutil) 2-tiobarbitúrico) y el tiamilal ácido 5-alil-5-(1-metilbutil) 2-tiobarbitúrico; también se emplea el oxibarbiturato metilado, el metohexital ácido a-di-1metil-5-alli-5(1metil-2pentinil) barbitúrico.

Las sales sódicas de estos fármacos, mezcladas con carbonato sódico anhídrico en un 6% de su peso, se reconstituyen o bien con agua o bien con cloruro sódico al 0.9% para producir soluciones de tiopental, tiamilal o metohexital al 2.5, al 2 o al 1% respectivamente. La acción tapón del carbonato sódico en presencia del anhídrido carbónico atmosférico mantiene la alcalinidad moderada (pH entre 10 y 11) de las soluciones de barbitúricos.

Una disminución de la alcalinidad de estas soluciones puede desencadenar su precipitación como ácidos libres, por lo tanto, no deberían reconstituirse con solución de Ringer-lactato y las soluciones reconstituidas no deberían mezclarse con soluciones

ácidas de otros fármacos. Una vez reconstituidas, las soluciones de tiobarbituratos son estables durante una semana si se mantienen en el refrigerador. Las soluciones de metohexital con agua estéril pueden utilizarse hasta 6 semanas después de su reconstitución.

RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Modificando la estructura del ácido barbitúrico, inactivo como hipnótico, es posible convertirlo en un barbitúrico hipnótico con propiedades físico-químicas que alteren su capacidad de acceso a los lugares de acción y de interacción con el receptor.

Las relaciones estructura-actividad de los barbitúricos están bien descritas (28). La actividad hipnótica de la molécula de ácido barbitúrico puede conseguirse añadiendo cadenas laterales a la molécula en el carbono 5, especialmente si por lo menos una de ellas está ramificada. La longitud de las cadenas laterales en posición 5 influye tanto en la potencia como en la duración de la acción de los derivados del ácido barbitúrico, secobarbital y tiamilal que son ligeramente más potentes que el pentobarbital y el tiopental, respectivamente, puesto que las primeras moléculas tienen las cadenas laterales en posición 5 ligeramente más largas (tres y dos carbonos). Al reemplazar el átomo de oxígeno en posición 2 por un átomo de azufre, se obtiene un barbitúrico con una acción más corta y un inicio más rápido que los análogos oxibarbitúricos-pentobarbital y secobarbital. La metilación en posición 1 de un barbitúrico activo produce un fármaco, como el metohexital, no sólo con una acción corta y de inicio rápido, sino también con una incidencia superior de efectos adversos

exitantes. Por tanto, cualquier modificación química que aumente la lipofilia de un barbitúrico hipnótico, aumenta tanto su potencia como la velocidad de inicio de la acción, a la vez que disminuye su duración.

El efecto del estereoisomerismo sobre la actividad biológica es otro aspecto importante de las relaciones estructura-actividad. Muchos barbitúricos, incluyendo el pentobarbital, tienen átomos de carbono asimétricos en una de las cadenas laterales unidas al carbono 5 del anillo barbitúrico (30).

Los isómeros del pentobarbital, secobarbital, tiopental y tiamilal tienen una potencia doble que los isómeros d, a pesar de que su acceso al SNC es similar. Estos barbitúricos se han comercializado como mezclas racémicas. El metohexital tiene cuatro estereoisómeros porque posee un centro asimétrico en el carbono 5 y un átomo de carbono asimétrico en una de las cadenas laterales unidas al carbono 5. El estereoisómero del metohexital con un efecto hipnótico más potente es el B-1 que es entre cuatro y cinco veces más potentes que el menos activo, el a-1, sin embargo, los isómeros B producen una excesiva actividad motora de modo que el metohexital se comercializa como mezcla racémica de isómeros (31).

Las diferencias en la potencia de los estereoisómeros sugiere una interacción con el centro activo quiral de un receptor o de una enzima más que una acción inespecífica, a menudo, los efectos indeseables se deben a acciones inespecíficas de los fármacos. Por tanto, algunos autores consideran que el estereoisómero menos activo es una impureza de la formulación farmacéutica.

MECANISMO DE ACCION

En lugar de acción mas plausible de los barbitúricos es el complejo receptor del ácido y aminobutírico (GABA) (33).

Entre los diversos efectos de los barbitúricos sobre la célula, a concentraciones clínicas unicamente se producen efectos sobre el receptor GABA, que se corrlacionan con la potencia anestésica y son estereoespecíficos.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del SNC de los mamíferos. El receptor GABA y el canal iónico de cloro asociado a él, un receptor benzodiazepínico, un receptor barbitúrico y un lugar de unión de la picrotoxina (34,35). La activación del receptor GABA aumenta la conductancia del cloro a través del canal iónico, lo que hiperpolariza la neurona postsináptica y por tanto la inhibe.

Los barbitúricos incrementan e imitan la acción del GABA (33) al unirse a su receptor, los barbitúricos disminuyen la velocidad de disociación del GABA de su receptor y prolongan la duración de la abertura del canal de cloro activada por el GABA. A concentraciones ligeramente superiores, pero toda vía terapéutica, los barbitúricos activan directamnte los canales de cloro, incluso en ausencia de GABA. La potenciación de la acción del GABA por parte de los barbitúricos puede ser la responsable de sus efectos hipnóticos y sedentes, mientras que el efecto GABA bimético observado a concentraciones ligeramente superiores puede ser el responsable de la "anestesia por barbitúricos" (33).

FARMACOCINETICA

Los modelos farmacocinéticos fisiológicos para el estudio de la

disponibilidad de tiopental ideados por Price et al (36) y por Bischoff y Dedrick (37) proporcionan una visión útil de la farmacología de los fármacos de acción rápida como los barbitúricos. Tras la administración iv el tiopental se mezcla rápidamente en un comportamiento sanguíneo central y se distribuye por medio de la circulación sanguínea y por difusión molecular por los tejidos corporales de acuerdo con la cantidad de perfusión, su afinidad por el fármaco y la concentración relativa de tiopental en plasma y en los tejidos. Los tejidos con perfusión abundante y volumen pequeño, como el cerebro, alcanzan rápidamente el equilibrio con las elevadas concentraciones iniciales de tiopental en sangre, así se induce la anestesia. Las concentraciones elevadas de tiopental en plasma y en los tejidos muy perfundidos disminuyen rápidamente a medida que el fármaco se redistribuye por los grandes reservorios de tejidos menos perfundidos como el músculo, así finaliza el efecto de una dosis de inducción. A pesar de su elevada afinidad por el tiopental, el tejido adiposo capta lentamente el fármaco debido a su escasa perfusión, la cantidad de tiopental captada por el tejido adiposo no es significativa hasta mucho tiempo después de que su efecto haya desaparecido. La desaparición irreversible de tiopental del organismo, - eliminación y aclaramiento-, al igual que la captación en el tejido adiposo, es tan lenta en comparación con la distribución en otros tejidos que su contribución para finalizar el efecto de una dosis de inducción es mínima.

Los modelos de farmacocinética compartimental que permiten la representación matemática de la concentración plasmática en relación con el tiempo han reemplazado los modelos fisiológicos

(38) puesto que éstos requieren muchos datos humanos. En estos modelos el volumen de distribución central (V) de estos fármacos excede el espacio intravascular, el inicio rápido del efecto sugiere que el cerebro es parte del V. La acción de una dosis de inducción de tiopental o de metohexital finaliza con la distribución desde el V relativamente pequeño hasta el volumen de distribución aparente total en equilibrio (V) mucho mayor, esto sugiere la existencia de una captación elevada por parte de algunos tejidos. El bajo y restringido aclaramiento de eliminación (CIE) del tiopental es consecuencia de su cociente de extracción hepática, que puede ser bajo debido a la unión a proteínas. El metohexital tiene un cociente de extracción hepática y un aclaramiento de eliminación de valor intermedio a pesar de su elevada fijación a las proteínas. Puesto que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$ es una variable farmacológica que depende directamente del volumen de distribución e inversamente del CIE, la diferencia de $t_{1/2}$ entre el tiopental y el metohexital se debe a la diferencia en el CIE).

Aunque el CIE empieza en el momento en que un fármaco llega al órgano de eliminación, el CIE no se convierte en el factor dominante de la relación concentración plasmática-tiempo hasta después de haber finalizado la disminución plasmática rápida de las concentraciones plasmáticas durante la fase de redistribución. Stanski et al (39,40) determinaron la importancia relativa del CIE y de la redistribución en la finalización del efecto de una dosis de inducción de tiopental o de metohexital. Encontraron que, a pesar de existir una diferencia de tres veces

en el CIE de estos fármacos, la redistribución es el proceso primordial del cese del efecto de la dosis de inducción de cada fármaco, estos datos concuerdan con los resultados encontrados a partir de modelos fisiológicos (36,37). Sin embargo, cuando se administran dosis elevadas de metohexitalo tiopental, ya sea por medio de dosis múltiples o por infusión continua, la capacidad del tejido muscular para disolver el fármaco va disminuyendo progresivamente a medida que el tejido y el plasma se acercan al equilibrio. Por tanto, el cese de la acción del fármaco depende más de procesos más lentos, como la captación por parte del tejido adiposo y el CIE, lo que supone un efecto prolongado (41). Como ejemplo extremo, cuando se administraba tiopental durante 2 o 4 días, los tejidos de redistribución se equilibraban con el plasma, las enzimas metabolizadores se encontraban prácticamente saturadas y la recuperación dependía de modo exclusivo del metabolismo no lineal (Michaelis-Menten) y requería casi 4 días (41). El desarrollo de modelos combinados farmacocinéticos y farmacodinámicos es un avance reciente en el campo de la farmacocinética de los barbitúricos. Como medidas del efecto del tiopental sobre el SNC en estos modelos Stans-ki et al utilizaron el perfil espectral del EEG obtenido por análisis espectral (42) el número total de ondas por segundo se calculó a partir del análisis periódico del EEG (43). Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos combinados pueden proporcionar la base para el control adaptativo de retroalimentación de las infusiones de barbitúricos, Schwilden et al (44) emplearon la frecuencia media del espectro del EEG de esta forma para controlar con cierto éxito una infusión de metohexital en voluntarios. El modelo

farmacodinámico de la profundidad de la anestesia empleando variables derivadas del EEG - u otras medidas del efecto-, debe interpretarse cuidadosamente ya que no existe ninguna medida inequívoca de la profundidad anestésica (38,45,46).

BASES FARMACOCINETICAS DE LAS VARIACIONES DE LA DOSIS REQUERIDA

La respuesta aumentada a los barbitúricos, manifestada a partir de una disminución de la dosis requerida, se debe a una alteración farmacodinámica o farmacocinética de distribución inicial, porque los barbitúricos presentan un rápido inicio de la acción. La respuesta alterada a las dosis de inducción de los barbitúricos no se debe a cambios de volumen de distribución total, del aclaramiento o de la vida media de eliminación, puesto que estos procesos tienen un efecto mínimo sobre la relación entre la concentración plasmática y el tiempo en que los barbitúricos están ejerciendo su efecto y cuando este efecto se está terminando. El ejemplo clásico de la respuesta aumentada al tiopental es la disminución de la dosis requeridas en pacientes con shock hipovolémico, como sucedió entre los heridos de Pearl Harbor (23). Sobre la base de su modelo fisiológico, Price (26) pensó que la dosis requerida es inferior en pacientes con shock hemorrágico, porque en esta situación clínica la fracción de la dosis que llega al cerebro es muy elevada y la velocidad de eliminación es baja debido a la disminución del flujo sanguíneo en otros tejidos. La hipótesis de Price la apoyaba un estudio que mostraba los cambios en la cinética fisiológica de la lidocaína en monos hipovolémicos (47).

La alteración de la respuesta del tiopental más estudiada es la

disminución de la dosis requerida relacionada con la edad (48). A partir de su modelo de efectos (49), Homer y Stanski (50) no encontraron ningún cambio en la farmacodinámica del tiopental en relación con la edad. Los investigadores que buscaban la base farmacocinética de la respuesta aumentada de los ancianos al tiopental, o bien no hallaron ninguna explicación (51) o bien una disminución del volumen de distribución inicial en relación con la edad (50) o una rápida transferencia del fármaco del compartimiento central a un compartimiento donde se equilibra con facilidad (52). Mientras que estas últimas observaciones podrían proporcionar una explicación farmacocinética para la disminución de la dosis requerida en los ancianos, Krejci et al (53) no pudieron encontrar ninguna explicación cinética al aumento de la sensibilidad al fármaco en relación con la edad cuando estudiaron detenidamente la distribución inicial con su nuevo modelo (38). Wulfsohn y Joshi (54) sugirieron que si la dosis de inducción del tiopental se basa en la masa muscular más que en la masa corporal total, no hay necesidad de ajustar la dosis según la edad porque la proporción de masa muscular va disminuyendo al aumentar la edad. La finalización del efecto de una dosis de inducción de tiopental debida a la redistribución en el músculo (36) y el aumento del volumen de distribución lento en equilibrio con la edad (51,53) puede corregirse si la dosis de inducción del tiopental se basa en la masa muscular, que en estos pacientes representa una proporción menor de la masa corporal total (54,55).

