

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

82
207

**ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA:
PROPOFOL-FENTANYL VS MIDAZOLAM-
FENTANYL EN EL PACIENTE PEDIATRICO**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGIA
PRESENTA:
DRA. BEATRIZ MIGUEZ SALVITANO



IMSS

MEXICO D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA : PROPOFOL - FENTANYL VS MIDAZOLAM
- FENTANYL EN EL PACIENTE PEDIATRICO

Dra. Beatriz Miguez Salvitano
Médico Residente de 3^{er}. año de la Especialidad de Anestesiología

Dr. Mario Vidal Pineda Díaz
Médico Jefe de Servicio de Anestesia del Hospital de Pediatría de CNM S. XXI .
Director de Tesis.

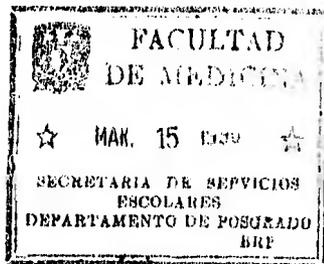
Dr. Tomás Déctor Jiménez.
Médico Jefe de Departamento de Anestesia y Profesor Titular del curso de Anestesia
del Hospital de Especialidades de CMN S:XXI

Dra. María del Carmen López Flores
Médico adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital de Pediatría del CMN S: XXI.
Asesor de Tesis

Dra. Liliانا Ramírez Aldana
Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología del Hospital de Pediatría del CMN: S:XXI
Asesor de Tesis.

wah

DR. NEILS WATCHER RODARTE.
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades CMN S.XXI

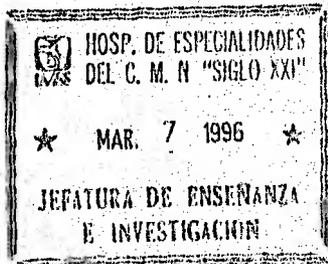


Cisneros

DR. TOMAS DECTOR JIMENEZ.
Jefe del Departamento de Anestesia
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Hospital de Especialidades CMN. S.XXI.

Mario Vidal Pineda Diaz

DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ
Jefe del Departamento de Anestesia
Hospital de Pediatría CMN S:XXI
Profesor Director de Tesis.



La Muerte es el remedio de todos los males; pero no debemos echar mano de éste hasta la última hora.

Jean Baptiste Poquelin Molière

Nadie ha podido vivir su vida hacia atrás, mira hacia adelante: allí es donde está el futuro.

Ann Landers

Ver cumplido un sueño, sudar la gota gorda realizando un trabajo solitario, tener oportunidades de crear... es la sustancia de la vida. El dinero son los adornos.

Bette Davis

**A mis Padres , quienes me dieron la vida
y su apoyo para concluir una etapa más de
mi vida.**

**A mi Novio Omar, por su paciencia y
cariño y apoyo incondicional.**

A mis hermanas con cariño.

Con un agradecimiento pleno para mi Director de Tesis.
Dr. Mario V. Pineda Díaz

Con reconocimiento para Profesor Titular
Dr. Tomás Déctor Jiménez

Con cariño y agradecimiento a todos mis
profesores que contribuyeron en menor
o mayor proporción a mi formación.

INDICE:

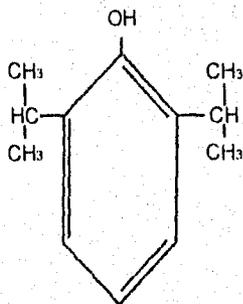
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	7
CUADROS Y FIGURAS	9
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21

INTRODUCCION:

La Anestesia Total Endovenosa se obtiene por la administración simultánea de diferentes fármacos parenterales que poseen una acción principal, de máxima especificidad cuya finalidad primaria es la de proporcionar a los pacientes quirúrgicos analgesia y protección neurovegetativa ; además relajación muscular e hipnosis; estos conceptos ya los describe Laborit y Huguenard en 1950 en Francia (1). Cada uno de estos elementos define la anestesia general que combinados adecuadamente proporcionan excelentes condiciones de operabilidad con intoxicaciones mínimas y recuperaciones muy rápidas; así las interacciones entre los fármacos disminuye su dosificación importantemente. Para 1960, De Castro y Mundeeler describen técnicas endovenosas precisas de acuerdo al " Potencializador" o anestésico general parenteral y así se nombraron la "Anestesia Analgésica Potencializada" y la "Anestesia analgésica secuencial" esta última técnica, al finalizar se agrega un antagonista de narcóticos.(2).

