



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL "Dr. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN

*"COMPARACIÓN DE LA DURACIÓN Y PROFUNDIDAD HIPNÓTICA DE PROPANIDIDO VS.
SEVOFLURANO, INDUCIDAS PARA LA APLICACIÓN INTRATECAL DE QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS"*

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. ANIBAL VALDEZ PONCE

ASESORES DE TESIS

Dr. CARLOS SEGURA RIOS

Dra. SANDRA HUAPE ARREOLA

Dr. ANDRÉS PARRA MERLOS

MORELIA, MICHOACÁN, AGOSTO DEL 2008



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.

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por preservar mi salud e integridad tanto física como mental sin la cual no hubiese sido posible mi ingreso a la realización de una residencia medica

A mis Padres:

En primer lugar por haberme dado la vida y estar a mi lado siempre e inculcarme todos los valores morales, muchas gracias por su apoyo. Ya que sin su apoyo no seria lo que hoy en día soy, gracias por compartir conmigo todos esos momentos, gracias por sus consejos en todos a lo largo de mi vida.

A mis hermanos:

Que han sido un apoyo incondicional en todo momento, a lo largo de mi vida y mi carrera profesional.

A mis profesores:

Por orientarme de manera adecuada y transmitirme toda su experiencia, Gracias una vez más por que yo pienso que un buen profesionista es el reflejo de unos buenos profesores.

A mis compañeros:

De estudio y personal que trabajaron junto conmigo en este importante proyecto de investigación. Ya que sin su colaboración no hubiese sido posible nada de esto.

ÍNDICE

• Introducción.....	Pág. 5
• Prologo.....	Pág. 8
• Proemio.....	Pág. 9
• Resumen.....	Pág. 11
• Antecedentes.....	Pág. 13
• Problema.....	Pág. 33
• Justificación.....	Pág. 33
• Hipótesis	Pág. 33
• Objetivos	Pág. 34
• Metodología.....	Pág. 35
• Diseño de la investigación.....	Pág. 35
• Criterios de inclusión.....	Pág. 35
• Criterios de exclusión.....	Pág. 35
• Criterios de eliminación.....	Pág. 35
• Procedimientos.....	Pág. 36
• Unidades de observación.....	Pág. 36
• Variables.....	Pág. 36
• Resultados.....	Pág. 36
• Análisis Estadístico.....	Pág.36
• Discusión.....	Pág.42
• Conclusiones.....	Pág. 45
• Anexo.....	Pág. 46
• Bibliografía.....	Pág.48

INTRODUCCIÓN

El progreso hecho en la leucemia en el siglo pasado es uno de los verdaderos sucesos históricos de la medicina moderna, en los últimos 50 años la leucemia pasó de ser una enfermedad fatal a una enfermedad con curación mayor del 75%.

La infiltración primaria por leucemia a sistema nervioso central es menor del 5% previo al diagnóstico. Con la terapia preventiva, las punciones lumbares son rutinarias en los protocolos de leucemia. Como consecuencia, la presentación sintomática de enfermedad en sistema nervioso central es menos frecuente y el diagnóstico es más comúnmente hecho en pacientes asintomáticos.

La quimioterapia intratecal: consiste en la administración de fármacos antineoplásicos, directamente en el espacio subaracnoideo. Mediante técnica de punción lumbar.

Bajo la norma de tener los mínimos efectos secundarios, y ante la pobre cooperación de los pacientes pediátricos a los procesos dolorosos, con el riesgo del movimiento del paciente sobre la técnica de punción lumbar, en los centros pediátricos oncológicos se ha optado por dar sedación consciente más analgesia o anestésico al paciente por vía inhalatoria o intravenosa. En el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" se utiliza para la sedación/analgesia Ketamina y Midazolam por vía intravenosa, y para anestésico sevoflurano o halotano inhalados, en pocas ocasiones propofol intravenoso.

El anestésico endovenoso ideal debería inducir hipnosis, amnesia, analgesia y relajación muscular sin provocar depresión cardíaca, ni respiratoria. Aun no se dispone del fármaco ideal, por lo que se utilizan varios, a menudo en forma combinada, para conseguir algunos o todos los efectos.

Las propiedades físicas y farmacológicas que debe tener un anestésico intravenoso son las siguientes:

Compatibilidad farmacológica y estabilidad en solución, Incapacidad de causar dolor durante la inyección, irritación venosa o daño tisular por extravasación, Potencial bajo para liberar histamina o desencadenar reacciones de hipersensibilidad, Inicio rápido de acción y uniforme, Rápido metabolismo hasta generar metabolitos sin actividad farmacológica, Relación con pendiente entre la dosis y la respuesta, que aumentaría la facilidad para titular el fármaco y minimizar la acumulación, Ausencia de agotamiento cardiovascular y respiratorio agudo, Reducción del metabolismo cerebral, flujo sanguíneo cerebral y presión intracraneal, Retorno rápido y uniforme a la conciencia y habilidades cognitivas, Ausencia de náusea y vómitos postoperatorios, amnesia, reacciones psicomiméticas, mareo, cefalea o sedación prolongada.

Los Eugenoles, así llamados porque derivan del aceite de clavo (*Eugenia caryophyllata*) Fueron los primeros fármacos que presentaron una seria competencia a los barbitúricos como anestésicos endovenosos. Tres de ellos se usaron clínicamente y uno, el propanidido, aún tiene un limitado uso en ciertas situaciones.

Fue introducido a la clínica por Hiltmann en el año de 1963-1975; este fármaco fue utilizado como anestésico para procedimientos quirúrgicos menores y dentales, el principal efecto benéfico encontrado fue su acción ultracorta.

Su acción principal es similar a la de otros hipnóticos, actuando a través del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Actúa también a nivel mesencefálico y bulbar, puesto que neutraliza la acción de los neurolepticos centrales en estos sitios.

La característica que distingue a los eugenoles de todos los demás anestésicos endovenosos disponibles es la rapidez de la recuperación completa. Aunque todo fármaco que se da por vía intravenosa se redistribuirá en el cuerpo, la velocidad de la recuperación en este caso se debe a su rápida destrucción por la colinesterasa del plasma en un metabolito ácido sin propiedades anestésicas.

El efecto del propanidido sobre la intensidad de su propio metabolismo es un fenómeno interesante; los niveles sanguíneos descienden de forma mas aguda después de una inyección rápida (y por tanto un pico alto en la concentración) que después de una inyección lenta, debido a la mayor concentración de substrato alcanzada para la hidrólisis enzimática.

El fármaco es un agente de acción notablemente rápida. Produce inconciencia. Por lo regular los reflejos pupilar, corneal, y laríngeo permanecen activos, pero falta el reflejo faríngeo y hay relajación de los músculos maseteros en la mayor parte del período anestésico. La duración media de la anestesia, con 5-7 mg/kg. es aproximadamente de 8-10 minutos. Después de 10 a 12 minutos hay recuperación de la conciencia, el paciente está orientado adecuadamente

Sevoflurano es un agente anestésico líquido no inflamable que se administra por vaporización. En 1990 se introdujo para su uso en Japón y posteriormente al resto del mundo. Es un derivado fluorinado del éter metil isopropilo.

Sevoflurano puede utilizarse para inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía de pacientes ambulatorios u hospitalizados ya sea en pacientes adultos y niños.

Sevoflurano no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad al Sevoflurano o a otros agentes halogenados o con conocimiento o sospecha de susceptibilidad genética a hipertermia maligna.

PROLOGO

El hospital infantil “Eva Samano de López Mateos” ofrece a la población el servicio de hematooncológica. El cual cuenta con área de cirugía ambulatoria para la aplicación de quimioterapia intratecal.

Este procedimiento se lleva a cabo con el paciente anestesiado debido a su poca colaboración para realizar el procedimiento de punción lumbar.

La técnica anestésica de elección en este hospital es la general inhalada con sevoflurano dejando como una alternativa la anestesia total intravenosa.

Las propiedades farmacológicas del Propanidido y su tiempo de acción ultracorta, además de proporcionar un menor lapso de estancia en el área de cirugía ambulatoria, de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio. Así como la reducción de la contaminación ambiental y del personal médico por el uso de agentes halogenados. Estas características lo posicionan como un fármaco de elección en este tipo de procedimientos ambulatorios.

Cabe destacar que no existen estudios recientes del uso de este fármaco en pediatría pero actualmente se ha estudiado la administración de Propanidido para otro tipo de procedimientos en el hospital general “Dr. Miguel Silva” de la ciudad de Morelia, Michoacán.

PROEMIO

La punción lumbar para la aplicación de quimioterapia intratecal es un procedimiento frecuente que se realiza en el área de hematooncológica del hospital infantil "Eva Samano de López Mateos".

La demanda de este servicio ha venido en aumento en los últimos años. Este procedimiento es realizado bajo anestesia general inhalada con sevoflurano lo cual produce una mayor contaminación ambiental y del personal médico que ahí labora, así como un incremento en la posibilidad de desencadenar Hipertermia Maligna por las múltiples exposiciones al agente halogenado en pacientes que tuvieran la predisposición genética y se desconociera este dato.

Por lo que se ha vuelto una necesidad buscar una técnica anestésica alternativa como lo es la anestesia total intravenosa y la administración de un agente endovenoso que cumpla las siguientes características: rápida inducción, buena profundidad hipnótica, rápido metabolismo y eliminación y por ende una acción ultracorta y la presentación de menores efectos adversos.

Actualmente no existen estudios en los que se demuestre la utilidad de Propanidido como agente único para proporcionar anestesia total intravenosa para la realización de punción lumbar y administración de quimioterapia intratecal en pacientes pediátricos. Por lo que el objetivo del estudio fue Evaluar el nivel hipnótico del sevoflurano versus Propanidido durante la inducción y recuperación anestésica, para la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Y de esta manera determinar si Propanidido es un agente útil como inductor para la realización de este procedimiento, ofreciendo un nivel hipnótico comparable al proporcionado por sevoflurano.

En 32 pacientes sometidos a este estudio. Los resultados obtenidos fueron que Propanidido ofrece una inducción más rápida, un nivel hipnótico más cercano al plano quirúrgico BIS (40-60) no así en el caso de sevoflurano en el cual el nivel hipnótico fue excesivo.