La tolerancia aguda al tiopental la describieron por primera vez Brodie et al (56), posteriormente Dundee et al (57) y Toner et al (58). De acuerdo con estos investigadores, la concentración

plasmática de tiopental al despertar es proporcional a la dosis administrada, es decir, la profundidad de la anestesia es independiente de la concentración plasmática de tiopental. Esto sugiere que cuanto mayor sea la dosis posterior. Hudson et al (59) evaluaron la relación entre las concentraciones de tiopental en sangre venosa y el perfil espectral del EEG, desde una anestesia superficial a una anestesia moderadamente durante aproximadamente una hora, no encontraron tolerancia aguda. La constancia de las concentraciones plasmáticas de tiopental al despertarse tras infusiones exponenciales de 0.8 a 2.6 g de tiopental llevaron a Crankshaw et al (60) a concluir que no existe tolerancia aguda a este fármaco. Las discrepancias entre estos estudios las explicaron parcialmente Barratt et al (61,62) al encontrar que inmediatamente después de la administración iv periférica reflejan mal las concentraciones del fármaco en el cerebro (es decir, en la vena yugular).

FARMACOS Y DOSIS

El tiopental, tiamilal y metohexital pueden inyectarse por vía endovenosa para inducir anestesia general y también pueden emplearse para mantener la inconciencia como componente hipnótico de la anestesia balanceada. Estos barbitúricos continúan siendo los fármacos más populares para inducir la anestesia porque lo hacen con rapidez y de modo agradable. Cuando se inyectan por vía iv, estos fármacos liposolubles actúan en el tiempo de circulación del brazo al cerebro y presentan su efecto máximo al cabo de un minuto (26).

Puesto que los barbitúricos se redistribuyen rápidamente desde el

cerebro hasta la masa muscular, la duración del efecto a partir de una dosis única es de 5 a 8 minutos. La dosis de inducción proporcionan las concentraciones plasmáticas más altas y, en consecuencia, los efectos más profundos en los sistemas corporales y la mayoría de los efectos indeseables.

La dosis habitual de inducción del tiopental en adultos sanos de 2.5 a 4.5 mg/kg, y de 7 a 8 mg/kg para los recién nacidos (58). Para identificar las personas que deberían ser particularmente sensibles a los barbitúricos, se puede inyectar un 25% de la dosis inicial calculada y observar su nivel de conciencia, la respiración y la respuesta cardiovascular. Si esta pequeña dosis tiene un gran efecto, debería reducirse la dosis calculada.

Tanto la premedicación del paciente como el estado general (estado físico ASA) pueden influir sobre la dosis de tiopental necesaria para inducir la anestesia (48,49,58) Los pacientes geriátricos premedicados requieren la reducción de un 30 a un 35% de la dosis en comparación con enfermos más jóvenes (48,49,58). Los pacientes con quemaduras o anemia graves, desnutricción, enfermedades malignas avanzadas, uremia, colitis ulcerosa u obstrucción intestinal, e incluso los que se encuentran en estado de shock, requieren dosis inferiores de cualquier barbitúrico utilizado para inducir la anestesia. La hipotermia y la insuficiencia circulatoria enlentecen el tiempo de circulación y prolongan la inducción anestésica, por tanto, se requiere una dosis inferior de barbitúrico y su efecto es mayor.

COMPLICACIONES DE LA INYECCION

Tras la inyección de un barbitúrico puede aparecer una erupción urticariforme en la parte superior del tórax, el cuello y la

cara, que desaparece unos minutos después. Las reacciones anafilactoides, como habones, edema facial, broncospasmo y shock, sólo aparecen de modo ocasional tras la inyección de tiobarbitúricos (60). La ausencia de reacciones tras la administración oral de barbitúricos no asegura que no haya hipersensibilidad a la administración iv. El tratamiento de estas reacciones es sintomático, pero se recomienda administrar fluidoterapia iv y adrenalina a concentración 1:10,000 en incrementos de 1 ml. Puede administrarse aminofilina para tratar el broncospasmo.

La incidencia de dolor tras la inyección se sitúa entre el 1 y 2% en el caso del tiopental y hasta el 5% en el caso del methohexital, cuando se inyectan en las pequeñas venas del dorso de la mano o de la muñeca, cuando se administra en venas de mayor calibre, este efecto indeseable no se produce. Si se inyecta methohexital en una arteria o si extravasa al tejido subcutáneo, el paciente nota una pequeña molestia sin más secuelas. Sin embargo, en caso de extravasar tiobarbitúricos (62), se produce dolor, edema y eritema, dependiendo de la concentración y de la cantidad total inyectada, pueden aparecer reacciones que van desde un ligero escozor hasta una extensa necrosis del tejido (24). Si en lugar de una inyección iv se produce accidentalmente una inyección intraarterial de tiobarbitúricos, sobre todo cuando se encuentran a concentraciones superiores al 2.5% aparece un espamo arterial intenso y el paciente nota un intenso dolor desde la zona de inyección hasta la punta de los dedos. El inicio del dolor y quemazón es inmediato y puede durar dos horas. En este

tiempo puede haber anestesia o hiperestesia de la mano, edema y debilidad muscular. Dependiendo de la dosis inyectada, concentración, volumen, velocidad de inyección y profundidad de la sedación del enfermo, puede aparecer una amplia variedad de síntomas, desde molestias ligeras hasta gangrena con pérdida del tejido de la mano (24). La administración de una pequeña dosis de tanteo no descarta la posibilidad de que se produzca más tarde una trombosis. La patogenia consiste en una endarteritis química que destruye el endotelio, el tejido subendotelial y posiblemente la capa muscular. Para evitar secuelas permanentes, es necesario llevar a cabo un tratamiento encaminado a diluir el barbitúrico, aliviar el espamo muscular y prevenir la trombosis. Los dos primeros objetivos pueden conseguirse inyectando papaverina (de 40 a 80 mg en 10 a 20 ml de suero salino) o bien de 5 a 10 ml de lidocaína o procaína al 1% en la arteria. El bloqueo de los nervios simpáticos de la extremidad superior por medio del bloqueo del ganglio estrellado o del plexo braquial pueden aliviar el espamo. La heparina iv es útil para evitar la trombosis.

EFFECTOS INDESEABLES DURANTE LA INDUCCION DE LA ANESTESIA

A parte de producir inconsciencia, los barbitúricos pueden producir movimientos excitatorios musculares moderados como hipertonia, temblor o contracciones y tiene efectos excitantes sobre la respiración que desencadenan tos o hipo. La incidencia y gravedad de estos efectos dependientes de la dosis son mayores con el metohexital que con tiopental, especialmente cuando la dosis de metohexital es superior a 1.5 mg/kg (61,62,63).

Aunque estos efectos excitatorios no son suficientemente perturbadores como para limitar el empleo de barbitúricos, la

administración de atropina u opiáceos inmediatamente antes de la inducción anestésica minimiza éstos, sin embargo, la administración de fenotiazinas o escopolamina los aumenta (61). Dosis de inducción insuficientes pueden provocar respuestas excitatorias puesto que las áreas inhibitoras del cerebro son las primeras en deprimirse.

EFFECTOS ESPECIFICOS SOBRE LA FUNCION DE LOS ORGANOS

Efectos sobre el SNC: A concentraciones subanestésicas, los barbitúricos pueden ser hiperalgésicos, exagerando la respuesta al dolor (64). Los signos clínicos de su efecto hiperalgésico incluyen taquicardia, hipertensión, diaforesis, lagrimeo y taquipnea hasta que se controla el dolor. El tiopental produce una depresión del EEG dependiente de la dosis (64), el patrón alfa de vigilia evoluciona hacia ondas delta y theta de mayor amplitud y frecuencia más lenta hasta su supresión y, finalmente un EEG plano, el cual puede mantenerse con una infusión continua de tiopental (4 mg/kg) (65) o una infusión de pentobarbital que mantenga una concentración plásmatica de 3 a 6 mg/kg/dl (66). Se produce una depresión del metabolismo cerebral del oxígeno (CMRO) dependiente de la dosis a un máximo del 55% cuando el EEG se aplanan. Esto refleja una disminución del requerimiento neuronal de oxígeno, pero no del metabólico, la hipotermia es la única manera de reducir la necesidad metabólica de oxígeno. Además, existe una reducción paralela del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal (PIC) (67) esto es particularmente beneficioso en los pacientes con PIC elevada. La presión de perfusión cerebral no se ve comprometida porque la PIC disminuye más que la

presión arterial media. La dirección y magnitud de estos cambios son apropiados en pacientes con lesiones intracraneales, por lo que el tiopental es el fármaco adecuado para inducir anestesia en las intervenciones neuroquirúrgicas.

El tiopental es el barbitúrico de elección en la neuroanestesia prolongada a dosis elevadas, puesto que los pacientes tienen convulsiones epileptiformes tras la administración de dosis muy elevadas de metohexital (68) y la incidencia de convulsiones y postoperatorias cuando se administra metohexital en infusión continua es del 33% (69).

El tiopental es un buen fármaco para la monitorización de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Los componentes de los potenciales evocados persisten incluso después de la administración de dosis que producen un EEG plano. Sin embargo, se observa un cambio dependiente de la dosis de la respuesta de PESS del nervio mediano y de la respuesta auditiva evocada del tronco cerebral asociadas con el uso de tiopental (70,71).

Los barbitúricos iv son seguros para la inducción anestésica en las intervenciones oftalmológicas, incluyendo las que se realizan en caso de heridas abiertas del ojo. La presión intraocular (PIO) disminuye un 40% tras la dosis de inducción de tiopental de metohexital. Si se administra succinilcolina inmediatamente después del tiopental, la PIO vuelve al valor previo a la inducción, sin embargo, si pasan 2 minutos, la PIO excede los valores previos a la inducción (72).

EFECTOS RESPIRATORIOS

Los barbitúricos que se utilizan para la inducción producen depresión respiratoria central, su naturaleza y duración dependen

de la dosis, velocidad de inyección y tipo de premedicación (dosis). Tanto la velocidad como la profundidad de la respiración pueden deprimirse hasta la apnea. A pesar de que la respiración vuelve a la normalidad en pocos minutos, la respuesta a la hipercapnia e hipoxemia se mantienen deprimidas durante más tiempo (73). Incluso la dosis empleada como premedicación 2 mg/kg de pentobarbital, deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxemia (74). Tras la inducción anestésica con barbitúricos no aparece arritmia en la medida en que se evite la hipoxia e hipercapnia. Los barbitúricos también pueden disminuir la respuesta simpática del SNC y no sensibilizan el corazón a las catecolaminas.

Tanto el tiopental como el metohexital provocan un aumento de la frecuencia cardíaca, que desencadena un aumento del consumo de oxígeno en el miocardio. La diferencia arteriovenosa de oxígeno en las coronarias permanece normal mientras la presión aórtica no se modifica significativamente, porque hay una reducción proporcional de la resistencia vascular coronaria y un aumento del flujo sanguíneo miocárdico (82). Sin embargo, si la presión sistémica es suficiente elevada, el flujo coronario disminuye. Por tanto, los barbitúricos deben emplearse con precaución, -si es que se emplean - en situaciones en las que una frecuencia cardíaca elevada o una reducción de la precarga podrían ser perjudiciales para el paciente. Estas situaciones incluyen taponamiento pericárdico, hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica, bloqueo cardíaco, isquemia miocárdica y un aumento del tono simpático en reposo.

Para una dosis determinada, la hipotensión es mayor en los enfer-

mos hipertensos tratados y no tratados que en los pacientes normotenso (83). Probablemente aparece un efecto hipotensor exagerado en presencia de un barorreflejo brusco o de bloqueo adrenéxico B.

EFFECTOS GASTROINTESTINALES, RENALES Y HEPATICOS

Los efectos normales y aquellos con enfermedades hepáticas pre-existente no presentan cambios esenciales en la función hepática y gastrointestinal tras la inducción a la anestesia con barbitúricos (84). La hipoproteinemia de los enfermos con lesiones hepáticas o renales da lugar a una mayor fracción libre de tiopental que en los pacientes normales (85). Por tanto, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, las dosis de inducción de tiopental deberían inyectarse a una velocidad más alta y la dosis de mantenimiento tendrían que disminuirse entre un 50 y un 75% sin embargo, es posible que deban administrarse más a menudo que en pacientes normales. Una determinada dosis puede tener un efecto más prolongado en enfermos con insuficiencia hepática y la recuperación puede ser más rápida en pacientes con insuficiencia renal que en otros (86).

