



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GRAL. DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
I. S. S. S. T. E.

USO DE PROPOFOL EN EL MANTENIMIENTO
DE LA ANESTESIA EN PACIENTES PEDIATRICOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A :
DRA. MARIBEL GAMA RODRIGUEZ

ASESORES DE TESIS :
DRA. GRACIELA VARGAS RODRIGUEZ
DRA. GPE. ELENA TOLEDO MACIAS

MEXICO, D. F.

1993



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

1.-	INTRODUCCION	1
2.-	MARCO TEORICO	3
3.-	FARMACOLOGIA	
	MIDAZOLAM	16
	ATROPINA	26
	CLORHIDRATO DE ALFENTANIL	30
	PROPOFOL	35
	BESILATO DE ATRACURIO	42
4.-	MATERIAL Y METODOS	46
5.-	RESULTADOS	51
6.-	DISCUSION	69
7.-	CONCLUSIONES	71
8.-	SUMARIO	73
9.-	BIBLIOGRAFIA	74

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

Debido a la toxicidad de los anestésicos volátiles, la contaminación ambiental dentro de las salas de operaciones y el alto costo de algunos anestésicos, se ha despertado el interés de los anesthesiólogos por la investigación de nuevos agentes anestésicos endovenosos en las últimas décadas.

Desde el punto de vista del paciente, las técnicas endovenosas constituyen un importante avance en el campo de la anestesiología, el temor del paciente provocado -- por la aplicación de una mascarilla sumado a la pérdida gradual de la conciencia, es reemplazado por la pérdida rápida y predecible de la conciencia con las técnicas -- endovenosas, ante lo cual el temor al dolor provocado -- por la venopunción se reduce y la recuperación es suave y tranquila.

Esta técnica tiene la ventaja de producir inducción rápida sin un segundo estado de anestesia y aunado al -- uso de agentes bloqueadores neuromusculares facilita la intubación de la traquea.

El uso de agentes endovenosos en el mantenimiento de la anestesia ha venido incrementando popularidad desde la introducción del Propofol que es un fármaco endovenoso con excelentes propiedades como agente de inducción y mantenimiento, es un hipnótico potente de corta duración, proporciona recuperación rápida con claridad men--

tal, su latencia es corta y tiene alta liposolubilidad, metabolismo hepático y metabolitos inactivos que se excretan por vía renal. Por lo que el objetivo principal de este estudio es demostrar la utilidad del fármaco como agente inductor y de mantenimiento en la anestesia de pacientes pediátricos, sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos y evaluar sus propiedades sobre el estado de conciencia; cardiovascular y la presencia de efectos colaterales.

Evaluando la calidad de la analgesia en combinación con otros fármacos como el Clorhidrato de Alfentanil y Besilato de Atracurio en pacientes con medicación preanestésica a base de una benzodiazepina de acción corta como el Midazolam.

M A R C O T E O R I C O

El Propofol es un nuevo agente anestésico endovenoso de reciente introducción en el país, el cual ha demostrado tener un poder efectivo en la inducción y el mantenimiento de la anestesia (3). Su uso clínico fué descrito en 1977 por Kay y Rolly, quienes encontraron la dosis óptima de 1 mg/Kg de peso, produciendo pocos efectos colaterales y rápida recuperación. Sin embargo, con la fórmula original al 2% en Cremofor El y etanol, produce dolor frecuentemente a lo largo de la vena en la que ha sido inyectada. Esto fué descrito por Glen (1980) en estudios hechos en animales; y hallazgos preliminares en humanos por Rogers y cols. (1980) (4).

Hasta ahora la experiencia de estas técnicas han sido destinadas a pacientes adultos por lo cual hay gran interés en el uso de Propofol en niños. Browne, Wolf y Prys-Roberts, han propuesto recientemente una técnica de infusión para uso pediátrico del Propofol y Alfentanil (5), dichos autores encontraron que el resultado de la anestesia es satisfactorio, proporcionando el incremento requerido de Propofol, dependiendo del grupo de edad.

Estudios recientes sobre el comportamiento del Propofol, después de ser administrado en bolo (6), sugiere una diferencia en el comportamiento farmacocinético de esta droga entre los adultos y los niños, lo cual puede considerarse por lo menos parte de este aumento requerido (7).

La rápida recuperación después de la anestesia quizá sea una ventaja en los pacientes pediátricos, particularmente aquellos que son sometidos a cirugía menor. El Propofol al parecer confiere algunas ventajas sobre otros agentes útiles al respecto, (8). La farmacología del Propofol fué revisada por White aunque ha habido una rápida acumulación de información clínica y farmacológica, hay pocos reportes sobre la farmacocinética del Propofol en niños (6,9).

Se ha observado que la edad se relaciona con los cambios en los líquidos corporales; por lo tanto, el flujo sanguíneo cerebral, la función renal y hepática afectan la distribución de las drogas, así como su metabolismo y excreción (10).

A través del tiempo se ha presentado la necesidad de mejorar la calidad de la anestesia mediante la introducción de nuevas técnicas, utilizando fármacos eficaces y menos tóxicos; dentro de los cuales, la ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA es una de las técnicas que ha venido cobrando gran auge (2).

El temor del paciente pediátrico ante la aplicación de la mascarilla, ha desplazado a la anestesia general inhalatoria, por lo que en la actualidad son más aceptadas las técnicas endovenosas que condicionan un riesgo anestésico menor y disminuyen el temor del paciente ante la anestesia, además de que la emersión es normalmente tranquila, con menor malestar operativo que el provocado por los agentes inhalatorios (1,2,11).

La introducción de un nuevo agente no barbitúrico, el Propofol, ha conllevado a la realización de numerosos estudios comparativos con los agentes clásicos. Es un agente anestésico endovenoso de corta duración, que no se relaciona químicamente con otros agentes anestésicos (13). Es altamente lipofílico; de metabolismo, distribución y eliminación muy rápida que puede ser utilizado en embarazadas, niños, ancianos e incluso en pacientes con insuficiencia hepática o renal no complicada; con riesgo anestésico I a III, para la inducción o el mantenimiento de la anestesia en bolos o en infusión continua para cirugía (12).

El Propofol ha demostrado tener una potencia y efectividad similar a la del tiopental y baja incidencia de efectos excitatorios. Su perfil farmacocinético le proporciona una rápida recuperación con escasos efectos indeseables, por lo que esta indicado particularmente para cirugía ambulatoria (15).

Una de sus particularidades es la posibilidad de ser usado combinado con opioides para proporcionar un plano anestésico seguro y satisfactorio (16).

En base a lo referido anteriormente hay que tomar en cuenta que para que un anestésico endovenoso sea ideal tiene que reunir las siguientes características físico - químicas y farmacológicas (12):

- A) Debe ser altamente soluble en agua.
- B) No irritante a los tejidos.
- C) Producir una rápida pero a la vez suave inducción sin efectos excitatorios.
- D) No tener efectos depresores cardiovasculares ni respiratorios.
- E) No producir reacciones de hipersensibilidad.
- F) De metabolismo y eliminación rápida.
- G) Biotransformación con metabolitos inactivos.
- H) Recuperación postanestésica rápida y tranquila.
- I) Tener propiedades analgésicas.

Ya con anterioridad se había trabajado de manera -- experimental en diferentes modelos animales, pero debido a la incidencia de reacciones anafilactoides producidas por el Cremofor El y a la alta incidencia de dolor al -- inyectarlo, se decide cambiar su formulación; siendo esta de Propofol 1%, Aceite de frijol de soya 2.25%, glicérol 10% y fosfátide de huevo 1.2% con propiedades anestésicas semejantes pero sin efectos adversos (17). Tiene la propiedad de que los pacientes quedan inconcientes de 20 a 30 segundos después de su administración, con una duración de 7 a 10 minutos y una recuperación rápida y claridad mental (4,19).

Durante una década aproximadamente se utilizó el -- Propofol en adultos. Los primeros reportes en niños los realiza Purcell - Jones en 1985 - 1987 (20), como agente de inducción. Un año después Puttick lo emplea como agente de mantenimiento con la técnica de administración en bolos; Browne y cols. en 1990, reportan su uso en la ---

Anestesia Total Endovenosa administrandolo en perfusión_ (5).

La respuesta de los recién nacidos y los lactantes_ a los fármacos es diferente a la de los adultos. La composición corporal de los recién nacidos a término es de_ un 70% de agua, los prematuros un 76% y los adultos un - 60%. La relación entre el líquido extracelular y el in--tracelular es más alta en los recién nacidos que en los_ adultos (1.4 y 0.5 respectivamente). La cantidad de teji_ do adiposo varía con la edad; representa el 16% en los - recién nacidos, el 1% en los prematuros y el 25% en los_ adultos. Estas variaciones en la composición corporal -- afectan la distribución de los fármacos (21).

La inducción de la anestesia depende tanto de la do_ sis como de la velocidad de inyección, siendo más rápida cuando la velocidad de administración es mayor, encon---trándose una pérdida de la conciencia más completa cuando la velocidad de inyección es más rápida. Con 2 mg/Kg. de peso en pacientes sin medicación preanestésica, la ve_ locidad media de adormecimiento es de 21 segundos cuando la inyección se da en 5 segundos. La sensibilidad está - aumentada en el anciano, el 97% de los sujetos de menos_ de 60 años pierden el contacto verbal con una dosis de - 2.25 mg/Kg de peso y con una dosis de 2.5 mg/Kg de peso_ lo pierden todos. La dosis media que permite obtener la_ pérdida de la conciencia en el 100% de los pacientes en_ menos de un minuto se calcula en 2.54 mg/Kg de peso (17). En pacientes mayores de 60 años la dosis que permite ob- tener la pérdida de conciencia en el 100% de los casos -

es de 1.75 mg/Kg de peso. Todos estos cambios de la sensibilidad del Propofol relacionados con la edad son consecuencia de alteraciones en la disponibilidad del fármaco, con una disminución del volumen de distribución (Vd) (18).

