

11202
14
24

DR. FRANCISCO JAVIER FIGUEROA GARCIA
RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL "DR GONZALO CASTAÑEDA"

ISSSTE



BIBLIOTECA CENTRAL



11 FEB. 1991

I.S.S.S.T.E.

H. G. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"

SECRETARÍA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE ESTADOS
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

ISSSTE Subdirección General Médica
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación

LIBRO 1 NOJA 70
FOLIO 02
FECHA 7/II/91
AUTOR
SECRETARÍA DE ENSEÑANZA

1991



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.

PROPOFOL PARA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA
ANESTESIA EN CIRUGIA PEDIATRICA AMBULATORIA

HOSPITAL GENERAL "DR GONZALO CASTAÑEDA"
ISSSTE

DR. EFRAIN PALACIOS QUINTERO
COORD. DE ENSEÑANZA E INV.
HOSP. GRAL. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"

DR. JOSE A. ECHEGOYEN VERDEJO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSP. GRAL. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"

ASESORES:

DRA. PATRICIA CONTRERAS ESCAMILLA
MED. ESP. ADSC. AL HOSP. REGIONAL
"1º DE OCTUBRE"

DR. JESUS JUAREZ REYES
MED. ESP. ADSC. AL HOSP. GRAL.
"DR. GONZALO CASTAÑEDA"

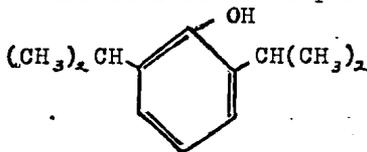
DR. JOSE A. ECHEGOYEN VERDEJO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSP. GRAL. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"



PRIMERA PARTE

Q U I M I C A

El propofol es un nuevo agente anestésico intravenoso no relacionado químicamente a los barbitúricos, esteroides, imidazoles o a los agentes eugenoles. Es de una serie de fenoles alcalinos. La estructura del propofol, 2,6 disopropilfenol (ICI 35868) es mostrado en la figura inferior. El grupo de compuestos fenólicos existe como aceite a temperatura ambiente. En la actualidad se encuentra como una formulación en emulsión al 1% en una solución acuosa con 10% de aceite de soya, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfátidos de huevo purificado.



FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Un estudio multicéntrico determinó que las dosis requeridas para inducir anestesia hasta la pérdida de los reflejos oculares en el 95% de pacientes sanos no premedicados fue de 2.5 mg/kg. El rango de tiempo de inducción fue de 22s-125s. Varios autores han llevado análisis farmacocinéticos usando la emulsión en un bolo simple de propofol en voluntarios, pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal y pacientes con enfermedad hepática. Cuando una dosis subanestésica de propofol marcado con C-14, el 88% de la radioactividad fue excretada por la orina, mientras que las heces fecales contenían menos del 2%. Menos del 0.3% fue eliminado sin cambios por la orina. Los metabolitos residuales consistieron en 1 y 4 glucorónidos y conjugados 4-sulfato. En pacientes --

con enfermedad renal o hepática (cirrosis) no hubo alteraciones en sus parámetros farmacocinéticos en forma significativa. En el anciano el Cl del propofol fue significativamente menor que el del paciente joven, así como el volumen del compartimento central, esto puede ser explicado por la disminución del GC y del flujo sanguíneo hepático del anciano. Sin embargo, el V_{dss} y la $T_{1/2}$ de distribución y de eliminación no fueron diferentes.

El perfil farmacocinético del propofol puede ser descrito por la suma de tres funciones exponenciales. Generalmente el Cl excede la capacidad del aporte sanguíneo al hígado, lo que sugiere que los mecanismos extrahepáticos contribuyen al Cl del propofol de la sangre. Sin embargo un reporte sobre pacientes sometidos a bypass para cirugía cardiaca encontró que el Cl del propofol es dependiente del flujo sanguíneo hepático en forma importante.⁽³⁾ La perfusión sanguínea hepática es reducida durante la hipotermia como resultado de una desviación intrahepática de sangre. La perfusión sanguínea sistémica (y así la hepática) es también reducida en este tiempo. En adición, la actividad enzimática microsomal hepática también es reducida en forma dependiente a la temperatura. Estos procesos pueden explicar la reducción del Cl y la elevación de la concentración sanguínea del propofol a cifras superiores a las observadas pre-bypass y su rápido descenso durante el "recalentamiento" del paciente, además de que se confirma la rápida reversibilidad de los cambios fisiológicos durante el bypass.

Usando modelos de infusión controlados por microprocesador para producir incrementos lineales en los niveles de propofol, han sido evaluados juiciosamente los efectos hipnóticos, clínicos y del EEG. Las mediciones de la concentración de propofol durante la infusión fueron altas a aquellas proporcionadas por los datos farmacocinéticos obtenidos después de la inyección de bolos.⁽⁴⁾

La dosis efectiva de la droga hasta inhibir los movimientos por la incisión de la piel en el 95% de los pacientes premedicados con loraze-

pam, fue superior (20.9 mg/kg/hr) que en aquellos que recibieron morfina como medicación preanestésica (6.7 mg/kg/hr). Esta frecuencia de infusión alta puede ser esperada en la práctica clínica general a causa de que no se suplemente con opioide intra o perioperatoriamente.^(5,c)

El metabolismo del propofol por la placenta probablemente no sea significativo. Las proteínas maternas y fetales tienen similar afinidad por el propofol y la diferencia en la concentración de proteínas de unión son responsables de la distribución materno/fetal de la droga en estado estable. Una complicación adicional con el propofol es que ocurren uniones -- significativas a otros elementos formes de la sangre. Los niveles de la -- arteria umbilical pueden no ser significativos a los cerebrales debido a los cortocircuitos que ocurren en la circulación fetal.⁽³⁾

La difusión del propofol a través de las membranas es rápido debido a su bajo peso molecular, solubilidad en lípidos y la gran parte no ionizada de la droga. El propofol es un ácido débil y la concentración de la -- parte no ionizada es alta en la madre. El pK del propofol en el agua es -- de 11 así que el cambio en el pH fetal puede tener pequeños efectos en el grado de ionización. Diferencias en la concentración de proteínas de unión deben ser consideradas cuando se interpreten los niveles sanguíneos to tales. El propofol se une a las proteínas en el adulto entre 97-98% y este dato aún no es disponible en el feto.⁽³⁾

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Los efectos cardiovasculares fueron investigados en cuatro diferen-- tes estudios de pacientes premedicados. Una dosis de inducción de 2mg/kg resulta en una significativa disminución en la presión sistólica de a--- proximadamente 30%.⁽⁶⁾ Los cambios en la frecuencia cardiaca fueron varia-- bles e insignificantes. El GC disminuyó 30% pero ese descenso solo fue -- significativo en dos estudios y solo durante la anestesia en estado esta-- ble antes de la estimulación quirúrgica. En uno de los estudios se encon

tró reducción de las resistencias vasculares 25%. El volumen latido no cambió significativamente. Claeys y col. concluyen que el mayor efecto hemodinámico del propofol fue la disminución de la presión arterial y que ésta se debió a un descenso de las resistencias vasculares sistémicas no a causa de la disminución del volumen latido o el GC. Sin embargo, McKeating y col. en su estudio⁽⁹⁾ acerca de los efectos del propofol y tiopental en la circulación del antebrazo mediante pletismografía y oclusión venosa demostró que la inducción con ambos anestésicos no causan vasodilatación y sí una disminución del flujo sanguíneo del antebrazo.

Los efectos del propofol en los reflejos barorreceptores muestran que afectan estos reflejos al permitir disminuir la frecuencia cardiaca a pesar de la disminución de la presión arterial. Estudios de los efectos directos del propofol en el nodo SA y en el sistema de conducción son incompletos en animales y no existen en el humano. La inducción anestésica, sin embargo, no sido asociada usualmente a trastornos del ritmo cardiaco, aunque la taquicardia SV transitoria, ectopia ventricular y ritmo nodal han sido registrados durante la intubación,⁽¹⁰⁾ ya se han reportado varios casos de bradicardia severa, uno de los cuales siguió a paro cardiaco.⁽¹¹⁾ Dorrinton⁽¹²⁾ reporta el caso de un paciente el cual fue inducido sin medicación preanestésica, con propofol, fentanil y lidocafina intravenosa que cayó en asistolia rápidamente presentando convulsiones tónico-clónicas. Baraka⁽¹³⁾ reporta dos casos de bradicardia severa de pacientes sometidas a laparoscopia. La bradicardia fue seguida de la inducción de propofol y suxametonio, explicandolo Baraka por el hecho de que el suxametonio tiene actividad muscarínica y el propofol tiene actividad vagotónica y simpaticolítica y ésto puede exagerar los efectos del primer, recomienda prevenir o revertir la bradicardia con atropina, particularmente cuando se agregan opioides vagotónicos como el fentanil y sus congéneres o cuando se repite la administración del suxametonio. Así también James y col. reportan dos casos de paro ventricular con actividad auricular persistente. El primero con antecedentes de hipertensión y le-

ve crecimiento ventricular, controlada con sotalol e hidroclorotiacida programada para HTA. Se indujo con 200 mg de propofol siguiendo después la relajación con suxametonio, antes de la intubación se registran ondas P sin complejos QRS, reapareciendo espontáneamente tres veces en un minuto. Esto se corrige con atropina. El segundo caso es de un paciente con demostrada susceptibilidad a Hipertermia Maligna. La inducción con propofol y relajación con alcuronio fue sin incidentes. El mantenimiento de la anestesia fue con bolos de propofol y N2O al 50%. En la reversión del relajante se utilizó glicopirrolato y neostigmina. En los primeros segundos después de ésta desaparecen los complejos QRS y la onda P continua sin cambios en su frecuencia. Posterior dosis de glicopirrolato hace que reaparezcan los complejos. El autor hace mención de los factores predisponentes tales como el uso de betabloqueadores, suxametonio y neostigmina que junto con el propofol pueden predisponer a los pacientes a ésta arritmia que no había sido descrita previamente.