El tiopental puede disminuir la diuresis porque disminuye el flujo sanguíneo renal, provoca constricción arterial y reduce la velocidad de filtración glomerular y la secreción de solutos en orina (91). Existe cierta controversia sobre la existencia de un aumento de la secreción de hormona antidiurética en la hipófisis (87). El tratamiento de la hipotensión y la administración iv de líquidos adecuados evitan que los efectos renales de la inducción con barbitúricos tengan importancia clínica.

EFFECTOS METABOLICOS

A pesar de que tras la inyección de tiopental se observa un aumento ligero y clínicamente insignificante de la glucemia y una alteración del test de tolerancia a la glucosa, las concentraciones plasmáticas de insulina no se modifican. (88) La pérdida de calor es consecuencia de la vasodilatación cutánea y del musculo esquelético inducida por los barbitúricos, que pueden contribuir a la aparición de escalofríos tras la intervención.

EFFECTOS ENDOCRINOS

El tiopental disminuye las concentraciones plasmáticas de cortisol, pero no evita la estimulación de la corteza suprarrenal por el estrés quirúrgico (89). Esto contrasta con el efecto de la dosis de inducción de etomidato, que suprime la respuesta de la corteza suprarrenal al estrés (89). Los dos tiobarbitúricos desencadenan una liberación de histamina relacionada con la dosis, contrariamente a lo que sucede con el metohexital y pentobarbital (95), pero es raro que la liberación de histamina tenga alguna relevancia clínica.

EFFECTOS OBSTETRICOS

El tiopental, ni deprime ni aumenta el tono del útero grávido. El tiopental no es peligroso para el feto cuando se administran la inducción anestésica de una cesárea en dosis de hasta 6 mg/kg pero una dosis de 8 mg/kg produce depresión fetal (91). Los efectos de la circulación y la redistribución placentaria del tiopental en la madre y en el feto protegen el cerebro y la médula fetales de las elevadas concentraciones de barbitúricos y explican por qué la concentración de tiopental en la sangre del cordón umbilical tras el parto es la mitad de la concentración en

sangre materna. Es posible un parto seguro por medio de una cesárea si el feto se extrae antes de haber transcurrido 10 minutos de la inducción anestésica con tiopental o ketamina (92). El estado neonatal es mejor tras la inducción con tiopental que con midazolam (93). Con respecto al parto vaginal algunas pruebas de neurocomportamiento muestran que los recién nacidos se encuentran más deprimidos después de administrar tiopental a la madre que después de haberle administrado ketamina o anestesia epidural (94).

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

La administración de barbitúricos a pacientes que están tomando otros depresores del SNC, como etanol, antihistamínicos, isoniazida, metalfenidato o inhibidores de la monoaminoxidasa, produce mayor depresión central que cuando se administran solos. La administración concomitante de 5.6 mg/kg de aminofilina reduce la profundidad y la duración del efecto sedante producido por el tiopental (95). El uso crónico de barbitúricos produce una inducción de las enzimas microsomales hepáticas, lo que acelera el metabolismo de otros fármacos, metabolizados a través del sistema P-450.

Desde hace tiempo, el tiopental ha probado ser útil que hasta la actualidad permanece en una "tribuna dorada" al compararse con las drogas iv introducidas recientemente. Debido a sus muchas propiedades deseables (inicio suave y rápido de efectos sedantes-hipnóticos, efectos farmacológicos predecibles, emergencia suave y rápida, sin efectos colaterales molestos) es, por excelencia el anestésico intravenoso ideal. Las propiedades fisicoquímicas y

farmacológicas que un anestésico iv ideal debe poseer incluyen:

1. Altamente soluble en agua, no irritante a los tejidos, y estable en solución con una vida de distribución grande.
2. Inducción suave y rápida (tiempo circulación brazo-cerebro) de anestesia sin actividad excitatoria molesta.
3. Sin reacciones hipersensitivas.
4. Ausencia de efectos depresivos sobre el sistema cardiovascular y respiratorio.
5. Produce disminución en el metabolismo en la mayoría del organismo que sobrepase la disminución en la perfusión del órgano.
6. Eliminación rápida (V 1/2 eliminación corta) y/o biotransformación a metabolitos inactivos, no tóxicos para minimizar la acumulación con la administración prolongada.
7. Emergencia suave y rápida sin efectos colaterales.
8. Propiedades analgésicas a niveles sub-anestésicas.

Aunque el agente anestésico iv ideal aún se encuentra en desarrollo, un amplio espectro de drogas iv pueden ser infundidas solas (ketamina) o en combinación (propofol-alfentanil) para producir anestesia general. La anestesia intravenosa total típicamente involucrará el uso de una combinación de sedante-hipnótico, analgésicos opioides, y drogas relajantes neuromusculares.

En estudios previos se ha demostrado que las infusiones de opioides pueden ser útiles unidos al óxido nitroso y relajante muscular, durante la anestesia "balanceada" (96). Otras clases de drogas iv también pueden ser altamente efectivas cuando se administran por infusión iv tanto en cirugía como después de

ella. Las infusiones de sedantes-hipnóticos (metohexital, midazolam, propofol) pueden ser utilizadas como alternativa de los agentes volátiles ó el N 20 (97,98).

Si se quiere que la sedación continúe durante la anestesia local o regional las infusiones de drogas sedantes-hipnóticos también pueden ser alternativas útiles para el óxido nítrico o inyecciones intermitentes de benzodiazepinas (99). El tiopental, metohexital y el etomidato han sido utilizados para este propósito, pero el propofol puede ofrecer ventajas debido a que su recuperación es rápida por su $V_{1/2}$ eliminación corta y su baja incidencia de efectos colaterales post-operatorios (99,101). Con la disponibilidad de benzodiazepinas potentes, rápidas y de acción más corta (midazolam) también podría ser ventajoso administrar estos compuestos sedantes-ansiolíticos por una infusión continua con frecuencia variable (102,103). Además de sus propiedades sedantes e hipnóticas, las benzodiazepinas también poseen propiedades amnésicas profundas. Se ha realizado sedación y analgesia postoperatoria prolongada con infusiones de midazolam y opioides, respectivamente (104,105).

Aunque las infusiones prolongadas de etomidato puede proporcionar una sedación efectiva en la UCI (106,107) su uso no se recomienda en esta situación debido al riesgo de complicaciones sépticas secundarias a la supresión adrenal inducida por el etomidato. Finalmente han aparecido numerosos reportes en la literatura de la anestesia describiendo el uso de la infusión de ketamina sola en combinación con otros agentes anestésicos durante y después de la cirugía (108,109). Técnicas para administración continua de

drogas intravenosas.

La saturación de sedantes y analgésicos iv en la sangre usando dosis en bolos incrementados se han empleado por los anestésicos desde hace muchos años. La infusión continua es una extensión lógica de este método de saturación de la droga, por lo tanto minimiza las fluctuaciones en las concentraciones sanguíneas (y por consiguiente el cerebro) que sigue de una inyección en bolo. Con el fin de alcanzar más rápidamente el nivel sanguíneo terapéutico, es necesario administrar una dosis de "carga". Para mantener la concentración de la droga deseada, es necesario usar una infusión continua de "mantenimiento".

PROPOFOL

El propofol es un anestésico intravenosa introducido en clínica recientemente en los primeros años de la década de 1970, la investigación de los derivados sustituidos del fenol con propiedades hipnóticas, condujo a la síntesis del 2,6 diisopropofol. El primer estudio clínico de Kay y Rolly, publicado en 1977, confirmaba el potencial del propofol como fármaco inductor de la anestesia (111), es insoluble en agua y, por tanto, inicialmente fue preparado con Cremophor E1 (BASF Aktiengesellschaft). Debido a las reacciones anafiláticas asociadas al Cremophor EL en esta primera formulación de propofol (112) se reformuló el fármaco en una emulsión, se ha empleado en la inducción y mantenimiento de la anestesia, así como en la sedación durante períodos largos (en pacientes en las unidades de vigilancia intensiva) (110).

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

El propofol es un fármaco del grupo de los alquilfenoles con propiedades hipnóticas en animales (113). Los alquilfenoles son

aceites a temperatura ambiente y, por tanto, son insolubles en solución acuosa, pero muy liposolubles. La formulación actual consiste en propofol 1%, aceite de soya 10%, glicerol 2,25%, y fosfátido de huevo purificado 1,2%. Tiene un pH de 7 y presente un aspecto de sustancia lechosa ligeramente viscosa. En Estados Unidos, inicialmente se ha comercializado en ampollas de cristal transparente de 20 ml, es estable a temperatura ambiente y no es sensible a la luz. Si se requiere una solución diluida, es compatible con agua y dextrosa al 5%.

METABOLISMO

El propofol se metaboliza rápidamente en el hígado por medio de conjugación a glucorónido y sulfato (114). Esto produce compuestos hidrosolubles que se excretan a través del riñón (114). Menos de un 1% se excreta de forma inalterada en la orina y sólo un 2% se excreta en las heces (114). Se cree que los metabolitos del propofol son inactivos. Puesto que el aclaramiento de propofol excede el flujo sanguíneo hepático, se ha sugerido un metabolismo extrahepático o una eliminación extrarrenal (por ejemplo pulmonar).

FARMACOCINETICA

La farmacocinética del propofol la han elevado numerosas investigaciones a partir de una gran variedad de dosis y de perfusiones continuas (119,120) y se ha descrito en modelos bicompartamentales y tricompartmentales. Tras una sola inyección en bolo, las concentraciones de propofol en sangre disminuyen muy rápidamente, debido a la distribución y la eliminación. La semi-vida de distribución inicial es de 2 a 8 minutos (114,116). En

estudios que utilizan modelos bicompartamentales, la semivida de eliminación oscila entre 1 y 3 horas (114,115,119,120). Los estudios que describen un modelo tricompartmental tienen una fase de redistribución con una semivida de 30 a 60 minutos y una semivida de eliminación de 4 a 7 horas (116,118,120). Esta semivida de eliminación más prolongada es indicativa de un comportamiento profundo con perfusión limitada que provoca un retorno lento del propofol al compartimiento central. Este hecho puede ser importante tras perfusiones prolongadas, cuando puede haber acumulación, evitando la recuperación rápida al finalizar la perfusión. Se ha calculado que el volumen de distribución del compartimiento central es de 20 a 40 L; el volumen de distribución al alcanzar el equilibrio estacionario es de 150 a 700 L (114,120). El aclaramiento es extremadamente elevado, de 1.5 a 2.2 L/min (114,120). Esta cantidad excede al flujo sanguíneo hepático.

La farmacocinética del propofol puede estar alterada por factores muy diversos, por ejemplo: sexo, peso, enfermedad previa, edad y tratamiento concomitante (116,117,120,122). Las mujeres tienen un volumen de distribución superior y una velocidad de aclaramiento mayor, pero la semivida de eliminación es similar en varones y mujeres (116,120).

Los ancianos tienen una velocidad de aclaramiento menor, pero el volumen del compartimiento central es inferior (117,120). La hepatopatía parece provocar un mayor volumen en equilibrio estacionario y en el compartimiento central (121). El aclaramiento no se modifica, pero la semivida de eliminación se prolonga ligeramente. La administración de fentanilo puede reducir el aclarami-

ento del mismo. Los datos preliminares indican que la cinética del propofol no se altera en presencia de una nefropatía (122).

FARMACOLOGIA

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Fundamentalmente, es un hipnótico. Al contrario que los barbitúricos, no es anti-analgésico, pero no se ha demostrado que tenga propiedades analgésicas (123). El inicio de la hipnosis tras la administración de una dosis de 2.5 mg/kg, es rápido (circulación del brazo al cerebro) (124,125). El propofol presenta una histéresis de su efecto hipnótico (126), por lo que dosis bajas (de 1 a 1.5 mg/kg) pueden inducir anestesia, pero el tiempo de inicio de la anestesia es más largo (124,125). La duración de la hipnosis también depende de la dosis, pero dura de 5 a 10 minutos con una dosis de 2 a 2.5 mg/kg (124,128). A dosis subanestésicas, el propofol produce sedación y amnesia (129,130) y no altera tanto como el tiopental el estado de ánimo tras intervenciones quirúrgicas breves (131). También tiende a proporcionar un estado general de bienestar (131) y se ha descrito alucinaciones (132) y opistótonos (133) después de su administración.