Además Propanidido ofrece un menor tiempo para alcanzar el nivel hipnótico máximo y menor lapso para egresar al área de recuperación esto medido de forma objetiva con el monitoreo de BIS.

Aun que este fármaco ofrece un excelente nivel hipnótico es importante agregar el componente analgésico ya sea con un opioide de acción ultracorta como es el caso de Remifentanil o anestésico local en el sitio de punción del tipo del EMLA.

En este estudio se demostró que Propanidido no solo produjo nivel hipnótico comparable al ofrecido por sevoflurano ya que su tiempo de inducción, para alcanzar la máxima profundidad hipnótica y tiempo de salida del área de cirugía ambulatoria son menores con una diferencia significativa.

RESUMEN

Objetivo del estudio:

Determinar si propanidido produce suficiente nivel hipnótico comparado al producido por sevoflurano durante la punción lumbar para aplicación de quimioterapia intratecal.

Diseño del estudio:

Aleatorio, experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal, Fase III.

Lugar:

Hospital infantil "Eva Samano de López Mateos" de Morelia Michoacán, México

Pacientes:

Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica Aguda (LLA) que serían sometidos a punción dural para la aplicación de quimioterapia intratecal.

Procedimientos realizados:

Los pacientes se dividieron en 2 grupos. Grupo I (Sevoflurano), grupo II (Propanidido). Se colocó la mascarilla facial con un flujo de oxígeno de 4 litros por minuto y mezcla de 8 volúmenes % del sevoflurano reduciendo la concentración del mismo a 2 volúmenes % al alcanzar un nivel BIS 50; momento en el cual se realizó el procedimiento. El mantenimiento se realizó administrando en forma continua el sevoflurano hasta el final del procedimiento de punción lumbar posterior a esto se cerró el dial del vaporizador, terminado el mismo se administró oxígeno hasta lograr la recuperación de la conciencia BIS 90 y se continuó con el protocolo de recuperación anestésica del hospital para estos pacientes. En el grupo II (el correspondiente a propanidido), se realizó inducción endovenosa a razón de 7mg/Kg. de peso, la ventilación se apoyó mediante mascarilla facial y oxígeno con un flujo de 4 litros por minuto. Previo a la punción se administró un bolo adicional de 7mg/kg.

Parámetros evaluados:

Se midió frecuencia cardíaca y presión arterial basal, al momento de la inducción, al alcanzar el nivel hipnótico máximo, al momento de la emersión, al momento de despertar y a la salida del paciente del área de cirugía ambulatoria. Con una diferencia significativa desde la frecuencia cardíaca basal con una frecuencia más alta en el grupo de propanidido lo cual impidió su análisis estadístico posterior. En cuanto a la presión arterial no existió diferencia significativa en ninguna de las mediciones. En el tiempo de inducción, tiempo para alcanzar el valor BIS de máxima profundidad hipnótica y tiempo de salida del área de cirugía ambulatoria fue significativamente menor en el grupo de propanidido así como los valores de BIS a la inducción (grupo I 34+-20 vs. grupo II 37+-16) de máxima profundidad hipnótica (grupo I 19+-16 vs. grupo II 35 +-14) y de salida (grupo I 82+-5 vs. grupo II 84+-4).

Conclusiones:

El propanidido ofrece mejor nivel hipnótico que el obtenido con sevoflurano, para la realización de la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, logrando su efecto en menor tiempo durante la inducción y nivel hipnótico máximo, la recuperación del estado de conciencia se logra en menor tiempo, lo cual repercute en el proceso de atención y salida del paciente del área de cirugía ambulatoria.

ANTECEDENTES

El progreso hecho en la leucemia en el siglo pasado es uno de los verdaderos sucesos históricos de la medicina moderna, en los últimos 50 años la leucemia paso de ser una enfermedad fatal a una enfermedad con curación mayor del 75%. Este extraordinario progreso terapéutico es el resultado de un proceso que inició con la identificación de quimioterapéuticos, seguido por el desarrollo de la quimioterapia combinada y el mantenimiento del tratamiento durante la remisión.

La información adicional acerca de citogenética, inmunofenotipo, características moleculares y respuesta al tratamiento define los grupos de riesgo, lo que ha permitido que haya una mejor clasificación de los grupos terapéuticos, donde los de alto riesgo necesitan intensificación en la terapia, mientras que los grupos de bajo riesgo reciban menos toxicidad sin comprometer la terapéutica.

Con la mejoría del rango de curación, los estudios actuales se enfocan ahora hacia la disminución de los efectos secundarios agudos y crónicos, así como duración de tratamiento y del impacto económico.

La infiltración primaria por leucemia a sistema nervioso central (IPSNC) es menor del 5% previo al diagnóstico. Con la terapia preventiva, las punciones lumbares son rutinarias en los protocolos de leucemia. Como consecuencia, la presentación sintomática de enfermedad en sistema nervioso central es menos frecuente y el diagnóstico es mas comúnmente hecho en pacientes asintomáticos.

El impacto clínico de la IPSNC se volvió aparente en los años 1960, cuando, teniendo una mejoría en la sobrevida por terapia sistémica, el SNC se volvió el sitio primario más frecuentemente involucrado en recaída. Para los años 70, la incidencia de leucemia de SNC llegó a ser tan alta como 80%. A pesar de remisiones en médula ósea que eran cortas, ya que rápidamente después de la recaída a SNC había recaída a medula ósea (MO). El reconocimiento de este fenómeno de reservorio, llevó al desarrollo de tratamiento efectivo dirigido al SNC.

La quimioterapia intratecal: consiste en la administración de fármacos antineoplásicos, directamente en el espacio subaracnoideo. (2) mediante técnica de punción lumbar En 1964 se observó que la radioterapia añadida a la Ciclofosfamida en modelos murinos, producía remisiones del líquido cefalorraquídeo, por lo que el Hospital St. Jude Children's Research (SJCRH) fueron los primeros en determinar la importancia del tratamiento preventivo. Los protocolos I a III, con dosis de 500 a 1200 cGy de RT no tuvieron impacto, sin embargo cuando se daba 2,400 cGy más MTXIT disminuyeron la recaída a SNC de 50% a 10% por lo que la RT a SNC con QTIT se volvió el estándar de tratamiento (Cáncer 1972; 29: 381)

Bajo la norma de tener los mínimos efectos secundarios, y ante la pobre cooperación de los pacientes pediátricos a los procesos dolorosos, con el riesgo del movimiento del paciente sobre la técnica de punción lumbar, en los centros pediátricos oncológicos se ha optado por dar sedación consciente más analgesia o anestesiarse al paciente por vía inhalatoria o intravenosa. En el Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" se utiliza para la sedación/analgesia Ketamina y Midazolam por vía intravenosa, y para anestesiarse sevoflurano o halotano inhalados, en pocas ocasiones propofol intravenoso.

Dado que es preferible la vía inhalatoria para evitar un procedimiento doloroso más al canalizar al paciente despierto, se ha optado en el departamento de Hematooncología dar anestesia inhalada a los pacientes que acuden para aplicación de quimioterapia intratecal y que necesiten toma de productos hematológicos o aplicación de quimioterapia intramuscular o intravenosa, procedimientos que se realizan ya con el paciente anestesiado.

El procedimiento se considera como una cirugía ambulatoria que por definición es aquella que se realiza en pacientes no hospitalizados, en la cual el tipo de anestesia puede ser general, regional o local, y el periodo de observación no es mayor de 12 horas La cirugía ambulatoria se clasifica como mayor o menor; la anestesia ambulatoria, está diseñada para satisfacer las necesidades de la cirugía ambulatoria, para que el paciente pueda regresar a casa poco después de la operación. Se usan fármacos anestésicos de corta acción, técnicas anestésicas especializadas y atención específicamente orientada a las necesidades del paciente ambulatorio para hacer que su experiencia sea segura y agradable. (3)

El término “inducción anestésica” alude la acción de producir inconciencia empleando diversos agentes farmacológicos y vías de administración, dependiendo del agente empleado y la velocidad de administración, se presentan diversos eventos asociados como la suspensión súbita de la ventilación espontánea, alteración de la frecuencia cardíaca y presión arterial, el cese transitorio de los reflejos neurógenos protectores de la vía respiratoria tos y deglución, incluso la obstrucción de la vía aérea por la falta de control de algunas estructuras anatómicas entre otras lengua y paladar blando. Debido a ello, es necesario controlar la vía aérea ya sea mediante maniobras externas, aplicación de mascarilla o instrumentación ya sea oral o nasal.

ANESTÉSICOS ENDOVENOSOS

El anestésico endovenoso ideal debería inducir hipnosis, amnesia, analgesia y relajación muscular sin provocar depresión cardíaca, ni respiratoria. Aun no se dispone del fármaco ideal, por lo que se utilizan varios, a menudo en forma combinada, para conseguir algunos o todos los efectos. Múltiples agentes hipnóticos se han introducido de forma progresiva en la práctica clínica, con distintos grados de aceptación, gracias al mayor número de compuestos disponibles y a la mejoría en los métodos de administración de los anestésicos intravenosos, el uso de estos fármacos continúa en desarrollo. Hoy en día se dispone de diferentes medicamentos hipnóticos para la inducción de la anestesia, no obstante todavía no se crea el anestésico ideal. (5)

Las propiedades físicas y farmacológicas que debe tener un anestésico intravenoso son las siguientes:

- 1.- Compatibilidad farmacológica y estabilidad en solución.
- 2.-Incapacidad de causar dolor durante la inyección, irritación venosa o daño tisular por extravasación.
- 3.-Potencial bajo para liberar histamina o desencadenar reacciones de hipersensibilidad.
- 4.-Inicio rápido de acción y uniforme.
- 5.-Rápido metabolismo hasta generar metabolitos sin actividad farmacológica.
- 6.-Relación con pendiente entre la dosis y la respuesta, que aumentaría la facilidad para titular el fármaco y minimizar la acumulación.
- 7.-Ausencia de agotamiento cardiovascular y respiratorio agudo.
- 8.-Reducción del metabolismo cerebral, flujo sanguíneo cerebral y presión intracraneal.
- 9.-Retorno rápido y uniforme a la conciencia y habilidades cognitivas.
- 10.-Ausencia de náusea y vómitos postoperatorios, amnesia, reacciones psicomiméticas, mareo, cefalea o sedación prolongada. (4)

Para los pacientes que precisan anestesia general, existen numerosos fármacos intravenosos, la elección un fármaco determinado se basa en la necesidad hipnótica, amnésica, analgésica, y ha de ajustarse a la fisiología y fisiopatología de cada paciente.