La administración de propofol a pacientes con buena función del ventrículo izquierdo sometidos a revascularización miocárdica fue reportada como causa consistente de disminución significativa de la presión arterial, cambios variables de frecuencia cardiaca y cambios no significativos en el GC o en el índice cardiaco.⁽⁸⁾ Aunque Patrick y col. fundamentaron cambios significativos en el producto frecuencia-presión (RPP) después de la inducción con propofol, éste índice puede ser una pobre aproximación de la demanda de oxígeno miocárdico en pacientes anestesiados.⁽¹³⁾ No fueron registradas evidencias de isquemia miocárdica regional por ECG intraoperatorio y por cateterización de la Arteria Pulmonar.⁽¹⁴⁾ Es tephan y col. midieron el flujo sanguíneo miocárdico y su metabolismo. Una disminución significativa (31%) en el consumo de oxígeno del VI, y un correspondiente descenso (26%) en el flujo fueron determinados, pero la producción de lactato en el seno coronario fue elevada en dos de 12 pacientes.⁽¹⁵⁾

La producción de lactato por el miocardio refleja un desbalance del oxígeno suplementario miocárdico y su demanda y un grado de isquemia miocárdica. Aunque el propofol puede ser administrado a pacientes con enfermedad arterial coronaria, debe de hacerse con atención cuidadosa a los cambios hemodinámicos. La administración de propofol en combinación con un potente opiáceo puede constituir práctica segura y brindar protección directa a la respuesta autonómica simpática.⁽¹⁷⁾

Larsen y col.⁽¹⁸⁾ estudiaron una población geriátrica con un subgrupo con presunta reserva cardiovascular disminuida. Estos pacientes se sometieron a cirugía mayor de abdomen alto. Una disminución del consumo miocárdico y del flujo sanguíneo miocárdico fueron encontrados. En otros dos estudios se usó la misma técnica para detectar isquemia (ECG, PAP y lactato miocárdico) y no encontraron desbalance en el consumo de oxígeno y su aporte. Las diferencias probablemente estén relacionadas a la ausencia de enfermedad arterial coronaria documentada y al uso de bajas dosis de propofol (1.5 mg/kg/hr).

Los datos obtenidos en el anciano son conflictivos. Claeys y col. estudiaron pacientes (50 a 75 años) sometidos a intervenciones ortopédicas y no encontraron reducción significativa en el GC y el volumen latido pero sí una reducción de las resistencias vasculares sistémicas.⁽¹⁹⁾ Los pacientes de éste estudio recibieron glicopirrolato el cual pudo afectar la respuesta hemodinámica. En los que se observó reducción del GC y de las resistencias vasculares esto se revirtió con posición de Trendelenburg y la administración de líquidos. Es probable que el estado de volumen influya en la respuesta a la administración del propofol. En ausencia del estímulo quirúrgico el GC es más afectado que las resistencias vasculares.

Estos resultados sugieren que el propofol debe ser usado con precaución en pacientes con función cardiovascular comprometida, en el anciano y en el paciente hipovolémico. En los adultos una dosis de propofol de 2.5 mgs/kg resulta con una más significativa baja de la presión arterial

que una dosis equipotente de tiopental de 4-5 mg/kg. Dosis equipotentes de propofol y etomidato no han sido realizadas para poderlos comparar en sus efectos cardiovasculares.

EFFECTOS RESPIRATORIOS

Diversos autores coinciden que el propofol es un profundo depresor de la respiración. Diferentes estudios reportan cambios en la frecuencia respiratoria, como variable o disminuida.⁽²⁰⁾ Después de la inducción con propofol apnea de más de 30s de duración fue reportada de un 13 hasta el 83% de pacientes. El tiopental y el propofol no son diferentes estadísticamente en el porcentaje de pacientes que presentan apnea. Al compararse con Ketamina y metohexital hubo diferencia significativa con la primera pero no con el segundo.

El propofol causa significativa disminución del volumen-minuto especialmente en los primeros 4 minutos después de su administración y en pacientes que recibieron un opioide de medicación preanestésica.⁽²¹⁾ Mediciones no invasivas del ciclo respiratorio (pletismografía y neumotacografía) han demostrado que causa significativa disminución del volumen tidal, frecuencia del flujo inspiratorio medio y la capacidad funcional residual.⁽²²⁾

Ponte demostró en conejos y en gatos que el propofol es un potente depresor quimiorreceptor y explica que la apnea seguida a su administración puede resultar al menos en parte al deprimirse la actividad aferente de los cuerpos carotídeos.⁽²¹⁾

La depresión ventilatoria se refleja clínicamente por un aumento del CO₂ (ETCO₂) y éste se incrementa más cuando se medican a los pacientes con algún opioide. Los patrones de aumento del ETCO₂ son aproximados al tiopental y metohexital. Aunque Goodman y col. fundamentaron muchas variables entre los pacientes una significativa disminución en la sensibilidad

al CO₂ fue encontrada entre los pacientes despiertos y los anestesiados con propofol. La relación entre ésta sensibilidad y la profundidad de la anestesia es probablemente no lineal y resulta indefinida. Esto también ha sido notado en los pacientes que han recibido bloqueo subaracnoideo. El estímulo doloroso quirúrgico puede contrarrestar el efecto depresor ventilatorio del propofol.

EFFECTOS EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y LA PIC

En pacientes sin patología intracraneal, el propofol disminuyó el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) entre un 26 y 51% e incrementó las resistencias cerebrovasculares entre un 51 y 55%.⁽²²⁾ También se sostiene que disminuye los requerimientos metabólicos de oxígeno en el cerebro (CMRO₂) a un grado significativo (36%) en un estudio,⁽²³⁾ pero fue insignificante en otro (18%),⁽²⁴⁾ donde se combinó una infusión de propofol con N₂O al 65%, oxígeno y enflurano al .5%. La reactividad de los vasos cerebrales cerebrales a cambios de la PaCO₂ parece ser mantenida durante la anestesia con propofol.

Cambios en la PIC no han sido medidos directamente durante la administración de propofol. Sin embargo, Ravussin y col. estudiaron pacientes sometidos a cirugía intracraneal sin PIC elevada y midieron la presión lumbar del FSC directamente bajo la suposición que es reflejo de la PIC, si ésta no estuvo obstruida al FSC. Después de la inducción con propofol (1.5 mg/kg), fentanil y pavalon, la anestesia fue mantenida con bolos y una infusión de propofol de 6 mg/kg/hr. Con este esquema, se mantuvo la presión de perfusión cerebral (PPC) por arriba de 70 mmHg a pesar de significativas disminuciones del FSC y de la PAM. Estos parámetros no se incrementaron significativamente durante la intubación y la incisión de la piel.⁽²⁴⁾

El efecto del propofol ha sido estudiado en pacientes con PIC incrementada a dosis de 2 mg/kg administrado a seis pacientes comatosos con -

PIC mayor de 25 mmHg.⁽⁴⁵⁾ En éste grupo de pacientes la PIC disminuyó significativamente. Sin embargo, también la PPC disminuyó en cuatro pacientes por abajo del mínimo de seguridad (50 mmHg) debido a una disminución de la presión arterial.

Aunque se ha visto que el propofol es un agente anestésico razonable para neuroanestesia sus efectos en la PIC y en la PPC son incompletamente elucidados, especialmente en pacientes con patología intracraneal.

ESTEROIDOGENESIS ADRENAL

En una preparación de células adrenales de cerdo de guinea con tiopental, propofol y etomidato,⁽⁴⁶⁾ los dos primeros fueron menos potentes que el etomidato en reducir la secreción de cortisol. Parece que el tiopental como el etomidato, inhiben el último escalón enzimático de la síntesis de cortisol: la 11-betahidroxilasa, mientras que el propofol probablemente actúa entre la ligadura de la ACTH y la producción de pregnolona. Similares datos fueron obtenidos en otro estudio "in vitro" usando células adrenocorticales de bovino.⁽⁴⁷⁾ El etomidato es un potente inhibidor de la producción de cortisol, el tiopental reduce escasamente su producción, mientras que el propofol no afecta la producción.

En humanos cuando se usa una simple dosis de inducción de 2.5 mg/kg de propofol no se bloquea la secreción de cortisol y aldosterona en respuesta al stress quirúrgico o a la ACTH.⁽⁴⁸⁾ En contraste, usando la misma dosis de propofol para inducción seguida de una infusión de 4.4 mg/kg/hr, Key y col. fundamentaron una transitoria disminución de las concentraciones plasmáticas de cortisol 30 minutos después de la inducción de la anestesia.⁽⁴⁹⁾ No obstante tres horas después de iniciada la infusión la concentración de cortisol no fue diferente a las basales. Estudios en esteroideogenesis han sido llevados también a seguimiento a 8 horas de infusión para sedación en la UCI.⁽⁵⁰⁾ Una infusión de propofol de 1-3 mg/kg/hr fue admi

nistrada a través de una vena central. En estos cinco pacientes se fundamentó que no se afectó la concentración plasmática de cortisol excepto - en los minutos 30 y 120 en donde se elevó. Parece que el propofol afecta la esteroidogénesis pero en la práctica clínica ésto puede no ser un problema.

EFFECTOS DEL PROPOFOL EN LA FUNCION HEPATICA Y RENAL

El propofol tiene un mínimo efecto adverso en la función hepática, - evidente por la ausencia de cambios en las pruebas de función hepática - tales como aspartato transaminasa (ALT) y fosfatasa alcalina, hasta 15 - días después de la anestesia con propofol y N₂O.⁽³¹⁾ Después de revisar una larga serie de pacientes Stark y col. no encontraron elevaciones de la - AST en 128 pacientes o ALT en 155 pacientes mayor que el doble del límite superior normal y menos del 1% de pacientes tuvieron similar elevaciónen las bilirrubinas o fosfatasa alcalina. El propofol no ha sido reportado que afecte la función renal por pruebas de creatinina y BUN.⁽³²⁾

EFFECTOS DEL PROPOFOL EN LA COAGULACION

Con una posible excepción, los estudios han fracasado en demostrar - que el propofol cambia el perfil de la coagulación con mediciones de TT, TPT y TP, fibrinógenos, productos de la degradación de fibrinógeno y --- cuenta de plaquetas.⁽³³⁾

El estudio que sostiene una alteración en la coagulación involucra ocho horas de infusión de propofol para pacientes con ventilación mecánica, posterior a cirugía y con otros procesos patológicos que pueden explicar la coagulopatía.⁽³⁰⁾ Adicionalmente se sostiene que el propofol no - tiene efectos en la función plaquetaria.