El efecto del propofol sobre el EEG se ha estudiado tras la administración de 2.5 mg/kg seguida de perfusión continua. Hay un aumento inicial del ritmo alfa que se sigue de un desplazamiento hacia frecuencias delta y theta (134) por medio del análisis del EEG se ha observado que la amplitud aumenta tras la inducción, pero no se altera cuando se alcanza una concentración plasmática de propofol entre 3 y 8 mg/mL (126). Cuando las concentraciones

de propofol son superiores a 8 mg/mL, la amplitud se reduce de manera marcada en diversos períodos de supresión (126).

Existe una correlación entre el logaritmo de la concentración sanguínea de propofol y el porcentaje de actividad delta, así como una correlación inversa con el porcentaje de actividad beta (126). El efecto del propofol sobre la actividad epiléptica del EEG es convertido -- Los estudios iniciales en ratones indican que el propofol ni induce ni proporciona actividad anticonvulsionante (135). Sólo en una comunicación se utilizó el propofol para tratar convulsiones epilépticas, también produce un acortamiento de la actividad convulsiva motora y EEG tras la terapia electroconvulsiva en comparación con el metohexital (137). Es interesante señalar que se le ha asociado a convulsiones del tipo gran mal y se ha empleado para la tipificación de los focos epilépticos corticales (138). El propofol produce una disminución de la amplitud de los componentes iniciales de los potenciales evocados somatosensoriales (140). Hay un aumento pequeño y no significativo de la latencia de los componentes P 40 y N 50 (140). Como otros anestésicos intravenosos, no altera los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (141). Sin embargo, se observa una prolongación de la latencia y una disminución de la amplitud de los potenciales auditivos corticales de latencia mediana, dependiente de la dosis. El propofol reduce la PIC en pacientes con PIC normal o elevada (141,146). En pacientes con la PIC normal, la disminución de la presión ($\pm 30\%$) se asocia a una ligera reducción de la presión de perfusión cerebral ($\pm 10\%$). La adición de pequeños dosis de fentanilo y dosis suplementarias de propofol

impide las elevaciones de la PIC secundaria a la intubación endotraqueal (145). La reactividad cerebral normal al CO_2 también se mantiene durante la perfusión de propofol (142). En pacientes con elevación previa de la PIC su reducción (del 30 al 50%) se asocia a una reducción significativa de la presión de perfusión cerebral (143,147) y, por tanto, es posible que no sea beneficioso. El propofol reduce la CMRO_2 en un 36% (142). Si se ha administrado enflurano al 0.5% el propofol todavía reduce la CMRO_2 en un 18% pero el metabolismo del lactato y de la glucosa no se modifican. El propofol reduce de manera aguda la presión intraocular (entre un 30 y 40%) (148,149). En comparación al tiopental el propofol produce una mayor reducción de la presión intraocular y después de una segunda dosis baja, es más eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular secundario a la succinilcolina y a la intubación endotraqueal (149). La concentración sanguínea total de propofol necesaria para evitar cualquier movimiento tras la incisión cutánea en un 50% de los pacientes (en combinación con benzodiazepinas como premedicación lorazepam de 1 a 2 mg) (N_{20} al 66%) es de 2.5 mg/mL (150). Estas concentración se reduce a 1.7 mg/mL cuando se emplea morfina (0.15 mg/kg) como premedicación (151). La concentración de propofol requerida cuando se combina con óxido nítrico al 66% es de 1.5 a 4.5 mg/mL en la cirugía menor (119,120) y de 2.5 a 6 mg/mL en la cirugía mayor. El paciente empieza a despertarse por debajo de la concentración de 1.6 mg/mL (119,120,128) y se orienta por debajo de 1.2 mg/mL (119,121). La edad y la administración concomitante de opiáceos modifican la

concentración de propofol requerida para proporcionar el grado adecuado de anestesia (120).

EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO

El propofol afecta al sistema respiratorio de modo cualitativamente similar a los barbitúricos (152,154). La apnea aparece después de administrar la dosis de inducción. La incidencia y duración de la apnea depende de la dosis, velocidad de inyección y premedicación concomitante. La incidencia de apnea tras la dosis de inducción de propofol es de 25 a 30% (152,157). Sin embargo, la apnea debida al propofol puede ser prolongada (más de 30 seg). La incidencia de apnea prolongada (mas de 30 seg.) aumenta más si se añaden opiáceos como premedicación o justo antes de la inducción (152,153,156). La incidencia de apnea prolongada con propofol es superior a la observada con otros inductores anestésicos utilizados comúnmente (152,156). El inicio de la apnea suele estar precedido de una marcada reducción en el volumen corriente y en la taquipnea (154). Tras una dosis de inducción de 2.5 mg/kg de propofol, hay una reducción significativa de la frecuencia respiratoria durante 2 minutos (152) y del volumen por minuto durante 4 minutos, ello indica que el propofol produce un efecto más prolongado sobre el volumen corriente que sobre la frecuencia respiratoria. Por medio de la pletismografía de inductancia se observan cambios similares en la frecuencia respiratoria y en el volumen minuto respiratorio, así como una reducción en la capacidad residual forzada (\pm 200 mL) (153).

Una perfusión de mantenimiento de propofol (100 mg/kg min) produce una disminución del volumen corriente (\pm 40%) y un aumento

de la frecuencia respiratoria ($\pm 20\%$), el cambio de la ventilación minuto es impredecible (154). Al duplicar la velocidad de perfusión de 100 mg/kg min a 200 mg/kg min, se produce una disminución adicional moderada del volumen corriente (de 455 a 380 mL), pero la frecuencia respiratoria no se modifica (152). La respuesta ventilatoria al CO_2 también se encuentra disminuida durante la perfusión de propofol (154). Al administrar 100 mg/kg min hay una reducción del 158% en la pendiente de la curva de respuesta al CO_2 (154). Este hallazgo llama la atención al compararlo con el halotano, puesto que al doblar su CAM se reduce a la mitad la respuesta al CO_2 (157). La administración de 1.5 a 2.5 mg/kg de propofol produce una elevación aguda de la PaCO_2 (del 13 al 22%) y una reducción del pH (159,161). Estos cambios son similares a los que se observan tras la administración de una dosis de inducción de tiopental (160,161). Durante la perfusión de mantenimiento de propofol (54 mg/kg min), la PaCO_2 (162). En pacientes en los que se mantiene la anestesia con la perfusión a una velocidad variable de propofol o metohexital, la PaCO_2 aumenta de modo similar y permanece en unos niveles clínicamente aceptables (163).

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Se ha evaluado los efectos cardiovasculares del propofol tras su uso en la inducción y en el mantenimiento de la anestesia (159,162,164,169). El efecto más relevante de este fármaco es la disminución de la presión arterial durante la inducción de la anestesia. Independientemente de que exista una alteración cardiovascular, una dosis de 2 a 2.5 mg/kg produce una reducción

del 25 al 40% de la presión arterial sistólica (160,162,167,169). Se observan cambios similares en la presión diastólica y media. La reducción de la presión arterial se asocia a una disminución del cociente volumen sistólico/índice cardíaco (\pm 15%) (160,162,167,169) del índice del volumen sistólico (\pm 20%) (161,168,169) y de la resistencia vascular periférica (del 15 al 25%) (160,162,167,168). El índice sistólico ventricular izquierdo/trabajo también disminuye en \pm 30% (168). En los pacientes con valvulopatías, también disminuye resultante de la presión de la arteria pulmonar y la capilar pulmonar, lo que implica que la disminución resultante se debe a una disminución en la precarga y la poscarga (161). La disminución de la presión arterial sistémica tras la dosis de inducción de propofol parece ser debida tanto a la vasodilatación como a a depresión miocárdica. La frecuencia cardíaca no se modifica de manera significativa tras la dosis de inducción de propofol. Se ha sugerido que el propofol, más que inhibir el barorreflejo, lo reprograma (170). Durante el mantenimiento de la anestesia con una perfusión de propofol, la presión arterial sistólica permanece entre un 20% y un 30% más baja que el valor previo a la inducción (162, 168). En los pacientes a los que se permite respirar aire ambiental durante la perfusión de mantenimiento de 100 mg/kg min hay una disminución significativa de las resistencias vasculares sistémicas (30%), pero el índice cardíaco y el sistólico no se modifican (168), por el contrario, en los pacientes que han recibido premedicación con opiáceos y óxido nitroso junto a la perfusión de propofol (54 y 108 mg/kg min) para mantener la anestesia durante la intervención quirúrgica, las resistencias

vasculares sistémicas no disminuyen significativamente con respecto a los valores basales, pero sí que se alteran el gasto cardíaco y el volumen sistólico (162). Estas diferencias en el efecto del propofol sobre las resistencias vasculares sistémicas pueden ser debidas a la presencia de óxido nitroso o al estímulo quirúrgico. El aumento de la velocidad de perfusión del propofol de 54 a 108 mg/kg min (concentración plasmática de 2.1 a 4.2 mg/mL) sólo produce una reducción ligeramente mayor de la presión arterial ($\pm 10\%$) (162). Se ha descrito que la frecuencia cardíaca aumenta (161,166), disminuye (159,165) o no se modifica durante el mantenimiento de la anestesia con propofol. Una perfusión de propofol produce una reducción significativa del flujo sanguíneo miocárdico y de su consumo de oxígeno (166). Esto tendería a preservar el índice aporte/demanda global de oxígeno al miocardio. La adición de fentanilo (3 mg/kg) al propofol (2.4 mg/kg) produce una reducción significativamente mayor de la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco (169). Generalmente, la intubación endotraqueal retorna la presión arterial al valor basal, sobre todo debido al aumento de la resistencia vascular sistémica (165,169).

OTROS EFECTOS

Las primeras descripciones indicaban que el propofol en Cremophor EL potenciaba la acción de los relajantes neuromusculares no despolarizantes (171,172). Sin embargo, estudios posteriores que empleaban propofol en su nueva formulación no consiguieron demostrar un efecto potenciador del propofol (comparado con el tiopental) sobre el bloqueo neuromuscular producido tanto por

relajantes despolarizantes como no despolarizantes (172, 174). El propofol no produce efecto sobre el electromiograma evocado ni sobre la altura de la contracción (Witch) (174). Sin embargo, se ha descrito que con propofol sólo se obtienen buenas condiciones de intubación (175).

Algunos datos preliminares indican que el propofol no desencadena hiperpirexia maligna (176,177). Tras una dosis única de propofol o en una perfusión prolongada, éste fármaco no afecta la síntesis de corticoides ni altera la respuesta normal a la estimulación con ACTH. Asimismo formulado como emulsión, el propofol no altera la función hepática, hematológica o fibrinolítica (179,181,182). La formulación inicial de propofol con Cremaphor se asociaba a reacciones anafilactoides (112). La nueva presentación no libera histamina (183).

INDICACIONES

Inducción y mantenimiento de la anestesia. El propofol es un fármaco adecuado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia, la dosis de inducción oscila entre 1.5 y 2.5 (124,184,185). La dosis eficaz en el 95% de enfermos (DE_{95}) sin premedicación es de 2.25 a 2.5 mg/kg (184,186). La presentación actual del propofol parece ser ligeramente menos potente que la original (solución de Cremaphor EL). La premedicación con un opiáceo reduce la dosis de inducción de 1.5 a 2.9 mg/kg (187). La edad avanzada también reduce la dosis de propofol necesaria para inducir la anestesia (187,189). Una dosis entre 1 mg/kg (con premedicación) y 1.75 mg/kg (sin premedicación) es la recomendada para inducir la anestesia en pacientes mayores de 60 años (189).

La inducción de la anestesia tras administrar propofol requiere el tiempo de circulación brazo/cerebro y es similar a la obtenida con los barbitúricos (164,185). La administración rápida (5 seg) de una dosis de 2 mg/kg de propofol consigue una mejor inducción anestésica que su administración durante 60 segundos (125). El propofol presenta histéresis de su efecto hipnótico (126), por tanto, para conseguir un inicio rápido de la anestesia se administra una sobredosis relativa. La duración de la anestesia tras una dosis de inducción única de 1 mg/kg es de 2.8 minutos (185). La duración aumenta de modo lineal a incrementar la dosis, hasta alcanzar 8.4 minutos con una dosis de 3 mg/kg (185). Se ha evaluado el propofol como un fármaco inductor en niños de 3 a 14 años. Su acción en los niños es similar a la que se observa en los adultos (190,191).

