



11202
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL GRAL. "IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.**

41
24

**EVALUAR LA CALIDAD Y DOSIS OPTIMA DE
INDUCCION: PROPOFOL**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A :
DR. ALEJANDRO PINILLA TORREGROSA**

ASESORES:

**DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO
DR. MIGUEL ANGEL ALCALA VALDERRAMA**



ISSSTE

FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1990



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 está 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.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	3
HISTORIA DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA	4
INDUCTORES EN ANESTESIA	7
1.- BARBITURICOS (TIOPIENTAL).....	7
2.- EUGENOLAS (PROPANIDIDA).....	9
3.- FENILCICLIDINAS (KETAMINA).....	11
4.- ETOMIDATO	13
5.- BENZODIACEPINAS (FLUNITRAZEPAM).....	15
EL PROPOFOL	18
GENERALIDADES	18
FARMACOLOGIA	19
EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS	21
USOS CLINICOS	25
EFFECTOS INDESEABLES	26
DISEÑO EXPERIMENTAL	27
MATERIAL Y METODOS	28
CALIDAD DE LA INDUCCION	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	48
CONCLUSIONES	49
RESUMEN	50
BIBLIOGRAFIA	51

I N T R O D U C C I O N

En la práctica diaria de la anestesiología se cuenta con una amplia gama de fármacos para realizar la inducción anestésica en los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general. Pero aún en la actualidad, a pesar de los grandes avances farmacológicos, el anestesiólogo no ha podido contar con el inductor que se caracteriza por tener el mínimo de efectos indeseables con el mayor número de propiedades farmacológicas que permitan su empleo en la inducción anestésica con cierta selectividad, dependiendo propiamente de cada una de las condiciones clínicas del paciente.

Lo anterior dió lugar a que las industrias farmacéuticas desarrollaran diversos inductores, una de ellas investigó el Propofol un nuevo agente identificado por poseer propiedades para la inducción y además para el mantenimiento anestésico de nuestro paciente si éste es requerido por el anestesiólogo.

La calidad y variedad de los procedimientos anestésicos serán mayores con el advenimiento de nuestros inductores; para lo que es necesario que el anestesiólogo tenga un amplio conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica de estas drogas, para así proporcionar a todos los pacientes quirúrgicos el mayor grado de seguridad.

En el presente estudio se observará la calidad como inductor y el comportamiento cardiovascular, período de latencia, efectos colaterales y otros datos observados para poder así valorar las ventajas y desventajas de este nuevo fármaco de la serie de los alquilfenoles, que fue designado con el nombre de propofol. En este estudio se pretende ofrecer un medicamento novedoso para el arsenal del anestesiólogo, con una opción de manejo y confiabilidad en beneficio de los pacientes sometidos a un acto anestésico quirúrgico.

J U S T I F I C A C I O N

Existen en la práctica anestésica una gama de farmacos - que pueden ocasionar alteraciones cardiovasculares y efectos indeseables a nuestros pacientes utilizando un nuevo inductor que proporcione mayor seguridad a los pacientes que van a ser sometidos a un acto anestésico.

O B J E T I V O S

1.- Adquirir experiencia con este agente anestésico intravenoso útil para la inducción.

2.- Comprobar su comportamiento cardiocirculatorio (Frecuencia cardíaca y presión arterial) con respecto a cifras basales de las mismas.

3.- Observar su período de latencia y detallar con claridad sus efectos clínicos y adversos que puede presentar.

4.- Evaluar la dosis óptima y calidad de la inducción anestésica por los resultados que se obtuvieron en el estudio.

HISTORIA DE LA ANESTESIA ENDOVENOSA

1656 el famoso arquitecto inglés Christopher Wren inyectó vino en un animal, usando una pluma de ave y una vejiga de cerdo.

1665 Segismund Elsholtz inyectó una solución de opio para producir insensibilidad al dolor.

1851 Charles Gabriel Pravaz inventó la jeringa hipodérmica en Francia, cuyo diseño fue mejorado por Alexander Wood en 1853.

1872 Ore en Francia, administró hidrato de Cloral con un aditamento semejante al usado por Wren.

1903 Fischer y Von Mering descubrieron el ácido dietilbarbitúrico y posteriormente (1911) el primer barbitúrico - anestésico endovenoso el Hexobarbital fue usado clínicamente por Helmuth Weese.

1911 George Crile propuso el concepto de anociasociación que incluía dosis pequeñas de varias drogas para evitar efectos secundarios, agregando además anestesia local; creó así un método precursor de la anestesia balanceada, término que introdujo John Lundy en 1926.

1929 el Amilbarbital es usado por Zefras y McCallum como anestésico endovenoso y en 1930, el Pentobarbital es introdu-

cido con el mismo objetivo por Fitch, Waters y Tatum. Le correspondió a Waters ser el primero en administrar tiopental a un ser humano.

1934 el Tiopental, sin embargo, fué introducido en la anestesia clínica por John Lundy.

1950 Rees y Gray proponen el concepto de narcosis- Relajación- Analgesia como técnica anestésica.

1959 De Castro utiliza drogas sintetizadas por Janssen e introduce la Neuroleptoanalgesia, combinando Fentanyl con Droperidol.

1961 es introducido el Diazepam y hasta 1971 que Vega introduce el Flunitrazepam.

1962 Nishimura comunicó el empleo clínico de un nuevo producto del guayacol que denominó Propinal. El último compuesto eugenólico que definitivamente consolidó las posiciones de este grupo, ha sido el éster del ácido fenilacético, conocido como propanidia.

1963 la Ketamina es sintetizada por Stevens, después de la experiencia inicial con su precursora, la fenilciclidina por Grifenstein, en 1959. En estudios separados, G. Corsen y E. Domino y R. Virtue produjeron anestesia disociativa en humanos en 1966.

1965-1970 Godofror desarrolla un derivado del imidazol,-

y posteriormente Janssen, el Etomidato, anestésico no barbitúrico descrito como un hipnótico sin actividad analgésica.

1971 en Glasgow, Campbell inició los estudios clínicos con una mezcla de dos esteroides, alfazolona y alfadolona y por varios años fue una alternativa aceptable al tiopental, pero los reportes de reacciones de hipersensibilidad limitaron su uso.

En los años 70. Janssen desarrolló un grupo de narcóticos derivados de la fenilpiperidinas: Lofentanyl, Alfentanyl y sufentanyl.