REACCIONES ALERGICAS AL PROPOFOL

Las reacciones anafilactoides fueron atribuidas al agente disolvente Cremofor El, la actual formulación en emulsión del propofol parece estar desprovista de efectos colaterales anafilácticos. La administración de propofol no causa significativas elevaciones en el plasma de histamina, inmunoglobulinas o complemento C-3.⁽³⁷⁾

EFFECTOS DEL PROPOFOL EN EL SITIO DE INYECCION

La incidencia de dolor reportada después de la administración intravenosa de propofol varía de 10% o menos si se canula la vena en la fosa antecubital^(31,35) y hasta el 58% (rango de 22-58%)⁽³⁶⁾ si la cánula fue aplicada en el dorso de la mano.^(32,3) La administración previa de lidocaína puede o no disminuir⁽³³⁾ las molestias a la inyección. Jonhson y col. realizaron un estudio aleatorio doble ciego controlado para valorar un método de alivio del dolor por la inyección de propofol, demostrando que sí hubo diferencia significativa entre los que recibieron lidocaína y los que no y entre los que recibieron 40 mg y los que recibieron 20 mg, aunque no la hubo entre las diferentes técnicas de administración, ya sea previa al propofol o mezclada con éste.⁽³⁴⁾

McCirrick y Hunter⁽³⁸⁾ también comprobaron significativamente que administrar el propofol a 4-5°C disminuye el dolor hasta el 23% (solamente - 3% severo) en comparación a la administración del propofol a temperatura ambiente en donde fue del 46% (21% severo).

La incidencia de trombosis o flebitis después de la inyección de propofol es bastante baja, con varias series reportadas con menos del 1%.^(42,39)

Se han reportado dos casos de inyección intra-arterial en forma accidental. El primero lo reporta Chong con una inyección accidental de 4 ml en la arterial braquial izquierda sin secuelas ni déficit.⁽⁴⁰⁾ Steele y Cu

threll⁽⁴¹⁾ reportan el segundo caso con una inyección accidental de 8 ml en la arteria radial izquierda. Se manifestó con dolor severo, la presión de pulso se mantuvo, la coloración no cambió y los lechos ungueales retornaron al color rosa inmediatamente después de la presión. La monitoreización de la presión arterial siguió funcionando y el dolor duró pocos segundos. La saturación de oxígeno determinada por pulso-oxímetro en cada uno de los dedos varió entre 97 y 99% con oxígeno al 100%. No hubo se-cuelas ni complicaciones. Esto puede ser una ventaja sobre el tiopental.

VELOCIDAD DE LA INYECCION Y SU DILUCION

La administración de una dosis de inducción de propofol (2 mg/kg) -- produce un nivel satisfactorio de anestesia más rápidamente y más confiable si se inyecta en corto tiempo (5") que en 60". La velocidad de inyección no afecta el grado a la cual la presión arterial baja o la duración de la apnea y su incidencia.⁽⁴²⁾ Cuando Guillres y col.⁽⁴³⁾ compararon los efectos de la velocidad de la inyección del propofol y del etomidato se -- encontró lo siguiente: La PAM y la presión distólica disminuyó significativamente cuando el propofol se administró a 80s en comparación de otras velocidades menores. La apnea fue más frecuente con el propofol, pero és ta fue menor cuando se usó más tiempo en la inyección. El dolor fue más frecuente con el etomidato así como la hipertonia. Stoks y col.⁽⁴⁴⁾ demos-- traron que la dilución del propofol en dextrosa al 5% a 5 mg/ml reduce -- la incidencia de dolor severo al 10% en comparación al grupo sin dilu-- ción en el cual el dolor severo fue de 32%. El dolor moderado no cambió significativamente en ambos grupos.

CARACTERISTICAS DE LA INDUCCION CON PROPOFOL

El tiempo de inducción es corto con el propofol comparado con otros

agentes anestésicos. No hubo diferencia estadística cuando se comparó con tiopental, etomidato y metohexital en los intervalos desde el inicio de la inyección hasta la pérdida de los reflejos oculares^(11,12) o la pérdida del conteo^(11,12) con una excepción.⁽⁵⁰⁾ Como el tiopental, el propofol en dosis adecuadas puede inducir anestesia en un tiempo de circulación brazo-cerebro. En un estudio comparativo el propofol a 2 mg/kg resultó con pérdida de los reflejos oculares en 30-35s comparados con el tiopental a 4 mg/kg el cual produjo anestesia en 34s-117s. Al evaluarse los efectos colaterales, rapidez de la inducción y suavidad, el propofol fue intermedio entre el tiopental (0-6.7% de fenómenos excitatorios)⁽⁵¹⁾ y el metohexital en donde tales efectos fueron notados en más del 90%.⁽⁵²⁾ De hecho, los efectos excitatorios después del propofol son relativamente bajos en frecuencia con un rango de 0-20%.^(4,12,53)

EFFECTOS DE LA MEDICACION PREANESTESICA

Los efectos de varios regímenes de medicación preanestésica en las características del propofol han sido evaluados en varios estudios. En un aleatorio doble ciego, Billaine y Desmots no demostraron entre los grupos medicados con solución salina, atropina e hidroxicina, diferencia en la velocidad de abertura de los ojos, orientación, disminución de la presión arterial y efectos excitatorios. En un similar estudio de pacientes ginecológicos, Briggs y White dieron dosis de inducción de 2.5 mg/kg a pacientes que no recibieron medicación preanestésica y a quienes recibieron 10 mg de diazepam o meperidina 50-75 mg IM y atropina una hora antes de la cirugía. La anestesia fue alcanzada induciendo a todos los pacientes con un tiempo promedio menor de 30s. La presión arterial sistólica disminuyó a similares límites en los tres grupos. La medicación preanestésica no afectó la incidencia de efectos colaterales.⁽⁵³⁾

Otro estudio de pacientes ginecológicos (dilatación y curetaje o inte

rrupción del embarazo) comparó 3 medicaciones preanestésicas: lorazepam 1 mg, papaveratum 10 mg con hioscina y un grupo sin medicación.⁽⁵⁴⁾ Después de un bolo de alfentanil el procedimiento de inducción con propofol fue hasta abolir los reflejos oculares. La dosis de inducción fue significativamente mayor en los pacientes no medicados (126 mg). Se necesitaron dosis altas para mantener la anestesia, sin embargo no se afectaron por la medicación. Los pacientes medicados con opioide tuvieron mayor frecuencia de náusea ó vómito (17.5%), comparado con los otros pacientes (2.6%). Al parecer la medicación preanestésica tuvo pocos efectos en las características del propofol. La adición de un opioide puede disminuir la dosis de inducción. Sin embargo, Moffat y col.⁽⁵⁵⁾ concluyen que la inducción de la anestesia con propofol es buena pero la agregación de un opioide de acción corta no confiere significativos beneficios.

INTERACCIONES

Aunque la formulación con Cremofor-El modifica la actividad de los agentes relajantes no despolarizantes,^(56,57) el propofol en su actual formulación no tiene efectos en la acción del vecuronio,⁽⁵⁸⁾ succinilcolina o atracurium.⁽⁵⁹⁾

Dixon y col.⁽⁵⁷⁾ realizaron un estudio para determinar una posible interacción entre el fentanil y el propofol usando una computadora para controlar la infusión del propofol. Ellos no encontraron tal cosa pero sí condiciones anestésicas satisfactorias mejores que el grupo que no recibió fentanil, sin prolongarse la recuperación.

RESPUESTA A LA INTUBACION TRAQUEAL

Durante la anestesia general la respuesta a la intubación puede ser profunda y deleterea, con serios efectos cardiovasculares y cerebrales.

En los estudios que examinan éste asunto, la administración de una - dosis de inducción de propofol resulta con una significativa disminución en la presión arterial sistólica, mayor que con etomidato y tiopental.^(11,12,60) Después de la laringoscopia e intubación la presión arterial de los pa- cientes que recibieron propofol retorna aproximadamente a los valores ba sales. En contraste, la presión arterial de los que recibieron tiopental excede los valores basales de la intubación.^(12,60)

Aunque la dosis de inducción del propofol disminuye la presión arte- rial, la estimulación simpática de la intubación revierte éste descenso, los efectos de estos eventos deben de ir a un retorno del estado hemodi- námico previo a la inducción. El resultado es que el propofol limita la respuesta hemodinámica a la intubación.

CARACTERISTICAS DE LA RECUPERACION

Muchos investigadores han comentado los aspectos de la recuperación - del propofol caracterizados por una rápida emersión y mínima confusión - mental postoperatoria.^(51,52,61) Cuando fue comparado con el tiopental el propo fol requirió menos tiempo en la recuperación por mediciones en el tiempo para abrir los ojos a la orden, tiempo poara recordar los datos de naci- miento y orientación.^(51,52,57) Aunque los datos son limitados las característi cas de la recuperación del propofol y el etomidato son similares.⁽⁶¹⁾

La escala de Steward⁽⁶²⁾ fue aplicada para evaluar la recuperación en - pacientes que recibieron propofol y N2O y se alcanzó la máxima califica- ción más rápidamente que cuando se usó tiopental, N2O y halotano.⁽⁶¹⁾ Como ATE los pacientes se recuperaron más rápidamente con propofol que con e- tomidato.⁽⁶¹⁾

Sanders y col.⁽⁶³⁾ realizaron un estudio comparativo doble ciego para - valorar la recuperación después de la inducción con propofol y tiopental

manteniendo la anestesia con N2O y halotano en un grupo de 40 pacientes dentales. Concluyen que las ventajas que puede ofrecer el propofol se reducen al usarse halotano y N2O aún cuando los pacientes no hayan sido medicados ya que no encontraron diferencia significativa al valorar las -- pruebas psicométricas , de destreza, velocidad de reacción, ataxia y los efectos subjetivos. Se han reportado dos casos de recuperación tardía -- cuando se medicaron con diazepam y se indujeron con propofol.⁽⁶⁴⁾ Norton y Dundas⁽⁶⁵⁾ compararon al propofol con el midazolam, con reversión de éste -- con flumazenil. Hubo mejor recuperación en las pruebas psicométricas y -- de memoria en el grupo del propofol.