En comparación con el tiopental y el metohexital, cuando se utiliza propofol para la inducción anestésica en intervenciones cortas, la recuperación es significativa más rápida y la función psicomotora se normaliza antes, sea cual fuere el fármaco utilizado en el mantenimiento de la anestesia (192,194). La incidencia de náuseas y vómitos cuando se utiliza propofol como inductor también es marcadamente inferior que tras la inducción intravenosa con otros fármacos (186,193). Incluso se ha sugerido que el propofol tiene propiedades antieméticas (195). Debido a la mayor facilidad de control de la profundidad anestésica y a la recuperación más rápida, el propofol es superior a los barbitúricos en el mantenimiento de la anestesia (163,196,197) y no se diferencia de los anestésicos inhalatorios (127,192,198).

Para el mantenimiento de la anestesia, el propofol puede administrarse en bolos intermitentes o en perfusión continua (199). Tras una dosis de inducción satisfactoria, se requiere un bolo de 10 a 40 mg al cabo de pocos minutos para mantener la anestesia. Puesto que se requiere la administración frecuente de estas dosis, es más cómodo administrar el propofol como perfusión continua. Se han empleado diversas pautas de perfusión para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas (197,299). Tras la dosis de inducción, suele requerirse la perfusión de 100 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ de propofol (120,127,150,151,165,192,196,197). Entonces, la velocidad de perfusión se titula según las necesidades individuales y el estímulo quirúrgico, morfina, fentinilo y alfentanilo combinados con propofol reducen la velocidad de perfusión necesaria y la dosis (150,151,201). La edad avanzada también se asocia a una disminución de las dosis de propofol requerida (202). Se han establecido las concentraciones plasmáticas de propofol requeridas en cirugía (de 2.5 a 6 mg/mL) (119,120,126,150,151,198). El conocimiento de estas concentraciones del propofol han permitido el empleo de un sistema de perfusión basado en la farmacocinética que libera propofol como una perfusión continua para mantener la anestesia (127,200,203,204). Incluso en intervenciones superficiales y cortas (menos de una hora), son evidentes las ventajas de una recuperación más rápida y una incidencia menor de náuseas y vómitos (192). Sin embargo, si se utiliza propofol en intervenciones mayores o más largas, tanto la recuperación como la incidencia de náuseas y vómitos son similares a las que siguen a la anestesia con tiopental o isoflurano (127,192).

SEDACION

La descripción del empleo de propofol como sedante son entusiastas, pero limitadas, el propofol se ha evaluado en la sedación durante las intervenciones quirúrgicas (129,130,205, 206) y en pacientes ventilados en las unidades de vigilancia intensiva (180,207,208) el propofol, en perfusión continua, proporciona un nivel de sedación fácilmente titulable y una rápida recuperación después de finalizar la perfusión (130,205, 207,209). La cuestión principal respecto a la perfusión prolongada de propofol como sedante es su acumulación en los compartimientos profundos, y por tanto, la recuperación tras finalizar una perfusión prolongada no es tan rápida. Sin embargo, en un estudio con pacientes de Unidades de Vigilancia Intensiva sedados con propofol durante 4 días, la recuperación como la disminución de la concentración plasmática fueron similares cuando la perfusión se detuvo a las 24 o a las 96 horas. Además, la concentración plasmática requerida en la sedación y para despertar fueron similares a las 24 y a las 96 horas, lo que implica que no existe un fenómeno de tolerancia al propofol (209). Las velocidades de perfusión requeridas para la sedación como suplemento a la anestesia regional en pacientes sanos son aproximadamente la mitad que la velocidad requerida en la anestesia general (es decir de 50 a 60 mg/kg min) (129,180,207). Así es importante la perfusión según el efecto deseado. Durante el período de perfusión con propofol, los pacientes permanecen amnésicos (205,207). En comparación con la sedación mantenida con midazolam, la sedación con propofol proporciona un control igual

o mejor y una recuperación más rápida (180,205,207). En pacientes ventilados la recuperación más rápida se traduce en una extubación también más rápida al finalizar la sedación (207).

EFFECTOS INDESEABLES Y CONTRAINDICACIONES

La inducción de la anestesia con propofol se asocia a varios efectos indeseables. Entre otros, se puede producir dolor en el lugar de inyección, mioclonías, apnea, reducción de la presión arterial y, muy raramente, tromboflebitis de la vena en la que se inyecta el fármaco. El dolor en el punto de inyección suele ser menos intenso que con etomidato, e igual al que produce el metohexital, pero mayor que el desencadenado por tiopental (178, 191). El dolor en el lugar de inyección puede reducirse utilizando una vena grande, evitando las venas del dorso de la mano y añadiendo lidocaína a la solución de propofol (188). Las mioclonías son más frecuentes con el propofol que con el tiopental, pero menos que con el etomidato y el metohexital (191). La apnea tras la inducción anestésica con propofol es habitual. La incidencia de este efecto indeseable puede ser similar a la obtenida tras la administración de tiopental o metohexital, sin embargo, el propofol produce una mayor incidencia de apnea de más de 30 segundos (150,156). La adición de un opiáceo aumenta la incidencia de apnea, especialmente de la prolongada (150,155). La disminución de la presión arterial sistémica asociada a la inducción de la anestesia con propofol es su efecto indeseable más relevante durante la inducción. La adición de un opiáceo justo antes de la inducción anestésica parece aumentar la hipotensión (169). Quizá la administración lenta de dosis bajas en pacientes adecuadamente prehidratados

puede atenuar la hipotensión. Por el contrario, cuando se realiza una laringoscopia e intubación endotraqueal, el aumento de la presión arterial media, frecuencia cardíaca y resistencia vascular periférica son inferiores con el propofol que con el tiopental (165,169).

SITUACIONES CLINICAS EN QUE LA ADMINISTRACION CONTINUA ES UTIL

En años recientes, los estudios han indicado que tanto las drogas sedantes hipnóticas y analgésicos opioides pueden ser exitosamente administradas por técnicas de infusión continua durante la anestesia general.

USOS DE LAS TECNICAS DE INFUSION CONTINUA PARA ADMINISTRACION DE DROGRAS SEDANTES, HIPNOTICADS Y ANALGESICAS

1. Coadyuvantes (agentes complementarios durante la cirugía)

A.- Infusiones sedantes-hipnóticos

1. Anestesia local y regional
2. Procedimientos cortos en pacientes ambulatorios
3. Cirugía neurológica

B.- Infusiones de analgésicos opioides

1. Cirugía cardíaca
2. Cirugía en fusión de escoliosis
3. Cirugía general (intra-abdominal)

C.- Infusiones de Ketamina

1. Anestesia de un pulmón
2. taponade cardíaco
3. Suplemento en anestesia local o regional

En comparación con la administración de bolos intermitentes, la perfusión continua de fármacos anestésicos iv proporciona un

mayor control de la profundidad de la anestesia, que asegura un mejor control hemodinámico; con menos incidencias en la estabilidad hemodinámica, menos dosis totales de fármacos, y una recuperación mucho más rápida del paciente al estado de vigilia. Esto, conjuntamente con la introducción de diversos agentes anestésicos iv nuevos, ha proporcionado un impulso imparable para utilizar la anestesia iv mediante la perfusión continua en la práctica clínica. Los sistemas para su administración están experimentando igualmente una rápida evolución. Es posible que la introducción de bombas diseñadas de forma específica para la administración continua de fármacos anestésicos iv fomente igualmente su desarrollo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Protocolo pretende mostrar las características de dos fármacos al ser utilizados en cirugía oftalmológica, en el procedimiento quirúrgico como anestesia total endovenosa para comparar los efectos, de las dosis adecuadas (carga-infusión), valorar los efectos secundarios a su administración (náusea, vómito, depresión respiratoria, etc), así como calificar la recuperación (emersión) del evento anestésico con dichos fármacos de acuerdo a la dosis administrada basada en su concentración plasmática.

En la cirugía oftalmológica, las técnicas intraoculares y extraoculares requieren que el anestesiólogo ofrezca un plano anestésico adecuado, monitorización de acuerdo a cada paciente, sangrado mínimo, campo quirúrgico fijo e inmóvil, control de la presión intraocular (PIO), además de la prevención y tratamiento del reflejo oculocardíaco (ROC), emersión suave en el postoperatorio inmediato y efectos secundarios mínimos.

Con el advenimiento de las técnicas anesésicas actuales en lo referente a los fármacos intravenosos se ha demostrado que cumplen con todos estos requisitos para cirugía oftalmológica, con base en el adecuado conocimiento del medicamento.

Siendo la cirugía oftalmológica una de las especialidades quirúrgicas que maneja paciente ambulatorio, estas técnicas anestésicas endovenosas son una opción importante en estos procedimientos, porque el paciente se recupera en períodos de tiempo más breves.

Es obligación del anestesiólogo ofrecer al paciente mayor seguridad en el manejo transoperatorio y posoperatorio.

JUSTIFICACION

Durante decenios el anesthesiologo se ha preocupado por la utilizacion de nuevas opciones en las tecnicas anestésicas para sus procedimiento en lo referente a cirugía intraocular y extrocular. Es de interés realizar un protocolo en el Servicio de Oftalmología con la utilización de técnicas anestésicas intravenosas que cumplan con todos los requisitos para este tipo de cirugía al igual que las técnicas anestésicas inhaladas y balanceadas, pero las cuales tienen los siguientes inconvenientes: a) toxicidad por halogenados; b) polución de gas anestésico en las salas de cirugía y recuperación que contaminan al personal de quirófano por inhalación constante (dosis subanestésicas); c) "tremor" efecto secundario del halogenado.

Este estudio está encaminado a establecer con protocolo, que el uso de técnicas anestésicas con medicamentos intravenosos son una opción para todo tipo de cirugía con base en el adecuado conocimiento farmacológico del medicamento y con la utilización de sistemas de infusión de costo y calidad variable, facilitando que dichas técnicas se utilicen en la cirugía oftalmológica del medicamento y con la utilización de sistemas de infusión de costo y calidad variable, facilitando que dichas técnicas se utilicen en la cirugía oftalmológica, y demostrar así su beneficio en el paciente recuperado, en el enfermo que es operado de ambos ojos, así como en aquellos con trastornos hepáticos dado su costo accesible de acuerdo al medio hospitalario, o en pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos en períodos breves de tiempo (recuperación y/o urgencias cirugía del 2° ojo, etc).

HIPOTESIS

El Tiopental es un hipnótico de acción ultracorta con un metabolismo rápido que puede utilizarse en infusión continua para mantenimiento anestésico asociado a otros agentes anestésicos suplementarios brindando un transoperatorio y postoperatorio adecuado.

El Propofol es un hipnótico de acción ultracorta con un metabolismo rápido que puede utilizarse en infusión continua para mantenimiento anestésico asociado a otros agentes anestésicos suplementarios brindando un transoperatorio y postoperatorio adecuado.

El uso de ambos agentes es adecuado para infusión continua por sus características farmacológicas.

OBJETIVOS

- 1.- Comparar la utilización de tiopental versus propofol como componente, en la anestesia intravenosa.
- 2.- Valorar las modificaciones en el plano anestésico con ambas técnicas (frecuencia cardíaca/tensión arterial/saturación de oxígeno).
- 3.- Cuantificar la concentración plasmática efectiva de cada medicamento
- 4.- Relacionar el tiempo quirúrgico con tiempo anestésico.
- 5.- Calificar la recuperación anestésica. (Aldrette, estado de conciencia, grado de sedación).

Todos los parámetros los revisaremos en relación al tiempo.

II. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el pabellón 102 de Oftalmología del Hospital General de México en los pacientes que van fueron sometidos a cirugía oftalmológica, entre los 20 y 80 años de edad, sometidos a cirugía oftalmológica, ASA I y II.

La muestra fue de 137 pacientes divididos en dos grupos para cada medicamento: 70 para propofol y 67 para tiopental.

VARIABLES:

Tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, concentración plasmática de cada medicamento (microgramos por mililitro), tiempo quirúrgico y anestésico (horas, minutos, segundos), recuperación anestésica: Aldrette, estado de conciencia (tiempo, lugar, espacio), cirugía intraocular o extraocular.

PROCEDIMIENTO

Previa autorización del Comité de Etica del Hospital General de México y contando con el consentimiento informado del paciente se procede a realizar en el pabellón 102 de Oftalmología del Hospital General de México, previa valoración preanestésica el día anterior a la cirugía, seleccionados al azar para manejarse en dos grupos (Grupo A) Propofol, (Grupo B) Tiopental.

Se medicarán con diacepam a razón de 100-150 mg/Kg, vía oral una hora antes de la cirugía, se monitorizó frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA) con baumanómetro manual, saturación de oxígeno con monitor DATEX modelo Satlite Plus. Se realizó inducción con dosis de propofol y/o tiopental según sea el caso (propofol 1.8 mg/Kg) (tiopental 5 mg/Kg), intubación orotraqueal con relajante no despolarizante a dosis habitual y narcosis basal

con fentanyl a 3.6 mg/Kg en base a requerimientos transanestésicos, se mantuvo con tasas de infusión el caso, se extubó y valoró la recuperación posoperatoria en base a Aldrette, estado de conciencia, escala de sedación.