Para el mantenimiento de la anestesia se utilizan dosis que varían de 3 a 12 mg/Kg/hora, dependiendo del tipo de cirugía, las características del paciente y medicación concomitante. Esta técnica tiene la ventaja de producir un perfil mas suave de concentración sanguínea del medicamento y una anestesia más estable. En este caso también se debe asociar con analgésicos y miorrelajantes (22,12).

La calidad del despertar - recuperación postanestésica es uno de los aspectos fundamentales en la elección de los fármacos a utilizar en la anestesia. Después de una serie de estudios revisados en la literatura, la recuperación después del uso de Propofol, ya sea en inducción o como fármaco de inducción y mantenimiento, se caracteriza por un tiempo de despertar muy corto (23), con efectos indeseables débiles. Algunos pacientes han presentado cefaleas en una variabilidad del 0 - 17%. Las náuseas y vómitos aparecen rara vez (0.1%). Incluso algunos autores piensan que está dotado de un cierto efecto antiemético (24). La incidencia de náuseas y vómitos está aumentada en los pacientes cuando se asocia un narcótico en la medicación preanestésica o en la inducción y mantenimiento de la anestesia (17,18,23).

La calidad del despertar se evaluó mediante la medición del tiempo, desde el cese de la perfusión del Propofol hasta la apertura espontánea de los ojos y hasta el momento de orientación (tiempo - espacio) (fecha de nacimiento, etc.); cuyos tiempos fueron: apertura de ojos de 16 minutos 20 segundos; orientación de 26 minutos 40 segundos (23).

Indudablemente el Propofol no es un fármaco ideal - como anestésico endovenoso único; pero por sus escasos - efectos indeseables y por la rapidéz de recuperación demostrada representa una alternativa más en los procedimientos anestésicos, teniendo siempre en cuenta su posible contraindicación en pacientes cuyo estado hemodinámico sea inestable (17,23).

El objetivo principal de los estudios realizados, - fué obtener nuevas microconstantes farmacocinéticas, las cuales describan más exactamente la eliminación y distribución del Propofol durante la infusión anestésica en niños (7).

Se mantuvo un modelo de triple compartimento en adultos, los ajustes de las variables farmacocinéticas fueron hechas exclusivamente en base al peso corporal.

Dentro de las conclusiones observadas es que la farmacocinética del Propofol en niños es similar a la de los adultos y consiste en un modelo de tres compartimentos, con la eliminación de un compartimento central. La vida media de eliminación del Propofol en niños es --

similar a la reportada con la administración en bolo endovenoso de metohexitona en pacientes pediátricos y --- aproximadamente el 30% de aquel reportado con tiopental_ (10).

La rápida eliminación del Propofol y los mínimos -- cambios hemodinámicos durante la inducción califica a -- este agente como un fármaco más en la inducción de la -- anestesia en niños (10).

San Mauricio y cols. (7) han reportado información_ del comportamiento farmacocinético del Propofol en una - población infantil, basandose en la administración de -- una dosis en bolo de Propofol para la inducción, reportando un valor substancialmente mayor en niños comparado con los adultos, de esto se concluye que las microconstantes derivadas por San Mauricio y cols. son inapropiadas para describir la eliminación y distribución del Propofol en niños durante la infusión de la anestesia, la cual es posible que derive de la dificultad de describir la fase inicial de la distribución de la droga posterior a la administración del bolo, debido a los efectos de la mezcla inadecuada.

Se observó que era requerido un aumento sustancial_ de la concentración del Propofol, para mantener una anestesia adecuada en los niños de la que se había observado previamente en la población adulta (25). Esta discrepancia es explicada en parte por las diferencias en la farmacocinética del Propofol en las dos poblaciones.

Las principales consecuencias de este esquema de --

infusión, usando un sistema microconstante farmacocinético pediátrico para Propofol, son que, para un destino dado, el tamaño de la carga inicial del bolo es incrementado aproximadamente un 50% comparada con el sistema adulto y el mantenimiento de la infusión después de esto es incrementado en aproximadamente el 25% hasta el equilibrio (7).

La influencia del origen étnico sobre el metabolismo puede contribuir también a estas diferencias, como ha sucedido con el incremento de la desmetilación oxidativa de la petidina en los sujetos orientales (10).

En un grupo de niños chinos, la capacidad metabólica se desarrolló rápidamente y esto se reflejó por la relación inversa de la vida media de eliminación y la edad. El Propofol se metabolizó rápidamente a conjugado inactivo de glucurónido y el correspondiente quinol de glucurónido, no solo es la glucuronización en el proceso enzimático dependiente de la edad, pero tanto la masa como el flujo hepático aumentan juntos en la edad adulta; por lo tanto, el rápido aclaramiento hepático de un medicamento altamente ligado a proteínas como el Propofol se limitó principalmente por el flujo sanguíneo hepático (10).

Como se sabe el Propofol carece de efecto analgésico, motivo por el cual debe ser complementada nuestra anestesia con analgésicos de tipo opioides; en este estudio fué utilizado el Clorhidrato de Alfentanil; está farmacológica y químicamente relacionado con el Fentanil, pero tiene un efecto más rápido y una duración de ---

acción más corta.

El Alfentanil ha demostrado ser aproximadamente -- 140 veces más potente que la meperidina, 30 a 73 veces -- más potente que la morfina, tener la cuarta parte de potencia que el Fentanil en base a mcg/Kg de peso; un tercio de la duración del Fentanil y la sexagésimasexta parte de potencia que el Sufentanil como analgésico (42). - En varios procedimientos relativamente no estresantes -- con una duración aproximada de 10 minutos, se encontró -- que una dosis inicial de carga de Alfentanil en una relación 4:1 en comparación con el Fentanil, proporcionó protección contra las respuestas hemodinámicas a las manipulaciones quirúrgicas.

El Alfentanil tiene propiedades físico - químicas - únicas, que son particularmente importantes en la caracterización de su farmacocinética y farmacodinamia en los humanos. Igual que otros derivados de Fentanil; el Alfentanil es una amina terciaria. Con una constante de ionización de 6.5; aproximadamente el 90% del Alfentanil permanece no ionizado en el Ph fisiológico. Aproximadamente el 90% de la dosis es eliminado del plasma en los primeros 30 minutos después de una inyección endovenosa. Esta rápida declinación inicial de la concentración plasmática se debe principalmente a la distribución del Alfentanil en órganos altamente perfundidos, tales como el cerebro (42).

El Alfentanil libre es el que atraviesa la barrera hematoencefálica y es responsable de sus efectos farmaco

lógicos. Las concentraciones más altas a los 8 minutos -- se encuentran en el hígado, riñón, pulmón y el músculo -- esquelético, y la concentración más baja es la cerebral. Atraviesa la barrera placentaria con una relación materno/fetal de aproximadamente 0.3 .

La droga tiene una solubilidad en lípidos menor que el Fentanil, se liga a las proteínas plasmáticas (90%), y es rápidamente eliminada por el hígado en un gran número de metabolitos inactivos; con menos de 1% de eliminación por orina en forma inalterada (26). Muestra una vida media de eliminación corta de 70 a 99 minutos, independiente de la dosis o la vía de administración; en pacientes de edad avanzada es de aproximadamente de 137 minutos, lo cual puede ser secundario a la actividad disminuida de las enzimas hepáticas; mientras que en los niños es de aproximadamente de 40 minutos (42).

Por lo referido anteriormente se observa que tiene ventajas obvias en la anestesia pediátrica, con una mínima acumulación, estabilidad cardiovascular y mínimos -- efectos postoperatorios, puede proporcionar un mejor pronóstico como narcótico - base para una variedad de procedimientos (27,46).

Después de la administración de Alfentanil, los -- efectos adversos cardiovasculares, de la droga son: cambios del 20% en la presión sanguínea o en la tasa cardíaca. La disminución media en la tasa cardíaca fué de 8.4 latidos por minuto y la disminución media de la presión sanguínea sistólica fué de 13.3 mm Hg; siguiendo a la --

incisión la tasa cardiaca se incrementó 7.4 latidos por minuto y la presión sanguínea sistólica incrementó 14 mm Hg. La correlación no pudo ser establecida entre el porcentaje de cambio en la presión sanguínea sistólica y la concentración de Alfentanil en el tiempo de incisión (26,27).

La utilización de fármacos de corta duración facilitan una recuperación rápida, suave y con menos efectos colaterales tomando en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de dichos fármacos en la población pediátrica.

Este tipo de anestesia se necesita asociar también a un relajante muscular de tipo no despolarizante como el Atracurio, tiene una duración de acción intermedia; es metabolizado por esterasas inespecíficas y se descompone de manera espontánea por degradación de Hoffmann. Ambos procesos son sensibles al pH y a la temperatura (41,43,44).

Los efectos de la edad y de los agentes inhalatorios potentes sobre las reacciones dosis - respuesta del Atracurio han sido definidos en lactantes, niños y adolescentes. La farmacocinética del Atracurio difiere entre los lactantes, los niños y los adultos. El volumen aparente de distribución es más grande y la vida media de eliminación es más corta en los lactantes que en los niños y los adultos. Por ambas razones, el aclaramiento es más rápido en los lactantes. Aunque hay poca diferencia en la cinética del Atracurio entre los niños de 2 a

10 años, hay diferencias relacionadas con la edad en el volumen de distribución, la vida media de eliminación y el aclaramiento. El volumen de distribución en los pacientes más jóvenes es más alta y la vida media de eliminación es más corta; el aclaramiento es poco diferente - (41,44,45).

M I D A Z O L A M :

En 1976 Fryer y Welser sintetizaron el midazolam, - conocido inicialmente como Ro 21-3981; añadiendo un grupo imidazol en posición 1,2 del anillo 1-4 benzodiazepínico (28,29,30,31,32,33,34,35).

Estructura y propiedades químicas:

Es un derivado imidazobenzodiazepínico, su estructura química le confiere gran número de propiedades físico químicas que le hacen diferente a otras benzodiazepinas clásicas.

Presenta un anillo imidazol en su estructura molecular lo que le otorga tres características de vital importancia que son:

- 1.- Carácter básico.
- 2.- Soluble en solución acuosa.
- 3.- Vida media corta.