U S O S C L I N I C O S

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA

La infusión de propofol y un opioide sin N2O, han sido combinados co mo anestesia general. La infusión combinada fue primeramente reportada -- en 1985 por De Grood y col., usando fentanil y propofol con buen exito -- al controlar la profundidad de la anestesia y los cambios hemodinámicos.⁽⁶⁶⁾

A causa de sus características similares (rápido inicio de acción y corta duración) es aparentemente que el propofol y el alfentanil pueden ser los agentes ideales y complementarios para la ATE. Cuando estos dos agentes fueron administrados para procedimientos ortopédicos, la anestesia procedió suavemente con cambios predictibles en la hemodinamia, despues de la inducción e intubación. La emersión de la anestesia fue rápida con un tiempo desde el fin de la infusión hasta que el paciente estaba orientado, en rangos de 12.8 a 18.9 minutos. En la sala de recupera-- ción los pacientes fueron descritos completamente alertas y con claridad mental.⁽⁶⁷⁾

Es posible lograr una rápida concentración plasmática estable usando

un esquema de infusión controlado manualmente, ésto involucra hacer 4 ajustes de frecuencia en los primeros 20 minutos para lograr una concentración estable.⁽³⁰⁾ El esquema de control por computadora puede resultar en una concentración promedio estable de la droga, sin embargo, la SD puede ser tan ancha como el 30% del nivel registrado. Aunque ésta técnica puede ser considerada experimental, es probable que el recurso de control por computadora para la administración de propofol puede llegar a ser un recurso más disponible en el futuro.

La comparación del propofol y la técnica inhalatoria para mantenimiento de la anestesia son limitados. En un estudio comparativo de propofol en infusión (12-15 mg/kg/hr) y oxígeno con tiopental, N2O y enflurano para anestesia en cirugía ambulatoria, el uso del propofol fue asociado con menos náusea y vómito, aunque el tiempo de recuperación y la escala de Steward no fueron diferentes.⁽³¹⁾ Cuando el propofol fue comparado en bolos o infusión al tiopental-isoflurano en cirugía de oído, los pacientes de propofol demostraron corto tiempo de recuperación y no hubo diferencia en la incidencia de efectos colaterales.⁽³²⁾

Baillie y col.⁽³²⁾ compararon dos técnicas de ATE en 80 pacientes sometidos a laparoscopia. La primera con alfentanil, propofol y vecuronio. La segunda con alfentanil, midazolam-ketamina y vecuronio. En ambos grupos se elevó la presión arterial y la frecuencia cardiaca significativamente durante la intubación. En el grupo propofol la presión arterial bajó significativamente a los 8 minutos después de la intubación y así se mantuvo durante el procedimiento, mientras que con el grupo midazolam-ketamina su elevación máxima fue a los 8 minutos y así se mantuvo durante el procedimiento. Aunque no hubo diferencia significativa en la recuperación, la incidencia de vómito fue menor en el grupo de la ketamina.

Sceepstra y col.⁽³³⁾ compararon un grupo de pacientes jóvenes a uno de ancianos para valorar la inducción y el mantenimiento con propofol en cirugía electiva. El primero requirió más propofol tanto para la inducción

como para el mantenimiento. La recuperación fue más rápida y significativa en el grupo joven, aunque también lo fue en el grupo de ancianos. En éste el dolor a la inyección de la inducción fue menor.

Russell y col.⁽⁷⁷⁾ con formas de infusión combinada con moderadas dosis de fentanil logró buena estabilidad hemodinámica y previno la respuesta presora a la esternotomía. Los cambios en la concentración de propofol durante el bypass cardiopulmonar fueron predecibles y la anestesia fue mantenida sin comprometer la restauración de la circulación espontánea. La combinación de dosis bajas de opioide y la rapidez del Cl del hipnótico mostro temprana facilidad para la extubación después de la cirugía cardiaca. En éste estudio se utilizaron a pacientes con buena función cardiaca.

Bell y Goodchield⁽¹⁵⁾ presentaron un caso de miocardiopatía hipertrófica obstructiva con prolapso de la válvula mitral que se sometió a corrección quirúrgica en donde se utilizó ATE con propofol y diamorfina. Ellos consideraron adecuada y segura la anestesia.

SUPLEMENTACION DE LA ANESTESIA REGIONAL Y SEDACION EN PROCEDIENTOS DIAGNOSTICOS

A causa de sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos el propofol es una droga para sedación IV durante procedimientos. Como una anestesia general ligera para acompañar el bloqueo regional, el propofol ofrece una inducción suave, mantenimiento satisfactorio y rápida recuperación, con efectos amnésicos confiables.⁽⁷⁴⁾ En dosis hipnóticas el propofol puede ser tan potente como agente anestésico como el midazolam.⁽⁷⁷⁾ Aunque dosis equipotentes de estas dos drogas no han sido establecidas, la recuperación después del propofol parece ser más significativamente rápida que después del midazolam.

El propofol también es usado como sedación en pacientes sometidos a

procedimientos endoscópicos.⁽¹⁷⁾ Los investigadores han encontrado buen control de la profundidad anestésica con cambios en los estímulos y amnesia a dosis dependiente y rápida recuperación.^(17,77)

SEDACION EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Varios estudios se han llevado a cabo en pacientes de UCI con infusiones de propofol sobre 8-24 horas.^(30,30) Newman y col. observaron a diez pacientes que requirieron ventilación mecánica por un periodo de 8 horas. Ellos requirieron CI por diversas razones, incluyendo insuficiencia respiratoria por EPOC, choque séptico después de cirugía intestinal y postoperados de cirugía cardiaca y grandes vasos.⁽³⁰⁾ De los diez pacientes, 3 además recibieron un bolo de propofol de 1 mg/kg a partir del inicio de la infusión. Esta se estableció con un promedio de 1.93 mg/kg/hr (rango de 1.03 a 2.81 mg/kg/hr). El aceptable nivel de sedación fue definido como el estado en el que los pacientes quedaron o permanecieron tranquilos sin periodos de agitación. Un promedio de 4 ajustes fueron hechos en la infusión. De los pacientes que recibieron el bolo inicial, dos exhibieron marcada disminución en la PAM de 40 a 53%. Las presiones no se incrementaron después de discontinuarse el propofol. En otros tres pacientes se requirió ajuste de su infusión por cambios en la presión arterial. La ventilación y la oxigenación fueron bien mantenidas durante la infusión. Los autores consideran que el propofol puede ser adecuado para infusión en el paciente crítico, pero con precaución en sus efectos cardiovasculares, respiratorios y sedantes.

Grouns y col.⁽³⁰⁾ estudiaron un grupo de pacientes postoperados de cirugía cardiaca y bypass cardiorrespiratorio, el cual fue dividido aleatoriamente para administrar midazolam en bolos o propofol en infusión. Las dosis promedio de ambas drogas fueron de 16 mcg/kg/hr para el midazolam y de 79 mcg/kg/hr para el propofol. Los pacientes recibieron papaveratum.

El nivel de sedación fue valorado por la escala de Ransay y col., una satisfactoria sedación fue documentada con el propofol en un 91% en comparación del midazolam con un 81%. El tiempo de recuperación fue mejor con el propofol. La duración de la dependencia ventilatoria fue significativamente más corta con el propofol (promedio de 8.08 hs) que con el midazolam (promedio de 12 hs). Después de la suspensión de la infusión de propofol el tiempo promedio para la ventilación espontánea fue de 9.5 minutos (rango de 1 a 54 min.) en contraste a 202 minutos (rango de 31-600 min) correspondiente al midazolam. La media de tiempo desde la suspensión de la infusión hasta la extubación fue de 20 minutos con el propofol comparado a 237 minutos del midazolam. Estos autores consideran que el propofol para infusión continua puede ser considerado adecuado en la UCI para sedación de pacientes postoperados de corazón, citando los cambios rápidos en el nivel de sedación como ventaja.

MaMurray y col.⁽⁸¹⁾ consideran que el estudio de Grouns y col. puede ser criticado debido a las altas dosis de fentanil empleadas durante la cirugía que pudieron tener efecto en el periodo postoperatorio hasta 8 horas. Estos autores consideran encontrar más fácil el control del nivel de sedación con propofol con un rango satisfactorio alcanzado para el 86% en comparación con el 56% del midazolam. La sedación con midazolam fue asociada con elevaciones significativas de la PaCO₂ indicando un significativo grado de hipoventilación alveolar. Estos pacientes fueron menos capaces para cooperar con los fisioterapeutas después de la extubación.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable fueron alcanzadas más rápidamente con el propofol. La T_{1/2} de distribución y el Cl fueron prolongados en comparación con sujetos que no fueron sometidos a bypass e hipotermia. Las concentraciones plasmáticas del propofol disminuyeron más rápidamente después de finalizar la infusión que las del midazolam. La rápida distribución refleja la superior recuperación clínica del propofol.

Harris y col.⁽⁸²⁾ realizaron un estudio entre propofol y papaveratum asociado con midazolam para sedación prolongada en la UCI con 37 pacientes con variada enfermedad y que requirieron ventilación mecánica. Los autores no encontraron diferencias significativas en las variables respiratorias y hemodinámicas. Tampoco encontraron inducción o inhibición de la esteroidogenesis adrenal con propofol. Ellos concluyen que el propofol puede ser usado como agente sedante en la UCI ya que se consideró de mejor calidad que la proporcionada por el midazolam.

USOS EN NEUROCIRUGIA

Mright y Murray⁽⁸³⁾ reportan el caso de un paciente con hematoma intracraneal y fractura del ala del esfenoides cuyo procedimiento quirúrgico fue bajo inducción y mantenimiento de propofol y fentanil suplementado con N2O. Ello consideraron el procedimiento anestésico como excelente con marcada estabilidad cardiovascular y rápida recuperación. Ferlin y col.⁽⁸⁴⁾ presentan un reporte preliminar del propofol como agente para sedación en pacientes con lesión cerebral en la UCI. Algunos requirieron relajación, manitol y midazolam. En el 90% de los pacientes se consideró como buena la sedación. La calificación fue difícil debido a la gravedad y a la asociación de otras drogas. Sin embargo, ellos consideraron al propofol como bueno debido a que la PIC disminuyó significativamente y un ligero aumento en la PPC se observó dentro de límites seguros. (PIC de 20 mmHg y PPC de 60 mmHg).

