

32

2ej 11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES
ANESTESICAS DE DOS INDUCTORES
INTRAVENOSOS: PROPOFOL VS TIOPENTAL
SODICO**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FIDEL VICTOR MASCAREÑO GUTIERREZ**



México, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 1 |
| Propofol: propiedades químicas, farmacocinética y farmacodinamia..... | 6 |
| El propofol en cirugía general..... | 13 |
| Estudio comparativo de las propiedades anestésicas de dos inductores intravenosos en el Hospital Español de México, D.F.: Propofol VS Tiopental Sódico..... | 20 |
| Planteamiento del problema..... | 21 |
| Hipótesis..... | 23 |
| Objetivos..... | 23 |
| Material y Método..... | 24 |
| Resultados..... | 26 |
| Discusión..... | 37 |
| Conclusiones..... | 38 |
| Bibliografía..... | 41 |

PROPOFOL (2,6-diisopropilfenol):
UN NUEVO AGENTE ANESTESICO EN MEXICO.
- ESTUDIO COMPARATIVO CON TIOPENTAL -

Octubre de 1989.

INTRODUCCION

Durante algún tiempo se ha reconocido la necesidad de mejorar la calidad de la anestesia, introduciendo fármacos más eficaces y menos tóxicos que brinden mayor seguridad para los pacientes, perfeccionando las técnicas de administración de los agentes anestésicos y elevando el nivel académico y científico de los anestesiólogos mediante una preparación profesional más extensa y completa (1,2).

La anestesia intravenosa total es una técnica anestésica que se ha desarrollado y posiblemente mejorado recientemente, aunque las drogas intravenosas empleadas para facilitar el comienzo de la anestesia general no constituyan una novedad. En los últimos años del siglo XIX, se empleó a la morfina para sustituir a algunos anestésicos inhalados, combinándose ocasionalmente con la escopolamina para producir un "estado anestésico" (3).

Al comenzar el presente siglo se descubrieron los barbitúricos, investigando posteriormente su aplicación por vía intravenosa para producir anestesia. Por el año de 1930, los barbitúricos descubiertos no tenían aplicación clínica dentro del campo anestesiológico ya que su inicio de acción a nivel del sistema nervioso central era muy lento. La primer droga de acción rápida capaz de producir pérdida de la conciencia en un tiempo de circulación brazo-cerebro fue el hexobarbital (4). Desafortunadamente el hexobarbital producía movimientos musculares indeseables. En 1935 Lundy publicó sus experiencias preliminares con el tiopental en la Clínica Mayo (5), aunque ya había sido utilizado unos años antes por Waters y colaboradores en Madison, Wisconsin (6). Desde entonces el tiopental demostró ser tan útil como anestésico intravenoso que se le ha considerado la droga "modelo" contra la cual se han comparado el resto de los anestésicos introducidos en la práctica para uso intravenoso.

Aunque muchos consideran al tiopental como el modelo para evaluar a otras drogas, no puede considerársele el anestésico intravenoso "ideal". En 1985 se establecieron los requisitos y las características propias del agente anestésico "ideal" con el objeto de poder comparar las propiedades farmacológicas y el comportamiento clínico de cualquier droga, considerando los siguientes criterios:

a) Un anestésico intravenoso debe producir una inducción rápida, suave y segura de la anestesia, preferiblemente en el tiempo de circulación brazo-cerebro. Los efectos de excitación durante la inducción, incluidos los movimientos musculares espontáneos y la hipertonia deben ser mínimos.

b) El fármaco debe tener pocos efectos sobre la función cardiovascular y respiratoria. Los efectos depresores, aunque probablemente inevitables con cualquier anestésico, deben tener una relación dosis-respuesta favorable. En la mayoría de los casos, no son deseables las propiedades estimulantes cardiovasculares.

c) Idealmente, el fármaco debe tener propiedades analgésicas, de preferencia a dosis subanestésicas. Pocos, si acaso alguno, de los agentes intravenosos disponibles en la actualidad satisfacen este requerimiento aparte de los analgésicos opiáceos.

d) La recuperación de la conciencia debe de ser rápida y suave. Las funciones psicomotoras y cerebrales deben retornar a la normalidad lo más rápidamente posible. Preferiblemente la recuperación de los efectos del fármaco tienen que comprender tanto su redistribución fuera del sistema nervioso central como una rápida biotransformación a metabolitos inactivos. Estas características de biodisposición disminuirán la probabilidad de acumulación del fármaco después de múltiples dosis y reducirán la posibilidad de depresión postoperatoria recurrente del sistema nervioso central cuando se administran sedantes o analgésicos. Los efectos amnésicos

cos deben atenuarse con la recuperación de la conciencia. Las secuelas al despertar, como las ilusiones y los sueños desagradables son indeseables.

e) El anestésico "ideal" debe tener un bajo potencial para ocasionar reacciones de hipersensibilidad, y sus efectos adversos sobre el aparato gastrointestinal y otros aparatos u órganos tienen que ser mínimos. El fármaco no debe de aumentar la presión intracraneal; idealmente tendrá que reducir el metabolismo cerebral en mayor grado que el flujo sanguíneo cerebral. No debe ser irritante para las venas ni tóxico para los tejidos en caso de que se extravase al inyectarse.

f) El fármaco debe tener propiedades físico-químicas que hagan posible su solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas. Debe poseer una gran especificidad de acción y alto margen de seguridad. Finalmente, tendrá la ventaja de poder ser empleado en todos los grupos de edad (7).

La necesidad de contar con el agente anestésico "ideal" dio impulso a la investigación durante los últimos 25 años creando nuevas drogas intravenosas diferentes desde el punto de vista de estructura química de los barbitúricos. Sin embargo, no existe aún el anestésico "ideal" que llene todas las características mencionadas, a pesar de contar con un nuevo inductor intravenoso que tiene un comienzo de acción rápido, corta duración de acción, ausencia de acumulación con la administración repetida o continua y carencia de efectos excitativos en la inducción y durante el mantenimiento y la recuperación.

En la década de 1970, la División Farmacéutica de los Laboratorios Químico-Farmacéuticos ICI (Imperial Chemical Industries, Inglaterra) se apegó a un programa de investigación para descubrir el PROPOFOL (ICI 35,868: 2,6-diisopropilfenol), considerado de acuerdo a la Clasificación de Anestésicos Intravenosos (ma

yo de 1985)(8) como un agente inductor primario de acción rápida relacionado químicamente a los alquilfenoles. Inicialmente el propofol se preparó en una solución al 1% mezclada en Cremophor EL al 16% la cual produjo gran dolor en el sitio de inyección en los primeros estudios clínicos realizados (9). Se creó alternativamente una fórmula sin Cremophor EL, considerando a éste como el componente responsable no solo del dolor sino también de las reacciones anafilácticas desencadenadas, produciéndose en forma de una emulsión acuosa estéril, conteniendo 1% de propofol en peso/volumen, 10% de aceite de soya, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfátido purificado de huevo.

Los estudios preliminares con este nuevo preparado demostraron escasa diferencia en la actividad farmacocinética (10) y una ligera disminución de la potencia con respecto a la fórmula original (11).

Los estudios iniciales en humanos con el nuevo agente, lo perfilaron como un fármaco que se aproximaba a las características deseadas del anestésico "ideal" tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia.

A partir de 1985 aparecieron publicaciones en la literatura mundial sobre las experiencias y los resultados encontrados al efectuar estudios comparativos entre el propofol y los diversos inductores intravenosos empleados comúnmente en la práctica diaria, contrarrestando el concepto del anestésico intravenoso "ideal", pero reafirmando las propiedades y ventajas del 2,6-dilisopropilfenol (propofol).

En nuestro país, el propofol se introdujo al comercio a principios de 1988, apareciendo en corto tiempo los primeros reportes sobre su uso, comportamiento clínico y efectos en diversas situaciones quirúrgicas (12). Al mismo tiempo en los Estados Unidos de Norteamérica continuaba siendo estudiado exhaustivamente

antes de ser aprobado por la Agencia de Control de Drogas y Alimentos (FDA) para su utilización clínica en humanos (13).

Deseando contar con un mejor conocimiento sobre el uso clínico del propofol, se efectuó un estudio comparativo, experimental y prospectivo evaluando las propiedades y efectos del propofol contra el tiopental, el primero por ser el inductor más reciente dentro de nuestro arsenal farmacológico en anestesia, y el segundo, por ser el agente de mayor utilización, experiencia y suma eficacia en nuestra institución hospitalaria para llevar a cabo el inicio de la anestesia general (Hospital Español, México, D.F.).