Los datos de cada paciente se recolectarán en una hoja adicional diseñada especialmente para este estudio (anexo 1).

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

SECRETARIA DE SALUD.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DIRECCION DE INVESTIGACION

FECHA _____

P R E S E N T E.

YO _____ He sido informado a participar en forma voluntaria en el protocolo de Investigación "ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA TIOPENTAL VERSUS PROPOFOL". Habiéndoseme notificado que con los medicamentos utilizados en el protocolo puedo o no tener efectos secundarios posteriores a su aplicación (NAUSEA, VOMITO, SEDACION, ANSIEDAD).

Por medio de la presente se me hace saber que puedo retirarme de el protocolo en cuanto lo decida.

Sabiendo lo anterior autorizo a los Médicos Anestesiólogos del servicio de _____ en el área de quirófanos y recuperación para dicho protocolo.

V O L U N T A R I O

I N V E S T I G A D O R

T E S T I G O

T E S T I G O

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

SEXO:

EDAD:

PESO:

TALLA:

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO:

TIPO DE CIRUGIA:

TIEMPO QUIRURGICO:

TIEMPO ANESTESICO:

GRUPO "A"

DOSIS TOTAL:

CONCENTRACION PLASMATICA:

GRUPO "B"

DOSIS TOTAL:

CONCENTRACION PLASMATICA:

ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR:

TIEMPO	FC POR MIN.	FR. POR MIN	TA
0 min.	_____	_____	_____
5 min.	_____	_____	_____
10 min.	_____	_____	_____
15 min.	_____	_____	_____
30 min.	_____	_____	_____
60 min.	_____	_____	_____
90 min.	_____	_____	_____
120 min.	_____	_____	_____

TIEMPO	ALDRETE	ABRE OJOS	RESPUESTA VERBAL
0 min.	_____	_____	_____
5 min.	_____	_____	_____
10 min.	_____	_____	_____
15 min.	_____	_____	_____
30 min.	_____	_____	_____
60 min.	_____	_____	_____
90 min.	_____	_____	_____
120 min.	_____	_____	_____

EFFECTOS ADVERSOS:

- A) ANSIEDAD: SI NO
 B) NAUSEA SI NO
 C) VOMITO SI NO
 D) AKATISIS SI NO

E) TENSION ARTERIAL: Preoperatoria Transoperatoria Posoperatoria

F) GRADO DE SEDACION:

- GRADO I Ninguna Somnolecia
 GRADO II Somnolencia ligera, despierto y habla normal
 GRADO III Somnolencia moderada, despierto y habla con dificultad
 GRADO IV Somnolencia fuerte; dormido tratando de preguntar
 GRADO V Somnolencia severa; dormido no coopera

III. RESULTADOS

Fueron estudiados 137 pacientes que fueron sometidos a cirugía oftalmológica calificándose con ASA I y II. Todos ellos programados para cirugía electiva. Se formaron dos grupos al azar de 70 pacientes para el grupo A y 70 para el B.

Al grupo A se le administró propofol en infusión para anestesia total endovenosa, y al B tiopental en infusión.

La distribución por sexo en el grupo A 35 (50%) femenino y 35 (50%) masculino, edad entre los 20-80 años, con una media de 50 años; el grupo B 35 femenino (52%) y 32 masculinos (48%) con edad entre los 20 y 80 años y una media de 50 años (gráfica 1).

El tipo de cirugía oftalmológica en el grupo A fue 29 (42%) intraocular, 40 (58%) extraocular; para el B 35 (52%) intraocular y 32 (48%) extraocular (gráfica 2).

El tiempo quirúrgico para el grupo A fue de 101 min \pm 31 y el anestésico de 110 \pm 34 min. Para el grupo B el quirúrgico fue de 105 \pm 27 min y el anestésico 115 \pm 28 min sin ninguna significancia estadística (gráfica 3).

El tiempo de recuperación posterior a la cirugía fue evaluado según ALDRETE. El grupo A presentó menor tiempo de recuperación al minuto 0 = 8 y a los 10 min 9. El grupo B en el minuto 0 = 7 y a los 10 min 8 ($p < 0.05$) (gráfica 4).

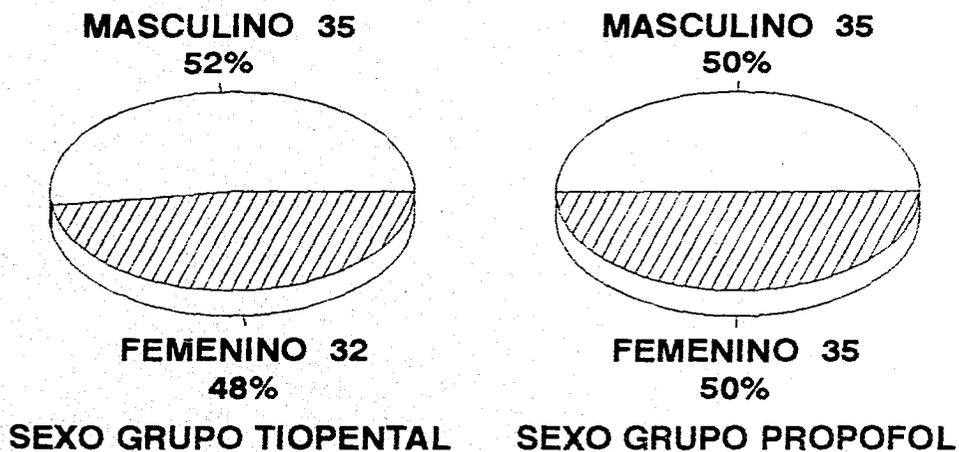
Para los efectos del transanestésico y valorar el consumo del grupo A y B al igual que las dosis medias utilizadas en estos pacientes obtuvimos un promedio global de las concentraciones plasmáticas utilizadas durante todo el acto quirúrgico. Para el

grupo A la concentración plasmática global fue de $4.6 \text{ mcgr} \pm 1.54$ de propofol y para el B $49.4 \pm 13.8 \text{ mcgrs}$ de tiopental (figura 5).

En la figura 6 podemos observar las variaciones de la frecuencia cardíaca: Grupo A a los 10 min 76 ± 6 por minuto, a los 30 75 ± 6 , 60 min 74 ± 5 . Grupo B a los 10 min 79 ± 7 por minuto, a los 30 78 ± 6 , 60 min 79 ± 6 . Se aprecia una disminución de la frecuencia cardíaca en el Grupo A con respecto al B ($p < 0.05$).

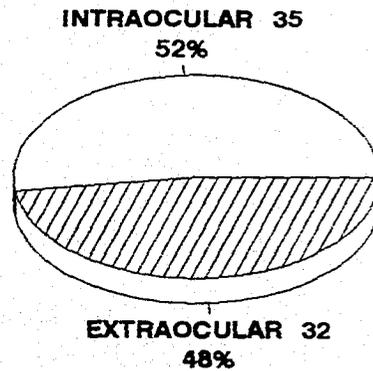
Los cambios en la tensión arterial sistólica grupo A: 10 min = 111 ± 14 , 30 min = 104 ± 10 , 60 min 104 ± 10 . Grupo B: 10 min = 112 ± 12 , 30 min = 110 ± 11 , 60 min 107 ± 10 . Se encontró una ligera disminución de la tensión arterial sistólica en grupo A con respecto al B ($p < 0.05$). La tensión arterial diastólica no tuvo variaciones significativas en ninguno de los grupos.

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL

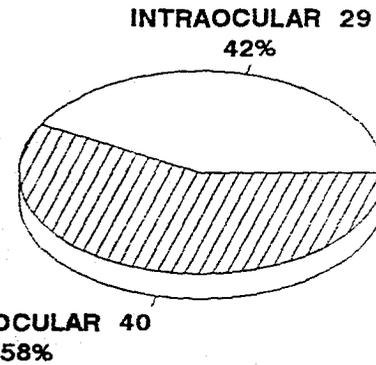


GRAFICA 1

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL



TIPO DE CIRUGIA
GRUPO TIOPENTAL



TIPO DE CIRUGIA
GRUPO PROPOFOL

GRAFICA 2

**ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA
OFTALMOLOGICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL**

VARIABLES	PROPOFOL	TIOPENTAL	P
EDAD	31 ± 15	28 ± 9	NO SIG
TIEMPO QUIRURGICO	101 ± 31	105 ± 27	NO SIG
TIEMPO ANESTESICO	110 ± 34	115 ± 28	NO SIG

FIGURA 3

**ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA
OFTALMOLOGICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL**

VARIABLES	PROPOFOL	TIOPENTAL	P
ALDRETE 0	8	7	< 0.05
ALDRETE 10	9	8	< 0.05

FIGURA 4

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL

VARIABLES	PROPOFOL	TIOPENTAL
CONCENTRACION PLASMATICA	4.6 ± 1.54 MCGRS	49.4 ± 13.8 MCGRS

FIGURA 5

**ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN CIRUGIA
OFTALMOLOGICA: TIOPENTAL vs PROPOFOL**

VARIABLES	PROPOFOL	TIOPENTAL	P
PRESION SISTOLICA			
BASAL	120 ± 14	118 ± 13	NO SIG
10 MIN	111 ± 14	112 ± 12	NO SIG
30 MIN	104 ± 10	110 ± 11	< 0.05
60 MIN	101 ± 9	107 ± 10	< 0.05
90 MIN	106 ± 8	109 ± 10	< 0.05
PRESION DIASTOLICA			
BASAL	78 ± 9	77 ± 9	NO SIG
10 MIN	73 ± 9	72 ± 9	NO SIG
30 MIN	70 ± 8	70 ± 9	NO SIG
60 MIN	69 ± 8	70 ± 9	NO SIG
90 MIN	71 ± 9	71 ± 10	NO SIG
FRECUENCIA CARDIACA			
BASAL	80 ± 9	79 ± 9	NO SIG
10 MIN	76 ± 6	79 ± 7	< 0.05
30 MIN	75 ± 6	78 ± 6	< 0.05
60 MIN	74 ± 5	79 ± 6	< 0.05
90 MIN	77 ± 5	80 ± 7	< 0.05

FIGURA 6

IV. DISCUSION

La cirugía oftalmológica requiere de un adecuado conocimiento de las necesidades del cirujano por parte del anestesiólogo: adecuado plano anestésico; manejo de presión intraocular; control de la hemorragia transoperatoria, emersión suave, y minimización de los efectos colaterales (nausea, vómito, etc).

La utilización de fármacos intravenosos ha permitido que los procedimientos quirúrgicos en esta especialidad sean más seguros y de mejor pronóstico ya que con el advenimiento de nuevos medicamentos que poseen características farmacológicas más constantes, se permite ofrecer al paciente un adecuado control del acto anestésico, a partir de una vida media de eliminación más corta y un aclaramiento más rápido, emersión suave, agradable y más segura que con el uso de anestésicos halogenados que por sí solos pueden provocar efectos secundarios no deseados (hepatotoxicidad, hipertermia maligna, contaminación ambiental, etc). Según se refiere en la literatura, la utilización de técnicas intravenosas tienen la posibilidad de someter al paciente a procedimientos anestésicos en períodos más breves, disminuyendo los riesgos de exponer al paciente a anestésicos halogenados.

En el estudio realizado se observó que con ambas técnicas se proporciona las condiciones necesarias para obtener un adecuado mantenimiento durante el acto anestésico siempre y cuando se efectúen una adecuada titulación de la dosis y de los agentes suplementarios (narcóticos y relajantes musculares).