PROPOFOL Y PRESION INTRAOCULAR

El propofol causa significativa disminución de la Presión Intraocular (PIO)⁽⁸⁵⁾, con un rango de 27 a 53%.⁽⁸⁶⁾ Las dosis de inducción del propo-

fol y del tiopental resultan en similares disminuciones de la PIO. Aunque el propofol fue superior en el control de la PIO después de una inducción de secuencia rápida. La PIO fue mejor controlada en aquellos pacientes que recibieron una segunda dosis de propofol justo antes de la intubación y en quienes se les aplicó un relajante no despolarizante para facilitar la intubación.⁽⁸⁵⁾

PROPOFOL EN OBSTETRICIA

El uso del propofol en obstetricia ha sido investigado poco. Daillad y col. anestesiaron a 10 pacientes con propofol para cesárea e investigaron su concentración en sangre fetal.⁽⁸⁷⁾ El ratio de la droga en la vena umbilical (VU) a la de la madre (VM) fue de 0.70, a diferencia del tiopental de 1.08. No hubo relación significativa entre los niveles de propofol y la escala de Apgar al minuto, 5 y 10 minutos.

Gin y col.⁽⁸⁸⁾ en 20 mujeres a las cuales se les administró un bolo de inducción de 2 mg/kg de propofol investigaron las concentraciones de éste en la VM, VU y AU, después de tomar el tiempo de inducción-parto (rango de 5 a 40 minutos). Las concentraciones maternas siempre fueron mayores que las de la VU. No hubo correlación entre los ratios VU/VM o AU/VU y el tiempo de inducción-parto. No hubo correlación entre los tiempos de inducción-parto cortos y los niveles de propofol umbilicales, aunque éstos se elevan rápidamente. Debe considerarse que los niveles de propofol de la VU pueden no ser representativos de los niveles del cerebro del neonato debido a los cortocircuitos que ocurren en la circulación fetal. El promedio del ratio AU/VU fue de 1.07 lo que sugiere que la distribución y el equilibrio del propofol es rápido, después de una rápida transferencia placentaria, sin embargo los neonatos tuvieron satisfactoria escala de Apgar, tomando en cuenta que puede no ser una buena escala para valorar los efectos del propofol en los productos.

Un estudio preliminar en mujeres a quienes se les administró propofol en el puerperio mostró que el propofol fue secretado en el calostro con un radio sangre/calostro de 1.

Existen dos estudios más de Gin y col. El primero⁽⁸⁹⁾ evalúa los efectos hemodinámicos del propofol y del tiopental en la inducción en pacientes para cesárea. Ellos encontraron que la inducción con propofol a 2 mg/kg no causó mayor disminución de la presión arterial que el tiopental a 4 mg/kg, que la elevación de la presión arterial es menor con el propofol inmediatamente después de la intubación, así como su regreso a niveles basales es más rápido. Se elevó la frecuencia cardiaca en ambos grupos, pero con el propofol retornó a cifras basales, en tanto que con el tiopental persistió ligeramente alta. La escala de Apgar fue igual en ambos grupos. Los autores concluyen que los efectos hemodinámicos reportados en la inducción con el propofol son enmascarados por el estímulo provocado por una intubación de secuencia rápida.

El otro estudio de Gin⁽⁹⁰⁾ es para determinar aspectos farmacocinéticos del propofol en dos grupos comparados. Diez mujeres para cesárea electiva y seis para laparoscopia sin embarazo. En el análisis no compartimental de ambos grupos, encontró disminución en forma lineal en la concentración plasmática, excepto una paciente de cesárea y tres del otro grupo que presentaron picos secundarios. En una paciente de cesárea se encontraron concentraciones de propofol hasta las 8 horas después de la inducción. Las concentraciones plasmáticas en el grupo obstétrico fueron mayores a los 2.5 minutos, pero después lo fue en el segundo grupo desde los 30 minutos hasta los 480 de manera significativa. El Cl fue significativamente más alto en el grupo obstétrico y no hubo diferencia en el V_{dss} y $T_{1/2}$ de eliminación. El Cl es explicado teóricamente en el sentido de una probable substracción del propofol por la placenta y el neonato o probablemente exista incremento del metabolismo extrahepático.

OTRAS APLICACIONES DEL PROPOFOL

Aunque la índole porfirogénica del propofol no ha sido documentada el propofol ha sido administrado con seguridad en dos ocasiones separadas a una paciente con Porfiria Aguda intermitente.⁽⁹¹⁾ Sin embargo, Weir y Hodkinson⁽⁹²⁾ reportan el caso de un paciente con una variedad de Porfiria en quien se utilizó propofol-suxametonio y xilocaína en spray como método anestésico y se obtuvieron elevaciones de las protoporfirinas, uroporfirina y coproporfirina, sin datos clínicos y atribuyendosele al propofol.

En réplica a lo anterior Meissner⁽⁹³⁾ asevera que en su experiencia, 26 micromoles de protoporfirinas no son suficientes para producir un ataque agudo de Porfiria, ya que en un seguimiento de 10 pacientes con ataque agudo el promedio fue de 290 micromoles. Además, pronto publicará un estudio de 13 pacientes con el diagnóstico de Porfiria los cuales recibieron como inductor al propofol, quienes no presentaron ataque agudo ni elevaciones de sus niveles basales de las protoporfirinas y sus precursores.

Estudios preliminares en biopsias de músculo sugieren que el propofol puede ser usado en pacientes con hipertermia Maligna (HM).⁽⁹⁴⁾ Se ha reportado un caso en donde sin incidentes se usó propofol en un paciente sometido a revascularización, quien tenía fuerte historia familiar de HM.⁽⁹⁵⁾

Aunque la investigación es limitada el propofol ha sido usado exitosamente para terapia electroconvulsiva.⁽⁹⁶⁾ En animales no se han reportado acciones convulsivantes o anticonvulsivantes.

El propofol no ha sido extensamente estudiado en la población pediátrica. Purcell-jones y col.⁽⁹⁷⁾ compararon el propofol (2-2.5 mg/kg) con tiopental (4-5 mg/kg) para inducción en 60 niños de 3 a 16 años. Todos los niños fueron medicados con papaveratum y hioscina 90 minutos antes de la cirugía. No hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto al dolor a la inyección, tiempo de inducción, movimientos expon

táneos o duración de la apnea. El propofol causó mayor disminución en la presión arterial pero solo fue significativa a los dos minutos de la inducción. Un asesor independiente consideró la calidad de la inducción -- con el tiopental buena en todos los casos, con propofol como pobre a causa del dolor moderado en la inyección, apnea y movimientos ligeros involuntarios.

COMPARACION DE LOS EFECTOS COLATERALES

La morbilidad después del propofol incluye: náusea, emesis, cefalea, inquietud, confusión, depresión y euforia. La náusea y la emesis tiene un rango de 0 a 17%.^(4, 12, 13) De hecho algunos autores confieren una acción antiemética al propofol.⁽¹²⁾ La cefalea ha sido reportada en un 12% pero -- ésta puede estar relacionada a la existencia de migraña preoperatoria---mente o a la tendencia a la cefalea.

Hipotensión y bradicardia también han sido documentados. La hipotensión puede llegar hasta un 30% de la basal. En lo que se refiere a la frecuencia cardíaca ésta ha sido variable.

Recientemente Sander y Harris⁽¹⁴⁾ reportan a 4 pacientes que desarrollaron secuelas neurológicas posterior a anestesia general para procedimientos cortos en los que se implica fuertemente al propofol. Fueron pacientes jóvenes, femeninos, con antecedentes de ansiedad. Sin antecedente de enfermedad neurológica, psiquiátrica o metabólica y descartadas con estudios radiológicos, bioquímicos y toxicológicos. El mantenimiento se hizo con enflurano después de la inducción con propofol y relajación con relajante competitivo. En tres de de ellos el neurólogo demostró opistotonos y mioclonias. El último con hipertonia sin pérdida de la conciencia. Estos efectos neurológicos se autolimitaron.

Callender y col.⁽¹⁵⁾ reportan el caso de una paciente adulta quien presentó tinción del pelo de la cabeza y pubis 48 horas después de una anestesia con propofol. Se ha demostrado que el propofol causa orina verde

a través de metabolitos fenólicos cuando se utilizan infusiones prolongadas. Es probable que las glándulas sebáceas ecreten también los fenoles. La paciente recuperó su tinte después de varias semanas.

Herrema⁽¹⁸²⁾ reporta el caso de un paciente que presentó convulsiones tónico-clónicas después de la inducción con propofol para una artroscopía. no reporta secuelas.

También se ha reportado la recuperación prolongada en dos pacientes sometidos a gastroscopía que solamente fueron medicados con diacepam.⁽¹⁴⁾

Interesantes respuestas idiosincráticas han sido reportadas atribuidas al propofol. Por ejemplo, tres diferentes anestesiólogos reportaron intentos amorosos de sus pacientes después de la anestesia con propofol.⁽¹⁵⁾

Alucinaciones intensas y terroríficas, sensaciones fasciales, dificultad para abrir los párpados y edema peripalpebral se han reportado y atribuido al propofol.