Con la aparición o síntesis de nuevos anestésicos endovenosos más nobles y con el desarrollo de técnicas endovenosas en infusión en la forma más simple o compleja mediante bombas de infusión, con el apoyo del conocimiento científico de la farmacocinética y farmacodinamia, surge en la actualidad el concepto de la Anestesia Total Intravenosa (TIVA) (3). El prototipo del anestésico representativo para estas técnicas es el propofol, derivado de los Eugenoles (4) (5); por otra parte dentro de la familia de las benzodiazepinas, se sintetiza el midazolam con propiedades hipnóticas potentes, acción de corta duración, hidrosoluble ; que también se ha utilizado en anestesia endovenosa (6) (7). El objetivo de esta tesis fue evaluar a ambos anestésicos durante las diferentes fases de esta técnica como inductor, mantenimiento; sus consumos de dosificación y comportamiento cardiovascular; esto, en pacientes pediátricos para cirugía electiva. En seguida se describen las características más importantes de ambos fármacos :

PROPOFOL. Anestésico endovenoso hipnótico específico, sintetizado en la década de los 70 e introducido en la práctica clínica en 1986, utilizado como agente de inducción y mantenimiento de la anestesia. Es una emulsión grasa en agua estéril, contiene 1% p/v (10 mg/ml) de propofol, es el nombre del 2,6 diisopropilfenol con peso molecular de 178, la fórmula estructural (8).



A temperatura ambiente en un líquido amarillo pálido, poco soluble en agua (a 20°C) con un coeficiente de partición de 3.7 y un Pka de 11, se une a proteínas en el 98%. Se presenta en ampollitas de 20 ml; isotónico con pH neutro (9).

Farmacocinética. El propofol experimenta una rápida distribución y eliminación, permite una recuperación rápida con claridad mental. El perfil de la concentración sanguínea tiene tres fases: La distribución $t_{1/2}$ 1, de 1.8 a 4.1 minutos, la eliminación metabólica $t_{1/2}$ 2, de 34 a 50 minutos; la $t_{1/2}$ 3 de 184 a 382 minutos. Es metabolizado rápidamente a glucoronido inactivo y quinol; y los metabolitos son excretados por la orina (10).

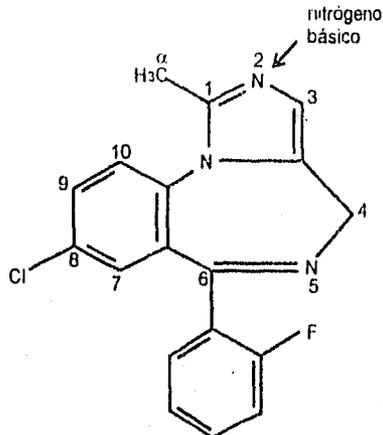
Por ser altamente lipofílico una dosis intravenosa, hace que el paciente quede inconsciente en 30 segundos, el volumen medio del compartimiento central (intervalo de 22 a 41 lt.) El volumen de distribución de (390 a 1000 lt.). El despertar se presenta a una concentración media de 1.1 µg/ml, 10 minutos después de su administración (11, 12).

Como a dosis de inducción promedio de propofol es de 2.0 a 2.5 mg/Kg. siendo mayor en pacientes pediátricos con pérdida del reflejo palpebral en 48 segundos (30-62), es decir el tiempo de circulación brazo cerebro. Como dosis de mantenimiento en infusión es de 8 - 12 mg/Kg./h. a dosis respuesta con efectos mínimos acumulativos (13-15).

Farmacodinamia: en el sistema nervioso produce hipnosis, no es analgésico ni produce amnesia. La presión arterial sistémica desciende del 10 al 15% así como la frecuencia cardíaca por retardo en el paso de estímulos del nodo al seno. Los efectos respiratorios son de depresión de los centros inspiratorios, cuando se administra rápidamente puede provocar apnea transitoria. Se ha reportado una rápida recuperación de la conciencia de 5 a 7 minutos con claridad mental (16-19).

Como efectos excitatorios pueden aparecer movimientos espontáneos, temblor, hipo; así también como tos, rubor o erupción cutánea y dolor a la administración. No hay evidencias que afecte la función hepática o renal y los parámetros hematológicos (20-22).