1978 Glen reporta en Inglaterra el uso de un agente hipnótico el ICI 35868: "Diprivan", Disoprofol caracterizado por un rápido inicio de acción y rápida recuperación. (1,2)

Fue suspendida del mercado en 1985 por el alto índice de hipersensibilidad e introducido de nueva cuenta una vez que su conservador fue cambiado en 1986.

INDUCTORES EN ANESTESIA

Son aquellos farmacos que son capaces de producir inconciencia. A continuación revisaremos los inductores más comunes usados en nuestro medio.

1.- BARBITURICOS (TIOPIENTAL):

Química: La urea es un polvo blanco, muy soluble en agua donde adquiere propiedades básicas y puede formar sales con ácidos orgánicos o minerales.

Al reemplazar al oxígeno por el azufre en la molécula de urea, se obtiene la tiourea; ésta al condensarse con el ácido malónico (ácido dicarboxílico), da origen a una serie de compuestos llamados tiobarbituratos, hipnóticos que producen sueño muy similar al sueño fisiológico.

El tiopental es un polvo amarillento, fácilmente soluble en agua, se usa en solución al 2.5%; la preparación es alcalina con un pH de 10.6 y es altamente irritante si la inyección se extravasa.

El pentotal es rápidamente diluido en la sangre y se liga en considerable proporción a las proteínas plasmáticas (75%) a un pH de 7.4. Si existe acidosis disminuye la proporción que se une a las proteínas y aumenta la proporción de droga libre.

Una vez inyectado, el tiopental es llevado a los órganos que poseen mayor flujo sanguíneo (el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones).

Al mismo tiempo, la circulación lleva la droga a los tejidos de menor perfusión, como el muscular y el adiposo, cuando ésta ha empezado a salir de los tejidos de rica perfusión. Es decir, la droga es redistribuida. El hígado se encarga de la biodegradación. La acción del tiopental se lleva a cabo -- por inhibición del sistema activador reticular en el tallo cerebral. Produce disminución del flujo sanguíneo al cerebro -- hasta un 55% y un descenso notable de la presión intracraneana disminuye también el consumo de oxígeno por el cerebro, quizá como consecuencia de la reducción en la actividad neuronal. - Esta droga posee efecto inotrópica sobre el miocardio, por de presión del centro autónomo hipotalámico y en una acción directa sobre el miocardio que disminuye la energía de contracción. A dosis habituales produce hipotensión en un 15% y la - duración de este efecto varía entre 5' a media hora; eleva el flujo sanguíneo del miocardio (55%) y el consumo metabólico - de oxígeno del mismo, así como disminuye la resistencia vascular coronaria. Una de las acciones más relevantes es la depresión del centro respiratorio medular. Las respuestas al CO₂ - se encuentran deprimidas, aún en niveles superficiales de - - anestesia. En ocasiones puede presentarse tos, espasmo laríngeo o aún espasmo bronquial.

Uso Clínico: Se ha determinado que una dosis de tiopen--
tal de 2.3 mg/kg, es efectiva en el 90% de los pacientes que
la reciben, mostrando sus efectos en medio minuto, momento en
que se encuentran las máximas concentraciones sanguíneas, y -
al cumplirse el primer minuto dos terceras partes han sido --
eliminadas. (1, 3, 4)

2.- EUGENOLAS (PROPANIDIDA):

Desde el punto de vista químico, el cambio más importan--
te que sufrieron los anestésicos endovenosos desde la intro--
ducción de los barbitúricos.

La propanidida, anestésico endovenoso de acción ultra--
corta, es un aceite de color amarillo pálido, insoluble en --
agua, por lo que necesita del concurso de otra sustancia cono
cida como cremofor EL, una mezcla de ácidos grasos que se añá
de al principio activo en una proporción del 12 al 20% para -
las soluciones al 5% su pH es de 4.6.

Acciones sobre el SNC: Durante la anestesia, la depre--
sión de la formación reticular es menos pronunciada que la -
ocasionada por los barbitúricos, pero en cambio se eleva el -
umbral del ciclo de excitabilidad en los núcleos talámicos de
relevancia en una proporción mayor que con los derivados barbitú-
ricos. A dosis de 5 a 7 mg/kg IV, el enfermo pierde el conoci
miento en 20 a 30 segundos; pueden aparecer movimientos invo
luntarios aproximadamente en 10% de los casos, también tos o

hipo. Ocasionalmente han aparecido convulsiones. El despertar se presenta a los 4 a 6 minutos se recomienda emplear un tiempo no mayor de 20 segundos para inyectar la dosis total. Se le atribuye una cierta acción analgésica.

Efectos cardiovasculares: Según las dosis empleadas como agente de inducción, la propanidida se acompaña de significativas caídas (12%) de la presión arterial, en un tiempo atribuidas al solvente. La hipotensión es la primera respuesta -- cardiovascular a este agente, y su máximo se presenta en el minuto siguiente después de la inyección, e inmediatamente de una taquicardia compensadora. Este descenso de la presión arterial en los hipertensos, en los arterioesclerosos o en los enfermos con corazón isquémico en el anciano, pueden significar un verdadero peligro aunque sea de breve duración. La hipotensión puede conducir a isquemia aguda del miocardio o a paro cardiaco. El agente es definitivamente un depresor del miocardio y el EKG llega a manifestar depresión del segmento ST y aún bloqueo A-V secundario a la hipotensión.

Aparato Respiratorio: Inmediatamente después de la inyección se obtiene un período de hiperventilación, seguido de -- una fase breve de depresión respiratoria que puede llegar a la apnea. Estos fenómenos respiratorios están en relación con la dosis y se ha sugerido que son secundarios a la hipotensión arterial, por intermedio del seno carotideo. La propanidida es degradada en su mayor parte por el hígado, pero tam--

bién en la sangre circulante, por la pseudocolinesterasa. Una de las principales reacciones adversas de este fármaco es la liberación de histamina.

Este anestésico se encuentra contraindicado cuando haya anemia hemolítica, nefropatías (las grandes dosis producen un daño renal), padecimientos convulsivos, estado de choque, intoxicación alcohólica aguda, insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial. 3,12,18.

3.- FENILCICLIDINAS (KETAMINA):

Esta droga es el clorhidrato de 2,0 clorofenil 2 metil - ciclohexanona. Se suministra en forma de solución acuosa isotónica ácida, con un pH que varía entre 3.5 y 5.5, en ampulas que contiene 10 a 50 mgm de ketamina base por ml y puede aplicarse por vía endovenosa. La inyección IV debe ser lenta, un tiempo no menor de 60 segundos.