SEGUNDA PARTE

ANTECEDENTES

El propofol es originario de una serie de fenoles con estructura: 2,6 dispropilfenol. Se presenta en emulsión al 1% en solución acuosa al 10% de aceite de soya, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfátidos de huevo purificado. Se considera un ácido débil, de bajo peso molecular, gran solubilidad en lípidos, se une a proteínas en el 98% y otros elementos formes de la sangre. Sus metabolitos hepáticos son conjugados 1-4 glucoronidos y 4-sulfatos. El Cl extraheático también es importante. El CL total corporal ha sido registrado entre 1.9 y 2.3 lt, V_{ass} de 750 ml y t_{1/2} de -- 116 minutos. Estos parámetros se modifican poco en el anciano, pacientes hepáticos o renales. El radio de la concentración entre la madre y el -- producto es de 1.07. Sus efectos cardiovasculares incluyen efectos direc-- tos y probablemente periféricos, con disminución del gasto cardíaco, alteraciones de la conducción y disminución de las resistencias vasculares periféricas, que se traducen en hipotensión, bradicardia, ectopias ven-- triculares, paro ventricular con actividad auricular, disminución del -- consumo de oxígeno miocárdico y del flujo sanguíneo miocárdico. Se ha en-- contrado disminución de la sensibilidad al CO₂ y durante la inducción -- apnea en el 83%, el propofol causa disminución del volumen tidal y de la capacidad funcional residual. Disminuye la PIC y el consumo metabólico -- cerebral sin afectarse la PPC. El propofol no tiene acción en la esteroi-- dogénesis adrenal, función renal y hepática y en el perfil de la cuagula-- ción. No causa liberación de histamina. La incidencia de dolor a la in-- yección por propofol puede ser disminuida cuando se asocia con lidocaína, al administrarse a 4-5^oC, cuando se administra en una vena grande o cuan-- do se diluye con solución glucosada al 5%. El propofol induce anestesia en un tiempo de circulación brazo-cerebro, con pocos efectos exitatorios. La asociación de un opioide como medicación preanestésica reduce los re-- querimientos de la inducción. La administración de atropina puede preve-- nir sus efectos cronotrópicos negativos. No se han encontrado interaccio

nes con otros medicamentos usados en anestesia. Los efectos del propofol limitan la respuesta hemodinámica a la intubación y ésta a los efectos cardiovasculares del medicamento. Las características de la recuperación son una rápida emersión y mínima confusión mental, aún cuando los pacientes hayan sido medicados. Estas características se limitan cuando el mantenimiento de la anestesia se realiza con halotano y N2O.

Las utilidades del propofol son diversas: como agente inductor en anestesia para procedimientos cortos, como agente en la ATE, asociado con N2O o sin él, con o sin opioide, en procedimientos de ortopedia, cirugía de abdomen, cirugía cardiovascular y en neuroanestesia sin PIC elevada. Actualmente se ha utilizado en sedaciones prolongadas en la UCI, tanto para pacientes postoperados de revascularización miocárdica, como de neurocirugía, pacientes con trauma severo de cráneo o que requieren asistencia ventilatoria por diversas causas. También se considera adecuado para la suplementación del bloqueo regional, sedaciones para endoscopías y procedimientos odontológicos. En la inducción de pacientes para cesárea la calificación de los productos es buena.

Otras utilidades del propofol han sido en pacientes con Porfiria Aguda Intermitente, Hipertermia Maligna, paracardioversión y terapia electroconvulsiva. Sin embargo, el propofol no ha sido estudiado extensamente en cirugía pediátrica.

Los efectos colaterales más frecuentemente encontrados incluyen: dolor a la inyección, náusea y vómito, inquietud, depresión o euforia, hipotensión y bradicardia que ocasionalmente puede ser severa. Raramente se ha reportado opistotonos, mioclonías, convulsiones generalizadas, tinción verde de la orina y del pelo, alucinaciones intensas, sensaciones faciales, dificultad para abrir los párpados y otros.

RESUMEN

La recuperación anestésica fue evaluada mediante la escala de Steward al compararse dos técnicas anestésicas en 34 pacientes en edad pediátrica sometidos a cirugía ambulatoria con calificación ASA I y II asignados aleatoriamente. El primer grupo (A) recibió midazolam como medicación preanestésica, se indujo y se mantuvo la anestesia con propofol, fentanil y vecuronio. El segundo grupo (B) recibió como medicación preanestésica diazepam, tiopental y succinilcolina para la inducción y para el mantenimiento halotano. Todos los pacientes fueron ventilados con sistema Bein. Simultáneamente se determinó la dosis media de la infusión de propofol necesaria para mantener un plano anestésico adecuado. La recuperación postanestésica fue significativamente más rápida en el grupo A. Los efectos colaterales más frecuentes registrados fueron dolor a la inyección, náusea y movimientos transoperatorios y tos.

INTRODUCCION

Una de las necesidades más importantes en el programa de Cirugía Ambulatoria es la de proporcionar una recuperación postanestésica rápida, segura y con mínimos efectos colaterales, pero sin detrimento en la administración de adecuada tranquilidad en el periodo preoperatorio inmediato, libre de ansiedad y excitación.

La inducción anestésica debe ser rápida con mínimas molestias para el paciente y con pocos efectos cardiovasculares. La emersión deberá ser suave y sin fenómenos excitatorios.

La recuperación postanestésica después del propofol ha sido caracterizada por rápida emersión y mínima confusión mental en varios estudios^(2, 3, 4) después de una dosis de inducción y también cuando se ha usado en ATE, suplementada con N₂O o sin él y con algún opioide,^(5, 6, 7, 8) en diversos procedimientos quirúrgicos como ortopédicos, cardiovasculares, neurológicos y en

oscópicos. Todos ellos realizados en pacientes adultos y ancianos, en quienes se ha logrado controlar la profundidad anestésica y los cambios hemodinámicos. Nosotros tratamos de demostrar que la recuperación, efectos hemodinámicos y colaterales son similares a los reportados en los grupos de pacientes adultos.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron a 34 pacientes en edad pediátrica del programa de Cirugía Ambulatoria cuyo peso estuviera comprendido entre 10 y 40 kilos, con estado físico ASA I y II. Se consideraron excluidos a aquellos pacientes que presentaron obesidad mayor del 50% de su peso ideal, antecedentes de alergia, alteraciones neurológicas, cardiovasculares, respiratorias, endócrinas y hematopoyéticas. Se dividieron en dos grupos de 17 pacientes cada uno, asignándose en forma aleatoria. En el grupo A la medicación preanestésica se realizó con midazolam 50mcg/kg IV y 100 mcg/kg si era IM, 30 minutos antes de la cirugía. Previamente a la inducción se atropinizaron con 10 mcg/kg. La inducción se realizó con fentanil 4mcg/kg, propofol 1.5 mg/kg en solución glucosada al 5% hasta una dilución de 5 mg/ml y la relajación se proporcionó con vecuronio 80 mcg/kg. Inmediatamente después de la intubación la ventilación fue con sistema Bein y oxígeno al 100% y se estableció una infusión de propofol controlada manualmente a dosis de 10 mg/kg/hr en una vena periférica de cualquier extremidad. Dos minutos antes de la incisión quirúrgica se administró nuevamente fentanil 4 mcg/kg. Las posteriores dosis del opioide se efectuaron cuando se consideró clínicamente que el paciente requiriera analgesia (2 mcg/kg). La infusión del propofol se controló cada 5 minutos y se ajustó cada 10 con reducciones del 10% hasta encontrar signos clínicos de anestesia superficial, momento en que se administraba un bolo de propofol del 5% de la dosis calculada por hora, si se obtenía adecuada profundidad anestésica se

segua con la velocidad de infusión previa al bolo. Si persistía la superficialidad se repetía el bolo. La infusión se suspendió en el último punto del cierre quirúrgico.

El grupo B fue premedicado con diacepam 100 mcg/kg 30 minutos antes de la cirugía. Antes de la inducción se atropinizó con 10 mcg/kg y aquella se realizó con tiopental 5 mg/kg y succinilcolina 1 mg/kg, la ventilación se efectuó con circuito Bein con oxígeno al 100% y halotano para el mantenimiento anestésico. En éste grupo no se aplicó ningún otro medicamento.

La monitorización de todos los pacientes fue no invasiva con ECG marca Becton Dickinson modelo Stat Scop III de tres derivaciones, baumanómetro de columna mercurial y brazaletes pediátricos marca Adex y estetoscopio precordial. Los signos vitales fueron registrados después de la medicación preanestésica, antes de la inducción, dos minutos después de la intubación y posteriormente cada 5 minutos. Se registró el tiempo de la recuperación a partir del cierre de la infusión de propofol y del halogenado, aplicandose la escala de Steward a los 3, 5, 10, 15 y 30 minutos, tabla 1.

Se tomó el tiempo de duración de la infusión, de la cirugía y el tiempo del procedimiento (desde el inicio de la inducción hasta la escala máxima de Steward). Se registraron los efectos colaterales durante todo el procedimiento de acuerdo a cada una de sus etapas en que fue dividido: inducción, incisión, mantenimiento, extubación y recuperación. También se registraron los requerimientos totales de propofol y fentanil.

La medicación anestésica se valoró en base a la escala de: (1) excelente, (2) buena, (3) regular y (4) no hubo sedación.

El análisis estadístico de los datos obtenidos fue con la T de Student. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1. Escala de Steward:*

a) VIGILIA:

- completamente despierto: 2
- despierta a la orden o estímulo: 1
- no responde: 0

b) VENTILACION:

- puede toser, vocear o llorar: 2
- respira tranquilamente: 1
- requiere asistencia de la ventilación: 0

c) MOVIMIENTOS:

- movimientos intencionados o determinados: 2
- movimientos involuntarios: 1
- no hay movimientos: 0

* Steward DJ: A simplified scoring system for the postoperative recovery room. Can Anaesth Soc J 22:111-113, 1975

RESULTADOS

Las características demográficas y el tipo de cirugía se pueden observar en las tablas 2 y 3 respectivamente. En la primera no se encontró diferencia significativa.

Tabla 2. Características de la población (media y SD).

	Grupo A	Grupo B
Edad*	4.29 (3.03)	4.22 (2.44)
Peso**	18.01 (6.10)	20.14 (11.1)
A.S.C.***	0.72 (0.18)	0.75 (0.28)

*años, **kilos, ***ASC: área de superficie corporal en m²

Tabla 3. Tipo de cirugía efectuada.

	Grupo A	Grupo B
Circuncisión	9	3
Hernioplastia	2	6
Adenoamigdalectomía	3	2
Resecc. de quiste	1	1
Orquidopexia	2	3
Corrección de Estrabismo	0	2
Total:	17	17

La distribución de los pacientes en la escala de valoración de la me

dicación preanestésica se reporta en la tabla 4, en donde se puede observar que el 82% de los pacientes del grupo A se encuentra con una calificación entre excelente y buena en comparación de solo 47% del grupo B.