El pH del midazolam es de 6.15, permitiendo así -- la preparación de sales solubles en agua. Su estructura química se modifica dependiendo del pH, por lo tanto, -- a un pH menor de 4 es una substancia hidrosoluble con -- estructura de anillo abierto de forma reversible entre -- la posición 4,5. Al estar en contacto con un pH superior el anillo se cierra, cambiando sus propiedades físico -- químicas con lo cual adquiere mayor liposolubilidad, de ahí su rápido comienzo de acción por su fácil penetra---

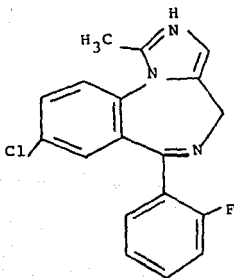
ción al sistema nervioso.

Su fórmula corresponde al:

8-cloro-6-(2-fluorofenil-1metil-4H-imidazol (1,5-1) (1,4)) benzodiazepina.

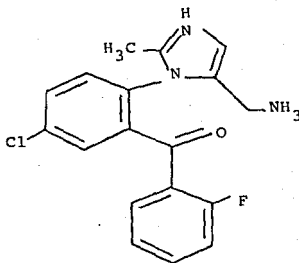
ANILLO CERRADO

pH > 4.0



ANILLO ABIERTO

pH < 4.0



Absorción:

Administrado por vía oral es rápidamente absorbido y en ayunas puede alcanzar una concentración plasmática en 30 a 60 minutos; solo el 40 - 50% de la dosis adminis

trada alcanza la circulación sistémica en su forma no metabolizada; por lo tanto, la dosis debe ser aproximadamente del doble de la dosis intravenosa para lograr efectos clínicos comparables.

Por vía intramuscular se obtiene una absorción rápida y completa, lo cual se ve aumentado con la hialuronidaza y el ejercicio físico, siendo su absorción del 80 - 100%. De lo anterior se desprende que la dosis de 15 mg por vía oral da una concentración máxima de 9.1 - 74.1 mg/ml; mientras que dosis de 0.05 mg/Kg de peso por vía intramuscular proporcionan una concentración máxima de 20.4 - 35.9 mg/ml.

Por vía intravenosa, la concentración plasmática se reduce al 10 - 20% del valor inicial en un plazo de un cuarto de hora y a las 2 horas hay un 5% de la concentración inicial.

Distribución:

El midazolam posee una fase inicial rápida de distribución de la droga y una fase final lenta, la cual es atribuida a la biotransformación. Al igual que las demás benzodiazepinas se une a las proteínas plasmáticas en un 96.5%.

Debido a su alta liposolubilidad atraviesa rápidamente y fácil la barrera hematoencefálica entrando en la circulación cerebral. Administrando grandes dosis atraviesa la barrera placentaria, la distribución y elimina-

ción materno - fetal son similares.

Metabolismo:

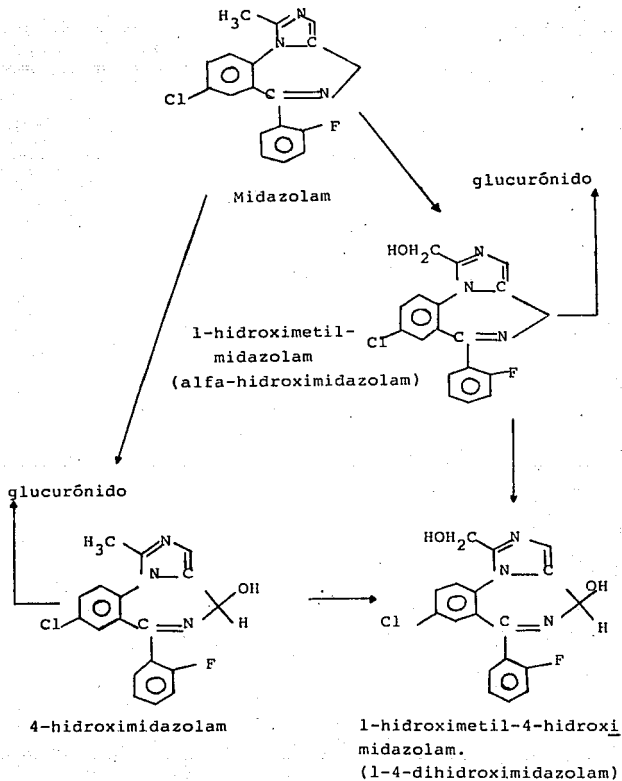
El Midazolam sufre una importante biotransformación por enzimas hepáticas, lo cual involucra una hidroxilación por el mecanismo microsomal hepático y con una formación subsiguiente de glucurónidos. A través de procesos de oxidación metabólica origina tres derivados hidroxilados:

- a) 1-hidroximetil-midazolam (alfa hidroximidazolam) es el principal metabolito en el plasma, cuya vida media de eliminación es de una hora.
- b) 4-hidroximidazolam.
- c) 1-hidroximetil-4-hidroximidazolam (alfa-4-dihidroximidazolam).

Excreción:

Posee una vida media de eliminación de 1.5 y 3 horas en sujetos sanos. Este parámetro se alarga en pacientes obesos, ancianos y con padecimientos cardíacos, así como, con todos los pacientes con gran deterioro de su estado general (desnutridos).

La postura y el ritmo circadiano influyen en el flujo sanguíneo hepático, de lo cual depende la eliminación del fármaco; de este modo el aclaramiento plasmático to-



tal es mayor en posición supina y por la tarde y de esta manera aumentan los niveles de los metabolitos.

Después de la biotransformación hepática, los metabolitos son conjugados con ácido glucurónico y excretados por la orina. Un 50 a 70% de la dosis administrada es eliminada en forma de 1-hidroxi-conjugados en las 24 horas posteriores a su administración. Entre el 2 y el 10% son excretados por las heces en los primeros 5 días.

Mecanismos de acción:

Los efectos del Midazolam son el resultado de la acción sobre el S.N.C., ya que las benzodiazepinas potencian la acción del neurotransmisor inhibitor del GABA y estas facilitan su acción aumentando la conductancia iónica al ión cloro a nivel postsináptico, lo que origina una acción inhibitora de la transmisión del S.N.C.

Produce un aumento en la frecuencia de apertura del canal. Los procesos de síntesis, liberación, recaptación o degradación metabólica del GABA no se ven afectados.

El receptor de las benzodiazepinas en el cerebro humano, tiene estrecha proximidad con el receptor para el GABA, lo cual confirma el denominado complejo GABA, que se localiza en las terminaciones postsinápticas neuronales del cortex cerebral, sistema límbico e hipotálamo.

Sistema Nervioso Central:

La depresión del Sistema Nervioso Central, se manifiesta clínicamente por sedación, hipnosis y amnesia anterógrada. El sueño comienza a los 30 a 95 segundos y a los 19 minutos de la administración se ha recuperado ya la orientación en tiempo y espacio.

Posee la capacidad de producir amnesia anterógrada, manifestando su efecto máximo a los 2 ó 3 minutos de la administración, habiéndose observado una mayor afección de la memoria visual, por lo tanto el 90% de los pacientes presentan amnesia anterógrada.

A dosis de 0.07 a 0.15 mg/Kg de peso por vía intravenosa, los sujetos tardan 3 horas en recuperar la función psicomotora.

En sujetos sanos la presión intracraneana disminuye por disminución en la presión de perfusión cerebral, debido a la caída de la presión media.

Aparato cardiovascular:

En sujetos normales a dosis de 0.15 mg/Kg de peso por vía intravenosa, se ha observado en 15 segundos una reducción del 5% de la presión sistólica y el 10% en la diastólica; con un incremento del 18% de la frecuencia cardiaca pasando de 77 ± 4 a 90 ± 3 latidos por minuto. La resistencia vascular sistémica puede disminuir un 15 a 33%.

En niños no se presentan cambios significativos en la frecuencia cardiaca ni en las presiones arteriales -- durante los primeros 3 minutos; observandose un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica hasta los 5 minutos.

Aparato Respiratorio:

La administración intravenosa de dosis de 0.1 mg/Kg de peso va seguida de una disminución en el volumen tidal del 40% compensado con un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que hace que no se modifique el volumen minuto. No produce broncoconstricción y la apnea aparece con mayor frecuencia en sujetos en quienes se han administrado opiáceos.

Hay una pérdida de la sensibilidad al dióxido de -- carbono, desplazamiento de la curva a la derecha y aplanamiento de la misma; con una disminución del 32% en los valores de las respuestas de ventilación al CO_2 . Todo -- esto indica que produce depresión central de la respiración.

Interacciones:

a) Analgésicos morfínicos.- tales como el Fentanil o Alfentanil, se potencia la acción de éstos, además que hay un incremento en la incidencia y duración de la -- apnea.

b) Aminofilina.- Puede revertir el efecto sedante -- por bloqueo adenosino de receptores centrales del GABA.

c) Cimetidina y Ranitidina.- Produce un incremento en la biodisponibilidad del midazolam causando un mayor efecto hipnótico.

d) Alcohol.- Aumenta la capacidad hipnótica del Midazolam.

e) Ac. Acetil Salicílico y Probenesid.- Estos dos fármacos se unen a la albúmina desplazando a otros fármacos, lo cual ocasiona un aumento de la fracción libre -- (fármaco activo) del Midazolam, con lo que se encuentra un incremento en la rapidéz de acción del Midazolam.

f) Halotano.- Produce una disminución del M.A.C. -- en proporción aritmética.

Indicaciones:

- 1.- Medicación preanestésica.
- 2.- Inducción y mantenimiento de la anestesia.
- 3.- Hipnótico.

Contraindicaciones:

- 1.- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- 2.- Miastenia gravis.

Debe ser administrado con precaución en pacientes - que estan siendo tratados con fármacos psicotropos, anti convulsivantes, depresores del S.N.C. ya que pueden causar prolongación del tiempo de recuperación.

Dosificación:

Por vía intramuscular.- para medicación preanestésica de 20 a 30 minutos antes de la anestesia general.