La ketamina se ha usado como inductor y como anestésico único de base. Las dosis establecidas son de 1 a 3 mg/kg por vía endovenosa. Las acciones que rápidamente se producen son: Analgesia, pérdida de la conciencia, inmovilidad (movimientos ligeros ocasionales) y amnesia. Al emplear una dosis única, la pérdida del conocimiento persiste durante 10 a 15 minutos y la analgésica durante 30 a 40 minutos. Es posible que al despertar se acompañe de sueños, alucinaciones o pesadillas.

Acciones sobre el sistema nervioso central: produce efectos disociativos sobre las vías de asociación cerebral y el sistema tálamo cortical. En forma mínima afecta al sistema activador reticular localizado en el bulbo y en el puente, por lo que la respiración es casi normal. La ketamina origina importante elevación de la presión de L.C.R., así como el flujo sanguíneo cerebral y aumenta el consumo de oxígeno por el cerebro, aumenta la presión intraocular y causa diplopía y nistagmo.

Acciones sobre el aparato Cardiovascular:

Existe un efecto simpaticomimético y liberación de catecolaminas, en particular la concentración de noradrenalina en sangre. La presión arterial se eleva en un 25% o más y suben también la frecuencia y el gasto cardiaco. Existe una acción depresora sobre el miocardio, es decir, disminución de la energía contractil.

Acciones sobre el aparato Respiratorio:

Actúa como depresor, fenómeno que depende de la dosis, se han descrito períodos de apnea. El reflejo tusígeno se deprime, pero los reflejos faríngeo y laríngeo se mantienen activos.

Metabolismo:

La ketamina es redistribuida en un tiempo promedio de 10

minutos, hecho que trae consigo la recuperación del conocimiento; la vida media es de tres horas.

La biotransformación se realiza en el hígado por el sistema microsomal; se forman alcoholes que son eliminados por la orina.

4.- ETOMIDATO:

El etomidato es el R-etil-1-fenil-1-h-imidazol-5 carboxilato. Es un imidazol carboxilado.

Es un hipnótico catalogado como inductor de la anestesia general y clasificado entre las drogas de acción ultracorta.

Su pH es de 3.3 se obtiene en forma de un polvo amarillento y cristalino; no es soluble en agua, pero si en ácidos orgánicos, alcohol y cloroformo.

Carece de acción analgésica; la duración de la hipnosis es de 3 a 5 minutos; es 25 veces más potente que el tiopental. Este compuesto ejerce acción depresora sobre el sistema activador reticular, produce su acción depresora central por un mecanismo gaba mimético. Actúa a nivel limbico. a dosis de 300 microgramos/kg se pierde el conocimiento en menos de un minuto, no deja efecto residual. La recuperación es rápida y se produce a los tres minutos en promedio. Según algunos autores, el etomidato disminuye el aporte sanguíneo al cerebro, -

el consumo de oxígeno por este órgano, así como la presión intracraneana.

Aparato Cardiovascular:

No afecta significativamente la frecuencia ni el gasto cardiaco, pero si disminuye la presión arterial media, la resistencia vascular periférica, la presión diastólica final -- del ventrículo izquierdo y el consumo de oxígeno por el miocardio, en un 14%.

Aparato Respiratorio:

Ocasionalmente causa un breve período de apnea (20 segundos en promedio), produce disminución del volumen minuto, pero aumenta la frecuencia respiratoria. La PaO_2 desciende en forma leve, aproximadamente 10 mm hg; esporádicamente se ha observado tos e hipo durante la inducción. Con una incidencia que varía entre 10 y 50% se presentan movimientos involuntarios e incoordinados de los músculos, particularmente en las extremidades (mioclonus); estos movimientos se asocian con -- descargas epileptiformes. La vía de administración es siempre endovenosa y se observa una incidencia alta de flebalgia. La incidencia de náuseas y vómito en el período postanestésico -- es relativamente alta, entre 20 y 30%.

Farmacocinética: Se distribuye rápidamente a los tejidos 2 minutos después de la inyección solamente existen 2.5% de -- la dosis administrada, en un plasma. Esta droga es metaboliza

da en el hígado y los metabolitos son eliminados en la orina. No produce liberación de histamina. (1,3,4.)

5.- BENZODIACEPINAS (FLUNITRAZEPAM):

Todas las benzodiacepinas comparten las mismas propiedades farmacológicas de ansiolisis, sedación, hipnosis, relajación muscular, amnesia y un efecto anticonvulsivo.

Puede dividirse en tres grupos:

1.- Derivados de acción prolongada, con una vida media - de eliminación de más de 24 horas (diazepam, flunitrazepam).

2.- Derivados de acción intermedia, con una vida media - de 6 a 24 horas. (Lorazepam, oxazepam).

3.- Derivados de acción corta, con una vida media de menos de 5 horas (midazolam y triazolam).

Los efectos hipnóticos y sedantes de las benzodiacepinas están en relación al tiempo que ocupan los receptores benzodiacepinicos en el cerebro, por lo que es importante su paso a través de la barrera hematoencefálica. Los compuestos con inicio de acción rápida penetran rápidamente al cerebro, mientras que las drogas con un inicio de acción lento, aparecen más tardíamente en el L.C.R. Por lo que los efectos clínicos de las benzodiacepinas se relacionan mejor a su concentración en L.C.R., que a su concentración en plasma. Después de la ad

ministración endovenosa, el inicio y la duración de acción está determinado por la redistribución y no por la tasa de eliminación.

Acciones sobre el S.N.C.:

Las benzodiacepinas interfieren con la transmisión interneuronal de la médula espinal, hecho que explica la acción relajante muscular. Estas drogas interfieren con el sistema reticular facilitador y deprimen el sistema límbico. Se ha señalado que la acción sobre las estructuras límbicas es la principal responsable del efecto anticonvulsivamente, aunque también existe efecto depresor sobre la corteza.

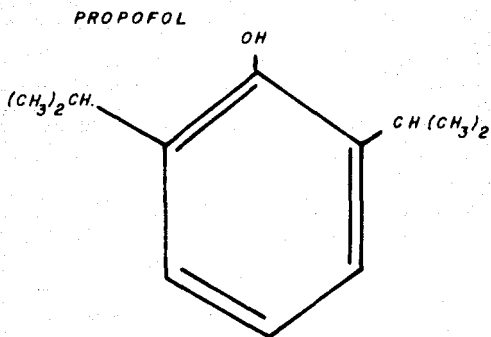
Aparato Respiratorio:

Se observa leve depresión; La PaCO_2 se eleva ligeramente y la PaO_2 disminuye levemente.