El conocimiento de la farmacología de cada uno de los anestésicos intravenosos capacita al médico para inducir y mantener la hipnosis o la anestesia general de una forma segura y eficaz.

EL PROPANIDIDO (PANITOL)

Los Eugenoles, así llamados porque derivan del aceite de clavo (*Eugenia caryophyllata*).



Árbol del clavo



Clavo de especie

Fueron los primeros fármacos que presentaron una seria competencia a los barbitúricos como anestésicos endovenosos. Tres de ellos se usaron clínicamente y uno, el propanidido, aún tiene un limitado uso en ciertas situaciones.

Fue introducido a la clínica por Hiltmann en el año de 1963-1975; este fármaco fue utilizado como anestésico *para procedimientos quirúrgicos menores y dentales, el principal efecto benéfico encontrado fue su acción ultracorta.* (6)

Su uso fue suspendido debido a los severos efectos hemodinámicos causados por el cremophor. EL que era el vehículo de la fórmula y no por el propanidido mismo.(23)(24)(25) Por ello, recientemente se han hecho intentos de producir una solución de propanidido con nuevos solventes, hasta llegar al desarrollo de Solutol HS15, con el cual *se mantienen las mismas propiedades benéficas del propanidido y sin los efectos adversos que se observaron con la formulación anterior .* (7)

Al igual que los barbitúricos, estos fármacos tienen ciertas características de grupo:

- 1.- Insolubles en agua.
- 2.- De acción rápida.
- 3.- Acción estimulante respiratoria.
- 4.- Prolongan la acción de los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina)
- 5.- Efectos secundarios en relación con la dosificación y ritmo de inyección.
- 6.- Recuperación rápida por metabolismo plasmático. (6)

MECANISMO DE ACCIÓN

Su acción principal es similar a la de otros hipnóticos, actuando a través del GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (8) Actúa también a nivel mesencefálico y bulbar, puesto que neutraliza la acción de los neurolépticos centrales en estos sitios (6)

PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

Desde el punto de vista químico el fármaco es un éster propílico del ácido 3-Metoxi-4 (N,N-diethylcarbamoil-Methoxy) fenilacético ácido-n-propylester. Es un líquido oleoso ligeramente amarillo con un punto de ebullición de 210 ° C, estable en solución amortiguadora, con un PH de 7.0 a 7.4 a temperatura corporal. (6)

DOSIS

5-10mg/kg por vía intravenosa con una latencia de 30 segundos, posterior a la administración de 6.6mg/Kg se demostró su rápido despertar en un grupo de 40 pacientes.(8)

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La característica que distingue a los eugenoles de todos los demás anestésicos endovenosos disponibles es la rapidez de la recuperación completa. Aunque todo fármaco que se da por vía intravenosa se redistribuirá en el cuerpo, la velocidad de la recuperación en este caso se debe a su rápida destrucción por la colinesterasa del plasma en un metabolito ácido sin propiedades anestésicas. El efecto del propanidido sobre la intensidad de su propio metabolismo es un fenómeno interesante; los niveles sanguíneos descienden de forma mas aguda después de una inyección rápida (y por tanto un pico alto en la concentración) que después de una inyección lenta, debido a la mayor concentración de substrato alcanzada para la hidrólisis enzimática. (9)

La presencia de dos radicales isopropilo en las posiciones 2 y 6 de la molécula de fenol causa dos importantes cambios en las propiedades de este compuesto. En primer lugar, la molécula se vuelve inerte desde el punto de vista químico y en segundo término adquiere la actividad hipnótica. (6)

La rapidez de la recuperación después de dosis únicas o infusiones del fármaco se debe a su conversión por la enzima plasmática pseudocolinesterasa a metabolitos ácidos carentes de actividad anestésica. (9)

METABOLISMO

Inactivado por medio de la pseudocolinesterasa plasmática que produce una hidrólisis enzimática produciendo un metabolito sin propiedades farmacológicas. (9)

DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Fueron estudiadas por Putter. Es inactivado rápidamente por las esterasas del plasma y hepáticas, y los metabolitos inactivos se eliminan rápidamente por la orina. Hay ruptura enzimática de la ligadura del éster.⁽⁶⁾

EFFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El fármaco es un agente de acción notablemente rápida. Produce inconciencia. Por lo regular los reflejos pupilar, corneal, y laríngeo permanecen activos, pero falta el reflejo faríngeo y hay relajación de los músculos maseteros en la mayor parte del período anestésico. La duración media de la anestesia, con 5-7 mg/kg es aproximadamente de 8-10 minutos. Después de 10 a 12 minutos hay recuperación de la conciencia, el paciente está orientado adecuadamente, sus sensaciones son normales y puede abandonar el quirófano por su propio pie con nula somnolencia. ⁽⁶⁾

EFFECTOS EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Durante su circulación después de la inyección de 10 mg/kg aumenta el volumen respiratorio aproximadamente 300% y la frecuencia respiratoria al igual un 20%. Esta hiperventilación persiste en promedio 40 segundos, seguida de hipoventilación que dura 2 a 5 segundos. Después de ésta el volumen respiratorio por minuto, vuelve prácticamente en forma súbita a los niveles testigo. Dosis menores tienen efectos semejantes pero menos intensos en la respiración. En lo que dura el período anestésico, la saturación de oxígeno permanece a un nivel normal o aumentado un poco y por ello cabría pensar que el efecto global del medicamento en la respiración es beneficioso e inocuo ⁽⁶⁾

EFFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

En forma simultánea con el inicio de la estimulación respiratoria disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia del pulso. La T/A sistólica disminuye un 10% y la diastólica un 15%, en tanto que el pulso aumenta en promedio a un 20%. Esto por medio de pérdida en las resistencias vasculares periféricas en forma pasajera y sin repercusión hemodinámica. ⁽⁶⁾

EFFECTOS A NIVEL HEPÁTICO

No se han observado efectos hepatotóxicos importantes con las pruebas de transaminasa sérica y fosfatasa alcalina ⁽⁶⁾

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

La dosis letal media LD50 es de aproximadamente 80 mg/kg. No se han observado cambios patológicos en exámenes macroscópicos o microscópicos de muestras de hígado, bazo, riñones, corazón, pulmones, tiroides, suprarrenales, páncreas, cerebro, intestino, ganglios linfáticos, testículos y ovarios. ⁽⁹⁾

Es un inhibidor competitivo de la placa neuromuscular de acetilcolinesterasa por lo que aumenta la acción de la succinilcolina al administrarse conjuntamente. ⁽¹⁰⁾

REACCIONES ADVERSAS

Durante la inducción, puede presentarse hipotensión, eritema facial y dolor abdominal.

Durante la fase de recuperación se puede presentar náusea, vomito y cefalea, sólo en muy pocos pacientes. ⁽⁶⁾

SEVOFLURANO

Sevoflurano es un agente anestésico líquido no inflamable que se administra por vaporización. En 1990 se introdujo para su uso en Japón y posteriormente al resto del mundo. Es un derivado fluorinado del éter metil isopropilo. El Sevoflurano está identificado, químicamente como fluorometil 2, 2, 2-trifluoro-1- (trifluorometil)-etil-éter y tiene un peso molecular de 200.05.

INDICACIONES Y USOS

Sevoflurano puede utilizarse para inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía de pacientes ambulatorios u hospitalizados ya sea en pacientes adultos y niños.

CONTRAINDICACIONES

Sevoflurano no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad al Sevoflurano o a otros agentes halogenados o con conocimiento o sospecha de susceptibilidad genética a hipertermia maligna. (3)

FARMACODINÁMICA

En una variedad de especies animales, incluyendo al hombre, Sevoflurano ha demostrado ser un agente de acción rápida, no irritante. La administración ha sido asociada con una pérdida de conciencia suave y rápida durante la inducción inhalatoria y una rápida recuperación después de la discontinuación de la anestesia.

La inducción se desarrolla con un mínimo de excitación o signos de irritación respiratoria, no hay evidencia de secreciones excesivas del árbol traqueobronquial y no hay estimulación del sistema nervioso central. En estudios pediátricos en los que se utilizó inducción con máscara, la incidencia de tos fue estadísticamente de menor significado con Sevoflurano que con halotano. (3)

Sevoflurano, como todo anestésico de inhalación potente, reduce la función respiratoria y la presión arterial de acuerdo a la dosis.

En perros y humanos, el umbral arritmogénico de Sevoflurano inducido por la epinefrina es comparable al de isoflurano y menor que el de halotano. Estudios en perros han demostrado que Sevoflurano no reduce la perfusión colateral del miocardio. En estudios clínicos la incidencia de isquemia al miocardio o infarto al miocardio en pacientes con riesgo de isquemia al miocardio fue comparable entre Sevoflurano e Isoflurano.(11)

Estudios en animales han mostrado que los niveles de flujo sanguíneo por regiones (ejemplo: hepático, renal, circulación cerebral) son bien mantenidos con Sevoflurano. En estudios con animales (perros, conejos), así como en estudios clínicos cambios en la neurohemodinámica (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral/velocidad del flujo sanguíneo, valor metabólico cerebral para el oxígeno, y presión de perfusión cerebral) fueron comparables entre Sevoflurano e isoflurane. Sevoflurano tiene mínimos efectos en la presión intracraneal (PIC) y preserva la respuesta del CO₂.

Sevoflurano no afecta la habilidad de concentración renal, incluso después de prolongada exposición a la anestesia, hasta aproximadamente nueve horas.

Concentración Alveolar Mínima. (CAM) es la concentración a una atmósfera de presión a la cual 50% de los pacientes no se mueven en respuesta a un estímulo de doloroso.