Adultos: 10 - 15 mg. (0.10 - 0.15 mg/kg de peso).

Niños: 0.15 - 0.20 mg/kg de peso.

Por vía intravenosa.- Para sedación 5 a 10 minutos antes de la anestesia general; 0.05 - 0.10 mg/kg de peso.

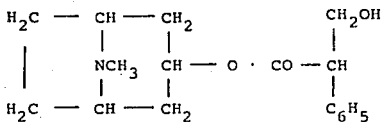
En la inducción de la anestesia:

Adultos: 0.15 - 0.20 mg/kg de peso.

Niños: 0.20 mg/kg de peso.

A T R O P I N A :**Química:**

Estos alcaloides son ésteres orgánicos compuestos de un ácido aromático (ácido tropico) y bases orgánicas complejas.

Fórmula Química:**Mecanismo de Acción:**

La acción principal de los antimuscarínicos es un antagonismo competitivo y superable con la acetilcolina y otras sustancias muscarínicas. El antagonismo puede vencerse aumentando la concentración de acetilcolina en los lugares receptores de los órganos efectores. Los receptores afectados son: las glándulas exócrinas, musculatura lisa y miocardio.

La atropina es más potente en el miocardio, los músculos intestinales y bronquiales; no deprime el S.N.C. - en dosis terapéuticas.

Propiedades farmacológicas:

Sistema Nervioso Central:

Estimula el bulbo raquídeo y los centros cerebrales posteriores. Su efecto a dosis clínicas se debe a una -- excitación vagal. Aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración, lo que probablemente se deba a la di-- latación de los bronquios y al consiguiente aumento del _ espacio muerto fisiológico. Aun en dosis moderadas puede deprimir algunos mecanismos centrales.

Las dosis tóxicas de atropina aumentan la excita -- ción del S.N.C. y producen inquietud, irritabilidad, --- desorientación, alucinaciones, delirio y convulsiones, - epistótonos y finalmente estado de coma y muerte por pa-- rálisis bulbar. Este cuadro clínico recibe el nombre de _ Síndrome Anticolinérgico Central.

Ojo:

Las acciones de la atropina sobre el ojo son dilata-- ción pupilar (midriasis) y paralisa la acomodación (ci-- cloplejía). La dilatación pupilar causa fotofobia, el -- cristalino queda fijo para la visión lejana, los objetos cercanos se hacen borrosos; estos efectos ocurren por -- administración local de atropina.

Cuando se administra por vía sistémica tiene escaso efecto sobre la presión intraocular, excepto en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, en los cuales aumenta por la dificultad de drenar el humor acuoso a través de los conductos de Schlemm.

Vías Respiratorias:

Inhibe la secreción de la mucosa nasal, boca, farínge y bronquios. Relaja la musculatura lisa de bronquios y bronquiolos.

Aparato cardiovascular:

Su efecto principal sobre el corazón es alterar la frecuencia. A dosis clínicas la frecuencia disminuye tempranamente, esto no se produce si la inyección intravenosa es en forma rápida. En dosis mayores produce taquicardia en aumento progresivo por los efectos del bloqueo vagal en el marcapaso sinoauricular.

Circulación:

A dosis clínicas contrarresta por completo la vasodilatación periférica y el descenso agudo de la presión sanguínea que producen los ésteres de la colina; sin embargo, cuando se administra sola, este efecto no es constante.

A dosis tóxicas e incluso terapéuticas dilata los vasos sanguíneos cutáneos principalmente en el área del

rubor; el mecanismo de esta respuesta se desconoce.

Aparato Gastrointestinal:

Los fármacos antimuscarínicos se usan en el tratamiento de la úlcera péptica y como antiespasmódicos. A dosis elevadas disminuyen la motilidad y el tono de las vías digestivas.

Vías Urinarias:

Relaja el fondo de la vejiga, pero promueve la contracción del esfínter, con lo cual favorece la retención de orina.

Absorción, excreción y metabolismo:

Los alcaloides de la belladona se absorben con rapidez en el tracto digestivo. La absorción total de los derivados del amonio cuaternario de los alcaloides es de el 25% por vía bucal; desaparece pronto de la circulación y se distribuye por todo el organismo.

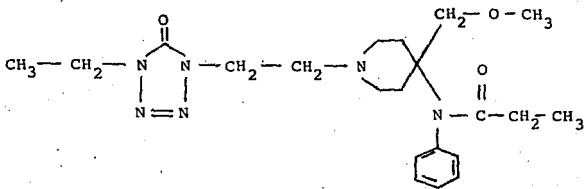
Es eliminada rápidamente del cuerpo y el 50% de la dosis aparece en la orina en un plazo de 4 horas. El resto es eliminado en 24 horas en forma de metabolitos que aun no se han identificado.

CLORHIDRATO DE ALFENTANIL:

Compuesto opioide sintetizado en 1976, de acción --
corta o ultracorta siendo un derivado Fenilpiperidínico_
(36,37,38,42).

Su fórmula corresponde al:

Monoclorhidrato de N-(1-(2-(4-etil-4,5-de-
hidro-5-oxo-1H-tetrazol-1il)etil)-4-(meto-
ximetil)-4-piperidinil)-N-fenilpropanamida.



*HCl

- Contiene cloruro sódico para mantener su isotonicidad.
- Ph 4.0 - 6.0
- Presentación en ampolletas de 2 y 10 ml con ----
500 mcg por mililitro.
- Debe de protegerse de la luz a temperatura ----
ambiente de 15 - 30° C.

Propiedades físico - químicas:

A pH de 7.4 presenta las siguientes características:

- Constante de ionización -----	6.5
- Porcentaje no ionizado -----	89
- Coeficiente de partición	
Plasma -- cerebro -----	0.2
- Porcentaje libre en plasma -----	7.9
- Porcentaje ligado a proteínas -----	92.1

Tiene una solubilidad cerebral menor y un equili---
brio sangre - cerebro más rápido; es menos lipofílico --
que el Fentanil, lo que permite que el comienzo de la --
acción sea más rápido.

En base a lo anterior observamos que tiene:

- Alta unión a proteínas plasmáticas.
- Baja constante de ionización.

Por lo cual resulta:

- Rápido comienzo de acción.
- Analgesia eficaz.
- Duración corta del efecto analgésico, debido a una menor liposolubilidad, lo que hace que tenga una menor redistribución y por lo tanto, su eliminación es más rápida.

Se caracteriza por tener:

- Vida media de distribución ----- 1.2 min
- Vida media de redistribución ----- 11.6 min
- Vida media de eliminación ----- 94 min

Metabolismo y excreción:

Sus vías metabólicas principales son la N-oxidación y la O-desmetilación, siendo casi exclusivamente a nivel hepático, dando lugar a una gran cantidad de metabolitos inactivos y el 1% del fármaco es eliminado no metabolizado; siendo esta eliminación por vía urinaria correspondiendo el 88% de la dosis administrada.

Factores que afectan la farmacocinética:

- 1.- Tipo de cirugía.
- 2.- Ayudantes anestésicos concomitantes.
- 3.- Edad. - A mayor edad las dosis son menores, ya que en el anciano hay una disminución de la actividad enzimática.
- 4.- Obesidad. - La dosis debe ser calculada en base al peso magro.
- 5.- Presencia de disfunción hepática o renal.-
Por disminución de la función hepato--
celular la vida media de eliminación -
es de más del doble.

Efectos cardiovasculares:

En pacientes con clasificación de A.S.A. II - IV -- a dosis de 151 mcg/kg de peso presentan:

- a) Disminución de las presiones medias sistólicas y diastólicas.
- b) Disminución de las resistencias vasculares sistémicas.
- c) Aumento en la presión capilar pulmonar.

Dichos efectos son debidos a la disminución de la resistencia vascular sistémica y no a la depresión miocárdica.

La administración de dosis adicionales producen atenuación de la respuesta hemodinámica al stress quirúrgico, medida por los cambios en la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

Efectos respiratorios:

Produce depresión respiratoria y aumento de la resistencia de flujo de las vías aereas.

Efectos a nivel muscular:

Puede producir rigidez de los músculos de la respiración, por lo que es conveniente usar dosis bajas de algún relajante muscular del tipo no despolarizante antes de administrar alfentanil para evitar la rigidez de

la pared torácica.

Dosis:

La dosis standar es de 150 mcg/kg de peso.

Para inducción dosis única de 300 mcg/kg de peso -- sin embargo se pueden utilizar dosis iniciales de 50 mcg por kg de peso con una dosis media de mantenimiento de - 15 mcg/kg de peso.

Dosis de mantenimiento en infusión es de 1.75 ----- mcg/kg/min.

Toxicidad:

- A dosis extremadamente altas o prolongadas produce particularmente depresión respiratoria.
- No se han observado efectos teratogénicos o mutagenicidad.

Características:

- Rápida pérdida del conocimiento.
- Inductor agradable.
- Atenúa la respuesta a las catecolaminas.
- Como agente inductor atenúa la respuesta hemodinámica a la intubación y a la incisión.
- Da lugar a una recuperación rápida con igualdad analgésica y protección hemodinámica.

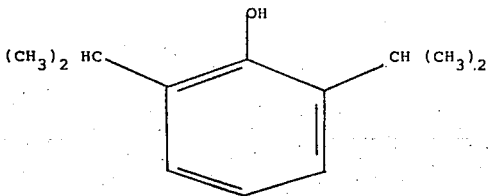
P R O P O F O L :

Propiedades físico - químicas;

Anestésico endovenoso no barbitúrico, esteroide, --imidazol o eugenol. Es un compuesto fenólico que pertenece a una serie de alquilfenoles en los cuales se encontró que tenía propiedades anestésicas en los animales.

Su fórmula corresponde al: (17,18,38)

2 - 6 diisopropilfenol.



Debido a su alta incidencia de dolor a la inyección del fármaco y sus reacciones anafilactoides causadas por el Cremophor El, se decide cambiar su formulación; siendo actualmente la que se utiliza en clínica, la cual con tiene:

Propofol -----	1%
Aceite de frijol de soya -----	2.25%
Glicerol -----	10%
Fosfátide de huevo -----	1.2%

Es un líquido incoloro o amarillo claro.