Aparato Cardiovascular:

La depresión cardiovascular es muy leve, aún en grandes dosis. El flunitrazepam produce principalmente vasodilatación periférica, y un descenso en el gasto cardiaco, lo cual resulta en un descenso de la presión arterial sistémica.

El Flunitrazepam causa menores secuelas venosas que el diazepam, es metabolizado normalmente en el hígado para formar metabolitos activos glucurónidos, que son excretados a través del riñón. (1,3,4)



ESTRUCTURA QUIMICA.

EL 2,6 DI-ISOPROPILFENOL (UNO DE LOS ALKIFENOLES)

E L P R O P O F O L

GENERALIDADES:

Aunque se le considere un agente anestésico ha tenido -- utilidad como inductor de corta duración no relacionado químicamente a los barbitúricos, esteroides o agentes eugenoles. - Tiene un pH neutro.

Es un alquilfenol que se le encontró propiedades anestésicas en animales, que ha sido formulado en una emulsión de lípidos para reducir las reacciones anafilácticas.

La alternativa de propofol en solución acuosa conteniendo:

Propofol 1 %

Aceite de soya 10 %

Glicerol 2.25 %

Fosfato de huevo purificado 1.2 %

Su presentación es en Ampula de 20 ml conteniendo 200 -- mgm, de consistencia lechosa, 1 ml contiene 10 mgm.

Se puede asociar a otros farmacos y su rango de dosis se puede incrementarse según los tipos de procedimientos.

FARMACOLOGIA

En diversos estudios se ha encontrado que la dosis requerida para la inducción anestésica se puede determinar por la pérdida del reflejo palpebral encontrándose que el tiempo de inducción puede oscilar entre 22 y 125 segundos.(5)

La administración de propofol en bolo, la concentración sanguínea declina rápidamente, administrado por infusión produce un rápido incremento inicial, seguido por un lento aumento a un virtual estado estable aunque la concentración sanguínea de propofol continúe su aumento asintomático hasta el final de la infusión.

El propofol se distribuye rápidamente y extensamente des de la sangre con una vida media de aproximadamente 2 a 4 minu tos y un volumen de distribución entre 209 y 108 lts.

La disminución de concentraciones sanguíneas posterior a la administración de dosis intravenosas relacionándose con el suministro total de sangre al hígado sugieren que existen me- canismos extrahepaticos que contribuyen al aclaramiento sangü íneo de la droga, en cuanto a su eliminación se ha determi nado que el 88% de su excreción se realiza por la orina mien tras que en las heces es menos del 2% y menos del 0.3% en for ma intacta, los principales metabolitos son el glucuronido -- del pronofol y el quinol.(14)

En pacinetes con enfermedad renal o hepática no produce

alteraciones significativas en los parametros farmacocinéticos y se sugiere que el medicamento puede ser usado en ambos grupos de pacientes. 6 La disposición cinética del propofol no es afectada por la administración de alfentanil.

EFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS

EFECTOS CARDIOVASCULARES: La dosis de inducción produce una disminución en un 30% la presión arterial siendo más significativa en la presión sistólica y un decremento en la frecuencia cardíaca. 7,8 Produce un decreemnto en el índice cardíaco por efecto inotropico negativo del medicamento. (9)

EFECTOS RESPIRATORIOS: Se ha encontrado un decremento en el volumen minuto llegando a la apnea especialmente en los primeros 3 minutos después de la administración y dependiendo de la dosis de inducción, también se ha demostrado disminución del volumen tidal, la capacidad residual y del flujo inspiratorio al CO_2 , aunque Goodman y Coworkers encontraron muchas variabilidades en los pacientes, una notable disminución a la sensibilidad al CO_2 . (10)

EFECTO EN EL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL Y LA PRESION INTRAOCULAR: Disminuye el flujo sanguíneo cerebral de un 26-51 e incrementa la resistencia cerebrovascular en un 51-55%. (11)

Produciendo además disminución de la presión intracraneana.

A nivel intraocular se produce una reducción significativa de la presión.

EFFECTOS NEUROFISIOLOGICOS:

Estudios en los electroencefalogramas producidos por el propofol son limitados, se ha encontrado que produce una disminución fisiológica en el paciente despierto un minuto después de iniciado la inyección, siguiendo un aumento de ondas alfa y actividad en delta, theta. (12)

EFFECTOS EN LA FUNCION ADRENOCORTICAL:

En experiencias clínicas con su uso se ha encontrado que no inhibe a la respuesta adrenal a la ACTH, la disminución en la producción del cortisol basal parece ser por efecto directo del medicamento mismo en anestesia general. En los pacientes de cuidados intensivos se cree que su disminución se deba a los efectos del trauma y al stress quirúrgico. (13)

EFFECTOS DE LA FUNCION HEPATICA:

El propofol tiene mínimos efectos adversos en la función hepática como se evidencia por la ausencia de cambios en las pruebas de función hepática (TRANSAMINASA Y FOSFATASA ALCALINA) después de 15 días de una anestesia general con propofol y óxido nítrico.

Después de revisión de un gran número de pacientes STARK y colaboradores no encontraron pacientes que tuvieran eleva-

ción en las bilirrubinas fosfatasas alcalinas.

EFFECTOS EN LA FUNCION RENAL:

No se han reportado efectos adversos en la función renal por determinación de creatininas y nitrógeno ureico. (14)

EFFECTOS EN LA COAGULACION:

Debido a la forma de emulsión en que se usa el producto_ que se asemeja al interalipid el cual se ha asociado con alte_ raciones en la coagulación sanguínea, se han realizado multi- ples estudios para descartar esta complicación sin encontrar- se cambios que se pudieran al medicamento en las pruebas de - coagulación y en el número de función plaquetaria. (15,16,17,- 18).

EFFECTOS EN EL SITIO DE LA INYECCION:

La incidencia de trombosis o flebitis después de una in- yección intravenosa es absolutamente baja con lo que se han - reportado varias series menor del 1 %. (14)

REACCIONES ALERGICAS:

Las reacciones anafilactoides fueron atribuidas al agen- te disuelto en cremofor, la emulsión en la nueva formulación_ parece estar desprovista de efectos anafilactoides.

La administración de propofol no causa aumento de hista-

mina en plasma, inmunoglobulina o el C_3 del complemento. (19,-
20,21).