La presente tesis se ha estructurado básicamente en tres secciones: al inicio se mencionan las propiedades químico-farmacológicas del propofol; a continuación se transcriben los resultados obtenidos durante su empleo en cirugía general, finalmente, culmina con el trabajo de investigación llevado a cabo durante los últimos meses de 1988 y los primeros de 1989 dentro de nuestro Hospital, discutiendo los resultados y las conclusiones obtenidas después de haber realizado el estudio, el cual se apegó a los requisitos enmarcados por el método científico, a las recomendaciones dictadas por la Asociación Médica Mundial asentadas en la Declaración de Helsinki (14) para los trabajos de investigación clínica-médica y a las normas establecidas por la Secretaría de Salud en el área de investigación en salud (15). Se han anotado en forma progresiva las citas bibliográficas consultadas que han servido de apoyo y testimonio veraz para la realización de todo el trabajo, esperando con todo ello aclarar y enriquecer el conocimiento sobre el nuevo inductor anestésico disponible y ofrecer una mejor calidad de la anestesia y una mayor seguridad al paciente quirúrgico que se entrega incondicionalmente a nuestro ejercicio día a día, ahora, siempre y en todo lugar.

**PROPOFOL: PROPIEDADES QUIMICAS,
FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA.**

El propofol se presenta en forma de una emulsión estéril de aceite en agua, preparada para inyectarse por vía intravenosa. Su nombre real aprobado es 2,6-diisopropilfenol, con un peso molecular de 178; su fórmula estructural se muestra en seguida en la figura 1:

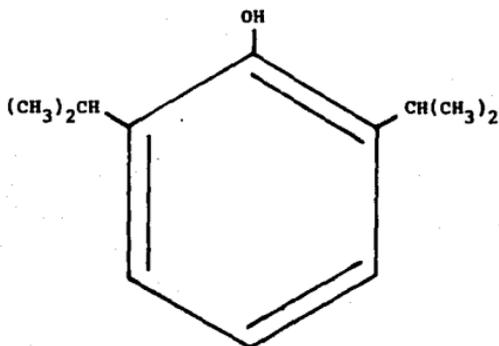


FIGURA 1: fórmula estructural del 2,6-diisopropilfenol.

A la temperatura ambiente, el propofol es un líquido de incoloro a color amarillo paja pálido, muy ligeramente soluble en agua a 20 °C y con un pK de 11. Es una emulsión blanca estéril, lista para usarse, móvil, contenida en ampulas de vidrio claro de 20 ml. La formulación es isotónica, conteniendo aceite de soya (10%) y fosfátido purificado de huevo (1.2%) así como glicerol (2.25%). Tiene un pH neutro. Para su uso debe ser agitada previamente y puede infundirse a través de cualquier solución cristaloides por una vena periférica o central, en bolo o por infusión continua.

Un bolo único de propofol a una dosis de 2.0 a 2.5 mg/kg produce inconciencia dentro del primer minuto de su aplicación en la mayoría de los pacientes, aunque las dosis requeridas son me-

nores en pacientes de edad avanzada (16) y cuando se han utilizado en la premedicación opioides (17,18). La anestesia puede también ser mantenida con bolos intermitentes o por medio de infusiones continuas; la administración de una dosis de 9 mg/kg/hr mantiene totalmente anestesiados al 85% de los pacientes y a dosis menores de 6 mg/kg/hr produce sedación, sin pérdida de la conciencia en gran parte de los individuos.

La dosis de inducción de propofol a 2.0 mg/kg reduce la presión sistólica en un 16% y la presión diastólica en un 11% en pacientes que no han sido premedicados, mientras que a 2.5 mg/kg se observa hasta una reducción del 32% de la presión arterial media en pacientes que han recibido algún alcaloide del opio en la premedicación (18,19). Estos efectos producidos por el propofol se potencian si se ha utilizado fentanil durante la inducción y con la combinación de ambas drogas, el incremento de la presión arterial observado durante la intubación y la incisión quirúrgica se reduce muy significativamente.

La inducción con propofol se acompaña frecuentemente de apnea, la cual puede durar más de 60 segundos, y el mantenimiento de la anestesia con infusiones de propofol produce descensos en la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y el volumen minuto siendo la disminución dependiente proporcionalmente de la dosis administrada (20). Esta depresión respiratoria observada aumenta con el uso concomitante de fentanil, y cuando esto ocurre, el efecto suele persistir durante el postoperatorio.

Después de pasar el propofol en forma de bolos, las concentraciones sanguíneas declinan rápidamente. Su administración en infusión produce inicialmente una elevación seguida de una ligera subida lenta hasta alcanzar una concentración estable; aunque los niveles sanguíneos de propofol continúen incrementándose, no se producen cambios clínicos con el paso de la infusión. La concentración estable final se logra con una infusión de 6 mg/kg/

hr después de haber empezado con una dosis de 9 mg/kg/hr (21).

El propofol se distribuye rápida y extensamente desde el torrente circulatorio a los tejidos con una vida media de distribución de 2 a 4 minutos aproximadamente y un volumen de distribución entre 209 y 1008 litros (22). En varios estudios que se han hecho sobre farmacocinética, los datos más aceptados son aquéllos que describen un modelo de tres compartimentos, lo cual indica que el propofol probablemente se distribuye en dos compartimentos tisulares distintos (23,24).

El propofol se metaboliza rápidamente (25). Después de administrar una dosis, aparece un 88% en la orina en forma de un conjugado de propofol (40% de los productos urinarios excretados) y conjugados de 4-hidroxipropofol (el 60% restante de los productos urinarios excretados) y solo una pequeña cantidad de propofol sin cambio (menos del 0.3%) (Figura 2). Se ha estimado la depuración total del propofol del organismo entre 94 y 139 litros/hora. En los estudios donde se utilizó un modelo de dos compartimentos, la vida media de eliminación del propofol fue generalmente de 100 minutos, mientras que cuando se utilizó un modelo de tres compartimentos, considerándose que era lo correcto, la eliminación del propofol fue bifásica, con una vida media en un primer paso ($t_{1/2}$ BETA) de 25 a 56 minutos y una vida media final de eliminación ($t_{1/2}$ GAMMA) de 184 a 309 minutos después de usar dosis únicas y de 277 a 403 minutos cuando se utilizaron infusiones.

Se ha visto que la depuración total y el volumen inicial de distribución del propofol están disminuidos en los pacientes de edad avanzada (26). Escasos reportes sugieren que la farmacocinética del propofol no se ve alterada en pacientes con enfermedad renal ó hepática (27,28). El empleo de drogas anestésicas junto con el propofol sí pueden alterar su disposición, en particular el uso concomitante del fentanil, ya que reduce su volumen de distribución, su vida media de eliminación e incluso la depuración en un 33%.

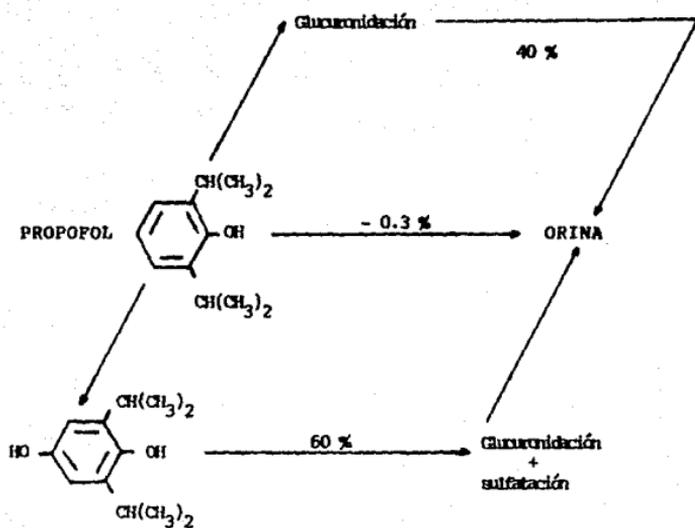


FIGURA 2: metabolismo y excreción urinaria del propofol (25).

La recuperación postanestésica con propofol es rápida. Las alteraciones psicomotoras después del recobro son mínimas. Luego de llevar a cabo el mantenimiento anestésico con propofol, los tiempos de reacción aumentan significativamente y se hacen evidentes a los 30 minutos de haber concluido la cirugía y solo una mínima sedación se detecta dentro de las primeras 3 horas de haber terminado la anestesia (29). Algunos estudios comparativos han encontrado menos impedimentos psicomotores posteriores al uso de propofol que los que produce la metohexitona (30). Por otro lado, las ventajas encontradas con el propofol en el postoperatorio son similares a las observadas después del mantenimiento de la anestesia con isoflurano (31).