Peso Molecular -----	178
Pka -----	11
pH -----	Neutro

Es practicamente insoluble en agua; por lo contrario es liposoluble con un coeficiente de partición aceite/agua de 40.4. Su vehículo de emulsión lipídica a base de aceite de soya cuya composición es la siguiente:

Propofol -----	2	g.
Aceite de soya purificado -----	10	g.
Fosfato de huevo purificado -----	1.20	g.
Glicerina -----	2.25	g.
Hidróxido de sodio purificado -----	6	
Agua bidestilada -----	10	ml.

Farmacocinética y Farmacodinamia:

Es un fármaco altamente lipofílico, que después de haber sido administrado por vía endovenosa, alcanza la barrera hematoencefálica aproximadamente en 30 segundos y se distribuye rápidamente en tres compartimentos.

- 1.- Fase de disminución, que corresponde a la distribución del fármaco a partir del compartimen

to sanguíneo T 1/2 de 1.8 - 4.1 minutos.

- 2.- Fase de aclaramiento metabólico T 1/2 de 34 -- 50 minutos.
- 3.- Condicionada por la lentitud del retorno del producto desde los lugares periféricos de almacenamiento hacia la circulación sanguínea T -- 1/2 de 184 - 382 minutos.

Distribución:

Después de la administración de una dosis de propofol de inducción de 2.5 mg/kg de peso se distribuye de la sangre al cerebro y a los tejidos quedando inconcientes los pacientes en aproximadamente 30 segundos, esto muestra que las curvas de concentración - tiempo indican que se distribuye rápidamente del plasma a los tejidos.

Tiene una vida media de distribución de 1.8 a 4.7 - minutos con una media de equilibrio en sangre de 2.9 --- minutos.

Los volúmenes medios de distribución del compartimiento cerebral es de 13 - 171 lts; y el volumen en estado de equilibrio son de 171 - 349 lts (17,18,38).

Metabolismo:

El propofol casi en su totalidad es metabolizado -- por el hígado, sus metabolitos principales son:

Propofol -----	3%
1,4 Glucurónido de Propofol -----	40%
4, Sulfato 2,6 diiso propil 1,4 quinol de Propofol -----	59%

Se sugiere que también existen otros lugares de metabolización como el pulmón, tubo digestivo o los riñones.

Eliminación:

Por su carácter liposoluble el Propofol no puede ser eliminado por vía renal, sin embargo, el 88% de la dosis radioactiva administrada, es eliminada por la orina durante 5 días en forma de metabolitos; la concentración de estos es constante en orina durante 24 horas.

Por las heces se elimina el 2%, siendo despreciable su eliminación biliar ya que además el flujo sanguíneo hepático está disminuido en el paciente anestesiado.

Diez minutos después de la inyección intravenosa de Propofol, más del 50% ya ha sido eliminado.

Fijación a Proteínas:

En individuos sanos se fija a las proteínas plasmáticas en un 98% con una relación plasma/hematíes próxima a uno. El aclaramiento total del Propofol en pacientes que no han recibido otro tipo de medicamentos es de 1.91 a 2.32 lts/min.

Actividad Clínica.

Efectos hemodinámicos:

- 1.- Produce disminución de la presión arterial sistólica (10-24%) y diastólica (9-20%), lo cual se debe a la vasodilatación periférica.
- 2.- Aumento de la frecuencia cardiaca (1-8%).
- 3.- Disminución del flujo sanguíneo miocárdico --- (26%).
- 4.- Disminución del consumo de oxígeno por el mio--cardio (31%).
- 5.- Bajo volumen latido (9%).

El mecanismo de estos fenómenos está aclarado por:

- 1.- Vasodilatación directa periférica.
- 2.- Inotropismo negativo.
- 3.- Efecto directo sobre la actividad del nodo sinu--sal y sobre la conducción atrioventricular.
- 4.- No provoca arritmias ni isquemia miocárdica.
- 5.- Disminuye la pre y postcarga.

Efectos Respiratorios:

A dosis de 2-2.5 mg/Kg de peso puede producir apnea en el 35-84% de los pacientes con una duración de 30 segundos a 3 minutos y carece de efecto broncoconstrictor.

Efectos sobre la función adrenocortical:

- a) Inhibe la síntesis del cortisol, bloqueando la conversión de colesterol a pregnenolona.
- b) Disminución de los niveles de cortisol, con dosis de 2.5 mg/Kg de peso, recuperándose a los 140 minutos después de la emersión de la anestesia.

Efectos Cerebrales:

- a) Disminución del flujo sanguíneo cerebral en un 51%.
- b) Aumento de las resistencias vasculares cerebrales en un 55%.
- c) Disminución del consumo de oxígeno cerebral en el 36%.
- d) Disminución moderada de la presión intracraneana y de la presión de perfusión cerebral por lo que no se concidera al propofol como un auténtico protector cerebral.
- e) Disminución de la actividad neuronal, lo cual produce los cambios en el E.E.G. por desincronización del patrón fisiológico con aumento del ritmo alfa y delta.

Efectos sobre la función hepática y renal:

No se encuentran cambios en las pruebas de función hepática, unicamente en ocasiones hay elevación de la tasa de bilirribinas y de la fosfatasa alcalina.

Efectos sobre la presión intraocular:

Produce disminución de la presión intraocular de un 27 -53% en relación con los valores basales; con una segunda dosis puede producir protección con la estimulación simpática provocada por la intubación orotraqueal, en la cual no hay un alza significativa de la presión.

Efectos Inmunológicos:

- a) No altera los niveles séricos de histamina.
- b) No produce reacciones anafilácticas.
- c) No altera los niveles séricos de inmunoglobulinas y de C_3 del complemento.

Interacción con bloqueadores neuromusculares:

No se ha observado efecto en la acción de los relajantes musculares pero en caso necesario se utilizarán de preferencia los de tipo no despolarizante.

Efectos Indeseables:

- a) Dolor en el sitio de aplicación en un 50% de los casos.
- b) Efectos excitatorios tales como contracturas musculares aisladas o movimientos de las extremidades en un 20% o convulsiones en la inducción o en la recuperación.
- c) Nauseas, vómitos y cefaléas en un 5 - 10%.
- d) Eritemas cutáneos transitorios 10 - 30%.
- e) Tos e hipo.

BESILATO DE ATRACURIO :

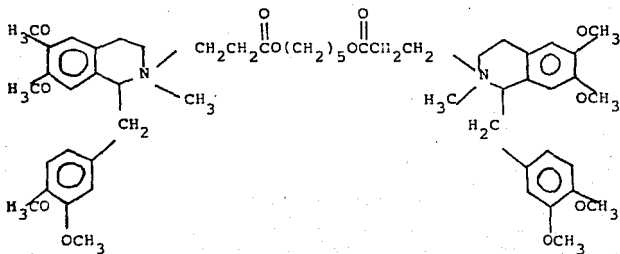
Historia:

El besilato de atracurio es un relajante nuevo no - despolarizante, sintetizado y desarrollado por S. Tenlake, en 1979 en la Gran Bretaña. Fué primariamente utilizado por Housse y Snaple en animales y posteriormente en pacientes anestesiados por Payne y Hughes (38,39,40,41,-43,44,45).

Propiedades físico-químicas:

Tiene un peso molecular de 1243.4; es altamente --- ionizable a un pH normal y de baja solubilidad lípida. - Se une a las proteínas plasmáticas en un 81.9% /

Su fórmula corresponde al :



Mecanismo de acción:

Es un relajante muscular no despolarizante que actúa en la unión neuromuscular sin causar despolarización mediante la unión del atracurio con el receptor de la acetil-colina en la placa terminal. Actúa bloqueando los canales del sodio y potasio, obstruyendo o impidiendo la entrada de los mismos, inhibiendo la transmisión colinérgica en sitios autónomos.

Efectos Cardiovasculares:

El atracurio a dosis con las cuales se produce una relajación musculoesquelética adecuada no produce alteraciones significativas en las variables hemodinámicas, como frecuencia cardíaca, índice cardíaco y tensión arterial sistémica; la resistencia vascular periférica disminuye en un 7%, siendo una disminución no significativa como para producir cambios importantes en las variables hemodinámicas.

Produce un bloqueo vagal del 50%; la hipotensión y la bradicardia solo se observan después de utilizar una dosis de 4mg/Kg de peso; por lo tanto los efectos cardiovasculares son mínimos después de una dosis de 0.25 a 0.5mg/Kg de peso por vía intravascular.

Hígado y Riñones:

No causa hepatotoxicidad, ni daño renal y no requiere

re de la funcionalidad de estos para su metabolismo y --
eliminación.

Liberación de Histamina:

A dosis clínicas no existe evidencia de liberación_ de histamina, sin embargo a dosis mayores (4mg/kg) produce hipotensión arterial y bradicardia, las cuales al - parecer están relacionadas con la liberación de histamina ya que estos efectos pueden ser atenuados con antagonistas de los receptores H1 y H2. Estos efectos han sido estudiados en gatos y otros animales de experimentación.

Barrera placentaria:

El atracurio atraviesa la barrera placentaria, pero en forma limitada y retardada; experimentalmente en animales, han fallado en demostrar efectos teratogénicos y_ fetotóxicos, ya que el paso del relajante transplacentariamente fué clínicamente insignificante. Su baja solubilidad lípida, su unión a las proteínas y su alto porcentaje de ionización a un pH normal, parecen favorecer su_ paso limitado a través de la membrana placentaria.

Cambios en el equilibrio ácido-base:

Durante la Acidosis metabólica se prolonga el efecto bloqueador, prolongando su emersión.

Durante la Alcalosis respiratoria acorta el tiempo_ de recuperación.