V. CONCLUSIONES

1. Ambas técnicas son seguras y eficaces para el mantenimiento anestésico para pacientes sometidos a cirugía oftalmológica intraocular y extraocular.
2. En la valoración de la recuperación (Aldrete) presentó un mayor tiempo de recuperación el tiopental por sus características farmacológicas, ya que el tiopental posee un aclaramiento (CL) de 3 mcgr/ml comparado con el CL del propofol que es de 30 mcgrs/ml. Lo cual mostró que la recuperación fue más rápida con el propofol ($p < 0.05$).
3. La concentración plasmática de ambos presentó una ligera disminución con propofol durante el procedimiento anestésico (relación tiempo/efecto) con una diferencia de 1.4 mcgrs/ml. Comparado con el tiopental que fue mayor en el mantenimiento por los requerimientos del paciente fue de 9.4 mcgrs mcgrs/ml de la dosis calculada.
4. En ambos grupos se apreció que la estabilidad hemodinámica se mantuvo, con ligera disminución en la tensión arterial sistólica y frecuencias cardíacas con propofol que con tiopental.
5. La cantidad de medicamento aplicada en ambos grupos promedio fue de 800 mg de propofol (4 ámpulas) y de tiopental 700 mg (1 ámpula y media). Por lo que se observa que la infusión con propofol fue de un costo mayor que la infusión con tiopental.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. McCracken JS: Mayor Ambulatory Surgery of the ophthalmic patient. *Surg Clin North Am* 1987;67:801-891.
2. Rubin AP: Anesthesia for cataract surgery-time for Change? *Anesthesia* 1990;45:717-718.
3. Ap fel baun JL: Organization and case selection *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:99-102.
4. Dolon JV: Anesthesia for ophthalmologic Surgery JB Uppintt Philadelphia 1988 pp 81.
5. Meyers EF, Wilson S: Vitrectomy: A new challenge for the anesthesiologist. *Anesth Analg* 1975;54:58.
10. Murphy DF: Anesthesia and intraocular pressure. *Anaesth-Anal* 1985;64:520.
11. Smith RB, Avss AA, Nemeto EM: Intraocular and intracranial pressure during respiratory alkalosis and acidosis. *Br J Anaesth* 1981;55:967.
12. Aboul-eish E: Physiology of the eye. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:10.
13. Smith 63: The Intraocular pressure and anesthesia ophthalmic. *Anaesthesia University Park Pres Baltimore*, 1983 pg 4-5
14. Blanc VF, Hardy J:F, Milot J, Jacob JL: The oculocardiac reflex: A graphic and Statistidal analysis in infants and children. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:360.
15. Pasternak LR: Anesthetic considerations in ORL and ophtalmology surgery. *International Anesthesiology Cliniese Springs* 1990;28:89-99
16. Corssen G, Reves JG, Stanley TH: *Intravenosas Anesthesia and Analgesia*. Fehiger, Philadelphia 1988
17. Schwilder H: A general method for Calculating the dosa shene in linear pharmaco Kinetics. *Eur J Clin Pharcol* 1981;20:379
18. Paul F, White P: Clinical uses of intravenosas Anesthesia and Analgesic Infusión. *Anesth-Analg* 1989.
19. Ronald D, Miller MD: *Sistemas de Administration*. pp 331-348, 1983, Nueva York.
20. Fragen RJ, Raven Press "Drug Infusion In Anesthesiology". Pag. 129-145, 1991 New York.
21. Dundee JW: Historical vignettes and classification of intravenous anesthetics pl In Aldrete JA Stanley TH (eds) *Treds in intravenous Anesthesia*. Year Book Medical Publisher, Chicago, 1980)
22. Dundee JW: Fifty years of thiopentone. *Br J Anaesth* 1984;56:211.
23. Helford FJ: A Critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology* 1943;4:67.
24. Dundee JW, Wyant GM: *Intravenous Anaesthesia* 2nd ed. Churchill Livingstone, New York.
25. Brodie BB, Mark LC, Papper EM: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 1950;98:85.
26. Price HL: A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 1960;21:40.

27. Guerra F: Thiopental forever after p. 143 In Andrete JA, Stanley TH (eds) Trends in intravenous Anesthesia Year Book Medical Publishers, Chicago, 1980
28. Dundee JW: Molecular structure-activity relationships of barbiturates p. 16 in Halsey MJ Millar RA, Sutton JA (eds) Molecular Mechanisms in General Anesthesia Churchill Livingstone, New York, 1974
29. Harvey SC: Hypnotics and sedatives p. 339 in Gilman AG Goodman LS, Rall TW Murad F (eds) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac Millan, New York 1985
30. Andrews PR, Mark LC: Structural specificity of barbiturates and related drugs. Anesthesiology 1982;57:314.
31. Gibson WR, Droan WJ, Wood WC, Swanson EE: Pharmacology of stereoisomer of 1-methyl-5 (1-methyl-2-pentynyl) 5-allyl barbituric acid. J Pharmacol Exp Ther 1959;125.
32. Ariens EJ: Stereochemistry, a basis for sophisticated non-sense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol 1984;26:663.
33. Olson WR: Barbiturates. Int Anesthesiol Clin 1988;26:254.
34. Olson RW, Fisher JB, Dunwiddie TV: Barbiturate enhancement of γ aminobutyric acid receptor binding and function as a mechanism of anesthesia p. 165. In Roth SH Miller KW (eds) Molecular and Cellular Mechanisms of Anesthetics Plenum, New York 1986
35. Olson RW: GABA benzodiazepine-barbiturate receptor interactions. J Neurochem 1981;37:1.
36. Price HL, Kovnat PJ, Safer JN: The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. Clin Pharmacol Ther 1960;1:16.
37. Bischoff KB, Dedrick RL: Thiopental Pharmacokinetics. J Pharm Sci 1988;57:1346.
38. Herthorn TK, Avram MJ, Krejcie TC: Intravascular mixing and drug distribution: The concurrent disposition of thiopental and indocyanine green. Clin Pharmacol Ther 1989;45:56.
39. Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG: Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. Anesthesiology 1983;59:215.
40. Burch PG, Stanski DR: The role of metabolism and protein binding in thiopental used in cerebral resuscitation. Anesthesiology 1983;58:146.
41. Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH, Kalman SM: Pharmacokinetics of high dose thiopental used in cerebral resuscitation Anesthesiology 1980;53:169.
42. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD: Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. J Pharmacokinetics Biopharma 1984;12:223.
43. Buhner M, Maitre PO, Ebling WF, Stanski DR: Defining thiopental's steady state plasma concentration EEG effect relationships. Anesthesiology 1987;67A:399.
44. Schwilden F, Schutler J, Stoessel H: Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. Anesthesiology 1987;67:341.
45. Thomas DW, Runciman WB: Monitoring depth of anesthesia. Anaesth Care 1988;16:69.

ESTA COPIA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

46. Dingemans J, Danhof M, Freimer DD: Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling Of CNC drug effects Anoverview. *Pharmacol Ther* 1988;38:1.
47. Benowitz N, Forsyth RP, Melmon KL, Rowland M: Lidocaine disposition Kinetics in monkey and man II Effects of hemorrhage and sympathomimetic drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:99.
48. Dundee JW: The influence of body weight, sex and age on the dosage of thiopentone. *Br J Anaesth* 1954;26:164.
49. Christensen JH, Andreasen F: Individual variation in response to thipental. *Acta Anesthesiol Scand* 1978;22:303.
50. Homer TD, Stanski R: The effect of increasing age on thipental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1985;62:714.
51. Jung D, Mayerson M, Perrier D: Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery *Anesthesiology* 1982;52:263.
52. Christensen JH, Andreasen F, Janse JA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopentone a comparison between young and elderly patients. *Anesthesia* 1982;37:398.
53. Krejcie TC, Henthorn TK, Avram MJ, Morton DL: Thiopental Kinetics and age: A reassessment. *Anesthesiology* 1987;57:A664.
54. Wulfsohn NL, Joshi CW: Thiopentone dosage based on lean body mass. *Br J Anaesth* 1969;41:516.
55. Bruce A, Anderson M, Arvidsson B, Isaksson B: Body composition. Prediction of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body height, body weight, and age. *Scand J Clin Lab Inves* 1980;40:461.
56. Brodie BB, Mark LC, Lief PA: Acute tolerance to thiopental. *J Pharmacol Exp Ther* 1951;102:215.
57. Dundee JW, Price HL, Dripos RD: Acute tolerance to thiopentone in man. *Br J Anaesth* 1956;28:344.
58. Toner W, Howard PJ, McGowan WAW, Dundee JW: Another look at acute tolerance to thiopentone. *Br J Anaesth* 1980;52:1,005.
59. Hudson RJ, Stanski DR, Saidman LJ, Meate E: A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology* 1983;59:301.
60. Thompson DS, Eason CN, Flacke JW: Thiomytal Anaphylaxis. *Anesthesiology* 1973;39:556.
61. Whitwan JG: Methohexitone. *Br J Anaesth* 1976;48:641.
62. Stone HH, Donnelly CC: The accidental intra-arterial injection of thiopental. *Anesthesiology* 1951;22:995.
63. Clarke RSJ: Adverse effects of intravenously administered drugs used in anaesthetic practice. *Drugs* 1981;22:26.
64. Kiersy DK, Dickford RG, Faulkner A: Electroencephalographic patterns produced by thiopental sodium during surgical operations. Description and classification. *Br J Anaesth* 1951;23:141.
65. Turcant A, Deihumeay A, Premel-Cabic A: Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusions. *Anesthesiology* 1985;63:50.
66. Rockhoff MA, Marshall LF, Shapiro JM: High dose barbiturate Therapy in humans. *Ann Neurol* 1979;6:194.

67. Albrecht RF, Miletich DJ, Rosenberg R: Cerebral blood flow metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbital. *Anesthesiology* 1977;47:252.
68. Gumpert J, Paul R: Activation of the electroencephalogram with intravenous brietal (methohexitone) the findings in 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:646.
69. Todd MM, Drummond JC, Sang H: The hemodynamic consequences of high-dose methohexital anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984;61:495.
70. Drummond JC, Todd MM, U HS: The effect of high-dose sodium thipental in brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology* 1985;63:249.
71. Mc Pherson RW, Sell B, Traystman RJ: Effects of thiopental fentanyl, and etomidate in upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:584.
72. Joshi C, Bruce DL: Thiopental and succinylcholine action on intraocular pressure. *Anesth Analg* 1975;54:471.
73. Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ: Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental ketamine, or pentobarbital. *Anesthesia Anesthesiology* 1975;43:628.
74. Mc Cullough RE, Cohen PJ, Wil JV: Effect of pentobarbitone on hypoxic ventilatory drive in man: Preliminary study. *Br J Anaesth* 1975;47:963.
75. Harrison GA: The influence of different anesthetic agents on the response to respiratory tract irritation. *Br J Anaesth* 1962;34:804.
76. Forbes AR, Gamsu G: Depression of lung mucociliary clearance by thipental and halothane. *Anest Analg* 1979;58:387.
77. Taylor C, Stoelting VK: Methohexital sodium - a new ultra-short acting barbiturate. *Anesthesiology* 1960;21:29.
78. Eckstein JW, Hamilton WK, Mc Cammond JM: The effect of thipental on peripheral venous tone. *Anesthesiology* 1961;22:525.
79. Frankie WS, Pool-Wilson PA: Effects of thiopental on tension development, action potential, and exchange of calcium and potassium in rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovas Pharmacol* 1981;3:554.
80. Blank TJJ, Stevenson RL: Thiopental does not alter Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Anesth Anal* 1988;67:346.
81. Skivsted P, Price ML, Price HL: The effects of shortacting barbiturate on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. *Anesthesiology* 1970;33:10.
82. Katter D, Sonntag H, Wolfram-Donath U: Haemodynamics myocardial function, oxygen requirements, and supply of the human heart after administration of etomidate. In Doenicke A (ed) *Anesthesiology and Resuscitation etomidate, an intravenous Hypnotic Agent* Springer-Verlag, Berlin 1977 pp 81.
83. Prys-Roberts C: Cardiovascular and ventilatory effects of intravenous anaesthetics. *Clin Anaesth* 1984;2:203.
84. Bittrick NM, Kane AVR, Mosher RE: Methohexital and its effects of liver function tests. *Anaesthesiology* 1963;24:81.