La CAM de Sevoflurano en oxígeno fue determinada en 2.05% para un adulto de 40 años de edad. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye en pacientes de edad mayor de 60 años y con la presencia de óxido nitroso.⁽³⁾

FARMACOCINÉTICA

La baja solubilidad de Sevoflurano en la sangre sugeriría que las concentraciones alveolares podrían incrementarse rápidamente durante la inducción y rápidamente descenderían luego de la discontinuación del agente inhalado. Esto se confirmó en un estudio clínico en el cual las concentraciones inspiradas y del final de la respiración (F_I y F_A) fueron medidas. El valor de F_A/F_I para Sevoflurano a 30 minutos fue de 0.85 (aumento). El valor de F_A/F_{AO} (disminución) a 5 minutos fue de 0.15.⁽¹²⁾

DISTRIBUCIÓN

Los efectos de Sevoflurano en el desplazamiento de drogas del suero y proteínas de la piel no han sido investigados. Otros anestésicos fluorinados volátiles han demostrado desplazar a drogas del suero y proteínas de la piel in Vitro. El significado clínico de esto es desconocido. Estudios clínicos no han mostrado efectos adversos cuando se administra Sevoflurano a pacientes que toman drogas que son altamente ligadas y que tienen un volumen pequeño de distribución (ejemplo: fenitoína).⁽¹²⁾

METABOLISMO

La rápida eliminación pulmonar de Sevoflurano minimiza la cantidad de anestésico disponible para metabolismo. En humanos <5% de Sevoflurano absorbido es metabolizado vía citocromo P450 2E1 isoforme a hexafluorisopropanol (HFIP), con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o un fragmento de carbón). Una vez formado, el HFIP es rápidamente conjugado con ácido glucurónico y eliminado como un metabolito urinario. No se ha identificado ninguna otra ruta metabólica para Sevoflurano. Es el único anestésico fluorinado volátil que no es metabolizado a ácido trifluoroacético.

Ion de Fluoruro Concentraciones de ion de fluoruro son influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrada y la composición de la mezcla de gas anestésico.⁽¹²⁾

La defluorinación de Sevoflurano no es inducible por barbitúricos. Aproximadamente el 7% de adultos evaluados por concentraciones de flúor inorgánico en el programa clínico de Abbott, experimentaron concentraciones mayores que 50 μM ; En ningún individuo se observó algún efecto de importancia clínica en la función renal.⁽¹³⁾

TOXICOLOGÍA

Sevoflurano tiene un nivel bajo de toxicidad aguda en ratas, ratones, conejos, perros y monos. La inducción de la anestesia fue suave y rápida, sin agitación, signos de jadeo u otras reacciones indeseables. Muertes por exposición a concentraciones letales se debieron a paro respiratorio. La exposición no fue asociada con ninguna toxicidad orgánica o toxicidad desarrollada en animales de laboratorio.

Ratas Fischer 344 fueron anestesiadas dentro de 2 ó 3 minutos después de iniciar su exposición a Sevoflurano (1.4%) por más de 10 horas. No hubo defectos funcionales o morfológicos seguidos de la administración de Sevoflurano.

En un estudio de reproducción de Segmento 1, Sevoflurano no tuvo efectos significativos en la capacidad reproductiva de machos y hembras en exposición a concentraciones superiores a 1.0 CAM (2.2%). Estudios de Segmento II y III en ratas indicaron que Sevoflurano no es un tóxico que se desarrolle selectivamente. (13, 14)

En ratas Wistar el LC₅₀ del componente A fue de 1050 a 1090 ppm en animales expuestos por una hora y 400 a 420 ppm en animales expuestos por tres horas (concentraciones letales fueron de aproximadamente 1070 y 330 a 490 ppm, respectivamente). En ratas expuestas a 30, 60 ó 120 ppm de Compuesto A en un estudio de toxicidad crónica de 8 semanas (24 expuestas, 3 horas de exposición), aparentemente no se observó evidencia de toxicidad salvo pérdida de peso en las hembras del último estudio.

A Ratas Sprague-Dawley se les administró Compuesto A vía inhalación nasal en un sistema abierto (25,50, 100 ó 200 ppm (0.0025 a 0.02%) de Compuesto A). Grupos controlados fueron expuestos a aire. Al inicio, en el que se observaron alteraciones reversibles en parámetros urinarios y clínicos indicativos de cambios renales (incremento concentración-dependiente en BUN, creatinina, glucosa, relación proteína/creatinina y el relación N-acetil-glucosamidasas / creatinina), el Compuesto A fue de 114 ppm. Las Lesiones histológicas fueron todas reversibles. (13, 14)

Debido a que la asimilación de agentes inhalatorios en roedores pequeños es sustancialmente mayor que los altos niveles de droga en humanos, el Compuesto A (degradante de Sevoflurano) o 2-bromo-2-cloro-1, 1 difluoro etileno (BCDFE) fue esperado en roedores. Además, la actividad de la enzima (b-liasa) envuelta en la nefrotoxicidad del sevoflurano es diez veces mayor en ratas que en humanos. (13, 14)

Las concentraciones del Compuesto A se reporta que se incrementan con el aumento de la temperatura de absorción, aumentando concentraciones de Sevoflurano y con la disminución de valores de flujo de gas fresco. En situación clínica, las altas concentraciones del Compuesto A en el circuito de la anestesia con soda lima como el absorbente CO₂ fue de 15 ppm en pediatría y 32 ppm en adultos. Sin embargo, concentraciones de 61 ppm han sido observadas en pacientes unidos a sistemas con Baralima, como el absorbente CO₂. A pesar que la exposición a Sevoflurano en sistemas de bajo flujo es limitada, no hay evidencia de disfunción renal atribuible al Componente A. (19,20)

En situación clínica, la concentración de Compuesto B detectado en el circuito anestésico no excedió 1.5 ppm. La exposición inhalatoria al Compuesto B a concentraciones superiores a 2400 ppm (0.24 %) por tres horas, resultó sin efectos adversos en parámetros renales o histología del tejido en ratas Wistar ⁽¹¹⁾

ANESTESIA PEDIÁTRICA

En 1992 la academia americana de comité pediátrico en drogas publico los lineamientos a seguir para el manejo y monitoreo de los pacientes pediátricos durante y después de la sedacion para procedimientos diagnósticos y terapéuticos. los pacientes deben presentar valoración preoperatorio que incluya evaluación de vía a área. Los niños no deben recibir medicación ansiolítica o sedativa sin la supervisión de personal medico hábil. estos medicamentos deben ser utilizados por o en presencia de individuos capacitados para el manejo de la vía aérea y reanimación cardiopulmonar. Equipo para manejo de vía aérea y soporte vital de acuerdo a la edad y peso deben estar listos antes de iniciar el procedimiento. Todos los pacientes sedados para algún procedimiento se deben monitorizar con pulso-oximetria. Un individuo debe ser el encargado de vigilar el estado cardiorrespiratorio del paciente en caso de sedacion profunda este no debe tener otra tarea y los signos se deben registrar al menos cada 5 minutos ⁽¹⁵⁾

Además para realizar los procedimientos bajo anestesia general se debe contar con pulso-oximetro, medición de presión arterial, ECG y temperatura de preferencia. Aparato de succión, desfibrilador, en caso de utilizar agentes halogenados disponer de dantrolene y disponer de una vía intravenosa permeable. ⁽¹⁶⁾

Existen estudios que han comparado el disestres producido en los pacientes pediátricos para la inducción anestésica comparando la técnica de inducción intravenosa versus la inhalatoria, arrojando resultados a favor de la técnica intravenosa que tiene como inconveniente la punción para canalizar al paciente pero esto puede ser resuelto con la aplicación de EMLA ⁽¹⁷⁾

Se han realizado estudios que comparan la aplicación de EMLA y preparación psicológica para reducir el dolor durante la punción para canalizar vena periférica demostró que hubo menor incidencia de llanto, expresión facial de dolor de manera significativa en el grupo manejado con EMLA ⁽¹⁸⁾

En estudios comparativos de sedación consciente versus anestesia general en pacientes pediátricos oncológicos, para punción lumbar en los cuales se demostró que la anestesia general es el procedimiento de elección teniendo menor posibilidad de fallo en la técnica de punción lumbar pero tiene como inconveniente un mayor tiempo de estancia en el área de recuperación (19)

En dos estudios con pacientes ambulatorios y 3 estudios con pacientes hospitalizados que involucraron a 1498 pacientes pediátricos (837 Sevoflurano, 661 halotano), Sevoflurano demostró ser un agente efectivo para inducción y mantenimiento de anestesia.

En estudios pediátricos en los cuales se utilizó inducción con máscara, el tiempo de inducción fue significativamente menor y la incidencia de tos fue significativamente menor con Sevoflurano que con halotano. (11)

SEGURIDAD

Estudios clínicos en una amplia variedad de pacientes (niños, adultos, ancianos, con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, pacientes tratados con amino-glucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a repetidas cirugías, pacientes sobrellevando cirugías de > 6 de horas de duración), los resultados de evaluación de parámetros de laboratorios (ejemplo: SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina en suero, BUN) así como las incidencias de efectos adversos reportados relacionados a la función hepática y renal, demostraron que Sevoflurano no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la función del hígado y riñón, ni exacerba daño hepático o renal preexistente, estos estudios también demostraron que no hay diferencias clínicas significativas entre Sevoflurano y agentes de referencia en la proporción de pacientes que muestran cambios en cualquiera de los parámetros clínico-químicos.(3)

El impacto en la función renal fue comparable entre Sevoflurano y las drogas de referencia, entre tipos de circuitos de anestesia, entre valores de flujo, y entre pacientes con o sin concentraciones de flúor inorgánico > 50 µm.

La incidencia de disfunción renal fue de <1% para Sevoflurano (0.17%) y para las drogas referenciales (0.22%, isoflurano, halotano, enflurano, propofol) en estudios comparativos. Esta incidencia es consistente con la de una población general quirúrgica. En todos los casos, una causa alterna o explicación razonable existía para la disfunción renal.

DAÑO HEPÁTICO

Sevoflurano es efectivo y bien tolerado cuando se usa como el primer agente para el mantenimiento de la anestesia en pacientes con función hepática dañada, Child-Pugh Clase A y B. Sevoflurano no exacerba la insuficiencia hepática pre-existente.⁽¹²⁾

DAÑO RENAL

Sevoflurano fue evaluado en pacientes con daño renal con creatinina en suero >1.5 mg/dL (130µmol/L). Basados en la incidencia y magnitud de los cambios en concentraciones de creatinina en suero, Sevoflurano no aumenta el deterioro de la función renal.⁽¹³⁾

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Sevoflurano ha demostrado ser efectivo y seguro cuando se administra concurrentemente con una amplia variedad de agentes comúnmente utilizados en situaciones quirúrgicas como agentes para el sistema nervioso central, drogas autonómicas, relajantes de músculo liso, agentes anti-infecciosos incluyendo aminoglucósidos, hormonas y substitutos sintéticos, derivados de la sangre y drogas cardiovasculares, incluyendo epinefrina.