Metabolismo:

El metabolismo es llevado a cabo mediante la Reacción de Hoffman; ya que la molécula fué deliberadamente estructurada para que su descomposición se llevara a cabo espontáneamente a un pH fisiológico y a una temperatura corporal. En estas reacciones de protón en los átomos alfa carbón localizados adyacentemente a los átomos carbón-carbonil son ácidos; a un pH fisiológico, un protón se puede disociar en alfa carbón dejando una carga electronegativa, esto permite una unión entre el beta carbón (que se encuentra al final de la cadena intermedia del Atracurio) y un átomo de nitrógeno cargado positivamente; esta adhesión nos lleva a la formación de una amina terciaria inactiva.

Presenta además otra vía metabólica alterna, mediante la hidrólisis enzimática de ésteres, uniéndose a dos ácidos carboxílicos monocuaternarios y a un dialcohol; esta hidrólisis enzimática no es dependiente de la colinesterasa plasmática en virtud de que el Atracurio no es un éster de la colina.

En disminuciones del pH de 7.50 a 7.35 no se incrementa la duración de la acción del Atracurio, sugiriéndose que la hidrólisis enzimática del ester está funcionando de más efectivamente a un pH bajo.

Por lo tanto, su metabolismo y degradación son independientes de la función hepática y su eliminación no depende de la función renal.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El estudio se llevó a cabo en un periodo de seis -- meses, comprendido de Febrero a Agosto de 1993, en el -- Hospital General Dr. Fernando Quiróz Gutierrez, del -- I.S.S.S.T.E.

El universo de trabajo está constituido por pacien-- tes pediátricos de ambos sexos, los cuales fueron toma-- dos de la programación diaria de cirugía; siendo el tama-- ño de la muestra de 30 pacientes; tomando como criterios de inclusión los siguientes puntos:

- 1.- Pacientes pediátricos derechohabientes del -- I.S.S.S.T.E.
- 2.- Grupo de edad comprendido de 1 a 12 años.
- 3.- Estado físico clasificado en A.S.A. I.
- 4.- Programados para procedimientos quirúrgicos -- cortos, menores de 2 horas.
- 5.- Ambos sexos.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1.- Trastornos neurológicos, endocrinológicos, he-- páticos, renales, cardiacos, respiratorios, he-- matológicos.
- 2.- Historia de asma y alergias previas.
- 3.- Retraso mental.
- 4.- Pacientes menores de 1 año.
- 5.- Niños que recibieron anestesia regional.
- 6.- Historia de padecimientos convulsivos.

Los pacientes recibieron medicación preanestésica - con Midazolam a razón de 100 mcg por Kg de peso por vía sublingual 30 minutos antes de la inducción, así como, - Atropina a 10 mcg/Kg de peso por vía intravenosa, previo a la inducción de la anestesia.

Se monitorizó frecuencia cardíaca y tensión arterial registrandolas cada 5 minutos con cardioscopio, estetoscopio precordial o esofágico dependiendo del procedimiento quirúrgico y baumanómetro mercurial de barra.

La técnica anestésica elegida y en base a la finalidad de este estudio fué ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA; llevándose a cabo la inducción con Propofol a razón de 2 mg por Kg de peso; relajación muscular con Atracurio a dosis de 300 mcg/Kg de peso y una dosis basal de narcótico con Clorhidrato de Alfentanil a dosis de 50 mcg/Kg de peso; la ventilación fué con mascarilla y oxígeno al 100% a razón de 3.5 Lts/min mediante sistema BAIN pediátrico.

Una vez intubado el paciente el mantenimiento de la anestesia fué con Propofol en infusión continua con una concentración de 2 mg/ml en solución Glucosada al 5% a dosis de 12 mg/Kg/hora con disminución a 8 mg/Kg/hora; - en base a los signos vitales registrados aproximadamente a la mitad del procedimiento. La analgesia se mantuvo -- mediante la administración en bolos de 15 mcg/Kg de peso de Clorhidrato de Alfentanil cada 15 minutos y la relajación muscular se mantuvo con Atracurio a dosis de 150 --

mcg/Kg de peso cada 30 minutos.

El cierre de la infusión se realizó 10 minutos antes de finalizar el procedimiento quirúrgico y previa -- aspiración de secreciones orales y gástricas, se realizó antagonismo del opiáceo con Naloxona a 5 mcg/Kg de peso_ y Neostigmina a 10 mcg/Kg de peso con atropina para el -- relajante muscular.

La recuperación anestésica fué calificada de acuerdo a la Escala de Aldrete, llevando a cabo registro del_ tiempo de despertar (desde el cierre de la infusión hasta la apertura espontánea de los ojos), orientación en -- tiempo y espacio y la identificación de sí mismo; así -- como, el registro de los efectos colaterales, tales como náuseas, vómito y cefaléa a los 10, 20 y 30 minutos, -- tanto en quirófano como en sala de recuperación.

I. S. S. S. T. E.
HOSP. GRAL. DR. FERNANDO QUIROZ G.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

A) FICHA DE IDENTIFICACION:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Cédula:

B) SIGNOS VITALES:

1.- Previos a la inducción de la anestesia:

T.A. _____ F.C. _____

2.- Final del procedimiento anestésico:

T.A. _____ F.C. _____

C) RECUPERACION ANESTESICA:

1.- Calificación ALDRETE: _____

2.- Tiempo de despertar (desde el cierre de la in
fusión hasta la apertura espontánea de los --
ojos): _____

3.- Tiempo de orientación en tiempo y espacio: _____

4.- Tiempo de identificación de si mismo: _____

D) REGISTRO DE EFECTOS COLATERALES:

- 1.- Nausea: _____
- 2.- Vómito: _____
- 3.- Cefalea: _____

R E S U L T A D O S

El universo de trabajo estuvo constituido por 30 pacientes, de los cuales 19 fueron hombres (63.33%) y 11 - mujeres (36.66%); clasificados en estado físico como -- A.S.A. I (Tabla 1).

Los rangos de edad fueron clasificados de 1 - 4 años siendo 6 niños (20%); de 5 - 8 años 14 niños (46.66%) y de 9 - 12 años 10 niños (33.33%) (Tabla 2).

El peso corporal osciló entre 11 - 43 Kg con un promedio de 23.36 Kg (Tabla 3, Gráfica VI).

El tiempo anestésico mantuvo un rango de 25 100 minutos con un promedio de 53.66 minutos; manteniendo un - tiempo quirúrgico de 15 - 90 minutos como rango y un promedio de 43.3 minutos (Tabla 4, Gráfica I).

Las técnicas quirúrgicas llevadas a cabo fueron:
9 circuncisiones (30%); 16 amigdalectomías (53.33%)
1 osteosíntesis de radio (3.33%); 1 rotación de colgajo (3.33%); 1 resección de quiste (3.33%); 1 cistolitotomía (3.33%) y una colocación de expansores (3.33%) (Tabla 5).

El consumo de infusión de Propofol osciló en un rango de 2.2 - 8.0 mg/min. con un promedio de 4.63 mg/min. (Tabla 6, Gráfica III).

El consumo total de Propofol incluyendo las dosis de inducción y mantenimiento se encontró en un rango de 111 - 590 mg. con un promedio de 289.9 mg. (Tabla 7, Gráfica II).

El Clorhidrato de Alfentanil mostró un consumo total con un rango de 0.8 - 4.1 mg. con un promedio de 2.1 mg. incluyendo dosis de inducción y mantenimiento (Tabla 7, Gráfica V).

El consumo de Besilato de Atracurio fué en un rango de 5.2 - 17.5 mg con un promedio de 10.5 mg. incluyendo dosis de inducción y mantenimiento (Tabla 7, Gráfica IV).

Los cambios hemodinámicos observados durante los diferentes periodos del estudio fueron: La frecuencia cardiaca; a nivel basal se observó en promedio de 101.3 latidos por minuto, presentando un descenso en el periodo transanestésico a 100.3 latidos por minuto en promedio, correspondiendo al 0.01% en relación a los valores basales. Durante el periodo postanestésico la frecuencia cardiaca aumentó a 103.5 latidos por minuto, correspondiendo al 0.02% con respecto a la basal (Tabla 8, Gráfica VII).

En promedio la presión arterial sistólica disminuyó en el periodo transanestésico a 110.6 mm Hg en relación a la basal de 112 mm Hg, correspondiendo a un 0.02% de diferencia, mostrando aumento a 115 mm Hg en el postanestésico (Tabla 9, Gráfica VIII).

La presión arterial diastólica mostró un aumento de 72.8 a 74.6 mm Hg con respecto a la basal, indicando una diferencia del 0.02% en el total de los pacientes; aumentando a 78.3 mm Hg en el periodo postanestésico (Tabla 9 Gráfica VIII).

En la presión arterial media se observó una diferencia de 85.8 a 86.6 mm Hg entre la basal y el periodo -- transanestésico respectivamente, dando un porcentaje de diferencia de 0.009% y observandose un aumento a 90.5 -- mm Hg en el periodo postanestésico (Tabla 9, Gráfica -- VIII).

La emersión anestésica posterior a la suspensión -- de la infusión del Propofol, fué calificada con el tiempo de recuperación de la conciencia, siendo en un rango_ de 10 a 30 minutos con un promedio de 20 minutos; incluyendo apertura espontánea de los ojos, orientación en -- tiempo y espacio y la identificación de si mismo; obteniendo una calificación de Aldrete de 8 - 9 en el total_ de los pacientes.

En el 100% de los casos no se presentaron efectos - adversos o colaterales tales como náuseas, vómito y cefalea.

En 2 pacientes se observaron reacciones tales como_ probables alucinaciones manifestadas con sonrisa y expresión de terror, correspondiendo al 6.6% de los pacientes.

T A B L A 1

DISTRIBUCION POR SEXO		
	No. PACIENTES	PORCENTAJE
MASCULINO	19	63.33 %
FEMENINO	11	36.66 %

T A B L A 2

RANGO Y DISTRIBUCION POR EDADES		
EDAD	No. PACIENTES	PORCENTAJE
1 - 4	6	20 %
5 - 8	14	46.66 %
9 - 12	10	33.33 %

T A B L A 3

PESO CORPORAL DE PACIENTES	
RANGO	PROMEDIO
11 - 43 Kg.	23.36 Kg.