MIDAZOLAM: Benzodiazepina de acción corta, pertenece al grupo de las imidazobenzodiazepinas, su fórmula condensada C₁₈ H₁₃ ClFN₃, con peso molecular de 325.77 y Pka : 6.0; en cuanto a base libre es una sustancia lipofílica de escasa hidrosolubilidad. Gracias al nitrógeno básico en la posición 2 del anillo imidazosolico, el midazolam puede formar ácidos sales hidrosolubles que dan soluciones acuosas. Su fórmula desarrollada es el 8-Cl-6-(2-Fluorofenil) - 1 - metil - 4,1.6- imidazo (1.5-a) (1.4) benzodiazepina. Su estructura química es la siguiente:



Esta solución es compatible con soluciones de cloruro de sodio al 0-9% y de glucosa al 5% mezcladas en la proporción de 1 a 1, 1 a 125, 1 a 250, estas mezclas son física y químicamente estables durante 24 Hs a 4 y 45 °C. y a temperatura ambiente (23-25).

Las ampollas contienen midazolam en forma de clorhidrato con 5 mg por ml. sin disolvente (total 3 ml.), y ampollas de 5 ml con 1 mg por ml.

Desde el punto de vista farmacológico, presenta el perfil clásico de las benzodiazepinas : ansiolítico, sedante, hipnoinductor, miorelajante y anticonvulsivo. Su mecanismo de acción es que el midazolam se fija en el sistema nervioso a los receptores específicos e inhibe la transformación del ácido gamaaminobutírico y glicina; estos efectos terapéuticos son desencadenados por la interacción con sitios alostéricos de reconocimiento de las benzodiazepinas y de los receptores GABA A (26).

Farmacocinética, después de su administración endovenosa en la primera fase de distribución, el midazolam pasa a espacios de fácil acceso al cabo de 15 minutos, la concentración plasmática se reduce del 10 al 20% y al cabo de 2 horas hay un 5% de la concentración inicial. En la fase de distribución siguiente, se alcanza un equilibrio con el resto del cuerpo y dicha fase termina al principio de la tercera hora. La tasa de extracción por el hígado asciende de 30 - 60 % y la depuración plasmática total oscila entre 300 y 400 ml. por minuto. El midazolam se elimina rápidamente por metabolización (hidroxilación) y formación de glucoronidos: alfa hidroximidazolam, 4 hidroximidazolam y alfa 4 hidroximidazolam. El principal metabolito activo es el alfa hidroximidazolam que aparece en la orina hasta 24 horas después de un 60 - 80 % de la dosis administrada, los dos metabolitos restantes se forman en cantidades mínimas (27-30).

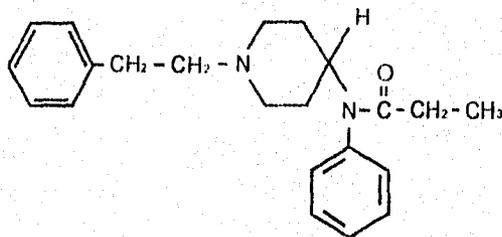
El midazolam se une a las proteínas plasmáticas en el 96%.

Farmacodinamia: Después de una dosis de 50 a 100 µg/Kg. por vía endovenosa proporciona sedación, ansiolisis, amnesia anterógrada, con dosis de 100 - 200 µg/Kg provoca hipnoinducción con una latencia media de 3 minutos, con una duración promedio de 13 minutos y una recuperación total de 2 horas. Para mantenimiento de la anestesia en infusión, la dosis recomendada oscila de 200 - 400 µg/Kg/h. En cuanto al efectos amnésico la duración media es de 40 ± 3 minutos. El midazolam se ha utilizado para la medicación preanestésica por diferentes vías y dosis, para ansiolisis y sedación.

A nivel cardiovascular produce descenso de la presión arterial sistémica del 9 al 12% con elevación de la frecuencia cardiaca en un 13% y del gasto cardiaco. Deprime discretamente el centro respiratorio disminuyendo el 32% de la respuesta de la ventilación al bióxido de carbono, la depresión máxima se produce a los 3 minutos y puede aún observarse a los 20 minutos; si se administra demasiado rápido o a dosis altas puede producir depresión respiratoria (apnea) (31,33).