Barbitúricos La administración de Sevoflurano es compatible con barbitúricos usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Benzodiazepinas y Opiáceos disminuyen el CAM de Sevoflurano de la misma forma que con otros anestésicos inhalatorios. La administración de Sevoflurano es compatible con benzodiazepinas y opiáceos como comúnmente se usa en prácticas quirúrgicas.

PRECAUCIONES

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano

Produce una disminución de la presión arterial que es dependiente de la dosis. Una excesiva disminución de la presión arterial puede estar relacionada a la profundidad de la anestesia y en esas circunstancias debe ser corregida mediante la disminución de la concentración inspirada de Sevoflurano. Como con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad de la hemodinámica para evitar isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. La recuperación de la anestesia general debe ser monitoreada cuidadosamente antes de trasladar al paciente de la sala de recuperación. (12, 13,14)

INSUFICIENCIA RENAL

Debido al pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina en suero mayor que 1.5 mg/dL) estudiada, la seguridad de la administración de Sevoflurano en este grupo no ha sido bien establecida. Por ello, Sevoflurano debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (12)

REACCIONES ADVERSAS

Como con otros anestésicos inhalatorios potentes, Sevoflurano puede causar depresión cardiorrespiratoria dependiente de la dosis. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y transitorios. Se ha observado náuseas y vómitos en el período post-operatorio, secuela común de la cirugía y anestesia general, que se puede deber a anestesia inhalatoria, otros agentes administrados intra o post-operatoriamente, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico. (13, 14)

HIPERTERMIA MALIGNA

Como todo agente de inhalación, la anestesia con Sevoflurano podría ocasionar un estado Hipermetabólico del músculo esquelético en individuos susceptibles de mayor demanda de Oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente predispuestos, Sevoflurano indujo hipertermia maligna. El síndrome clínico es señalado por hipercápnea, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias, y/o presión arterial inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden además aparecer durante anestesia mínima, hipoxia aguda, hipercápnea e hipovolemia. El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de agentes causantes, administración de sodio dantrolene en forma intravenosa y aplicación de terapia de soporte. (12,13, 14)

MONITOR BISPECTRAL

El monitor bispectral se creó en 1992. (12) Sin embargo fue en octubre de 1996 cuando la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del monitor BIS (Aspect Medical Systems, Newton, MA) y ha sido aceptado ampliamente para cuantificar el nivel de hipnosis de los agentes anestésicos y drogas usadas en sedación. (13)

La posibilidad de controlar el componente hipnótico del estado anestésico ha facilitado el desarrollo de trabajos de investigación donde se demuestra el empleo de estas técnicas de monitorización neurofisiológicas las cuales permiten:

- Ajustar el aporte de hipnóticos a las necesidades de cada paciente en cada momento de la intervención.
- Mejorar los resultados globales de las intervenciones quirúrgicas.
- Reducir la estancia en quirófano y en área de recuperación post-anestésica.
- Reducir la incidencia de despertar intraoperatorio y todo lo que ello conlleva.
- Optimizar los niveles de sedación de los pacientes tanto en quirófano como en pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos.

Existe una mayor evidencia publicada sobre el índice BIS y un mayor número de trabajos realizados, motivo por el cual es el único sistema de monitorización de la hipnosis que la FDA ha autorizado para prevenir la incidencia de despertar intraoperatorio.

Actualmente el BIS puede considerarse como el estándar de oro de comparación con cualquier otro sistema de control de la hipnosis que existe en el mercado. (20)

El procesamiento final de la señal BIS es en promedio de 15-30 segundos después de que la señal del EEG se registra y se visualiza. Esta escala va de: 0-100, cuando 0 equivale a nula actividad eléctrica cerebral y 100 se define como el estado de despierto. (22)

En general, la escala del índice bispectral reflejan los valores del estado de conciencia con valores por arriba de 95, en un estado de sedación los valores BIS oscilan entre 61-85 y finalmente un estado compatible con la profundidad hipnótica quirúrgica son de 40-60, como sucede en la anestesia general y la supresión de la actividad cerebral es evidente en valores BIS por debajo de 20.

El empleo del BIS ha demostrado reducir en aproximadamente un 20% el consumo de fármacos hipnóticos, los pacientes se despiertan un 40% más rápido, llegan mejor orientados al área de recuperación postanestésicas desde donde, pueden ser dados de alta con mayor rapidez. Con ello se titula mejor los fármacos hipnóticos administrados evitando la sobredosificación o la infradosificación, traduciendo todo esto en el ahorro de los insumos médicos. (23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se desconoce si el propanidido produce suficiente nivel de hipnosis en los pacientes que son sometidos a punción dural para la aplicación de quimioterapia intratecal.

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes que son sometidos a punción lumbar dural para la aplicación de quimioterapia requieren inducción anestésica para evitar el dolor, disminuir la ansiedad y evitar el movimiento, durante los últimos años se ha utilizado el halotano y sevoflurano como agentes anestésicos de elección, sin embargo el nivel hipnótico inducido mediante inhalación de estos vapores comúnmente inducen excesiva hipnosis lo que ocasiona alteración importante de las constantes vitales como la presión arterial y frecuencia cardiaca; el uso de agentes anestésicos halogenados se ha asociado con el riesgo de desencadenar hipertermia maligna; el propanidido es un agente hipnótico de acción ultracorta que ha sido utilizado en anestesia pediátrica mostrando buenos resultados hipnóticos, mínima depresión cardiovascular y respiratoria, mayor control de la profundidad hipnótica y rápida recuperación, así como la eliminación de la contaminación ambiental producida por las agentes halogenados. Motivo por lo cual el servicio de anestesiología decide realizar esta investigación planteando la siguiente

HIPÓTESIS:

El nivel hipnótico inducido por el propanidido resulta comparable al inducido por sevoflurano, para la realización de la punción dural y aplicación de quimioterapia intratecal, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el nivel hipnótico del sevoflurano versus propanidido durante la inducción y recuperación anestésica, para la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Y de esta manera determinar si propanidido es un agente útil como inductor para la realización de este procedimiento, ofreciendo un nivel hipnótico comparable al proporcionado por sevoflurano.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Medir la profundidad hipnótica de ambos agentes a dosis habituales.
- 2.- Identificar alteración en la frecuencia cardiaca y presión arterial durante la punción dural.
- 3.- Detectar la presencia de movimientos del paciente durante la punción.
- 4.- Medir el tiempo requerido para alcanzar el valor BIS 50 y el tiempo de emersión BIS 85
- 5.- Estimar el tiempo de duración total de la hipnosis con ambos fármacos.
- 6.- Identificar efectos adversos del propanidido.
- 7.- comparar los niveles hipnóticos del sevoflurano y del propanidido
- 8.- comparar el tiempo de recuperación del sevoflurano y del propanidido

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se diseño Estudio aleatorio, experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal. Fase III

En el cual se incluyeron 32 pacientes ASA II –III, de entre 4 y 13 años de edad con diagnostico de leucemia linfocitica aguda a los cuales se les realiza punción lumbar para aplicación de quimioterapia intratecal, que sus padres aceptaron su participación en el estudio, por medio de documento escrito en el cual se detallan los riesgos y beneficios de la quimioterapia intratecal así como el método anestésico. Se les pidió a los padres o tutores que firmaran la hoja de consentimiento informado, fueron asignados a uno de 2 grupos de manera aleatoria grupo 1 (sevoflurano) grupo 2 (propanidido) aquellos pacientes que requirieron aspirado de medula ósea o con factores predictivos de vía aérea difícil, historia de atopia o alergia, con cardiopatía congénita o adquirida, que recibieran premedicación con barbitúricos, hipnóticos o sedantes, con desnutrición (mayor del 10% del peso ideal según tablas de crecimiento y desarrollo), infección a cualquier nivel, con fiebre o hipertermia fueron excluidos del protocolo.

Se les canalizo una vena periférica con un punzocat de calibre correspondiente a la edad para administrar solución mixta. Precedido de analgesia local con ENMLA. Un médico anestesiólogo diferente al investigador realizo la inducción anestésica, utilizando para ello el agente que corresponda según el grupo a los Pacientes del Grupo I (el grupo de sevoflurano) se coloco la mascarilla facial con un flujo de oxigeno de 4 litros por minuto y mezcla de 8 volúmenes % del sevoflurano reduciendo la concentración del mismo a 2 volúmenes % al alcanzar un nivel BIS 50; momento en el cual se realizo el procedimiento. El mantenimiento se realizo administrando en forma continua el sevoflurano hasta el final del procedimiento de punción lumbar posterior a esto se cerro el dial del vaporizador, terminado el mismo se administro oxígeno hasta lograr la recuperación de la conciencia BIS 90 y se continuo con el protocolo de recuperación anestésica del hospital para estos pacientes. En el grupo II (el correspondiente a propanidido), se realizo inducción endovenosa a razón de 7mg/kg de peso, la ventilación se apoyo mediante mascarilla facial y oxígeno con un flujo de 4 litros por minuto. Previo a la punción se administro un bolo adicional de 7mg/kg.

En ambos grupos se colocó en la región frontal del paciente un sensor pediátrico que consta de 4 electrodos exploradores del monitor BIS de la marca ASPEC medical sistem XP, el monitoreo de presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, electrocardiografía DII, del monitor Welch Allyn se recabaron los valores de dichas mediciones en la siguiente forma, valores basales, al momento de la inducción, al alcanzar el valor BIS mas bajo, a la apertura ocular y previo a su egreso de la sala de cirugía ambulatoria, se registro el tiempo en que se lograron cada uno de estos momentos. El investigador recabo los datos de la memoria de los monitores en formato específicamente diseñado para tal fin.