Tabla 4. Calificación de la medicación preanestésica*:

Escala:	1	2	3	4	Total:
Grupo A**	4	10	2	1	17
Grupo B	2	6	3	6	17

*1: excelente, 2: buena, 3: regular y 4: sin sedación

**p < de 0.05.

En el registro de los signos vitales de cada grupo se encontró diferencia estadística en la presión arterial sistólica basal y de preinducción en el grupo A y en la frecuencia cardiaca en el grupo B a los dos minutos y durante el transoperatorio, tabla 5.

Cuando se compararon los signos vitales basales y a los dos minutos en cada grupo, no se encontró diferencia significativa en el grupo A, pero sí en el B en la frecuencia cardiaca.

La dosis total media de propofol para la infusión fue de 146 mg para cada paciente, proporcionando una dosis media de 8 mg/kg/hr. La dosis total promedio de fentanil resultó en 159 mcg por paciente, con una media de 8.8 mcg/kg.

Cuando se aplicó la escala de Steward en ambos grupos se encontró que el grupo A tuvo mayor calificación a partir de los 5 minutos con significancia estadística. A los 10 minutos el 53% de pacientes del grupo A esta

Tabla 5. Signos Vitales (media).

Etapa:	Basal			Preinducción			dos minutos			Trasop.		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
Grupo A:	102	64	95*	101	67	107	99	66	107	105	71	104
Grupo B:	101	70	108	104	70	134*	104	67	132*	97*	67	126*

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca.

* $p < 0.05$

ba en la escala más alta, tabla 6, el 88% a los 15 minutos. En comparación al grupo B en el que el 58% aún no obtenía la máxima calificación a los 30 minutos.

Tabla 6. Escala de Steward en los dos grupos (media).

Tiempo:	3'	5'	10'	15'	30'
Grupo A:	1.5	3.5*	4.4*	5.8*	6*
Grupo B:	0.9	1.4	2.6	3.7	4.7

*p < de 0.05

En la comparación del tiempo quirúrgico, del procedimiento y de la recuperación solamente no hubo diferencia significativa en el segundo.

Tabla 7.

Tabla 7. Tiempos quirúrgico, del procedimiento y de recuperación.

	T. Qx *	TP**	TR ***
Grupo A:	53.6	74.8 ^{&}	12.8 ^{&}
Grupo B:	80.2	146.0	39.7

*Tiempo quirúrgico, **tiempo del procedimiento, ***tiempo de recuperación. &: p < de 0.05

La incidencia de efectos colaterales se registran en la tabla 8, en donde se observa que el efecto colateral "despertar prolongado" en el grupo B marcó la diferencia significativa en la recuperación.

Tabla 8. Incidencia de efectos colaterales.

	Inducc.*	Incis.	Manten.	Extub.	Recup.*
Grupos:	A - B	A - B	A - B	A - B	A - B
Dolor a la inyección	10 - 1				
Mov. rel. a anest. sup.	1 -	6 - 4	10 - 5		
Bradycardia	2 -		1 -		
Taquicardia	3 - 14	4 - 11	3 - 11	- 7	- 2
Hipertensión	1 -	1 -	2 - 1	1 -	
Tos				4 - 1	
Hipersalivación				2 - 1	
Náusea				3 -	
Vómito				2 -	
Despert. prolongado				1 - 7	3 - 14
Extrasís. V.					1

* $p < 0.05$

DISCUSION

Uno de los objetivos de la Anestesiología es la de proporcionar bienestar y seguridad en el periodo preoperatorio. En los dos grupos de estudio la sedación preoperatoria se calificó entre excelente y regular. En el grupo A la media de la escala (1.9) la encontramos entre excelente y buena y la del grupo B (2.4) la podemos clasificar entre buena y regular,

con diferencia significativa ($p < 0.05$), tabla 4. En el análisis de los signos vitales encontramos diferencia significativa en la frecuencia cardiaca basal en el grupo A explicada posiblemente por una mejor sedación.

Cuando se compararon los signos vitales entre los dos grupos a los dos minutos posteriores a la intubación se encontró diferencia significativa en la frecuencia cardiaca con una media de 107 para el grupo A y de 132 para el grupo B. Sin embargo, cuando se compararon los signos vitales basales y a los dos minutos en cada grupo no hubo diferencia en el grupo A lo que se puede explicar por los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos que se oponen al estímulo deletéreo de la intubación. La media de la frecuencia cardiaca basal es de 92 latidos por minuto ± 16 y a los dos minutos fue de 107 ± 18 en el grupo A y en el grupo B la media basal fue de 108 ± 19 y a los dos minutos fue de 132 ± 16 .

La esperada hipotensión que se ha documentado para el propofol y que puede ser esperada hasta de un 30% de la basal⁽⁴⁾ en nuestro grupo A fue solo del 3% (ED: 16 mm Hg) de la basal y, por el contrario, la presión arterial diastólica se encontró a los dos minutos postintubación ligeramente elevada de la basal (SD: 8.5 mm Hg) sin significancia.

Los signos vitales transoperatorios tuvieron significancia entre los grupos de estudio, en la presión arterial sistólica porque en el grupo B se mantuvo más baja (media: 97 mmHg) en relación al grupo A (media: 105 mm Hg) y en la frecuencia cardiaca porque en el grupo B persistió elevada 18% más de la basal, tabla 5.

A los 10 minutos en el grupo del propofol el 53% ya habían alcanzado la calificación máxima y tenía una media de 4.4, ninguno del grupo B había alcanzado la escala máxima y tenía una media de 2.6. El 88% de pacientes del grupo A lo había hecho a los 15 minutos y el resto se encontraba por arriba de 4 puntos de calificación con una media de 5.8, en contraste del grupo B que a los 15 minutos sólo un paciente tenía la máxima calificación y el 52% tres o menos de la escala con una media de 3.6. En el último tiempo registrado, solamente el 40% de pacien--

tes del grupo B tenían 6 de calificación con una media de 4.7, en contraste al grupo A que ya lo había hecho en el 100%.

Muchos autores ya han comentado los aspectos de la recuperación, después de una sola dosis de inducción o dosis de inducción seguida de una infusión de propofol, en pacientes medicados, con y sin narcótico, asociado a N2O o sin él y la mayoría coinciden por una rápida emersión y menos confusión mental, con algunas excepciones. Sin embargo, se conocen poco esas características en la población pediátrica y menos cuando ha sido asociado a un opiode. En nuestro grupo de estudio consideramos que se repitieron las características antes mencionadas al compararse con un grupo convencional manejado con tiopental-halotano. El efecto colateral más frecuente en grupo A fue el dolor a la inyección durante la inducción (58%), la tos estuvo en el 23% y la náusea en el 17%. Los efectos cardiovasculares fueron mínimos y no significativos pues la bradicardia solamente se presentó en dos pacientes que se revertió con la administración de atropina. La hipotensión no fue vista en nuestro grupo del propofol. Como se puede observar en la tabla 8 nosotros registramos como efecto colateral los movimientos relacionados a anestesia superficial en 17 ocasiones, pero esto lo podemos explicar por el hecho de que siempre se buscó la dosis de infusión mínima de propofol.

CONCLUSIONES

La dosis media de infusión de propofol para nuestros pacientes para mantener el plano anestésico adecuado fue de 8 mg/kg/hr asociado a fentanil y sin N2O. La ATE de ésta forma puede considerarse adecuada para la población pediátrica en procedimientos quirúrgicos cortos, con pocos efectos cardiovasculares que se pueden prevenir con la medicación preanestésica.

Por la rápida recuperación puede ser un opción segura y práctica en los servicios de Cirugía Ambulatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Morcos WF, Payne JP: The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 61 (suppl):62-63, 1985
2. Servin F. et al: Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract). *Anesthesiology* 65:A554, 1986
3. Russell GH et al: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 44:205-208, 1989
4. Schüttler J, Stocckel H, Schwilden H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 61 (suppl):53-54, 1985
5. Spelina KR et al: Dose requirements of propofol by infusion during - nitrous oxide. *Anaesthesia in man. Br J Anaesth* 58:1080-1084, 1986
6. Turtle MJ et al: Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide. *Anaesthesia in man. Br J Anaesth* 59:283-287, 1987
7. Gin T, Gregory MA, Chan K, OH TE: Maternal and Fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth Intens Care* 18:180-184, 1990
8. McKeating K, Howe JP, McArdle: The Effects of propofol and thiopentone on forearm circulation. *Anaesthesia* 45:294-296, 1990
9. Coates DP, et al: Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with - nitrous oxide: Dose requirements and haemodynamic effects. *Postgrad Med J* 61(Suppl):76-79, 1985
10. Harris CE et al: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on - the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 43 -- (Suppl): 32-36, 1988
11. Henriksson BA, et al: Propofol (Diprivan) versus thiopentone in nitrous oxide/oxygen anaesthesia for short gynaecological procedures. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 102, 1985
12. Dorrington KL: Asystole with convulsion following a subanaesthetic dose of propofol plus fentanyl. *Anaesthesia* 44:658-659, 1989
13. Baraka A: Severe bradycardia following propofol-suxametonium sequence *Br J Anaesth* 61: 482-483, 1988
14. James MF et al: Heart block following propofol: a case report. *Br J - Anaesth* 62:213-215, 1989
15. Reis S, et al: Effects of thiopentone on cardiac performance, coronary haemodynamics and myocardial oxygen consumption in chronic ischemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 25: 103-110, 1981
16. Vermeyen KM et al: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 59: 1115-1120, 1987
17. Stephan H, et al: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 58:969-975, 1986