Durante el período de inducción con propofol se ha observado una disminución en la frecuencia del ritmo electroencefalográfico y una mayor amplitud de las ondas durante el mismo, pasando a un ritmo electroencefalográfico muy parecido al basal durante el mantenimiento, con frecuencias mayores (aumento de la actividad alfa) y fluctuaciones en la amplitud de las ondas electroencefalográficas. Mediante el monitoreo electroencefalográfico se ha podido detectar la profundidad del plano anestésico, apareciendo un ritmo con una frecuencia media mayor o actividad de tipo beta durante la superficialización de la anestesia (32).

El propofol ha demostrado conferir efecto analgésico. En un estudio comparativo (33), la administración de propofol produjo analgesia en un 35%, antianalgesia en un 5% y ningún efecto en un 60%. En cambio, el tiopental produjo antianalgesia en un 60%, analgesia en un 10% y ningún efecto en el 30%. Así también se ha observado que el propofol otorga analgesia postoperatoria por lo menos durante 40 ó 50 minutos, mientras que el tiopental incrementa la sensibilidad al dolor durante varias horas en el postoperatorio inmediato.

El propofol tiene propiedades antieméticas ventajosas

para muchas situaciones quirúrgicas (34). La incidencia de náusea y vómito después de utilizarlo es mucho menor que con cualquier otro fármaco anestésico inductor, y además, reduce la aparición de tales síntomas luego de usar drogas que sí producen náusea ó vómito (opioides, óxido nitroso, halogenados).

Algunos procedimientos quirúrgicos, incluyendo la intubación orotraqueal, generalmente producen incrementos importantes de la presión arterial estando el paciente anestesiado. En tales circunstancias se ha encontrado favorable el efecto hipotensor que produce el propofol, ya que la respuesta hipertensiva es menos aguda en pacientes no premedicados así como en aquéllos que padecen hipertensión arterial sistémica. Las elevaciones de la presión arterial son mayores en los pacientes inducidos con tiopental a 5 mg/kg que los que son inducidos con propofol a 2.5 mg/kg (169/119 y 148/110 mmHg, respectivamente) (35).

Tanto el propofol como el tiopental reducen en forma significativa el aumento de la presión intraocular subsecuente a la administración de suxametonio para llevar a cabo la intubación orotraqueal. El propofol puede ser utilizado en cirugía oftálmica, particularmente en ancianos, en quienes se desea evitar el aumento de la presión intraocular (36,37).

Además de los estudios realizados in vitro, la experiencia clínica acumulada concuerda en que el propofol no inhibe la respuesta adrenal a la estimulación de ACTH. Aunque hay una disminución en la producción basal de cortisol en los pacientes que están bajo inducción o mantenimiento con propofol, parece ser más bien secundario a la anestesia general que a un defecto o consecuencia directos del propio propofol (38). En los pacientes que están sedados con propofol en unidades de cuidados intensivos, la disminución en los niveles de cortisol puede estar ocasionada por los efectos fisiológicos propios del trauma y el estrés (39).

EL PROPOFOL EN CIRUGIA GENERAL.

El propofol se ha utilizado en un gran número de situaciones quirúrgicas. Se ha comparado con anestésicos intravenosos y con agentes inhalados. Desafortunadamente los estudios comparativos realizados han omitido la aplicación de los diversos agentes anestésicos siguiendo un patrón doble ciego. Por otra parte, el registro de algunos eventos acontecidos, tales como la calidad de la anestesia, la suavidad en la inducción y la tranquilidad en el despertar tienden a calificarse en forma subjetiva por parte del investigador. Por último, casi todos los estudios llevados a cabo con el propofol han seleccionado pacientes con buena o excelente condición física, muy pocos con mala condición y ninguno ha evaluado al propofol en pacientes graves o moribundos.

Cuando el propofol se administra en bolo, el tiempo de inducción anestésica dependerá de la dosis y la velocidad utilizados. En un estudio realizado con 20 pacientes quirúrgicos, el tiempo medio de inducción (desde el comienzo de la administración hasta la pérdida del contacto verbal) fue de 50.5 segundos cuando el propofol se dio a 2.0 mg/kg en un lapso de 60 segundos, pero el tiempo de inducción se redujo notablemente (21.5 segundos) al pasarse en sólo 5 segundos, considerándose muy significativo el acortamiento logrado en el tiempo de inducción ($p < 0.001$) (19).

La dosis media efectiva para alcanzar la pérdida de la conciencia en sujetos jóvenes es de 2.25 mg/kg, mientras que en ancianos esa dosis fluctúa entre 1.25 y 1.75 mg/kg (16).

La duración del sueño producido por una dosis única de propofol no ha sido especificada, sin embargo, el tiempo medio de duración del efecto (desde el momento de la inducción hasta la contestación a una orden verbal) con una dosis de 3 mg/kg fue de 7.6 minutos en 21 pacientes no premedicados que se sometieron a cirugía dental (29).

El mantenimiento de la anestesia se ha llevado a cabo con oxígeno y óxido nitroso al 67% más un halogenado, un narcótico intravenoso o propofol en infusión a 6.7 mg/kg/hr, aunque se ha necesitado mayor dosis para lograr un buen plano anestésico (40). Dundee et al. (41) encontró que con la técnica anterior los pacientes respondían con movimiento al momento de la incisión quirúrgica utilizando dosis para infusión de 8.0 a 14 mg/kg/hr y óxido nitroso al 67% , lo cual se evitaba si antes de efectuar la inducción se administraba fentanil (1.0 mcg/kg).

El propofol ha sido utilizado en cirugía ambulatoria para proporcionar sedación en procedimientos realizados con anestesia local y para enfermos en estado crítico internados en unidades de cuidados intensivos que requieren estar tranquilos. También se le ha usado para proporcionar anestesia total intravenosa y para pacientes que han sido sometidos a revascularización coronaria (21, 29, 30, 39, 42, 43, 44, 45, 46 y 47).

La necesidad de hacer más funcionales los servicios quirúrgicos aprovechando al máximo los recursos disponibles y disminuyendo el costo de ellos ha obligado a realizar las intervenciones quirúrgicas internando a los pacientes por corta estancia (un día) y procurando proporcionar agentes anestésicos potentes, seguros y con una recuperación rápida y sin fenómenos indeseables o duraderos. La metohexitona y el propofol han sido los dos agentes anestésicos mayormente utilizados para pacientes destinados a cirugía ambulatoria, obteniendo una recuperación más rápida que les ha permitido caminar y ser dados de alta en un corto período de tiempo, con una claridad mental mayor, sin náusea ni vómito postoperatorio y con una aceptación total por parte del enfermo, mostrando mayor destreza psicomotora con el propofol, a pesar de haber requerido una baja dosis adicional de fentanil para complementar la analgesia. Con la metohexitona se encontró un porcentaje un poco más alto de náusea y vómito post-

peratorio (42). La mayor ventaja fue la rapidez en el recobro que también se pudo observar utilizando isoflurano para el mantenimiento anestésico, aunque la habilidad y la claridad mental fue superior con el propofol que con el isoflurano (31). Los datos mencionados fueron recogidos de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de tipo urológico y ginecológico.

En otro estudio llevado a cabo con 60 pacientes a los que se les realizó colonoscopia, se utilizó el propofol a 2.0 mg/kg para la inducción seguido por una infusión del mismo agente a 3, 6 ó 9 mg/kg/hr. La tasa de infusión más alta produjo inconciencia en la mayoría de los pacientes (85%), mientras que a 3.0 mg/kg/hr, un 40% de los pacientes requirieron dosis suplementarias en forma de bolos para mantener un adecuado nivel de sedación. La dosis de 6.0 mg/kg/hr produjo sedación profunda en un 35%, inconciencia en el 40% y sedación leve en el 25% de los pacientes. Esta variación interindividual tan notable permitió concluir que las tasas de infusión deberán de ser ajustadas de acuerdo a cada paciente y por lo tanto tendrán que calcularse durante la cirugía para asegurar que el nivel de sedación no sea muy superficial o no progrese demasiado hacia un plano anestésico profundo (21).

El propofol también se ha usado para otorgar sedación en cirugía ortopédica realizada bajo anestesia regional. En los pacientes premedicados con benzodiazepinas, una tasa inicial de infusión de 4 a 6 mg/kg/hr seguida de un reajuste para el mantenimiento del nivel de sedación puede lograr un plano adecuado durante un tiempo medio de 98 minutos. Pudiera presentarse algún episodio de movimiento, el cual es fácilmente controlable con solo elevar transitoriamente la velocidad de la infusión hasta volver a obtener el nivel deseado de sedación, ó inclusive, producir anestesia total incrementando la infusión a 10 mg/kg/hr y complementándola con óxido nitroso. En los pacientes menores de 65 años, la dosis promedio oscila en 4.1 mg/kg/hr, y por arriba

de esa edad, la dosis se reduce a 3.0 mg/kg/hr ($p \leq 0.05$)(30).