RESULTADOS

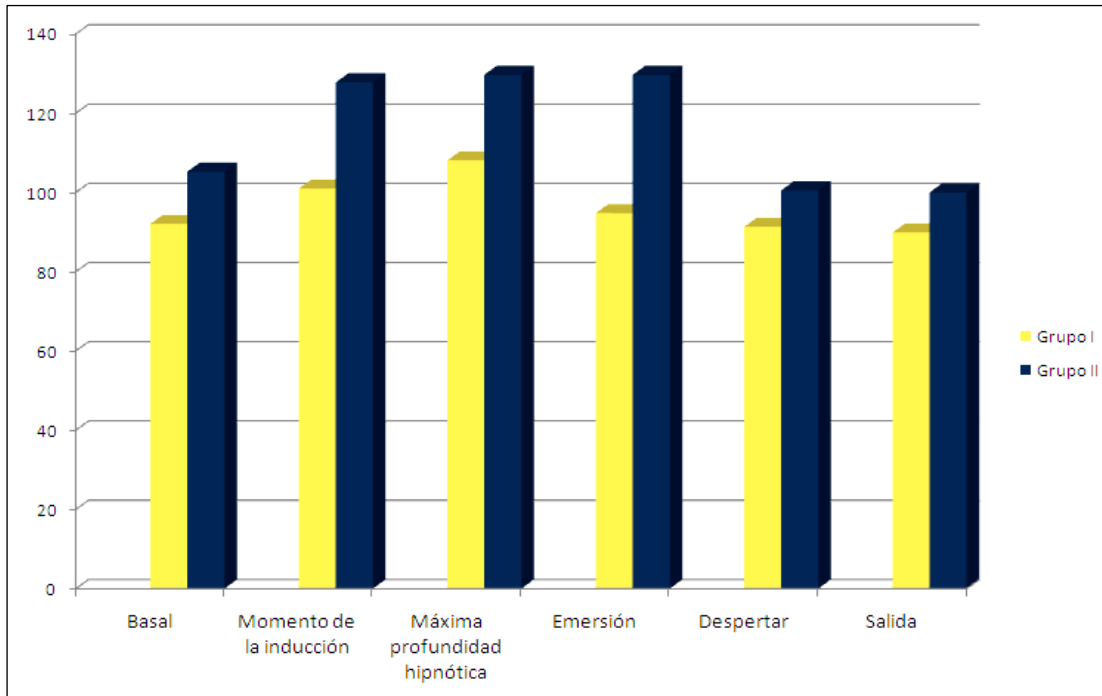
Se incluyeron 32 pacientes que se distribuyeron al azar en 2 grupos grupo I (n=16), Sevoflurano y grupo II (n=16). Propanidido, sexo, grupo I (8m/8f), grupo II (9m/7f), edad, grupo I (8.69 +/- 2.8años), grupo II (7.5+/- 2.78años); estatura, grupo I (130.44 +/- 16.0cm), grupo II (120.31 +/- 15.81cm), peso, grupo I (30.63 +/- 7.4 Kg.) Grupo II (25.5 +/- 8.63 Kg.) no existió diferencia significativa entre la edad, genero, peso y talla.

Se evaluó la frecuencia cardiaca, presión arterial y valor BIS de la siguiente manera:

Frecuencia cardiaca basal: grupo I (92.06 +/-11.9) grupo II (105,25+/-20.3)* $p<0.04$, al momento de la inducción: grupo I (100.94+/-21.1), grupo II (124,75+/-15.83), al momento del nivel hipnótico más bajo, grupo I (108.06+/-20.1) grupo II (129.68 +/-12.62), durante la emersión: grupo I(94.75 +/- 22.3), grupo II(129,68+/-12.62), al despertar grupo I (91.31 +/- 21.2), grupo II(100.5+/-18.42), a la salida: grupo I(89.88+/-18.4), grupo II (100+/-18.13) (tabla 1)

Frecuencia cardiaca	Basal	Momento de la inducción	Máxima profundidad hipnótica	Emersión	Despertar	Salida
	* $p= 0.04$					
Grupo I	92.06 +/-11.9	100.94+/-21.1	108.06+/-20.1	94.75 +/- 22.3	91.31 +/-21.2	89.88+/-18.4
Grupo II	105,25+/-20.3	124,75+/-15.83	129.68 +/-12.62	129,68+/-12.62	100.5+/-18.42	100+/-18.13

Tabla 1 muestra los valores de frecuencia cardiaca en los diferentes tiempos del procedimiento. (Grupo I Sevoflurano), (Grupo II Propanidido).



Grafica 1 muestra los valores de frecuencia cardiaca en los diferentes periodos del procedimiento.

(Grupo I sevoflurano), (Grupo II propanidido).

Presión arterial basal: grupo I (106.63±11.9/ 53.94±10.8), grupo II(100.56±12.94 / 47.94±12)al momento de la inducción: grupo I (98.75±12.6/ 48.63±9.3), grupo II (91.62±11.65/42.87±10.93) en el nivel hipnótico mas bajo: grupo I(98.75±12.6/42.8±11.2), grupo II(86.93±13.14/40.63±11.2), a la emersión: grupo I (108.38±24.7/ 48.5 ±8.4), grupo II (98±9.4/48.12±10.91), al despertar: grupo I (105.06±12 /51.88±8.5), grupo II (98.81±10.48/ 49±12.36) a la salida: grupo I (103±11.6/51.19±8), grupo II (99.68±10.11 /49.68±11.68) no existió diferencia significativa en ninguna de las presiones arteriales. (Tabla 2)

Presión arterial sistólica	Basal	Momento de la inducción	Máxima profundidad hipnótica	emersión	despertar	Salida
Grupo I	106.63±11.9	98.75±12.6	92.88±11.2	108.38±24.7	105.06±12	103±11.6
Grupo II	100.56±12.94	91.62±11.65	86.93±13.14	98±9.4	98.81±10.48	99.68±10.11
Presión arterial diastolica	Basal	Momento de la inducción	Máxima profundidad hipnótica	emersión	despertar	Salida
Grupo I	53.94±10.8	48.63±9.3	42.8±11.2	48.5 ±8.4	51.88±8.5	51.19±8
Grupo II	47.94±12	42.87±10.93	40.63±11.2	48.12±10.91	49±12.36	49.68±11.68

Tabla 2 muestra las presiones arteriales durante los periodos del procedimiento.

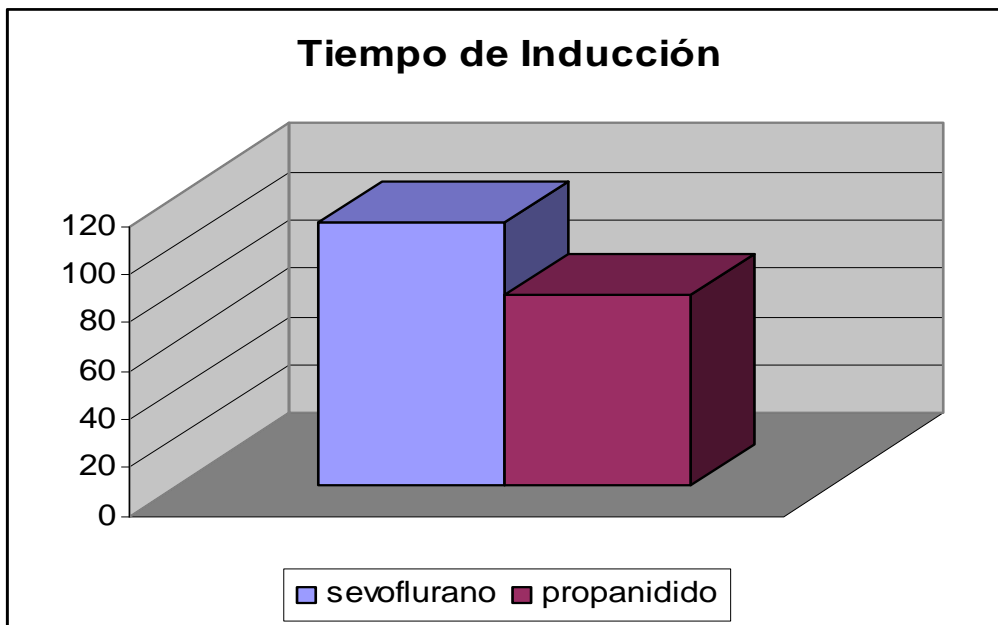
(Grupo I Sevoflurano), (Grupo II Propanidido).

Tiempo de inducción: grupo I (139.63+/-46.2) grupo II (98.38+/-49.45) * $P < 0.04$,
 Tiempo para alcanzar la máxima profundidad hipnótica grupo I (209.13+/-38.9), grupo II (155.38+/-51.11). Con una * $p \leq 0.002$. Tiempo de emersión grupo I (406+/-250.8), grupo II (340+/-152.61), Tiempo de despertar grupo I (485.5+/-294.4) grupo II (402.87+/-203.09) Y
 Tiempo de salida grupo I (657.87+/-323.6), grupo II (456.18+/-19.29) con una * $p \leq 0.04$
 (tabla 3)

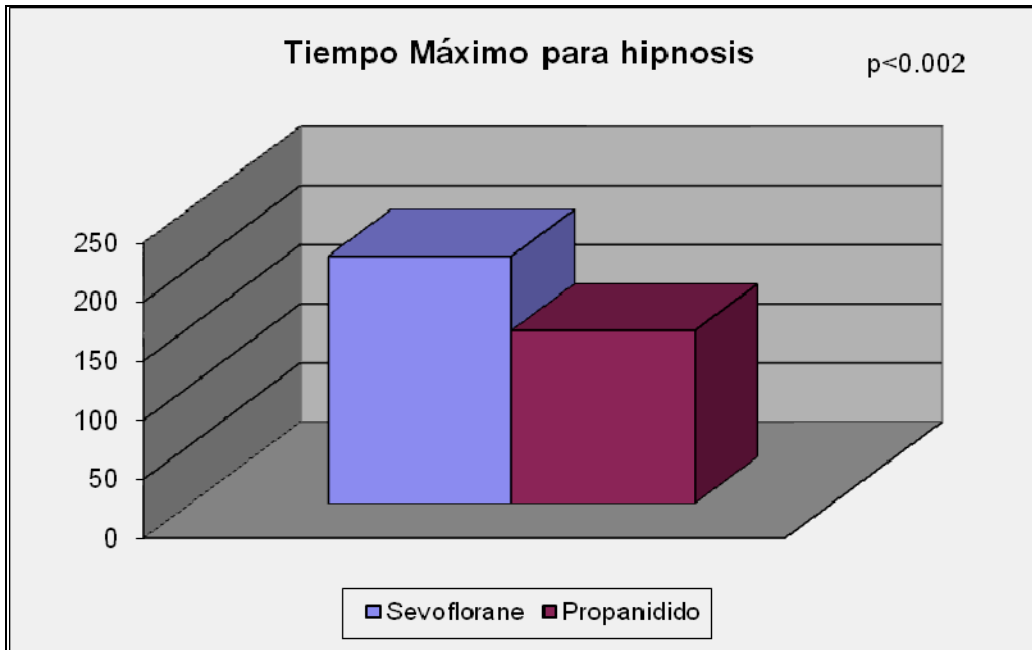
Tiempo segundos para lograr	Inducción $p < 0.000$	Máxima profundidad hipnótica $*P < 0.002$	Emersión	Despertar	Salida $*p < 0.04$
Grupo I	139.63+/-46.2	209.13+/-38.9	406+/-250.8	485.5+/-294.4	657.87+/-323.6
Grupo II	98.38+/-49.45	155.38+/-51.11	340+/-152.61	402.87+/-203.09	456.18+/-19.29