USOS CLINICOS

- 1.- En anestésia total intravenosa.
- 2.- Como suplemento en los bloqueos regionales y sedación intravenosa.
- 3.- Sedación en la unidad de Cuidados Intensivos.
- 4.- Como inductor en la anestésia.
- 5.- Sedación en procedimientos endoscopicos.
- 6.- Como anestésico en tomografía computarizada de cerebro en niños.
- 7.- En procedimientos oftálmicos como inductor y mantenimiento de la anestésia.
- 8.- En anestésia general balanceada con oxido nitroso o fentanyl.
- 9.- En infusión continua en Neurocirugía.
- 10.- Propofol en infusión como anestésico intravenoso total en procedimientos cortos.

EFECTOS INDESEABLES

Después de la anestésia se puede presentar Emesis, dolor de cabeza, confusión, depresión y euforia, la incidencia va de un rango de 0 a 17%, algunos autores atribuyen a una acción antiemética. (22,23,24).

Aunque se han hecho estudios comparativos entre el propofol y el methohexital encontrándose menor efectos de náusea con el uso de propofol. Se puede presentar incidencia de cefalea en un 12.5% y mayor en pacientes que padecen de migraña en su preoperatorio. (25, 26).

La incidencia de dolor en el sitio de la inyección ha disminuido con la nueva formulación.

EVALUAR LA CALIDAD Y DOSIS OPTIMA

DE INDUCCION: PROPOFOL

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE. En el periodo comprendido del mes de Noviembre de 1988 a Febrero de 1989.

Este estudio es de varios cohortes en el cual se incluyeron 60 pacientes de ambos sexos, con una edad de 15-60 años y un peso de 40-80 kgm. programados para cirugía electiva y - que se realizaron bajo anestesia general. Los pacientes excluidos de este trabajo son todos aquellos con alteraciones orofaríngeas con intubación difícil ya que modifican el consumo del inductor, así como los pacientes con alteraciones respiratorias, hepáticas, renales, historia de alergia, embarazo y pacientes de urgencia.

La medicación preanestésica en todos los pacientes se realizó 30 minutos antes de la inducción, mediante la administración de atropina 10 microgramo/kgm. de peso y Diazepam 0.10 mgm/kgm de peso por vía intravenosa en forma simultánea.

La monitorización de estos pacientes se realizó con estetoscopio precordial, esfigmomanómetro y cardioscopio para la toma de los signos vitales.

La intubación orotraqueal se llevó a cabo con mango de laringoscopio, Hoja No. 3 y sondas rush No. 32-34.

La población estudiada fue dividida al azar en 3 grupos de 20 pacientes cada uno de acuerdo a la dosis administrada -

de propofol para la inducción anestésica:

Grupo A: 2 mgm/kgm de peso por vía intravenosa con una velocidad de administración de 20 segundos.

Grupo B: 2.5 mgm/kgm de peso por vía intravenosa con una velocidad de administración de 20 segundos.

Grupo C: 3 mgm/kgm de peso por vía intravenosa con una velocidad de administración de 20 segundos.

A través de la monitorización de los pacientes se registraron los siguientes parámetros:

Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), Presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), Frecuencia respiratoria (FR) a los 30, 60, 90, 120 segundos; además de lo anterior también se registro el tiempo adecuado para la pérdida de conciencia, los cambios respiratorios, así como los efectos colaterales presentados en el estudio durante la inducción. Se practicó ventilación con mascarilla con Oxígeno al 100% segundos antes de aparición de la apnea, hasta llegar a la intubación con el uso previo de succinilcolina a 1 mgm/kgm de peso por vía intravenosa.

CALIDAD DE LA INDUCCION

El criterio para evaluar la calidad de la inducción fue:

INDUCCION BUENA: No requiere complemento en la inducción

INDUCCION REGULAR: Requiere algún complemento adicional_ de la inducción por efectos indeseables que interfieren seguir el procedimiento.

INDUCCION MALA: Inducción insuficiente, con gran incidencia de movimientos involuntarios; requiere cambio de agente - inductor.

R E S U L T A D O S

De los 60 pacientes estudiados 45 (75%) fueron del sexo femenino y 15 (25%) del masculino con una edad promedio 34.8 (CUADRO 1) y un peso promedio 61.3 (CUADRO 2).

Los procedimientos quirúrgicos fueron en su gran mayoría de abdomen, siendo las histerectomías y colecistectomías en mayor número (CUADRO 3).

Durante la inducción de la anestésia, en pacientes del grupo "A", la pérdida del reflejo palpebral se presentó en promedio a los 23.8 segundos.

En cuanto a la pérdida del conteo de números, ocurrió en promedio a los 19.95 segundos.

En relación a la inconciencia fué manifiesta en promedio a los 21.6 segundos. (CUADRO 1A)

En el grupo "B" la pérdida del reflejo palpebral se presentó en promedio a los 22.7 segundos.

El conteo de números a los 19 segundos en promedio.

La inconciencia fué manifiesta en 20.35 segundos. (CUADRO 1A)

En el grupo "C" la pérdida del reflejo palpebral ocurrió en promedio a los 16.3 segundos.

La inconciencia fué manifiesta a los 16.9 segundos. (CUADRO 1A).

Las presiones arteriales sistólica y diastólica disminuyeron en los tres grupos siendo más notorio en el grupo C. -- (CUADROS 4,5,6 y GRAFICAS 1,2,3).

En cuanto a la Frecuencia Cardiaca no se encontraron diferencias significativas.

En general las variaciones se manifestaron como taquicardia mínima (CUADRO 7 GRAFICA 4).

Los efectos colaterales fueron más notorios en los pacientes del grupo A y C observándose hipertonia, flebalgias, hipo, hipotensión y rash cutáneo. (CUADRO 8).

En cuanto a la calidad fué buena en el 100% en el grupo "B". En el grupo "A" se presentaron movimientos excitatorios (temblor) en 4 pacientes sin aparición de apnea lo que dió motivo usar dosis adicional obteniéndose una calidad de inducción regular.

En el grupo "C" se presentaron movimientos excitatorios (temblor) leves pero haciendo salvedad no fué necesario utilizar dosis adicional ya que la aparición de la apnea fue súbita en todos los casos otorgandosele una calidad de inducción regular. (CUADRO 8 GRAFICAS 5)

No hubo en ningún paciente cambio de técnica de induc---

ción.

El estudio estadístico T de Students con $P = 0.05$ siendo significativo en forma general.