El propofol se ha empleado en pacientes en estado crítico. Algunos pacientes que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos después de cirugía cardiopulmonar recibieron propofol para sedación mediante una infusión inicial de 50 mg/hr ó midazolam a 2.5 mg/hr y un opioide para proporcionar analgesia. La sedación se mantuvo hasta que se suspendió la ventilación mecánica. El tiempo total de asistencia ventilatoria mecánica fue más corto en el grupo que recibió propofol (6.5 hrs promedio con el propofol contra 10 hrs con midazolam, $p \leq 0.02$) y el tiempo medio entre la suspensión de la ventilación mecánica y la recuperación completa de la ventilación espontánea fue de 9.5 minutos con propofol y de 202 minutos con midazolam ($p \leq 0.001$). Tanto el cuerpo médico como el de enfermería observaron una recuperación más satisfactoria con el propofol que con el midazolam (45).

La estabilidad hemodinámica es muy importante durante la revascularización coronaria; la intubación orotraqueal, la esternotomía y la manipulación quirúrgica pueden ocasionar elevaciones tensionales indeseables, mientras que la hipotensión inducida por drogas puede condicionar isquemia en pacientes con un flujo coronario deficiente. Utilizando el propofol en pacientes ASA III y IV para la inducción anestésica a 2.5 mg/kg, las presiones sistólica y diastólica se redujeron de un 12% a un 32% y la presión venosa central entre un 16% y un 29% (46). Comparativamente, el tiopental usado a 4.0 mg/kg produjo descensos del 9% al 23% en las presiones arteriales mencionadas y de un 4% a un 8% en la presión venosa central. Se encontraron resultados similares utilizando propofol a 1.5 mg/kg y tiopental a 2.0 mg/kg, registrando una caída de las resistencias vasculares sistémicas del 16% con el propofol pero solo del 1% con el tiopental ($p \leq 0.05$)(47). Por otro lado, la presión arterial media aumentó después de la intubación hasta más del 36% de los valores basa--

les ($p < 0.05$).

En otro estudio fueron 12 pacientes los que se anestesiaron para cirugía de revascularización coronaria (48) usando el propofol a 2.0 mg/kg/hr seguido de 12 mg/kg/hr y fentanil a 10 mcg/kg treinta minutos después de iniciar la administración del propofol, pero antes de que diera comienzo la cirugía. Se observaron reducciones considerables en la presión arterial media (un 15%), en la presión pulmonar en cuña (un 20%) y en la presión venosa central (un 16%) a los treinta minutos ($p < 0.05$ cada caso), y la frecuencia cardíaca aumentó un 12% ($p < 0.05$). Todos los parámetros retornaron más o menos a los niveles basales al comenzar la cirugía. El flujo sanguíneo coronario, el consumo miocárdico de oxígeno y la captación de glucosa disminuyeron notablemente en 26%, 31% y 54%, respectivamente ($p < 0.05$), al comienzo de la infusión de propofol, pero se elevaron conforme transcurrió la cirugía, aunque el flujo sanguíneo coronario no retornó a sus valores iniciales. La resistencia vascular coronaria aumentó significativamente durante la cirugía (un 21%) ($p < 0.05$), y dado que hubo producción de lactato miocárdico antes de iniciar la cirugía y en el otro durante la esternotomía hubiera sido probable que en esos enfermos apareciera isquemia miocárdica. Sin embargo, en un estudio similar en 15 pacientes a quienes se les realizó revascularización coronaria usando propofol (1.5 mg/kg para la inducción y una dosis promedio para infusión de 5.15 mg/kg/hr) más fentanil (8 mcg/kg para la inducción y 25 mcg/kg antes de hacer la esternotomía) para llevar a cabo la anestesia, no hubo evidencia de isquemia miocárdica durante o después de la cirugía, basándose en la ausencia de desnivel del segmento ST del electrocardiograma y en la falta de incremento de la presión pulmonar capilar en cuña (49).

Como se verá, el propofol se ha utilizado satisfactoriamente en pacientes con buena función ventricular izquierda

y también en pacientes más débiles . con mala función ventricu-- lar y reserva cardiaca pobre (50). Teniendo en cuenta la expe-- riencia adquirida en la cirugía cardiaca con el propofol, se de-- berá seleccionar cuidadosamente a cada paciente, pensando en los aparentes beneficios que significa evitar un mayor aumento de las presiones durante la cirugía, pero a la vez, considerando el elevado riesgo de aumentar la isquemia miocárdica latente.

El propofol no se recomienda en pacientes con hipoten-- sión arterial, hipovolemia, shock o insuficiencia cardiaca con-- gestiva descompensada, ya que aumenta la probabilidad de desen-- cadonar alguna complicación, ó inclusive, de provocar la muerte súbita; sin embargo, se le ha utilizado en enfermos con riesgo cardiopulmonar elevado (51) por técnicas de infusión endovenosa continua, destacando su superioridad sobre las técnicas anesté-- sicas inhaladas, pues ocasiona menos efectos adversos sobre la distensibilidad tóracopulmonar e intercambio gaseoso (52, 53, 54 y 55). Por otro lado, el propofol resulta apropiado para el ma-- nejo anestésico de pacientes de alto riesgo ya que no produce liberación de histamina (56) ni inhibición de la síntesis de cor-- tisol (57).

Finalmente, existen estudios clínicos que promueven su uso en sujetos con disfunción hepática, ya que se ha visto que la función hepática no se agrava cuando se utiliza por infusión para brindar anestesia intravenosa continua ni se ve alterada la eliminación, lo cual sugiere la existencia de otras supuestas ru-- tas de desactivación y biotransformación diferentes a la hepato-- biliar (58). También se ha extendido su empleo al campo de la obstetricia con gran aceptación, ya que no se han encontrado e-- efectos teratogénicos ni depresores en las valoraciones de Apgar y de depresión respiratoria neonatal (59). Los cambios que pu-- diera causar en el útero durante el parto serían los mismos que con otros agentes inductores de uso intravenoso.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES ANESTESICAS DE
DOS INDUCTORES INTRAVENOSOS EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE
MEXICO, D.F.: - PROPOFOL VS TIOPENTAL SODICO - .**

A) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad no existe aún un agente anestésico ideal (7). Las características de dicho agente deberán ser:

- 1.- Ser fácil de administrar por cualquier vía (oral, parenteral, pulmonar, subcutánea, transdérmica, etc.) y con un inicio de acción rápido.
- 2.- Poseer una duración de acción controlable.
- 3.- Alcanzar, identificar, medir y modificar fácilmente los niveles o planos de profundidad anestésica.
- 4.- Ser técnicamente sencillo de administrar.
- 5.- La anestesia producida no deberá conllevar efectos adversos e indeseables sobre órganos o funciones vitales.
- 6.- Su farmacocinética no deberá alterarse en presencia de trastornos orgánicos o fisiológicos individuales.
- 7.- Carecer de metabolitos tóxicos.
- 8.- Eliminación predecible, controlable e independiente de la función hepática y renal.
- 9.- Alto grado de especificidad de acción.
- 10.- Alto margen de seguridad.
- 11.- Aplicable en todos los grupos de edad.

Además de las características mencionadas, dicho agente anestésico "ideal" deberá ser capaz de cumplir con los siguientes requisitos:

- Sedación.
- Amnesia.
- Analgesia.

- Anestesia.
- Liberación de temor y ansiedad.
- Estabilidad neurovegetativa.
- Carencia de desencadenar fenómenos alérgicos (60).

De acuerdo con los estatutos mencionados, para llevar a cabo el presente estudio se planteó el siguiente enunciado:

¿ Existen ventajas clínico-farmacológicas con la introducción de un nuevo agente anestésico inductor intravenoso (PROPOFOL) en nuestro país con respecto a otros inductores comúnmente empleados (TIOPENTAL SODICO) ?

B) HIPOTESIS.

El propofol (2,6-diisopropilfenol) parece ser un nuevo inductor intravenoso que por sus propiedades farmacológicas podría ser el agente "ideal" para llevar a cabo la inducción anestésica y la intubación orotraqueal al comienzo del acto anestésico durante las intervenciones quirúrgicas.

C) OBJETIVOS.

1o. Hacer un estudio experimental para comparar las propiedades anestésicas, comportamiento clínico, efectos secundarios y cambios hemodinámicos entre el propofol ("DIPRIVAN") y el tiopental sódico, cuando se utilizan como agentes principales de inducción e intubación durante el comienzo de la anestesia para cirugías diversas.

2o. Discutir las ventajas y desventajas encontradas con ambos inductores durante su uso clínico.

3o. Exponer las conclusiones del estudio de investigación y presentarlo ante un grupo de interesados en el tema.