85. Ghoneim MM, Pandya H: Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology* 1975;42:545.
86. Hudson RJ, Stanski DR, Barbiturates-pharmacokinetics and pharmacodynamic. *Clin Anaesth* 1984;2:27.
87. Marsland AR, Bradley JP: Anaesthesia for renal transplantation - 5 years - experience. *Anaesth Intensive Care* 1983;11:337.
88. Kaniaris P, Katsilambros N, Castanas E: Relation between glucose tolerance and serum insulin levels in man before and after thiopental intravenous administration. *Anaesth Analg* 1975;54:178.
89. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ: Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984;61:662.
90. Hirshman CA, Edelstein RA, Ebertz JM, Hanifin JM: Thiobarbiturate-induced histamine release in human mast cells. *Anesthesiology* 1985;63:353.
91. Kisaka Y, Takahashi T, Mark LC: Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1969;31:489.
92. Bernstein K, Gisselsson SL, Jacobson L, Ohlander S: Influence of two different anaesthetic agents on the newborn and the correlation between fetal oxygenation and induction delivery time in elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:157.
93. Bland BAR, Lawes EG, Dunca PW: Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence anesthetic induction for elective cesarean section. *Anesth Analg* 66: 165 1987.
94. Hodgkinson R, Marx GF, Kim SS: Neonatal neuromine, thiopental, and extradural anesthesia. *Anesth Analg* 1977;56:548.
95. Carrasco D, Segura ML, Marenco, ML Martin: Propofol. Un agente anestésico intravenoso nuevo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1991;38:173-181.
96. Mc Quag HJ, Moore RA, Paterson GMC, Adams AP: Plasma fentanyl concentration and clinical observations during and after operation. *Br J Anaesth* 1979;51:543-9.
97. Hengstmann JH, Stoekel H: Infusion modelo *Anaesth* 1980; 2:1021-5.
98. De Grood PMRM, Harbers JBM, Van Egmond J, Crul JF: Anaesthesia for laparoscopy; A comparison of five techniques including propofol etomidate thiopentone and isoflurane. *Anaesthesia* 1987;42:815-23
99. De Good PMRM, Mitsukuris, Van Egmond J, Rutten JMJ, Crul JF: Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 1987;42:366-372.
100. Comparison of infusion techniques for sedation during regional anesthesia. *Anesthesiology* 1987;67A:265
101. Mac Kenzie N, Grant IS: Comparison of propofol with methohexaltone in the provision of anaesthesia for surgery under regional blockade. *Br J. Anaesth* 1985;57:1167-72
102. Mac Kenzie N Grant: Is propofol for intravenous sedation? *Anaesthesia* 1987;42:36

103. Z Shapiro J, Wetst Phal LM, White RF, Sladen en Rosenthal MH: Midazolam for sedation in the intensive care unit. Efecton adrenal funtion. *Anesthesiology* 1986;64:384-8
104. Westphat LM, Cheng Ey, White PL, Sladen RN, Rosenthal MLT, Sung ML: Use the of midazolam infusion for sedation following cardiac surgery. *Anesthesiology* 1987;67:257-62
105. Shaler A, White PF, Schutter JO, Rosenthal M: Use of a fentanyl infusion in the intensive care unit. *Anesthesiology* 1983;59:245-8
106. Ed Broke DL, Mathers J, Dixon AM, Hebrun B: Safer sedation for ventilated patients. A new aplication for etomidate *Anesthesia* 1982;37:765-71
107. Wagner RL, white PF, Ken Pb: InhibItion of adrenalsteroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Eng J Med* 1984;310:1415-21
108. Iduall J, Anlgren I, Aronisen KF, Henhery P: Ketamina Infusions-Pharmac-Kinetics and clinical efecty. *Br Anaesth* 1979.
109. White PF, Way WL, Treval Al: Ketamine-Its pharmacology and therapectic uses. *Anesthesiology* 1982;156:119-36.
110. Fragen RJ: Diprivan (propofol) A historical perpective. *Semin Anesthesia* 1988
111. Kay B, Rolly G: ICI 35 868 a new intravenous induction agent. *Acta Anaesth Belg* 1977;28:303.
112. Bringgs LP, Clark RSJ, Watkins J: An adverse reaction to the administration of disoprofol (diprivan). *Anesthesia* 1982;37;1099.
113. James R, Glen JB: Synthesis, biological evaluation and premiliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic *J Med Chm* 1980;23:1350.
114. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ: Blood concentrations, metabolism and elimination alfer a subanethctic intravenous dose of C-propofol (diprivan) tomal volunteers. (Abstrac) *Postgrad Med* 1985.
115. Adam HK, Briggs LP, Bahar M: Pharmacokinetics evaluation of ICI 35 868 in man. Single induction doses with different rates of injeccion. *Br J Anaesth* 1983;55:97.
116. Kay NH, Ser KW, Upington J: Disposition of propofol in patints undergoing surgery, A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986;58:1057.
117. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146.
118. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ: Disposition of propofol administred as constant rate intraveous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1256.
119. Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H: Pharmacokintetic and pharmacodynamic modelling of porpofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985;61:53.
120. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of porpofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348.
121. Servin F, Desmonts JM, Farinttir: Pharmacokinetics of propofol given as a continuous infusion in a cirrhotic patient. Preliminary results. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987;6:228.

122. Morcos WE, Payne JP: The induction or anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985;61:62.
123. Briggs LP, Dundee JW, Bahar M, Clarke RSJ: Comparison of the effect of disoprophylphenol (ICI 35 868) and thiopentone on response to somatic pain. *Br J Anaesth* 1982;54:307.
124. Major E, Verniquet AJW, Waddell TK: A study of three doses of ICI 35 868 for induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anesth* 1981;53:267.
125. Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H: Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 1985;57:743.
126. Yate PM, Maynard DE, Major E: Anaesthesia with ICI 35 868 monitored by the cerebral function analyzing monitor (CFAM). *Eur J Anaesths* 1986;3:159.
127. Glass P, Ginsberd B, Hawikins ED: Comparison of sodium thiopental isoflurane to propofol (delivered by means of a pharmacokinetic model driven device for the induction maintenance and recovery from anaesthesia. *Anesthesiology* 1988;69A:575.
128. Adam HK, Kay B, Douglas EJ: Blood diisopropofol levels in anesthetized patients. Correlation of concentrations after single or repeat doses with hypnotic activity. *Anaesthesia* 1982;37:536.
129. Mackenzie N, Grant IS: Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987;42:3.
130. Wilson E, Mackenzie N, Grant IS: A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:91.
131. McDonald NJ, Mannion D, Lee P: Mood evaluation and outpatient anaesthesia. A comparison between propofol and thiopentone. *Anaesthesia* 1988;43:68.
132. Nelson VM: Hallucinations after propofol (letter). *Anaesthesia* 1988;43:170.
133. Cameron AE: Opisthotonus again (letter). *Anaesthesia* 1987;42:1124.
134. Heseau C, Tisserant D, Vespignani H: Electroencephalographic changes produced by propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987;6:261.
135. Glen JB, Hunter SC, Blackburn TP, Wood P: Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol (Diprivan) *Postgrad Md J* 61:7 1985
136. Wood PR^o Browne GPR, Pugh S: Propofol infusion for the treatment of status epilepticus (Letter) *Lancet* 1:480 1988.
137. Dwyer R, McCaughey W, Larevy J, McCarthy G Dundee JW, Comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy *Anaesthesia* 43:459 1988
138. Hodgkinson BP Frith RW, Mee EW: Propofol and the electroencephalogram *Lancet* 2:1518 1987
139. Committee on Safety of Medicines: Propofol *Curr Prob* 20, 1987:140. Manurette P, Simeon F, Castagnera L, et al: Propofol anaesthesia alters somatosensory evoked cortical potentials *Anaesthesia* 43:44 1988
141. Savoia G, Esposito C, Belfiore F, et al: Propofol infusion and auditory evoked potentials *Anaesthesia* 43:46 1988

142. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S: Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthetist* 36:60 1987
143. Hartung HJ Intracranial pressure after propofol and triopental administration in patients with severe head trauma. *Anaesthetist* 36:285- 1987
144. Hstung HJ Effect of propofol (Disoprivan) on intracranial pressure Preliminary results. *Der Ansthtist* 36:66, 1987
145. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D: Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy *Anaesthesia* 43:37 1988
146. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, et al: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man *Anaesthesia* 43:42 1988
147. Herregods L, Verbrk J, Rolly G, Colardyn F: effect of propofol on elevated intracranial pressure, Preliminary results. *Anaesthesia* 43:107, 1988
148. Mirakhur RK, Shepherd WFI: Intraocular pressure changes with propofol (Diprivan): Comparison with thiopentone *Postgrad me J* 61:41 1985.
149. Mirakhur RK , Shepherd WFI, Darrah WC: Propofol or thiopentone: Effectson introcular pressure associated with induction o anaesthesia and tracheal intubation (facilitates with suxamethonium) *Br J Anaesthe* 59:43, 1987
150. Turtle MJ, Cullen P, Prys-Roberts C, et al: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man, II Patients premedicated with lorazepam *Br J. Anaesth* 59:283 1987
151. Spelina KR, Coats DP, Monk CR et al: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. I; Patient premedicatd with morphine sulphate. *Br Anaesth* 58: 1080 1986
152. Taylor MB, Grounds RM, Dulrooney PD, Moran M: Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia Comparison with triopenton *Anaesthesia* 41:816 1986
153. Grounds RM, maxwell DL, Taylor MB, et al: Acute ventilatory changes during IV induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man Studies using inductace piethyomography *Br J. Anaesth* 59:1098 1987
154. Goodman NW, Black AMS, Carter JA, Some ventilatory effects of propofol s sole anesthetic agent *Br J Anaesth* 59:1497 1987
155. Sanderson JH Blades JF: Multicentre study of propofol in day case surgery *Anaesthesia* 43:70 1988
156. Gold ML, Abraham EC, herrington C: A controlled investigation of propofol triopenton and methohexitone *Can J Anaesth* 34:478 1987
157. Munson ES larson CP, Babad AA, et al: The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation A comparative study in man *Anesthesiology* 27:716 1966
158. Knill RL, Clement JL, Glb AW : Ventilatory responses mediated by chemore rceptors in anaesthtized man, *Adv xp Med Biol* 99:67 1978

159. Aun C. Major E: The cardiorespiratory effects of ICI 35 868 in patients with valvular heart disease *Anaesthesia* 39:1096 1984.
160. Grounds RM, Twigley AJ Carli F, et al: The haemodynamic effects of thiopentone and propofol. *Anesthesia* 40:735 1985.
161. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam JG: Acute cardiovascular changes following disopropofol Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia* 37: 1007 1982
162. Coats DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M: Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 66:64 1987
163. Doze VA Westohal L White P: Comparison of Propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 65:1189 1986.
164. Vermeyen KM Erpels FA, Janssen LA, et al: propofol fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 59:1115 1987
165. Patric MR, Blair IJ, Feneck RO Sbel PS A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) on thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61:23 1985
166. Stephan H. Sonntag H, Schehk HD, et al: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61:23 1985.
167. Coates DP, Prys-Roberts C, Spelina KR, et al: Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide Dose requirements and hemodynamic effects. *Postgrad Med J* 61:76 1985.
168. Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol *Br J Anaesth* 60:3 1983.
169. Ban Aken H, Meinshausen E, Prien T. et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol N20 in humans. *Anesthesiology* 68:157 1988.
170. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, et al: Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans *Anesth Analg* 66:1115 1987.
192. Doze VA Shafer A. White PF: Propofol-nitrous oxide versus thiopentalisoflurane-nitrous oxide for general anesthesia *Anesthesiology* 69:63 1988.
193. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW et al: Which intravenous induction agent for day surgery: A comparison of propofol, thiopentone, methohexitonedomidate *Anaesthesia* 43:365 1988
194. Mackenzie N, Grant IS, Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases, *Br. J Anaesth* 57:725 1985
195. McCollum JSC Milligan KR Dundee JW The antiemetic action of propofol *Anaesthesia* 43:239 1988.
196. Kay B: Propofol and alfentanil infusion: A comparison with methohexitone and alfentanil for major surgery. *Anaesthesia* 41:589 1986.
197. Mackenzie N, Grant IS Propofol (diprivan) for continuous intravenous anaesthesia A comparison with methohexitone *Postgrad Med J* 61:70 1985.

198. Sear JW Shaw I, Worf A, Kay NH: Infusions of propofol to supplement nitrous-oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. A comparison with halothane. *Anaesthesia* 43:18 1988
199. Robinson FP: Propofol (Diprivan) by intermittent bolus with nitrous oxide in oxygen for body surface operations. *Postgrad Med J* 61:116 1985.
200. Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, et al: Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 43:14 1988.
201. Thomas VL, Saunders DA: The effect of fentanyl on propofol requirements for day case anaesthesia. *Anaesthesia* 43: 73 1988
202. Hilton P, Dev VJ, Major E: Intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil. The influence of age and weight. *Anaesthesia* 41:640 1986.
203. Schuttler J, Kloos S, Scwilden H, Stoeckl H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia* 43:2, 1988
204. Tackley RM, Lewis GTR, Prys-Roberts C, et al: Openloop control of propofol infusions (Abstract) *Br J. Anaesth* 59:935 1987
205. Fanard L, Van Steenberge A, Demeirey A, Van Der Puyl F.: Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia* 43:87 1988
206. Gepts E, Claeys MA, Camu F, Smekens L. Infusion of propofol (Diprivan) as sedative technique for colonoscopies. *Postgrad Med J* 61:120 1987.
207. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al: Propofol Infusion for sedation in the intensive care unit. Preliminary report. *Br Med J* 294:397 1985
208. Bellr JP, Pottecher T, Manigin P, et al: Long-term sedation with propofol during intensive care. Preliminary results of the study of recovery and pharmacokinetics. *Ann Fr Anesth Reanim* 6:334, 1987
209. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, et al: Prolonged sedation with propofol in ICU patients. Recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 61:583 1988
210. Laborit H, Huguenard P: *Pratique de l'hibernotherapie en chirurgie en medicine*. Masson, Paris. 1954.