18. Larson 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
19. Gepts E, Glaeys MA, Camu F, Smekens L: Infusion of propofol (Dripivan) as sedative technique for colonoscopies. *Postgrad Med J* 61 (Suppl):120-126, 1985
20. Grounds RM, et al: Acute ventilatory changes during iv induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. *Br J Anaesth* 59: -1098-1102, 1987
21. Ponte J and Sadler CL: Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. - *Br J Anaesth* 62:41-45, 1989
22. Vandesteene A, trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutns A, de Rood M: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 43(Suppl): 42-43, 1988
23. Stephan H, et al: Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, and cerebral vascular reactivity. *Anaesthest* 36:60-65, 1987
24. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D: Effects of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 43(Suppl): 37-41, 1988
25. Herregods L, Verbeke J, Rolly G, Colardyn F: Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 107-.09, 1988
26. Lambert A, Frost J, Mitchell R, Robertson WR: On the assessment of the in vitro biopotency and site(s) of action of drugs affecting adrenal steroidogenesis. *Ann Clin Biochem* 23: 225-229, 1986
27. Kenyon CJ, McNeil LM, Fraser R: Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth* 57: 509-511, 1985
28. Fragen RJ, Weiss HW, Molterni A: The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: A comparative study with etomidate and thiopental. *ANESTHESIOLOGY* 66: 839-842, 1987
29. Kay NH et al: Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for the induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth* 57: 736-742, -1985
30. Newman LH et al: Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 42: 929-937, 1987
31. Robinson FP, Batterson CC: Changes in liver function after propofol. (Dripivan). *Postgrad Med J* 61 (Suppl): 160-161, 1985
32. Stark RD et al: A review of the safety and tolerance of propofol (Dipriven). *Postgrad Med J* 61(Suppl):152-156, 1985
33. Sear JW, Uppington J, Kay NH: Haematological and biochemical changes during anaesthesia with propofol. *Postgrad Med J (Suppl)*: 165-168, 1985
34. Doenicke A et al: Effects of propofol (Dripivan) on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 15-20, 1985

35. MacCulloch MJ, Lees NW: Assessment and modification of pain on induction with propofol (Dripriivan). *Anaesthesia* 40: 1117-1120, 1985
36. Valanne J, Korttila K: Comparison of methohexitone and propofol (Dripriivan) for induction of enflurane anaesthesia in out-patients. -- *Postgrad Med J* 61(Suppl): 138-143, 1985
37. Johnson RA et al: Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 45: 439-442, 1990
38. McCrirrick A, Hunter S: Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 45:443-444, 1990
39. Mattila MAK, Koski EMJ: Venous sequelae after intravenous propofol -- (Dripriivan)-A comparison with methohexitone in short anaesthesia. -- *Postgrad Med J* 61(Suppl): 162-164, 1985
40. Chong M, Davis TP: Accidental intra-arterial injection of propofol. *Anaesthesia* 42:781, 1987
41. Holley HS, Cuthrell L: Intraarterial injection of propofol. *ANESTHESIOLOGY* 73: 183-184, 1990
42. Rolly G et al: Effects of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 57:743-746, 1985
43. Gillies GW, Lees NW: The effects of injection on induction with propofol. *Anaesthesia* 44:386-388, 1989
44. Stokes DN, Robson N, Hutton P: Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 62: 202-203, 1989
45. Nightingale P et al: Induction of anaesthesia with propofol (Dripriivan) or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 31-34, 1985
46. Kay B, Healy TEJ: Propofol (Dripriivan) for outpatients cystoscopy. Efficacy and recovery compared with althesin and methohexitone. *Postgrad Med J* 61 (Suppl): 108-114, 1985
47. Ledderose H et al: Recovery times and side effects after propofol infusion and after isoflurane during ear surgery with additional infiltration anaesthesia. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 89-91, 1988
48. De Grood et al: Anaesthesia for laparoscopy. *Anaesthesia* 42:815-823, 1987
49. De Grood PMRM et al: Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 42:366-372, 1987
50. Johnston R et al: Propofol versus thiopental for outpatient anaesthesia. *Anesthesiology* 67:431-433, 1987
51. Sear JW, Shaw I, Wolf A, Kay NH: Infusions of propofol to supplement nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 43(Suppl):18-22, 1988
52. Mackenzie N, Grant IS: Propofol (Dripriivan) for continuous intravenous anaesthesia. A comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 61(Suppl) 70-75, 1985
53. Briggs LP, White M: The effects of premedication on anaesthesia with propofol (Dripriivan). *Postgrad Med J* 61(Suppl): 35-37, 1985
54. Redferd N, Stafford MA, Brooker J, Hull CJ: Incremental propofol for minor gynaecological procedures. *Postgrad Med J* 61 (Suppl):127-128, 1985

55. Moffat AC, Murray AW, Fitch W: Opioid supplementation during propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 44: 644-647, 1989
56. Fragen RJ, et al: Interactions of diisopropyl phenol (ICI 35, 868) with suxamethonium, vecuronium, and pancuronium in vitro. *Br J Anaesthesia* 55: 433-436, 1983
57. Robertson EN, et al: Some effects of diisopropyl phenol (ICI 35868) on the pharmacodynamics of atracurium and vecuronium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 55: 723-728, 1983
58. De Grood PMRM, et al: Lack of effects of emulsified propofol (Diprivan) on vecuronium pharmacodynamics-Preliminary results in man. -- *Postgrad Med J* 61(Suppl): 20-30, 1985
59. Dixon FL, et al: Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 64:142-147, 1990
60. Patrick MR, et al: A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Dripivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 23-27, 1985
61. Grant IS, Mackenzie N: Recovery following propofol (Dripivan) anaesthesia- A review of three different anaesthetic techniques. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 133-137, 1985
62. Steward DJ: A simplified scoring system for the postoperative recovery room. *Can Anaesth Soc J* 22:111-113, 1975
63. Sanders LD, et al: Propofol-induced anaesthesia-Double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anaesthesia* 44:200-204, 1989
64. Gademsetty MK: Prolonged recovery after propofol and diazepam (letter). *Anaesthesia* 43:611, 1988
65. Norton AC, Dundas CR: Induction agents for day-case anaesthesia. A double-blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. *Anaesthesia* 45: 198-203, 1990
66. Dundee JW: Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 3-6, 1985
67. De Grood PMRM, et al: Propofol (Diprivan) emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgrad Med J* 61(Suppl): 65-69, 1985
68. Uppington J, Kay NH, Sear JW: Propofol (Diprivan) as a supplement to nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Postgrad Med J* 61 (Suppl): 80-83, 1985
69. Steegers PA, Foster PA: Propofol in total intravenous anaesthesia -- without nitrous oxide. *Anaesthesia* 43 (SUPpl): 94-97, 1988
70. Robert FL, et al: Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 14-17, 1988
71. Price ML, Walmsley A, Ponte J: Comparison of a total intravenous anaesthetic technique using enflurane for day case surgery. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 84-87, 1988
72. Bailie R, et al: Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. *Anaesthesia*:44:60-63, 1989
73. Scheepstra GL, et al: Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: Comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth* 62:54-60, 1989

74. Russell GN, et al: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 44:205-208, 1989
75. Bell MD, Goodchild CS: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in combination with a prolapsing mitral valve. "Anaesthesia for surgical correction with propofol. *Anaesthesia* 44:409-411, 1989
76. Knell PJW, McKean JP: 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
77. Wilson E, MacKenzie N, Grant IS: A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 91-94, 1988
78. Fanard L, et al: Recovery times and side effects after propofol infusion and after isoflurane during ear surgery with additional infiltration anaesthesia. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 87-89, 1988
79. Dubois A, et al: Use of propofol for sedation during gastrointestinal endoscopies. *Anaesthesia* 43 (Suppl): 75-80, 1988
80. Grounds RM, et al: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 294: 397-400, 1987
81. McMurray TJ, et al: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 45:322-326, 1990
82. Harris CE, et al: Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A comparison with papaveratum and midazolam. *Anaesthesia* 45: 366-372, 1990
83. Wright PJ, Murray RJ: Penetrating craniocerebral airgun injury. *Anaesthesia* 44: 219-221, 1989
84. Farling PA, Johnston JR, Coppel DL: Propofol infusion for sedation of patients with injury in intensive care. A preliminary report. *Anaesthesia* 44:222-226, 1989
85. Mirakhur RK, et al: Intraocular pressure changes during induction of anaesthesia and tracheal intubation. *Anaesthesia* 43(Suppl):54-57, 1988
86. Mirakhur RK, Shepherd WFI: Intraocular pressure changes with propofol (Diprivan): Comparison with thiopentone. *Postgrad Med J* 61(Suppl) 41-44, 1985
87. Morgan DJ, et al: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: Studies at cesarean section. *ANESTHESIOLOGY* 67:A 454, 1987
88. Gin T, Gregory MA, Oh TE: The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth Intens Care* 18:175-179, 1990
89. Gin T, et al: Maternal and fetal levels of propofol at Caesarean section. *Anaesth Intens Care* 18:180-184, 1990
90. Gin T, et al: Pharmacokinetics of propofol in woman undergoing elective caesarean section. *Br J Anaesth* 64: 148-153, 1990
91. Mitterschiffthaler G, et al: Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 60:109-111, 1988
92. Weir PM, Hodgkinson BP: Is propofol a safe agent in porphyria? *Anaesthesia* 43:1022-1023, 1988

93. Meissner PN, Hift RJ, Harrison GG: Porphyria and propofol. (letter). *Anaesthesia* 44:612-613, 1989
94. Verburg MP, DeGrood PMM: Safety of propofol in malignant hyperthermia. Preliminary results. *Anaesthesia* 43 (Suppl):121, 1988
95. Richardson J: Propofol infusion for coronary artery bypass surgery in a patient with suspected malignant hyperpyrexia (letter). *Anaesthesia* 42:1125, 1987
96. Rouce EC: Propofol for electroconvulsive therapy. *Anaesthesia* 43 -- (Suppl): 61-64, 1988
97. Purcell-jones, et al: Comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol in children. *Br J Anaesth* 59:1431-36, 1987
98. Gunawardene RD, White DC: Propofol and emesis. *Anaesthesia* 43 (Suppl) 65-67, 1988
99. McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW: the antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 43: 239-240, 1988
100. Saunders PRI, Harris MNE: Opisthotonus and other unusual neurological sequelae after outpatient anaesthesia. *Anaesthesia* 45: 552-557, 1990
101. Callander CC, Thomas JS, Evans CJ: Propofol and colour green (letter) *Anaesthesia* 44: 82; 1989
102. Herrema IH: A 10-second convulsion during propofol injection? *Anaesthesia* 44: 700, 1989
103. Hunter DN, Thornily A, Whitburn R: Arousal from propofol (letter). *Anaesthesia* 42: 1128- 1129, 1987