D) MATERIAL Y METODO.

Se escogieron al azar 54 pacientes internados en el Hospital Español, sin importar sexo, con edades comprendidas entre los 16 y 72 años, con un peso de 45 a 90 kg (67.5 kg en promedio) y con una estatura de 1.45 m a 1.90 m (1.67 m en promedio). Todos ellos gozaban de una condición física excelente o buena, ASA I y ASA II, respectivamente (pacientes sanos y pacientes con alguna enfermedad sistémica leve sin limitación funcional)(61), y fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general inhalada ó balanceada.

Se eliminaron 9 pacientes del estudio y otros 5 fueron excluidos por causas diversas (cuatro no fueron premedicados, uno recibió dosis excesiva de premedicación, otro dos agentes de premedicación, uno más recibió atropina antes de la inducción, y uno ingresó al quirófano con frecuencia cardiaca elevada de 96 por minuto; a otro se le administró doble dosis de inductor, dos más fueron chequeados con un baumanómetro distinto al utilizado con los demás pacientes y tres enfermos estaban recibiendo vasodilatadores para tratarse de hipertensión arterial. Ninguno de los pacientes estudiados había referido antecedentes de alergia a fármacos o drogas anestésicas ni experiencias adversas con anestésias previas.

Se seleccionaron en forma aleatoria 40 pacientes divididos en dos grupos de 20 cada uno, y en cuatro subgrupos de 10. La mitad de ellos (Grupo A) recibió propofol para la inducción e intubación anestésicas a $2.5 \text{ mg/kg} \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, mientras que la otra mitad (Grupo B) fue inducida con tiopental a $4.0 \text{ mg/kg} \pm 0.4 \text{ mg/kg}$, siendo ambas dosis comparativamente equipotentes, administrándose por vía intravenosa a través de una venoclisis de la mano, antebrazo o pliegue del codo, en un tiempo de 20 a 68 segundos,

44 segundos en promedio. Diez pacientes del Grupo A (Subgrupo A-1) y diez del Grupo B (Subgrupo B-1) fueron inducidos previamente con fentanil (narcótico) por vía intravenosa a 1.5 microgramos/kg, pasándose de dos a doce minutos antes de introducir el inductor. Los Subgrupos A-2 y B-2 sólo recibieron el inductor. Sesenta a noventa segundos después de dar el inductor se utilizó la succinilcolina como relajante para llevar a cabo la intubación orotraqueal a 1.5 mg/kg .

Todos los pacientes fueron premedicados con alguna benzodiazepina por vía oral 1 ó 12 horas antes de administrar el inductor. A todos los sujetos de estudio se les midió lo siguiente:

- presión arterial sistólica, diastólica y media
- frecuencia cardíaca
- biproducto (frecuencia por presión sistólica)

en los siguientes momentos o tiempos anestésicos:

- al llegar al quirófano (medición basal)
- antes de la inducción
- antes de la intubación
- durante la intubación
- un minuto después de la intubación.

Todos los datos se registraron en una cédula escrita a mano, anotando los efectos, reacciones o anomalías detectados.

E) RESULTADOS.

En el estudio se analizaron 5 variables hemodinámicas en cinco tiempos o momentos diferentes, sumando un total de 100 determinaciones numéricas acumuladas.

El Subgrupo A-1 recibió propofol con fentanil en la inducción. El Subgrupo A-2 sólo recibió propofol. El Subgrupo B-1 fue inducido con tiopental más fentanil y el Subgrupo B-2 únicamente se indujo con tiopental. El fentanil se administró aproximadamente 3 a 12 minutos antes de pasar el inductor, en los casos correspondientes.

Las variables registradas se midieron en los siguientes tiempos o momentos:

- tiempo 1 = basal
- tiempo 2 = preinducción
- tiempo 3 = postinducción
- tiempo 4 = intubación
- tiempo 5 = postintubación

Las variables medidas se abreviaron de la siguiente manera:

- TAS = presión arterial sistólica
- TAD = presión arterial diastólica
- TAM = presión arterial media
- FC = frecuencia cardiaca
- BPF = biproducto (frecuencia x presión sistólica)

En la tabla E-1 se sintetizan los promedio obtenidos de cada variable hemodinámica medida con su respectiva desviación estándar. En las tablas E-2, E-3, E-4, E-5 y E-6 están re-

portados los porcentajes de variación de las variables medidas con respecto a la cifra basal (llegada al quirófano) en los 3 tiempos más importantes (inducción, intubación y postintubación). Estos porcentajes representan los valores promedio entre los grupos comparados, considerando únicamente como significativos aquellos que tuvieron una p menor de 0.05.

Los datos comparados estuvieron sujetos al análisis de varianza y a la t de Student. La comparación entre grupos se estableció de la siguiente manera:

Grupo A-2 (propofol) VS Grupo B-2 (tiopental)

Grupo A-1 (propofol + fentanil) VS Grupo B-1 (tiopental + fentanil)

Grupo A-2 (propofol) VS Grupo A-1 (propofol + fentanil)

Los porcentajes de variación respecto de las medias o promedios comparados se han graficado en las gráficas F-1, F-2, F-3, F-4 y F-5.

En el siguiente capítulo se hace la discusión de los resultados.

TABLA E-1

| Variable | Tiempo | Grupo A-1 | Grupo A-2 | Grupo B-1 | Grupo B-2 |
|----------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| TAS | 1 | 120 +- 12 | 114 +- 12 | 107 +- 15 | 116 +- 15 |
| TAS | 2 | 115 +- 15 | 112 +- 14 | 114 +- 15 | 124 +- 24 |
| TAS | 3 | 103 +- 12 | 95 +- 18 | 104 +- 21 | 117 +- 33 |
| TAS | 4 | 134 +- 18 | 144 +- 28 | 136 +- 18 | 151 +- 30 |
| TAS | 5 | 125 +- 16 | 127 +- 20 | 127 +- 20 | 127 +- 9 |
| TAD | 1 | 79 +- 7 | 75 +- 8 | 76 +- 13 | 74 +- 11 |
| TAD | 2 | 81 +- 6 | 76 +- 9 | 79 +- 15 | 80 +- 7 |
| TAD | 3 | 72 +- 7 | 70 +- 15 | 76 +- 20 | 81 +- 23 |
| TAD | 4 | 99 +- 14 | 99 +- 13 | 102 +- 15 | 107 +- 23 |
| TAD | 5 | 89 +- 16 | 87 +- 12 | 91 +- 14 | 96 +- 19 |
| TAM | 1 | 93 +- 9 | 89 +- 9 | 86 +- 13 | 88 +- 10 |
| TAM | 2 | 92 +- 8 | 88 +- 11 | 91 +- 14 | 95 +- 14 |
| TAM | 3 | 83 +- 7 | 79 +- 15 | 86 +- 19 | 93 +- 26 |
| TAM | 4 | 111 +- 15 | 114 +- 17 | 114 +- 15 | 122 +- 21 |
| TAM | 5 | 101 +- 17 | 101 +- 14 | 103 +- 12 | 113 +- 21 |
| FC | 1 | 74 +- 8 | 78 +- 4 | 77 +- 11 | 80 +- 9 |
| FC | 2 | 82 +- 9 | 82 +- 5 | 78 +- 9 | 79 +- 10 |
| FC | 3 | 81 +- 6 | 85 +- 7 | 77 +- 11 | 85 +- 16 |
| FC | 4 | 83 +- 12 | 96 +- 11 | 84 +- 19 | 101 +- 19 |
| FC | 5 | 82 +- 8 | 89 +- 9 | 85 +- 10 | 94 +- 15 |
| BPF | 1 | 8901 +- 1589 | 8946 +- 1146 | 8868 +- 2424 | 9367 +- 1816 |
| BPF | 2 | 9440 +- 1833 | 9176 +- 1060 | 8900 +- 1787 | 9715 +- 1194 |
| BPF | 3 | 8344 +- 1513 | 8102 +- 1639 | 8105 +- 2062 | 9630 +- 2870 |
| BPF | 4 | 11304 +- 2132 | 13668 +- 3677 | 12952 +- 3200 | 15502 +- 4977 |
| BPF | 5 | 10387 +- 2291 | 11373 +- 2646 | 10789 +- 2646 | 13444 +- 2903 |

Tabla E-1: resultados de los cambios hemodinámicos durante la inducción anestésica con dos inductores intravenosos: propofol VS tiopental (ver texto hoja 26).

TABLA E-2

| Variable | Inductor | Inducción (%) | Intubación (%) | Postintubación (%) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|--------------------|
| Presión arterial sistólica | tiopental | - 5.6 | NS | NS |
| | propofol | - 15.17 | 26.31 | NS |
| | tiopental + fentanil | - 2.8 | 27.10 | 18.69 |
| | propofol + fentanil | - 14.16 | 11.66 | 4.16 |

Tabla E-2: porcentaje de variación de la presión arterial sistólica con respecto a la basal de acuerdo a cada grupo de inductor utilizado.