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

34

GRUPOS DE EDAD	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE
15-19	1	1.6 %
20-24	9	15 %
25-29	8	13 %
30-34	6	10 %
35-39	14	23 %
40-44	15	25%
45-49	5	8.3%
50-54	2	3.3%
55-60	0	0 %
Total	60	100 %

Cuadro Nº 1

**EVALUACION DEL TIEMPO
PARA LA PERDIDA DEL
ESTADO DE CONCIENCIA**

Grupos	A	B	C
<i>Dejar de contar</i>	19.95"	19 "	16.3"
<i>Perdida del Re- flejo palpebral</i>	23.8"	22.7"	18.25"
<i>Inconciencia</i>	21.6"	20.35"	16.9"

Cuadro 1A

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE PESO

36

GRUPOS DE PESO	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE
40-44	1	1.6%
45-49	1	1.6%
50-54	10	16%
55-59	8	13%
60-64	21	35%
65-69	7	11.6%
70-74	8	13%
75-80	4	6.6%

Total 60 100%

Cuadro Nº 2

CUADRO N° 3

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO DEL GRUPO TOTAL DE PACIENTES

DIAGNOSTICO	NUMERO
MIOMATOSIS UTERINA	21
COLECISTITIS AGUDA	11
DESVIACION SEPTAL	7
FIBROADENOMA MAMARIO	4
CISTOCELE	2
NODULO TIROIDEO	2
PROLAPSO UTERINO	2
CARCINOMA DE MAMA	2
DESVIACION TUMORAL DE RETINA	1
PTISIS BULBI	1
PRESENCIA DE TERCER MOLAR	1
CARCINOMA CERVICOUTERINO	1
ESTRABISMO	1
HERNIA HIATAL	1
ADENOIDITIS CRONICA	1
FRACTURA DE HUESO MALAR	1
AREA CRUENTA EN TORAX	1

TENSION ARTERIAL Dosis 2.0 mg./kg.

<i>TA (mm/Hg)</i>	<i>Tiempo en segundos</i>				
	<i>0"</i>	<i>30"</i>	<i>60"</i>	<i>90"</i>	<i>120"</i>
<i>PAS</i>	116	104	104	99	99
<i>PAD</i>	77	77	68	67	67
<i>PAM</i>	90	82	80	78	78

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

Cuadro Nº 4

TENSION ARTERIAL Dosis 2.5 mg./kg.

<i>T.A.(mmHg.)</i>	<i>Tiempo en segundos</i>				
	<i>0"</i>	<i>30"</i>	<i>60"</i>	<i>90"</i>	<i>120"</i>
<i>PAS</i>	<i>122</i>	<i>107</i>	<i>102</i>	<i>102</i>	<i>102</i>
<i>PAD</i>	<i>82</i>	<i>71</i>	<i>71</i>	<i>70</i>	<i>70</i>
<i>PAM</i>	<i>95</i>	<i>83</i>	<i>81</i>	<i>81</i>	<i>81</i>

PAS: Presión arterial Sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

cuadro N° 5

TENSION ARTERIAL Dosis 3.0mg./kg.

TA(mm)Hg	TIEMPO EN SEGUNDOS				
	0"	30"	60"	90"	120"
PAS	117	105	99	99	99
PAD	80	80	75	65	65
PAM	92	88	83	76	76

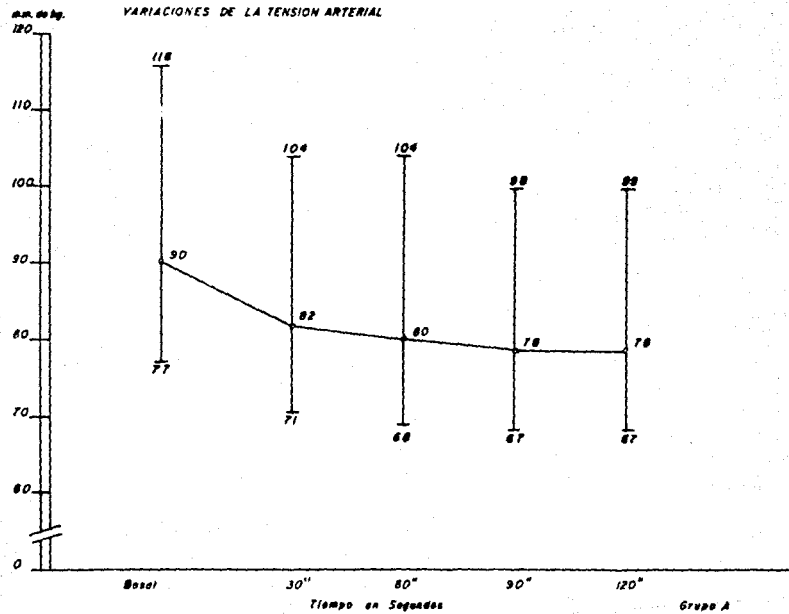
mm Hg

PAS: Presión arterial sistólica.