Tabla 3 muestra los tiempos para lograr cada evento del procedimiento

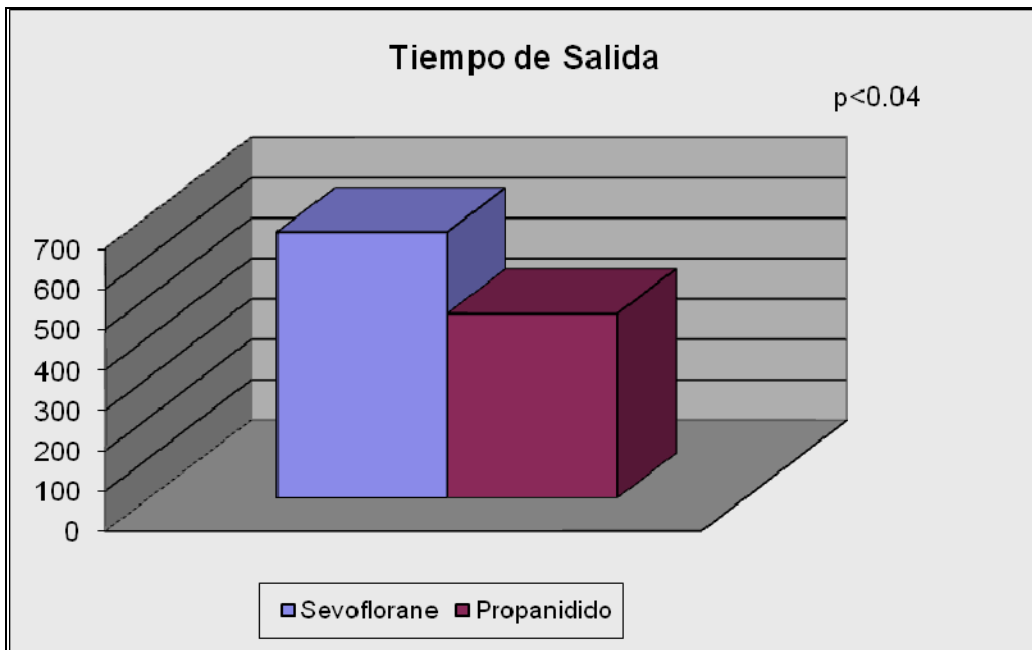
(Grupo I Sevoflurano), (Grupo II Propanidido).



Grafica 3 muestra el tiempo requerido para alcanzar la inducción en ambos grupos estudiados



Grafica 4 muestra el tiempo requerido para alcanzar el grado hipnótico mas profundo en ambos grupos



Grafica 5 muestra el tiempo requerido para salir de la sala de cirugía ambulatoria en ambos grupos.

Medición de índice biespectral:

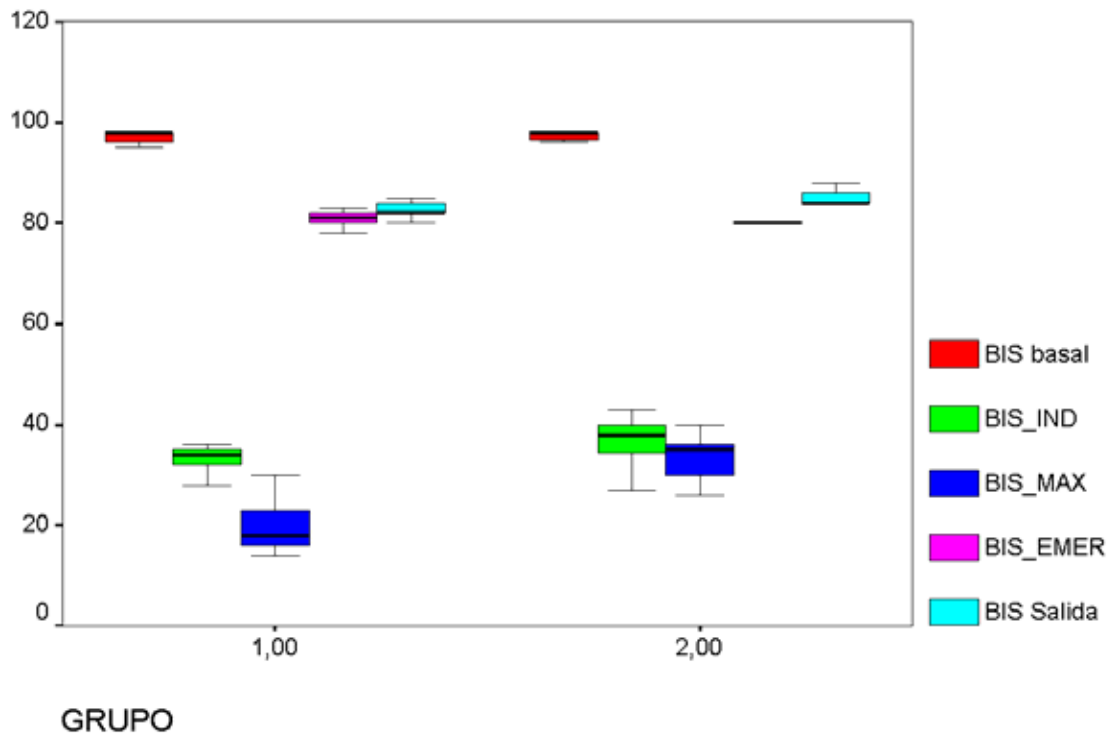
Valor basal grupo I (mediana 98 +-6) , grupo II(mediana 98 +-2)

Valor BIS a la inducción grupo I (mediana 34+-20) , grupo II (mediana 37+-16), Valor BIS de máxima profundidad hipnótica grupo I (mediana 19 +-16), grupo II (mediana 35 +-14) *P< 0.04 ,Valor BIS de emersión grupo I (mediana 82+-8) grupo II (mediana 80+-6), Valor BIS de salida grupo I (mediana 82+-5) grupo II (mediana 84+-4) *P< 0.04 (tabla 4)

Se registro movimiento en el 70 % de los pacientes del grupo de propanidido y un 20% del grupo de sevoflurano.

Valor BIS	Basal	Momento de la inducción	Máxima profundidad hipnótica <i>*P< 0.04</i>	Emersión	Salida <i>*P< 0.04</i>
Grupo I	98+-6	34+-20	19+-16	82+-8	82+-5
Grupo II	98+-2	37+-16	35+-14	80+-6	84+-4

Tabla 5 medición de valores BIS de los grupos en estudio (Grupo I Sevoflurano), (Grupo II Propanidido).



afica 6 muestra los valores de BIS de ambos grupos en los diferentes momentos del procedimiento

Discusión

La anestesia general inhalada ha sido la técnica de elección en los pacientes pediátricos sometidos a punción lumbar para la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Eva Sámano de López Mateos, en la ciudad de Morelia, Michoacán; dejando como alternativa la técnica endovenosa total, por la incomodidad y dolor asociados a la técnica intravenosa, debido a la punción, es importante señalar que muchos de los pacientes son sometidos a múltiples punciones durante su tratamiento, ya sea para realizar estudios hemáticos o administración de fármacos como el caso del presente estudio. Si bien es cierto que los pacientes son sometidos a este tipo de situaciones, es de capital importancia señalar que algunos pacientes del grupo II, solicitaron la aplicación intravenosa como sedación para sus posteriores tratamientos con quimioterapia intratecal.

Hay que resaltar que no hay reportes en la literatura actual de estudios realizados con propanidido en pacientes pediátricos para evaluar si produce suficiente nivel hipnótico y una emersión anestésica rápida debido a su acción ultracorta, motivo por el cual surgió el interés en la presente investigación.

En cuanto a las características poblacionales como son edad, peso, talla y sexo no existieron diferencias significativas entre los grupos. Se incluyeron 32 pacientes que se distribuyeron en forma aleatoria en 2 grupos, en cuanto a las variables hemodinámicas en el estudio existió diferencia significativa en la frecuencia cardiaca basal presentando una frecuencia más alta el grupo de propanidido; lo cual impidió su análisis estadístico en las diferentes mediciones posteriores. Muy probablemente esto se debió al efecto adrenérgico en respuesta al estrés de los pacientes provocado por ser canalizados, esta tendencia de frecuencia cardiaca aumentada se mantuvo durante todo el procedimiento, que en parte puede ser debido al efecto farmacológico conocido de propanidido, sin embargo en el presente estudio no es posible determinarlo. Esto podría resultar benéfico en los pacientes pediátricos ya que el gasto cardiaco esta mantenido por la frecuencia cardiaca y el volumen de eyección ventricular. La presión arterial tanto sistólica como diastolica no tuvo diferencias significativas en ninguna de las mediciones realizadas.