TABLA E-3

| Variable | Inductor | Inducción (%) | Intubación (%) | Postintubación (%) |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|--------------------|
| Presión arterial diastólica | tiopental | 1.25 | 33.75 | 22.5 |
| | propofol | - 7.9 | 30.26 | 14.47 |
| | tiopental + fentanil | NS | 34.2 | 19.73 |
| | propofol + fentanil | - 8.86 | 25.31 | 12.65 |

Tabla E-3: porcentaje de variación de la presión arterial diastólica con respecto a la basal de acuerdo a cada grupo de inductor utilizado.

TABLA E-4

| Variable | Inductor | Inducción (%) | Intubación (%) | Postintubación (%) |
|----------|----------------|---------------|----------------|--------------------|
| Presión | tiopental | - 2.11 | 28.42 | 18.94 |
| | propofol | - 10.23 | 29.54 | 14.77 |
| arterial | tiopental + | NS | 32.5 | 19.76 |
| | fentanil | | | |
| media | propofol + | - 10.76 | 19.35 | 8.6 |
| | fentanil | | | |

Tabla E-4: porcentaje de variación de la presión arterial media con respecto a la basal de acuerdo a cada grupo de inductor utilizado.

TABLA E-5

| Variable | Inductor | Inducción (%) | Intubación (%) | Postintubación (%) |
|------------|----------------|---------------|----------------|--------------------|
| Frecuencia | tiopental | NS | 27.84 | 19 |
| | propofol | 8.9 | 15.85 | 8.5 |
| cardíaca | tiopental + | NS | 9 | 10.38 |
| | fentanil | | | |
| | propofol + | 9.4 | 12.16 | 10.81 |
| | fentanil | | | |

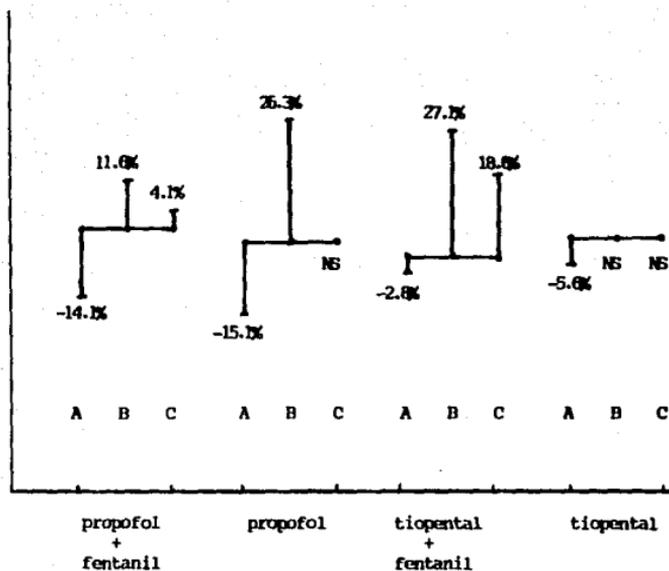
Tabla E-5: porcentaje de variación de la frecuencia cardíaca con respecto a la basal de acuerdo a cada grupo de inductor utilizado.

TABLA E-6

| Variable | Inductor | Inducción (%) | Intubación (%) | Postintubación (%) |
|------------------------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------|
| Biprodueto | tiopental | 1.18 | 59.36 | 38.38 |
| frecuencia | propofol | - 11.7 | 51.35 | 23.94 |
| X presión sistólica | tiopental + | NS | 54 | 28.62 |
| | fentanil | | | |
| | propofol + | NS | 27 | 16.69 |
| | fentanil | | | |

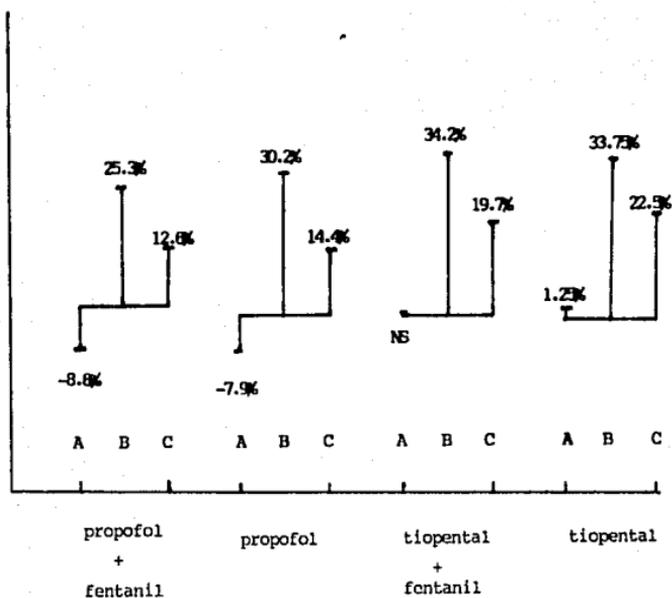
Tabla E-6: porcentaje de variación del biprodueto (FC X TAS) con respecto a la basal de acuerdo a cada grupo de inductor utilizado.

GRAFICA F-1



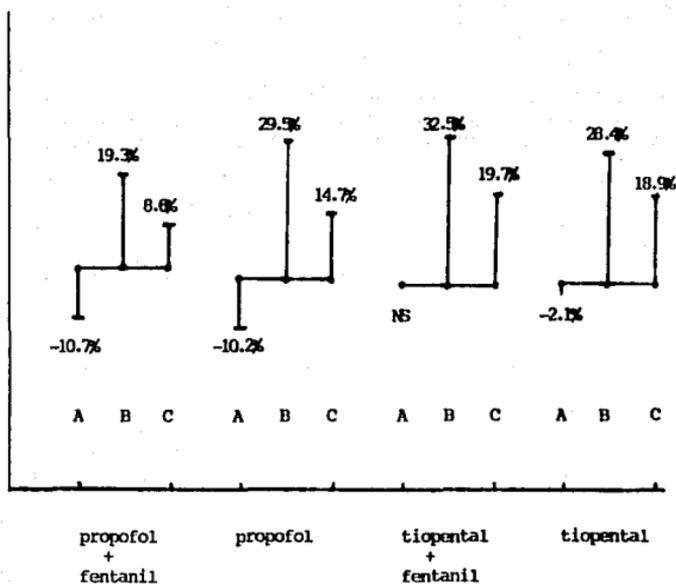
Gráfica F-1: comparación de los porcentajes de variación de la presión arterial sistólica de acuerdo al promedio obtenido en cada subgrupo durante los momentos A-inducción, B-intubación, C-postintubación.

GRAFICA F-2



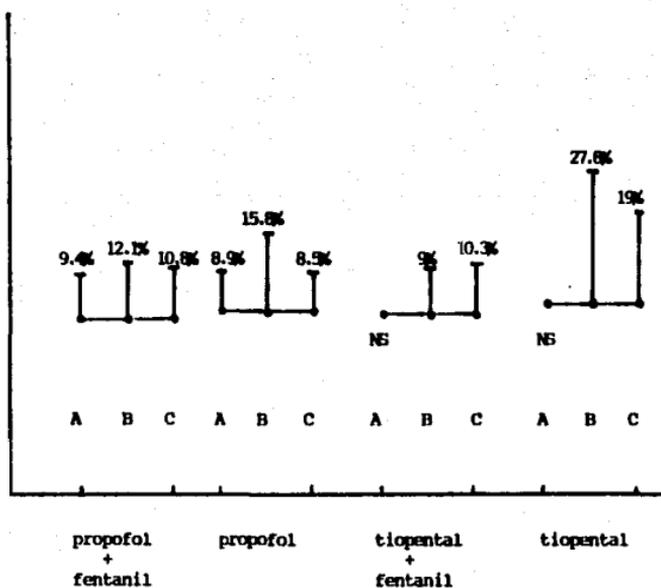
Gráfica F-2: comparación de los porcentajes de variación de la presión arterial diastólica de acuerdo al promedio obtenido en cada subgrupo durante los momentos A-inducción, B-intubación, C-postintubación.