PAS: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial media

Cuadro n° 6



Gráfica Nº 1

VARIACIONES DE LA TENSION ARTERIAL

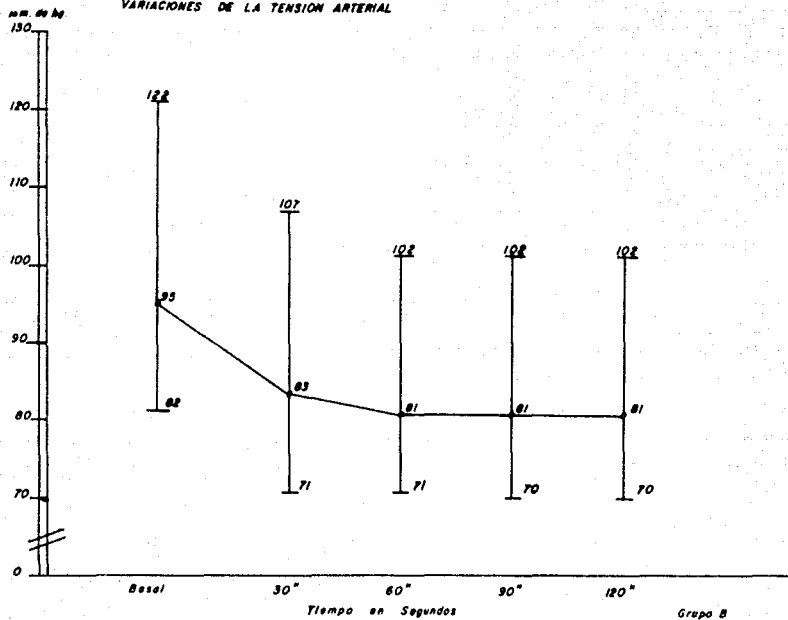


Gráfico N° 2

VARIACIONES DE LA TENSION ARTERIAL

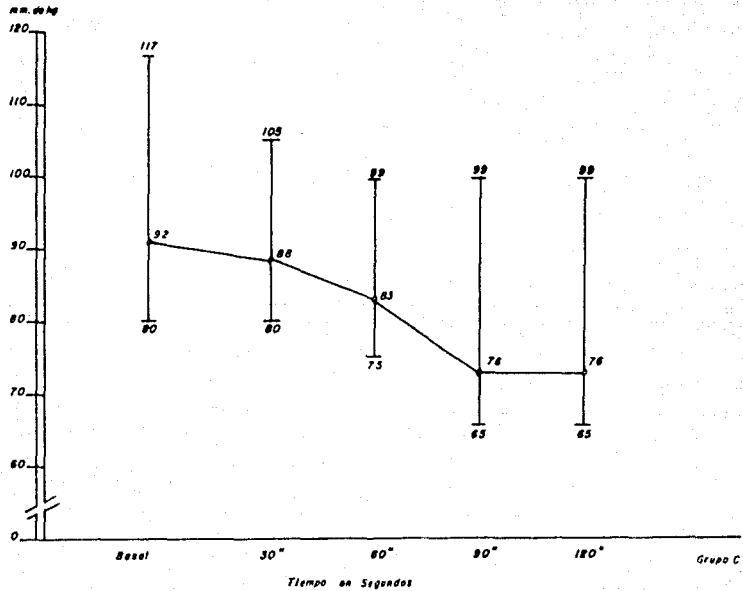


Gráfico Nº 3

VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Grupos	Frecuencia Cardiaca (Lata/mín.)				
	0"	30"	60"	90"	120"
A	83	99	94	89	87
B	100	105	100	96	93
C	96	97	100	93	90

cuadro N° 7

VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LOS DIFERENTES GRUPOS

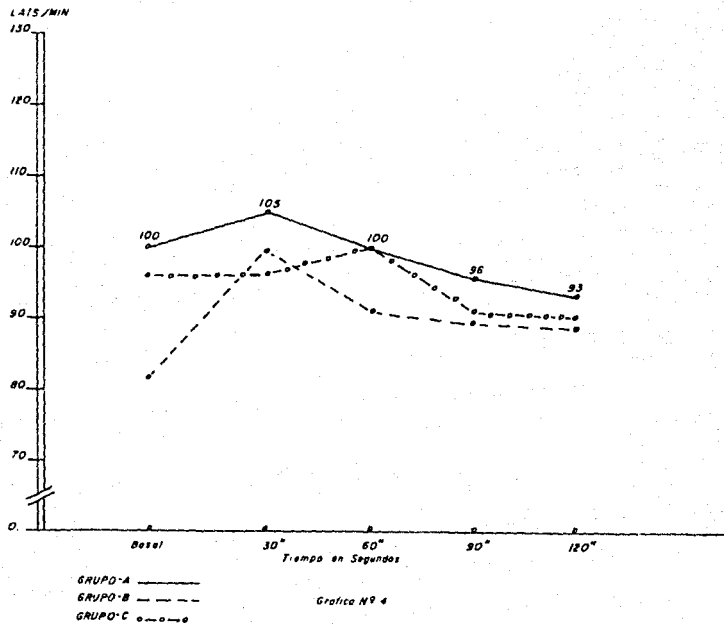
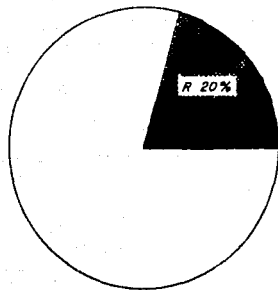


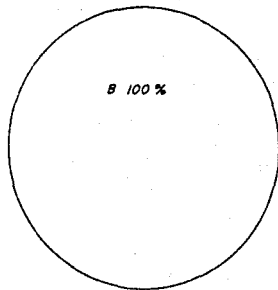
Grafico N° 4

CALIDAD DE LA INDUCCION

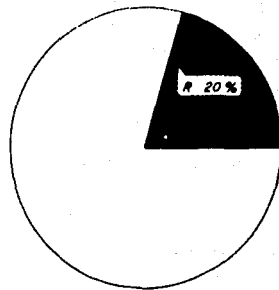


GRUPO "A"

B = Buena
R = Regular



GRUPO "B"



GRUPO "C"

16

GRAFICA Nº 8

EFECTOS COLATERALES

47

EFECTOS	PACIENTES					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Dolor en sitio de inyección</i>	4	20	1	5	4	20
<i>Hipotensión Arterial</i>	3	15	3	15	4	20
<i>Rash Cutáneo</i>	2	10	1	5	4	20
<i>Hipo</i>	0	0	0	0	3	15
<i>Temblor</i>	4	20	1	5	4	20
<i>Tos</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Rubor</i>	2	10	0	0	3	15
<i>Hipertonia</i>	4	20	0	0	5	25
<i>Broncoespasmo</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Laringoespasma</i>	0	0	0	0	0	0

Cuadro nº 8

D I S C U S I O N

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, - el propofol es un medicamento que brinda seguridad y que podría ser aceptado en la práctica clínica.

El inconveniente es el costo comparado con otros inductores.

Una gran variedad de datos fueron recolectados con la -- nueva formulación lipídica indicando que la dosis óptima fue de 2.5 mgm/kgm de peso.

En todos los pacientes el reflejo palpebral fue abolido, tomado al final cuando el agente fue inyectado.

Las alteraciones hemodinámicas fueron mínimas.

No ha tenido efectos anticonvulsivante comparado con el tiopental.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

El tiempo de inducción es intermedio en comparación con otros agentes inductores como el tiopental y etomidato.

Los efectos excitatorios son bajo en un rango de frecuencia de 0-20%. (27)

Su uso en anestesia general ofrece buena inducción, manteniendo satisfactorio y rápida recuperación a dosis de 2.5 - mgm/kgm de peso. No afecta la acción de los relajantes musculares (Vecuronio, succinilcolina y atracurium), su nueva formulación. (28)

Posee efecto depresor por acción barorrefleja.

Existe la posibilidad de presentarse dolor en el sitio de administración del medicamento.

Se presentaron disminución de las cifras de presión sistólica y diastólica y media, con mayor intensidad en el grupo "C".

Tiene baja incidencia de reacciones anafilactoides.