T A B L A 4

TIEMPOS QUIRURGICO Y ANESTESICO		
TIEMPO	RANGO	PROMEDIO
ANESTESICO	25 - 100 min.	53.66 min.
QUIRURGICO	15 - 90 min.	43.33 min.

T A B L A 5

CLASIFICACION DE LA TECNICA QUIRURGICA		
TECNICA QUIRURGICA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
AMIGDALECTOMIA	16	53.33 %
CIRCUNCION	9	30 %
OSTEOSINTESIS	1	3.33 %
ROTACION DE COLGAJO	1	3.33 %
RESECCION DE QUISTE	1	3.33 %
CISTOLITOTOMIA	1	3.33 %
COLOCACION DE EXPANSORES	1	3.33 %

T A B L A 6

DOSIS DE INFUSION DE PROPOFOL		
mg/min.	No. PACIENTES	PORCENTAJE
2.2	1	3.33 %
2.8	1	3.33 %
3.0	1	3.33 %
3.2	2	6.66 %
3.4	2	6.66 %
4.0	8	26.66 %
4.2	1	3.33 %
4.8	2	6.66 %
5.0	4	13.33 %
5.3	1	3.33 %
5.4	1	3.33 %
6.0	1	3.33 %
6.4	2	6.66 %
6.6	1	3.33 %
8.0	2	6.66 %

La concentración de Propofol a 2 mg/ml. en Solución Glucosada al 5%.

T A B L A 7

CONSUMO TOTAL DE FARMACOS		
FARMACO	RANGO	PROMEDIO
PROPOFOL	111 - 590 mg.	289.9 mg.
CLORHIDRATO DE ALFENTANIL	.8 - 4.1 mg.	2.1 mg.
BESILATO DE ATRACURIO	5.2 - 17.5 mg.	10.35mg.

Incluye dosis de inducción y mantenimiento de la anestesia.

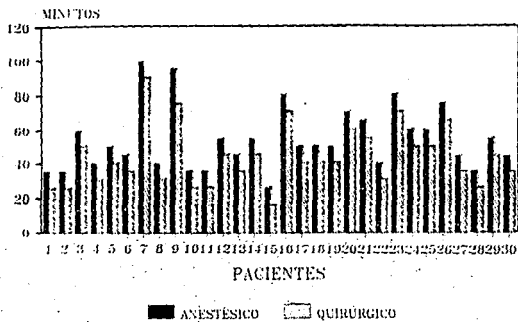
T A B L A 8

REGISTRO PROMEDIO DE FRECUENCIA CARDIACA	
PERIODO	PROMEDIO
BASAL	101.3 lat. x min.
TRANSANESTESICO	100.3 lat. x min.
POSTANESTESICO	103.5 lat. x min.

T A B L A 9

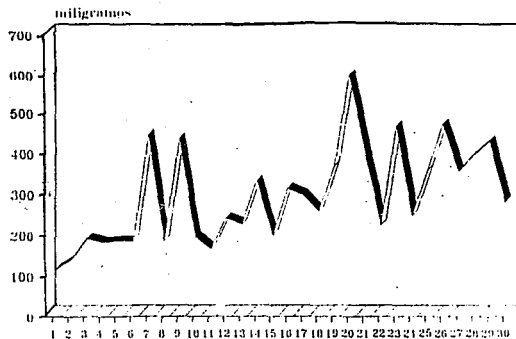
REGISTRO PROMEDIO DE TENSION ARTERIAL			
TENSION ARTERIAL	PERIODO	PROMEDIO	
SISTOLICA	BASAL	112	mm. Hg
	TRANSANESTESICA	110.6	mm. Hg
	POSTANESTESICA	115	mm. Hg
MEDIA	BASAL	85.8	mm. Hg
	TRANSANESTESICA	86.6	mm. Hg
	POSTANESTESICA	90.5	mm. Hg
DIASTOLICA	BASAL	72.8	mm. Hg
	TRANSANESTESICA	74.6	mm. Hg
	POSTANESTESICA	78.3	mm. Hg

ANÁLISIS DE TIEMPOS ANESTÉSICO Y QUIRÚRGICO



GRAFICA 1

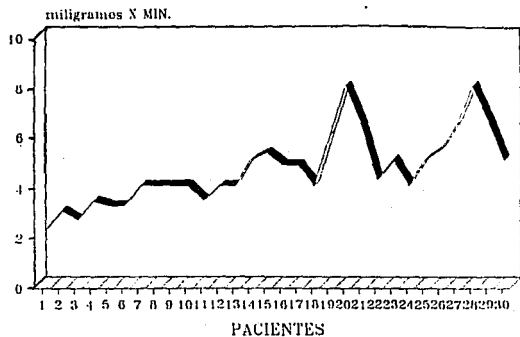
DOSIS TOTAL DE PROPOFOL



PACIENTES

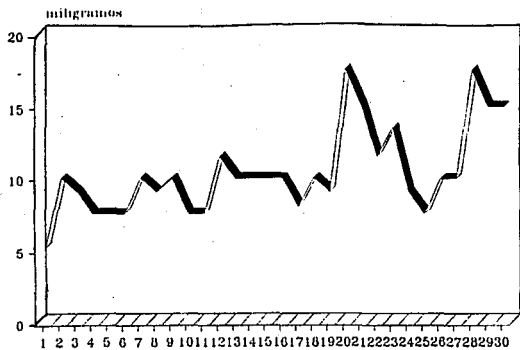
GRAFICA II

DOSIS DE INFUSION DE PROPOFOL



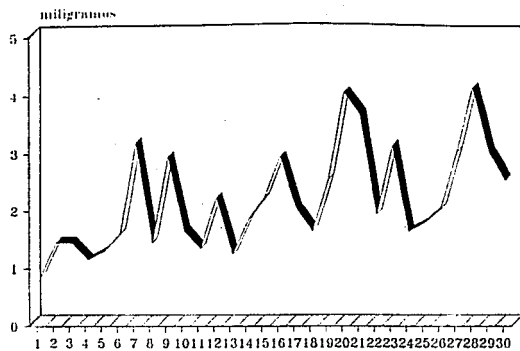
GRAFICA III

DOSIS TOTAL DE ATRACURIO



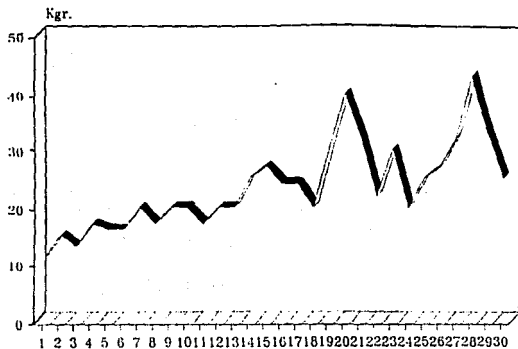
GRAFICA IV

DOSIS TOTAL DE ALFENTANIL



GRAFICA V

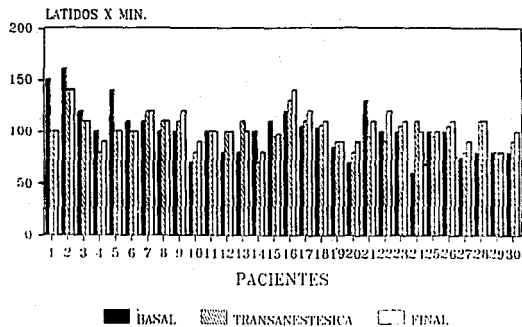
ANALISIS DE PESO



PACIENTES

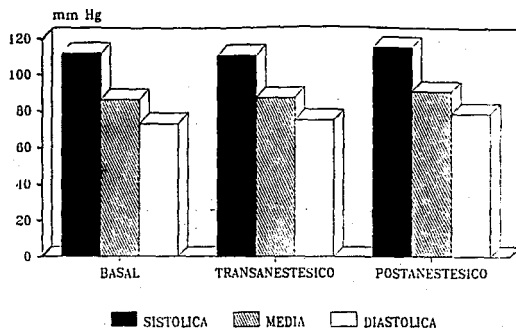
GRAFICA VI

ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



GRAFICA VII

ANALISIS ESTADISTICO DE LA TENSION ARTERIAL



GRAFICA VIII

D I S C U S I O N

La experiencia en Anestesia Total Endovenosa, ha sido estudiada en pacientes adultos, siendo Browne, Wolf y Prys-Roberts (1990) quienes utilizaron esta técnica para el uso pediátrico de Propofol y Alfentanil (5).

A pesar de que hay un gran acúmulo de información clínica y farmacológica del Propofol; son pocos los reportes sobre su farmacocinética en niños (6,9).

En general el temor del paciente pediátrico ante la aplicación de la mascarilla, ha desplazado a la anestesia general inhalatoria, por lo que en la actualidad son más aceptadas las técnicas endovenosas que condicionan un riesgo anestésico menor además de que la emersión es mas tranquila (1,2,11).

La inducción de la anestesia depende tanto de la dosis como de la velocidad de inyección. La dosis media que permite obtener la pérdida de la conciencia en el 100% de los pacientes en menos de un minuto se calcula en 2.54 mg/Kg de peso (17). En este estudio la dosis estandar utilizada en los pacientes fué de 2 mg/Kg de peso, tomando en cuenta que recibieron previamente una medicación preanestésica, lo cual permite una reducción de la dosis de inducción.

En el mantenimiento de la anestesia se utilizan do-

sis de infusión continua a razón de 12 mg/Kg/hora, basado en el sistema microconstante farmacocinético para el Propofol reportado por Mauricio y cols. (7), teniendo en cuenta que los requerimientos en el paciente pediátrico son mayores.

Los cambios cardiovasculares reportados tanto en -- frecuencia cardiaca como en presión arterial sistólica, - diastólica y media correspondieron al 0.01 - 0.02%, siendo mínimos con respecto a las cifras basales; teniendo en cuenta que no solo intervienen los efectos del Propofol (17,18,38); sino del narcótico como es el Alfentanil (26,27,36,37,38,42).