Existió una diferencia significativa en cuanto al valor BIS de máxima profundidad hipnótica así como en el valor BIS de salida; es importante señalar que la máxima profundidad hipnótica inducida mediante la técnica inhalatoria con sevoflurano es excesiva con una mediana BIS 19+/- 16, sometiendo a los pacientes a mayor riesgo, ya es bien conocido el efecto depresor de los agentes inhalatorios que tiene sobre el centro respiratorio y pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, lo cual en pacientes ventilados mediante mascarilla facial, como es el caso de los pacientes del presente estudio no es conveniente, ya que la cavidad gástrica puede ser sobre distendida por la ventilación con presión positiva favoreciendo el reflujo de su contenido aún bajo ayuno, lo cual incrementa el riesgo de espasmo laríngeo durante la emersión; en contraste los valores hipnóticos alcanzados por la propanidido aún cuando están fuera del rango terapéutico no presentan este problema ya que para el grupo II la mediana BIS es de 35 +/- 14; por otro lado existe un conocido efecto estimulante de la propanidido sobre el centro respiratorio.

En cuanto al tiempo para alcanzar estos valores, existieron diferencias significativas en la inducción con un valor de $p < 0.0000$, debido a que la concentración terapéutica en el sitio de acción es muy superior por la vía endovenosa a la vía pulmonar en un tiempo determinado, en el caso del presente estudio los pacientes que recibieron propanidido lograron el valor BIS esperado en 98.38 +/- 49.45 segundos y los pacientes que recibieron sevoflurano lo lograron en 98.38 +/- 49.45 segundos en promedio para alcanzar la máxima profundidad hipnótica; igualmente el tiempo requerido para la salida del paciente del área de cirugía ambulatoria hacia el área de recuperación se encontraron diferencias significativas con un valor de $p < 0.04$, situación que puede favorecer el desempeño del área quirúrgica ya que cada paciente requiere de menor tiempo para egresar, lo cual mejora el tiempo de espera de los demás pacientes que serán intervenidos en el mismo día y quirófano.

Además de disminuir la contaminación ambiental y del personal médico con la técnica endovenosa, se tiene un mayor control de los niveles sericos del fármaco. Aunque un 70% de los pacientes sometidos a la técnica endovenosa se movió al momento de la punción recordamos que en este estudio faltó el componente analgésico lo cual se podría solucionar agregando anestésico local en el sitio de la punción (EMLA) o con la adición de un opiode de acción ultracorta como el remifentanil, que es un nuevo agonista de los receptores mu, con una potencia analgésica similar al fentanil.

El remifentanil es el primero de los opioides metabolizado por las esterases. Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predicable la terminación efecto, hace falta realizar estudios en un futuro con la asociación de dichos fármacos con lo cual suponemos mejorara los resultados del presente estudio.

CONCLUSIONES:

El propanidido ofrece mejor nivel hipnótico que el obtenido con sevoflurano, para la realización de la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, logrando su efecto en menor tiempo durante la inducción y nivel hipnótico máximo, la recuperación del estado de conciencia se logra en menor tiempo, lo cual repercute en el proceso de atención y salida del paciente del área de cirugía ambulatoria.

Hacen falta más estudios para determinar la seguridad y dosis requeridas con la técnica inhalatoria y sevoflurano, ya que ha sido objetivamente demostrada la sobredosificación y efectos deletéreos que tiene sobre la vía aérea y ventilación con esta forma de administración del fármaco, lo cual somete a riesgo innecesario a los pacientes.

Es necesario hacer más estudios para determinar las dosis requeridas con la asociación con anestésico local tópico (EMLA) o remifentanil, para evitar la sobredosificación y consecuentemente mayor riesgo para los pacientes, debido a que existe un alto porcentaje de pacientes que presentan movimiento en ambos grupos, situación que puede aumentar el riesgo del procedimiento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Morelia, Michoacán a de de 2007

HOSPITAL INFANTIL " EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS "
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

Nombre del paciente _____

Conforme a la legislación sanitaria vigente y a los lineamientos del comité de ética e investigación del Hospital Infantil " Eva Samano de López Mateos ", el Dr. Anibal Valdez Ponce medico residente de la especialidad de anestesiología , asesorado por el Dr. Andrés Parra Merlos el Dr. Carlos Segura Ríos desarrollan el protocolo medico denominado. Comparación de la duración y profundidad hipnótica de Sevoflurano vs. Propanidido, durante la aplicación intratecal de quimioterapia, el cual tiene como objetivo demostrar las ventajas del propanidido como hipnótico en aquellos pacientes que reciben quimioterapia intratecal bajo hipnosis anestésica.

Beneficios:

Realizar la punción lumbar y aplicación intratecal de quimioterapia bajo anestesia, disminuye la ansiedad de los pacientes, evita movimientos bruscos, produce amnesia y controla el dolor asociado, realizar este procedimiento en área quirúrgica ofrece mayor seguridad para los pacientes.

Consideraciones

La técnica habitual practicada en este centro hospitalario, se realiza utilizando inhalación de vapor de halotano, producto que esta por desaparecer del mercado debido a múltiples circunstancias clínicas y económicas. El propanidido agente hipnótico de acción ultracorta (rápida inducción y recuperación) administrado vía intravenosa cumple con las características farmacológicas deseables para la realización de la aplicación de quimioterapia intratecal.

Riesgos:

La técnica de inducción hipnótica con Sevoflurano, se realiza sin la canalización de vena periférica situación deseable en los procedimientos anestésicos para la administración de diversos medicamentos que requieren algunos pacientes por la sintomatología secundaria de la quimioterapia como es cefalea, náusea, vómito además proporciona una vía para restituir los líquidos perdidos durante el ayuno o asistir farmacológicamente por esta vía a los pacientes que presenten anafilaxia, hipotensión, hipertermia maligna o colapso circulatorio derivado del empleo del agente anestésico o quimioterapéutico.

La técnica intravenosa requiere obligadamente de la canalización de una vena periférica la cual puede requerir de múltiples punciones y producir vasculitis, hematomas y dolor. La administración de propofol puede desencadenar anafilaxia, como cualquier otro fármaco o alimento por lo que es indispensable canalizar alguna vena periférica. Considerando los riesgos y beneficios tener una vía venosa durante la inducción anestésica es claramente mejor.

Para disminuir los riesgos al máximo se implementaran 10 acciones de seguridad de pacientes que la subsecretaría de innovación y calidad señalan: 1. Manejo correcto de medicamentos. 2. Identificación de pacientes. 3. comunicación clara. 4. Uso de protocolos y/o guías diagnósticas. 5. cirugías y procedimientos. 6. caídas de pacientes. 7. infecciones nosocomiales. 8. factores humanos. 9. clima de seguridad. 10. haga responsable al paciente.

Se ha informado además que puedo solicitar más información o retirar mi consentimiento en cualquier momento antes de iniciado el procedimiento sin explicación alguna, derivado de lo cual no habrá ningún tipo de represalia o retardo en mi tratamiento, que seré tratado(a) en forma cordial y respetuosa como cualquier paciente que acuda al hospital. Por lo tanto una vez leído y comprendido el presente documento y ya quedando todas mis dudas resueltas, consiento participar voluntariamente en el protocolo de investigación señalado con anterioridad

Firma del Padre o tutor del menor

Firma del investigador

Firma del testigo

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Cruz, b, Chávez, López G "protocolo de tratamiento para leucemias de reciente diagnostico HIM 2003 depto. de enseñanza HIMESLM
- 2.- Clínicas Mexicanas de Anestesia Vol. 2 2006
- 3.- Anestesiología Clínica de Barash , MD Bruce Cuarta edición
- 4.- Barash P.G. Cullen B.F. Stoelting R.K. Anestesia Clínica, 3a ed. 13:367.1999.
- 5.- Miller R.D. Miller Anestesia, 6a ed. 10:317- 362. 2005.
- 6.- John W. Dundee. Anestésicos intravenosos, 1a ed. pag 17-23. 1982.
- 7.- Ball C. Westhorpe R. Intravenous Induction Agents-propanidid. Anaesth Intensive care 2002;30:261.
- 8.- Korttila K. Linnoila M. Ertama P. Hakkinenn S. Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid or alphadione. Anesthesiology 1975;43:291-9.
- 9.- Porsius AJ. VanZwieten PA. Metabolic degradation of propanidid by various tissues Short communication. Arzneimittelforschung 1976;26:1999-2001.
- 10.- Pesando OT. Piazza L. Berruti G. Sciandra G. Propanidid as an antagonist: competitive inhibitor of neuromuscular plaque acetyl cholinesterase. Minerva anesthesiologica 1980;46:665-70.
- 11.-.lerman JI: sevoflurano en anestesia pediátrica. Anesth analg 1995;81:S4-S10
- 12.- Thwaites A, Edmens S, Smith I, inhalation induction with sevoflurane a double – blind comparison with propofol. Br J Anesth 1997;78:356-361.
- 13.- Philip BK, lombard LL, Roaf ER, Dragar LR, Calalang I et al. : comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction with propofol for adult ambulatory anesthesia. Anesth Analg. 1999;89 623-627.
- 14.- Lerman J, Davis PJ, Welborn LJ : induction recovery and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. Anesthesiology 1996: 84 1332-1340.
- 15.- guidelines for monitoring end management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Pediatrics vol 110 836-838 2002
- 16.- lumbar puncture in pediatric oncology conscious sedation vs general anesthesia. Medical and pediatric oncology vol 36 372-379 (2001)
- 17.- pediatric oncology procedures to sleep or perchance to dream. Pain vol 62 1-2 1995

- 18.- comparison of the impact of preparation and EMLA ointment on behavioral reactions during intravenous cannulation of 6-12 years children with cancer. *Pediatric blood and cancer* 2007 vol 49 414-415.
- 19.- lumbar puncture in pediatric oncology conscious sedation vs general anesthesia. *Medical and pediatric oncology* vol 36 372-379 2001
- 20.- Vuyk J. Does Bispectral Index Monitoring Optimize Intravenous anesthetic drug delivery?. *Anesthesiology* 2000;45:790-800.
- 21.- Billard V.Mavoungou P. Depth of anesthesia Monitoring in Anesthetic literature, Illustrated by Bispectral Index History. *Anesthesiology* 2004;101(3):A-343.
- 22.- Agrawal D. Feldman H.A. Krauss B, Waltzman M.L. Bispectral Index Monitoring Quantifies Depth of Sedation During Emergency Depth Procedural Sedation and Analgesia in Children. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 43(2):247-55.
- 23.- Bhargava A.K. Setlur R. Sreevastava D. Correlation of Bispectral Index and Guedel's Stages of Ether Anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98(1):132-4.