R E S U M E N

Se estudiaron 3 grupos de 20 pacientes cada uno, de ambos sexos con estado físico I-II según la ASA en un lapso de tres meses; que fueron sometidos a cirugía de abdomen en su mayoría de los casos a quienes se le administraron dosis variables observándose cambios del estado de inconciencia el cual nos habla de un inductor más de acción ultracorta y con mínimos de efectos secundarios en su nueva formulación, las variaciones de la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca fueron mínimas, presentándose sus efectos más notorios cuando se utiliza dosis de 3 mgm/kgm de peso. Se concluyó que la calidad y dosis óptima de inducción es de 2.5 mgm/kgm de peso obteniéndose una inducción adecuada.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Aldrete J. A.: Texto de Anestesiología Teórico-Práctica_ Tomo I, Editorial Salvat p. 443-490. 1986.
- 2.- Sánchez S, Anestésia y Modificaciones de la Presión Intraocular. Revista Mex. de Anest. Vol. 6, No. 3: 91-98, 1983.
- 3.- Maharaj R. J. Humphrey D. The Effects of Atracurium in Intraocular Pressure. British Journal of Anaesthesia 56: 459, 1980.
- 4.- Vaughan D, Oftalmología General. Ed. El Manual Moderno, 1980.
- 5.- Cummings GC, Dixon J. Kay NH, Widsor JPW, Major E, Morgan M, Sear JW, Spence AA, Stephenson DK: Dose Requirement ICI 35868 (Propofol, "Diprivan") in a New Formulation for Induction of Anaesthesia.
- 6.- Servin F Haberer JP: Cockshott ID, Farinotti R, Desmonts JM: Propofol Pharmacokinetics in Patient With Cirrhosis_ (Abstract). Anaesthesiology 65: A 55 A, 1986.
- 7.- Coates DP, Prys Roberts c, Spelinc KR, Monk CR, Norley I Propofol ("Diprivan") by Intravenous Infusion With Nitrous Oxide: Dose Requirements and Haemodynamic Effects Postgrad Med. J. 61 (suppl): 76-79, 1985.

- 8.- Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic Changes During Anaesthesia Induced and Maintained With Propofol. Br. J. Anaesth 60: 3-9, 1988.
- 9.- Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H: Effects of Propofol on Cardiovascular Dynamics and Coronary blood flow in geriatric patients. A comparison With Etomidate. Anaesthesia 43 (suppl): 25-31, 1988.
- 10.- Goodman NW, Black AMS, Carter JA: Some Ventilatory Effects of Propofol as Sole anaesthetic Agent. Br. J. Anaesth 59: 1497-1503, 1987.
- 11.- Vandesteene A, Tremont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Shoutens A, De Rood M: Effect of Propofol on Cerebral Blood Flow and Metabolism in Man. Anaesthesia 43 (suppl) 42-43, 1988.
- 12.- Hazeau C, Tisserant D, Vespignani H, Hummer-Sigiel M, Kwanning V, Laxenaire Mc: Electroencephalographic Changes Produced by Propofol. Ann Fr, Anesth Reanim 6: 261-266, 1987.
- 13.- Fragen Rj, Weiss HW, Molteni A: The Effect of Propofol on Adrenocortical Aterodogenesis: A Comparative Study With Etomidate and Thiopental. Anesthesiology 66: 839-842, 1987.

- 14.- Stark RD, Binks SM, dutka VN, O'Connor KM, Arnstein Mja. Glen Jb: A Review of the Safety and Tolerance of Propofol. ("Diprivan"). Postgrad Med J (Suppl): 152-156, 1985.
- 15.- Kay Nh, Uppington J, Sear JW, Allen MC: Use of an Emulsion of ICI 35868 (Propofol) for the Induction and Maintenance of Anaesthesia. Br J. Anaesthesia 57: 736-742, 1985.
- 16.- Sear JW, Uppington J, Kay NH: Haematological and Biochemical Changes During Anaesthesia With Propofol. Postgrad Med. J. (Suppl) 165-168, 1985.
- 17.- Amris CJ, Brockner J, Larsen V: Changes in the Coagulability of Blood During Infusion of Intralipid. Acta Chir Scand 325: 70-74, 1964.
- 18.- Burnham Wr, Heptinstall S, Cockbill SR, Harrison S: - - Blood Platelet Behaviour During Infusion of an Intralipid Based Intravenous Feeding Mixture. Postgrad Med J. 58: 152-155, 1982.
- 19.- Fahmy NR, Alkhouili HM, Mefford I, Califuri E, Durkin T: Hemodynamics, Histamine Release and Plasma Catecholamines Following anesthetic Induction With Diprivan or Thiopental (Abstract).

- 20.- Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen JB: - -
Effect of Propofol ("Diprivan") on Histamine Release, --
Immunoglobulin Levels and Activation of Complement in -
Hearthy Volunteers. Postgrad Med J 61 (Suppl): 15-20, -
1985.
- 21.- Laxenaire MC, Khamel L, Heravi Z, Manel J, Bois JP: Nos-
pecific Histamine Telease and Propofol. Ann Fr Anesth -
Reanim 6: 230-232, 1987.
- 22.- Doze VA, Westphall LM, White PF: Comparison of Propofol_
With Methohexital for Outpatient Anesthesia. Anesth --
Analg 65: 1189-1195, 1986.
- 23.- Jessop E, Grounds RM, Morgan M, Lumley J: Comparison of_
Infusions of Propofol and Methohexitone to Provide Light
General Anaesthesia During Surgery With Regional Blocka-
de. Br. J. Anaesth 57: 1173-1177, 1985.
- 24.- Edelist G: A Comparison of Propofol and Thiopentone as -
Induction Agents in Outpatient Surgery. Can J Anaesth 34:
110-116, 1987.
- 25.- Mackenzie N, Grant IS: Comparison of Propofol With Metho
hexitone in the Provision of Anaesthesia for Surgery Un-
der Regional Blockade. Br. J. Anaesth 57: 1167-1172, --
1985.

- 26.- De Grood PMRM, Harbers JBM, Van Egmond J, Crul JF: anaesthesia for Laparoscopus. Anaesthesia 42: 815-823, 1987.
- 27.- Peter S. Sebel, MB, BS, Ph. D, FFarcsi, Jane D. Lowdon - M.D.: Propofol: A New Intravenous Anesthetic. Anesthesiology 71: 260-177, 1989.
- 28.- Knell PJW, McKean JF: An Investigation of the Pharmacokinetic Profile of Propofol ("Diprivan") After Administration for Induction and Maintenance of Anaesthesia by Repeat Bolus Doses in Patients Having Spinal Anaesthetic Block. Postgrad Med J. 61 (Suppl): 60-61, 1985.