GRAFICA F-3



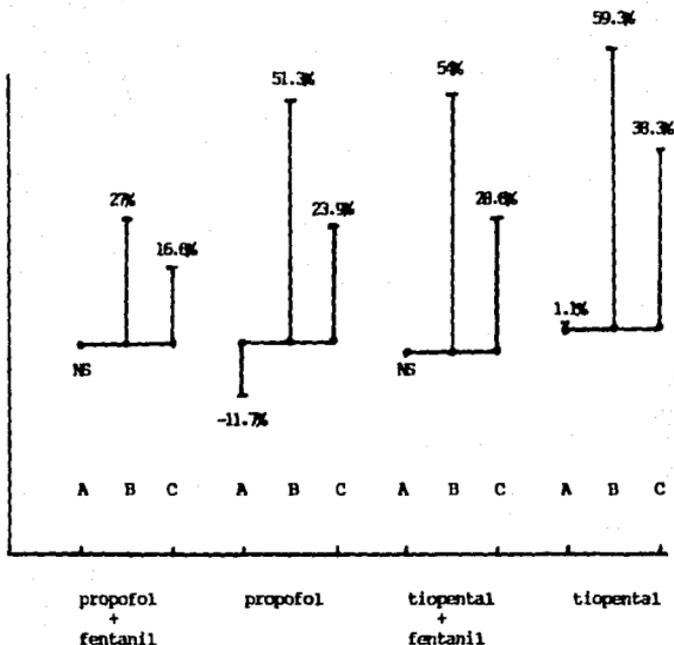
Gráfica F-3: comparación de los porcentajes de variación de la presión arterial media de acuerdo al promedio obtenido en cada subgrupo durante los momentos A=inducción, B=intubación, C=postintubación.

GRAFICA F-4



Gráfica F-4: comparación de los porcentajes de variación de la frecuencia cardiaca de acuerdo al promedio obtenido en cada subgrupo durante los momentos A=inducción, B=intubación, C=postintubación.

GRAFICA F-5



Gráfica F-5: comparación de los porcentajes de variación del biproducto (FC X TAS) de acuerdo al promedio obtenido en cada subgrupo durante los momentos A-inducción, B-intubación, C-postintubación.

F) DISCUSION.

Durante la inducción con propofol, la TAS, la TAD y la TAM sufrieron una caída del 7% al 15%, siendo la TAS la que más disminuyó. El biprodueto no sufrió modificación considerable asociando fentanil al propofol, aunque éste último, al usarse sin el narcótico, provocó una baja de 11.7%. La frecuencia cardiaca presentó una elevación de $9.1 \pm 0.2\%$ con el propofol, mientras que con el tiopental no hubo variación significativa de la misma. Más aún, todas las variables medidas no tuvieron cambio significativo al llevar a cabo la inducción con tiopental.

Al realizar la intubación, con el tiopental hubo aumentos de la TAS, TAD y la TAM del 27% al 34%, en tanto que con el propofol los aumentos registrados estuvieron entre el 26% y el 30% al emplearse sin el narcótico, pero con fentanil los aumentos no pasaron del 25%. Con ambos inductores la frecuencia cardiaca solo se elevó un 9% a 12% al usar anticipadamente fentanil, mientras que sin éste último, las frecuencias cardíacas tuvieron alzas del 15% al 29%. Se podrá observar que la adición de fentanil para llevar a cabo la inducción evitó en gran medida la elevación de la frecuencia cardiaca y del biprodueto. Los biproduetos tuvieron un aumento importante al emplear los inductores sin el narcótico, mientras que en los grupos en que se usó fentanil, la menor elevación del biprodueto se encontró con los que recibieron propofol (27%). Destaca en forma importante la gran alza del biprodueto encontrada en el grupo que recibió tiopental con fentanil (54%).

Finalmente, después de la intubación los grupos que recibieron propofol mostraron mejor comportamiento hemodinámico ya que las presiones no se elevaron más de un 14%, la frecuencia cardiaca no sobrepasó el 11% y el biprodueto que menos se elevó fue el de propofol con fentanil (16%).

G) CONCLUSIONES.

De acuerdo al presente estudio, se llegaron a las siguientes conclusiones:

1o. La rapidez de inyección y la dosis utilizada de propofol (47 ± 2 seg. y 2.5 mg/kg, respectivamente) fueron los dos factores determinantes sobre el tiempo de inducción. No se valoró la influencia de la premedicación con diazepam ni tampoco el efecto de la asociación del fentanil al inductor sobre el tiempo en producir pérdida de la conciencia.

2o. El propofol provocó pérdida del reflejo palpebral en 50 ± 2 segundos, no mostrando diferencia significativa con el tiempo de inducción encontrado con el tiopental (51 ± 0.5 seg.). La administración del fentanil, a la dosis usada en los pacientes (1.5 mcg/kg), no logró yugular la respuesta simpática a la intubación orotraqueal, aunque probablemente sí lo hubiera hecho si las dosis calculadas hubieran sido mayores.

3o. Se encontró una notable diferencia clínica en el tiempo de recuperación de la conciencia, el estado de ansiedad y la claridad mental en los pacientes inducidos con propofol, ya que éstos se despertaron más pronto, menos inquietos, más reactivos, sin náusea y sin dolor severo en el postoperatorio inmediato, a pesar de no haberse evaluado objetivamente el recobro o recuperación postanestésica debido a la dificultad para contar con herramientas objetivas de evaluación y a la técnica anestésica utilizada (anestesia general balanceada). La calidad de la recuperación postanestésica con propofol es muy buena, mejor que la que puede brindar cualquier otro inductor, volviéndose ésta su

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

mayor ventaja. Tanto White como Mackenzie y Grant (62,63 y 64), han coincidido en opinar que la recuperación que brinda el propofol es mejor que la que puede otorgar cualquier otro inductor intravenoso. Nosotros también llegamos a la misma conclusión.

4o. El ardor o dolor causado por la administración de propofol a través de las venas de las manos o antebrazos ocurrió con mayor frecuencia que la que se ha reportado en la literatura mundial (50%-70% VS 25%-28%, respectivamente)(65,66). La incidencia de dolor fue mucho menor al administrarse por venas de gran calibre. Los pacientes que recibieron tiopental no manifestaron dolor durante la inducción. El dolor fue momentáneo, no causó daño ni inflamación y no fue recordado por el paciente en el postoperatorio, hecho que reafirma la propiedad que posee el propofol de conferir amnesia. Diluyendo el propofol con agua fisiológica la molestia disminuyó notablemente; esta sensación de dolor provocada desapareció aplicando 20 a 40 mg de xilocaína simple por la vena elegida antes de dar el propofol (67).

5o. Los cambios hemodinámicos producidos por el propofol en la inducción anestésica fueron mayores que los producidos por el tiopental; sin embargo, durante la intubación y en los primeros minutos después de ésta, el tiopental produjo alteraciones más significativas en las variables hemodinámicas medidas, sobre todo en el biproducto (frecuencia cardíaca X presión sistólica). Este parámetro permaneció elevado durante la postintubación más del doble con el tiopental (38%) que con el propofol + fentanil (16%).

6o. Aunque el propofol ocasiona mayor inestabilidad cardiovascular en la inducción anestésica (hipotensión de 7% a 15% y taquicardia de 10%), en el trabajo realizado resultó ser más efectivo para controlar la respuesta simpática a la intubación orotraqueal (hipertensión y taquicardia) y al período inmediato a ésta, sobre todo con la asociación propofol + fentanil; ésta ventaja resultó aún más satisfactoria que con el tiopental + fentanil.

BIBLIOGRAFIA

1. American Board of Anesthesiology: Quality anesthesia care: A model of future practice of anesthesiology. *Anesthesiology* 1977; 47:488.
2. ASA Subcommittee on Academic Anesthesia Manpower: A survey of academic anesthesiology. *Anesthesiology* 1977; 47:53.
3. Way WL, Trevor AJ: Pharmacology of intravenous non-narcotic anesthetics. In: *Anesthesia* (Vol. 2), Second Edition by Ronald D. Miller. Churchill Livingstone Inc., New York, 1986. Capítulo 24. P.P.: 799.
4. Weese H: Pharmacology of short acting intravenous anesthetic agent, epivan natrium (epivalsodium). *Deutsch Med Wochenschr* 1933; 59:47.
5. Lundy JS: Intravenous anesthesia: Preliminary report of the use of two new thiobarbiturates. *Mayo Clin Proc* 1935; 10:536.
6. Pratt TW, Tatum AL, Hathaway HR, et al: Sodium ethyl-(1-methylbutyl) thiobarbiturate: Preliminary experimental and clinical study. *Am J Surg* 1936; 31:464.
7. Stanley TH: Intravenous anesthesia, Advantages and Disadvantages. In: *38th Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program*. Georgia World Congress Center, USA. ASA Inc. 1987; P.P.: 421.
8. Dundee JW: New Intravenous Anaesthetics. *Postgrad Med J* 1985; 61(S-3): 1-6.
9. Major E, Verniquet AJW, Waddell TK, et al: A study of three doses of ICI 35868 for induction and maintenance of anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1981; 53:267-272.
10. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et al: Disposition of propofol in patients undergoing surgery. *Brit J Anaesth* 1986; 58:1075-1079.
11. Glen JB, Hunter SC: Pharmacology of an emulsion formulation of ICI - 35868. *Brit J Anaesth* 1984; 56:617-626.
12. Luna P, Molina MJF, Romero J, et al: Efecto hemodinámico del Propofol en el paciente cardíopata. *Rev Mex Anest* 1988; 11:71-76.
13. Fragen RJ: Newer Intravenous Agents. In: *37th Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program*. Las Vegas Hilton Hotel, California, USA. ASA Inc. 1986; P.P.: 241.
14. World Medical Association: Declaration of Helsinki, Recommendations guiding doctors in clinical research. *World Med J* 1984; 11:281.
15. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial*: martes 6 de enero, 1987.