La incidencia de efectos indeseables tales como náuseas, vómito y cefaléa es de un 5 - 10%; sin embargo, en el presente estudio los resultados fueron del 0% aun con el uso del narcótico (Alfentanil) (17,18,23).

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

Podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1.- El Propofol es un agente anestésico si no ideal sí útil y seguro para el uso en inducción y -- mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos.
- 2.- Los cambios hemodinámicos encontrados fueron -- mínimos en el lote estudiado.
- 3.- La asociación de Propofol - Alfentanil - Atracurio, para el mantenimiento de la Anestesia -- Total Endovenosa, proporciona condiciones anestésicas adecuadas para diferentes procedimientos quirúrgicos pediátricos.
- 4.- La asociación de drogas con una vida media de eliminación corta y con las características -- propias de cada una, proporciona una recuperación rápida, tranquila, sin fenómenos excitatorios, ni recuerdos desagradables.
- 5.- Fue comprobado que el consumo de Propofol en -- los niños, es mayor a la del paciente adulto, -- debido a la actividad metabólica en el niño.

- 6.- El consumo total de medicamentos está en relación directa al peso corporal; por lo tanto, a mayor peso mayor dosis requeridas.

S U M A R I O

Se llevó a efecto un estudio del Propofol como agente anestésico de inducción y mantenimiento en pediatría, asociado a Clorhidrato de Alfentanil.

La muestra consistió en 30 pacientes pediátricos de 1 a 12 años, masculinos y femeninos, clasificados en -- A.S.A. I.

Recibieron medicación preanestésica con Midazolam - 100 mcg/Kg de peso por vía sublingual y atropina 10 mcg_ por Kg de peso vía intravenosa, previo a la inducción.

El tiempo anestésico promedio fué de 53.66 minutos_ y quirúrgico de 43.3 minutos.

La dosis de infusión promedio de Propofol fué de -- 4.63 mg/min., con un consumo total, incluyendo dosis de_ inducción y mantenimiento de 289.9 mg.

Los cambios hemodinámicos observados fueron mínimos en el lote estudiado, siendo estos no significativos.

La recuperación anestésica fué en promedio en un -- tiempo de 20 minutos, recibiendo una calificación de Al-drete de 8 - 9 al salir de la sala de quirófanos.

Los efectos colaterales fueron negativos en el 100% de los pacientes.

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

- 1.- Arellano Torres J. Alternativas con Propofol. Revista Anestesia en México. Vol II No. 4 Oct. Dic. 1990 149-154.
- 2.- J.W. Dundee. La anestesia intravenosa y la necesidad existente de otros agentes. Postgradual Medical Journal. 1985, Vol. 61, Sept.-3, 1-27.
- 3.- Roafat S., Hannallah M.D., Susan B. Baker M.D., Propofol: Effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. Anesthesiology 74:217-219, 1991.
- 4.- L.P. Briggs, R.S.J. Clarke, J.W. Dundee, Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures. British Journal of Anaesthesia (1981), 53, 1197.
- 5.- Browne B.L., Wolf A.R., Prys-Roberts. Dose requirements for propofol in children during total I.V. anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1990; 64: 396 P.
- 6.- Saint-Maurice C.; Cockshotl I.D., Douglas E.J., Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. British Journal of Anaesthesia, 1989; 63:667-670.

- 7.- B. Marsh, M. White, N. Morton. Pharmacokinetics model driven infusion of Propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* 1991;67:41-48.
- 8.- Cockshott I.D. Propofol pharmacokinetics and -metabolismo an overview. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61,Supple 3: 45-50.
- 9.- Valtonen M. Propofol as an induction agent in -children; pain on injection and pharmacokinetics *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989; 152--155.
- 10.- R.D.M. Jones. Pharmacokinetics or propofol in -children. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65: 661-667.
- 11.- J.B. Glen y cols. Estudios de interacción y -- otras investigaciones de la farmacología del -propofol (Diprivan). *Postgrad Med. J. (supple_61)* 1985, P. 8-19.
- 12.- Arellano Torres J. Alternativas con Propofol.- *Revista Anestesia en México*, Vol II, No. 4, -- Oct.-Dic. 1990.
- 13.- M.S. Carrasco. Estudio comparativo entre Pro--pofol y tiopental en la inducción anestésica -en cirugía de corta duración. *Rev. Esp. Aneste-siol. Reanim.* Vol 38. No. 4, Julio-Agosto.1991 222-225.

- 14.- Gepts E. Pharmacokinetics of Propofol (Diprivan) administered by continuous intravenous infusion in man. A preliminary report. Postgrad Med. J. 1985; 61 (suppl.3): 51-52.
- 15.- J. Roige. Estudio comparativo de eficacia y tolerancia de Propofol con tiopental en la inducción y en perfusión continua con la neurolepto anestesia. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. Vol. 38. No.3, Mayo-Junio 1991, 156-161.
- 16.- Versichelen L. Diprivan as an induction and maintenance agent; in E.N.T. surgery. 7th European Congress of Anaesthesiology Vienna, 7-13 September 1986.
- 17.- Sebel y cols. Propofol: A new intravenous anesthetic. Anaesthesiology 71: 260-277, 1989.
- 18.- Carrasco M.S. y cols. Propofol un agente anestésico intravenoso nuevo. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. Vol. 38, No.3, Mayo-Junio 1991. P. 173-181.
- 19.- Ayala Sandoval S. Propofol como agente de inducción y mantenimiento anestésico en infusión en el paciente pediátrico. Rev. Mex. Anestesiología 1991, 14: 55-62.
- 20.- Purcell J.G. The characteristics of Propofol -

- (Diprivan) for induction of general, anaesthesia for paediatric surgery (abstrac) Postgrad - Med. J. 1985; 61 (suppl.3) 115.
- 21.- Miller Ronald D. Anestesia, Tomo III. Anestesia pediátrica. Capítulo 49, 1627-1667.
- 22.- Lees N.W. y cols. Propofol (Diprivan) for induction and maintenance of anaesthesia. Postgrad. Med. J. 61: 88-89, 1985.
- 23.- Miralles Pardo F. Experiencias en España con Propofol como fármaco de inducción y mantenimiento anestésico. Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. Vol. 38, No.3, Mayo-Junio 1991; 143-145.
- 24.- Gunawardene R.D. Propofol and emesis. Anaesthesia 1988; 43: 65-67.
- 25.- White M. Intravenous Propofol anaesthesia using a computerised infusion system. Anaesthesia -- 1990, 45; 204-209.
- 26.- Bonill J.G. The pharmacokinetics of Alfentanil (R39209). A new opioid analgesic. Anesthesiology 57: 439-443, 1982.
- 27.- Gerald V. The pharmacokinetics of Alfentanil in children. Anesthesiology 67: 654-659, 1987.
- 28.- Heyrmonn P. Excretion and metabolism of C Midazolam

- (Ro 21-3981) in humans following oral dosis. -
Arzmein-Forsch 1981; 31: 2.220-2.223.
- 29.- Gerecke M. Chemical Structure on properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br. J. Pharmac. 1983; 16: 115-165.
- 30.- Aldrete J.A. y cols. Texto de Anestesiología - teórico practico. Ed. Salvat tomo I Reimp.1990
- 31.- Nalda M.A. Hipnóticos y sedantes. Simposium sobre nuevos avances en benzodiazepinas inyectables. Tenerife 26-29 Octubre, 1989, 5-7.
- 32.- Tamayo E. Midazolam, aspectos farmacológicos y clínicos. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 1990,- 37: 81-94.
- 33.- C.Saint-Maurice. Uso del Midazolam en procedimientos diagnósticos y de cirugía de corta duración en niños. Acta Anaesthesiológica Scandina, 1990; 34 suppl.92: 39-41.
- 34.- Castillo J. Dosis hipnótica de Midazolam administrado en perfusión continua. Análisis de los factores predictivos. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim., 1991; 38: 8-11.
- 35.- Collier. Influence of age on pharmacokinetics of Midazolam. Br. J. Clin. Pharmacol. 1982; 13 P. 602.

- 36.- Aldrete J.A. y cols. Texto de Anestesiología - teórico práctico. Tomo I, Cap. 23 Anestésicos_ narcóticos. Pags. 419-441. Ed. Salvat, Reimp.- 1990.
- 37.- Miller, Ronald D. Anestesia Tomo I, Cap. 23, -- Farmacología de los anestésicos opioides intra venosos. Pags. 695-729. Edición Doyma 1988.
- 38.- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de_ la terapéutica. Ed. Panamericana, 1989. 7a. -- edición.
- 39.- Goth Andres. Farmacología médica, principios y conceptos. Octava edición. Ed. Panamericana - 1977.
- 40.- Miller, Ronald D. Anestesia, Tomo I, Cap. 27 - Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas. Pags. 827-876. Edición Doyma 1988.
- 41.- D. Ryan Cook M.D. El uso de relajantes musculares en niños. Children Hospital of Pittsburgh. Abbott Laboratories de México S.A. F.P. 2053 - 92.
- 42.- Larijani G. Clorhidrato de Alfentanil: Un nuevo analgésico narcótico de corta duración de - acción para procedimientos quirúrgicos. Clinical Pharmacy Vol.6, Abril 1987, 275-282.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 43.- Sward, F.F.A.R.C.S. The value for organ-related Clearance of Atracurium: An over-calculation.- Anaesthesiology 66:102-103,1987.
- 44.- Vladimir Nigrovic. Eliminación of Atracurium in humans. Anaesthesiology 66:95-96,1987.
- 45.- F. Donati. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Atracurium with and without previous_suxamethonium administration. British Journal of Anaesthesia 1991; 66:557-561.
- 46.- M. Jeustrup. J. Nielsen. Total I.V. Anaesthesia with Propofol-Alfentanil or Propofol-Pentanyl. British Journal of Anaesthesia 1990;64: 717-722.
- 47.- Ayala Sandoval S. Utilización del Besylato de Atracurium en pacientes de alto riesgo. Rev.- Mex. Anest. 1989; 12:15-20.