16. Dundee JW, Robinson FP, Mc Collum JSC, Patterson CC: Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 1986b; 41:482-485.
17. Briggs LP, White M: The effects of premedication on anaesthesia with propofol ("Diprivan"). *Postgrad Med J* 1985; 61:35-37.
18. Mc Collum JSC, Dundee JW, Carlisle RJT: Premedication: effect on induction of anaesthesia with propofol. *Brit J Anaesth* 1986; 58:1330P.
19. Rolly G, Verschelen L, Huyghe L, Mungroop H: Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Brit J Anaesth* 1985; 57:743-746.
20. Goodman MW, Black AMS, Carter JA: Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. *Brit J Anaesth* 1987; 59:1497-1503.
21. Gepts E, Claeys AM, Camu F, Smekens L: Infusion of propofol ("Diprivan") as a sedative technique for colonoscopies. *Postgrad Med J* 1985b; 61:120-126.
22. Cockshott ID: Propofol ("Diprivan") pharmacokinetics and metabolism. An overview. *Postgrad Med J* 1985; 61(S-3):45-50.
23. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ: Disposition of propofol administered as zero-order intravenous infusions in humans. *Anaesth and Analg* 1987; 64:1256-1263.
24. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M: Pharmacokinetics of propofol in female patients. *Brit J Anaesth* 1987; 59:1103-1110.
25. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, et al: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of ¹⁴C-propofol ("Diprivan") to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61:64.
26. Georges CF: Drug kinetics and hepatic blood flow. *Clinical Pharm* 1979; 4:433-448.
27. Morcos WE, Payne JP: The induction of anaesthesia with propofol ("Diprivan") compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61:62-63.
28. Servin F, Haberer JP, Cockshott ID, Farinotti R, Desmonts JM: Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anaesthesiology* 1986; 65:A554.
29. Logan MR, Duggan JE, Bevac ID, Spence AA: Single-shot I.V. anaesthesia for outpatient dental surgery. *Brit J Anaesth* 1987; 59:179-183.
30. Mackenzie N, Grant IS: Propofol ("Diprivan") for continuous intravenous anaesthesia: a comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 1985b; 61:70-75.

31. Milligan KR, O'Toole DP, Howe JP, Cooper JC, Dundee JW: Recovery from outpatient anaesthesia: a comparison of incremental propofol and propofol-isoflurane. *Brit J Anaesth* 1987; 59:1111-1114.
32. Herregod L, Rolly G, Bogaert M: EEG and ENG monitoring during propofol induction and maintenance of anaesthesia. *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*, in press. 1988.
33. Briggs LP, Dundee JW, Bahar M, Clarke RSJ: Comparison of the effect of disopropyl phenol (ICI 36868) and thiopentone on response to somatic pain. *Brit J Anaesth* 1982; 54:307-311.
34. Mc Collum JSC, Milligan KR, Dundee JW: Has propofol an antiemetic action? *Brit J Anaesth* 1987; 59:654P.
35. Gauss A, Fösel T, Altmeyer KH, Heinrich H: Haemodynamische Veränderungen während der einleitung einer intubations narkoseein vergleich. 7th European Congress of Anaesthesiology; Viena, 7-13. September, 1986.
36. Mirakhur RK, Sheperd WFI, Darrah WC: Propofol or Thiopentone Effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation. *Brit J Anaesth* 1987; 59:431-436.
37. Guedes Y, Rakotoseheno JC, Leveque M, Egreteau JP: Changes in intra-ocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol. *A---naesthesia*, in press. 1988.
38. Fragen RJ, Weiss HW, Motteni A: The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thio---pental. *Anesthesiology* 1987; 66:839-842.
39. Newman LH, Mc Donald JC, Wallace PGM, Ledinham IMcA: Propofol infu---sion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987; 42:929-937.
40. Martinelli G, di Marco MG, Begliomini B, Franceschelli N, Viganò E, et al: Preliminary results with propofol (Diprivan, ICI 35868) in boluses and continuous infusion. 7th European Congress of Anaesthesiology, Vienna. 7-13 September, 1986.
41. Dundee JW, Mc Collum JSC, Robinson FP: Propofol -an overview of over 1500 administrations. 7th European Congress of Anaesthesiology, Vienna. 7-13 September, 1986a.
42. Kay B, Healy TEJ: Propofol ("Diprivan") for outpatient cystoscopy: efficacy and recovery compared with althesin and methohexitone. *Postgrad Med J* 1985; 61:108-114.
43. Zuurmond WVA, van Leeuwen L, Helmers JH: Recovery from propofol infusion as the main agent for outpatient arthroscopy. *Anaesthesia* 1987; 42:356-359.

44. de Grood PMRM, Ruys AHC, van Egmond J, Boorj LHDJ, Crul JF: Propofol ("Diprivan") emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgrad Med J* 1985; 61:65-69.
45. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Brit Med J* 1987a; 294:397-400.
46. Williams JP, Mc Arthur JD, Walker WE, Tennissen E, Rietsema K, et al: The cardiovascular effects of propofol in patients with impaired cardiac function. *Anesth and Analg* 1986; 65:S166.
47. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS: A comparison of the haemodynamic effects of propofol ("Diprivan") and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985; 61:23-27.
48. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khanbatta HJ: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Brit J Anaesth* 1986; 58:969-975.
49. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, Beeckman CP, Hanegreefs GH: Propofol - fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Brit J Anaesth* 1987; 59:1115-1120.
50. Profeta JP, Guffin A, Mikula S, Dolman J, Kaplan JA: The haemodynamic effects of propofol and thiamylal sodium for induction in coronary artery surgery. *Anaesth and Analg* 1987; 66:5142.
51. Castañeda R, Sánchez R, Dávila A, Ruiz J: Propofol en el paciente de alto riesgo. *Rev Mex Anest* 1988; 11:180-184.
52. Dueck R, Rathbun M, Greenburg AG: Lung volume and VA/Q distribution response to intravenous versus inhalation anesthesia in sheep. *Anesthesiology* 1984; 61:55-58.
53. Dueck R: Gas exchange. *Int Anesth Clin* 1984; 22:1-12.
54. Price HL, Cooperman LH, Warden JC, et al : Pulmonary haemodynamics during general anesthesia in man. *Anesthesiology* 1969; 30:629-637.
55. Marsh MH, Southern AP, Rehder K: Anesthesia, sedation and the chest wall. *Int Anesth Clin* 1984; 22:13-28.
56. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, et al: Effects of propofol ("Diprivan") on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61:15-20.
57. Kenyon CJ, Maneil LM, Fraser R: Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Brit J Anaesth* 1985; 57:509-512.

58. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:348-356.
59. Flynn RJ, Moore J, Sharpe TDE: A comparative study of propofol and thiopental as induction agents for cesarean delivery. *Anesth Analg* 1989; 68:S86.
60. Stoelting RK: Psychological preparation and preoperative medication. In: *Anesthesia* (Vol. 1), Second Edition by Ronald D. Miller. Churchill Livingstone Inc., New York, 1986. Capítulo 11. P.P.: 382.
61. Dripps JR, Lamont A, Eckenhoff JE: The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961; 178:261.
62. White PF: Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989; 68:161-171.
63. Mackenzie N, Grant IS: Comparison of propofol with methohexitone in the provision of anaesthesia for surgery under regional blockade. *Br J Anaesth* 1985; 57:1167-1172.
64. Mackenzie N, Grant IS: Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42:3-6.
65. Mouton SM, Bullington J, Davis L: A comparison of Diprivan and Thiopental for the induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 63:A-364.
66. Luna P, Beltrán V, Hurtado C, Blanco M, Molina J: "Diprivan", nuevo agente anestésico intravenoso. *Publicaciones ICI-FARMA*. 1988; Pág.:1-7.
67. Helbo-Hansen S, Westergaard V, Krogh EL, Svendsen HP: The reduction of pain on injection of propofol: the effect of addition of lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:502-504.