El midazolam ha dado pruebas de tolerarse bien y de tener un amplio espectro terapéutico, no tiene efectos embriotóxicos, teratogénicos ni mutagénicos. Esta contraindicado en la hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, miastemia gravis y glaucoma de ángulo cerrado; se deberá tener precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que se pueden prolongar sus efectos (34). En casos raros pueden presentarse "reacciones paradójicas". Finalmente, potencia los efectos depresores de los neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos morfínicos.(35).

Fentanyl : Analgésico narcótico, sintético derivado de la fenilpiperidina, actualmente dentro de los morfínicos más potentes de 1:50-100 de equianalgesia a la morfina. Con tiempo de latencia de 1 a 3 minutos y duración de 30 a 45 minutos. La dosis esta de acuerdo con la calidad y profundidad que se desee, la cuál oscila de 2 -10 µg/Kg durante el mantenimiento de la anestesia. Es un potente depresor respiratorio por lo cuál en ocasiones se revierte con antagonistas específicos como la naloxona; como efectos secundarios se pueden presentar nauseas y vómitos postoperatorios (36). Su estructura química es la siguiente:



MATERIAL Y METODOS :

Para la elaboración de este estudio se eligió una muestra de población pediátrica abierta al azar de 60 pacientes programados para cirugía electiva del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional S. XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética; A los padres de los niños se les informó del estudio y también dieron su consentimiento por escrito. La edad comprendió de los 2 a los 12 años con peso corporal de 10 a 30 Kg., sin importar el sexo con un Estado Físico I - II según la Sociedad Americana de Anestesia (ASA). Se excluyeron pacientes con patologías cardiovascular, respiratoria, hepática o renal, alteraciones musculoesqueléticas; con ingesta de fármacos depresores y alergia a los fármacos en estudio, se eliminaron aquellos paciente a los cuales se les cambio la técnica anestésica, sangrado mayor del 30% de su volumen sanguínea circulante, complicaciones transanestésicas.

Todos los niños fueron evaluados un día antes de la operación, ninguno recibió medicación preanestésica. al llegar al quirófano se les canalizó con una solución hartman y fueron monitorizados con técnicas no invasivas para el registro basal de sus constantes vitales; todos a través de un monitor "Artema" que registraba: frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica y media, frecuencia respiratoria, oximetría, capnometría; además temperatura. Se eligió como narcosis basal previa a la inducción, administrar por vía endovenosa citrato de fentanyl a dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ más sulfato de atropina 0.01 mg/Kg.

Para la inducción y el mantenimiento de la Anestesia Total Intravenosa (TIVA), la muestra se dividió en 2 grupos. El grupo I recibió fentanyl a 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ más 0.1 mg de bromuro de vecuronio por kilo de peso y propofol a 2.5 mg/Kg. por vía intravenosa; se tomó el tiempo de latencia de la inducción, hasta que el paciente cerró los párpados y presentó apnea, posteriormente previa laringoscopia directa se intubó la tráquea y se conecta a un ventilador con flujo de gases (O_2) de acuerdo a su peso para el control de la ventilación; el mantenimiento de la anestesia se realizó con una infusión de Propofol de 6 a 12 mg/Kg/h. a través de una bomba de infusión continua; además fentanyl a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ dosis-respuesta y bromuro de vecuronio de 0.05 a 0.08 mg/Kg. dosis respuesta por vía endovenosa. Al grupo II se le administró como inducción fentanyl a 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. más 0.1 mg de bromuro de vecuronio y midazolam a 300 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. de peso; también se le tomó el tiempo de latencia. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo por infusión de midazolam de 300 a 450 $\mu\text{g}/\text{Kg}$./h. con la misma metodología a través de una bomba de infusión; además fentanyl a dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. y bromuro de vecuronio de 0.05 a 0.08 mg/Kg. a dosis respuesta. 15 minutos antes de finalizar la cirugía, se suspendió la infusión de los anestésicos endovenosos en ambos grupos; se evaluó el tiempo de emergencia de la anestesia caracterizado por la aparición de la ventilación espontánea, apertura de los ojos, obedecer ordenes simples verbales y deglución.

Durante todo el estudio de los niños se les registraron sus signos vitales cada 5 minutos incluyendo la función mioneural. Finalmente, se anotaron los fenómenos secundarios indeseables de los fármacos. Para fines del estudio se recopilaron los resultados de las variables en estudio como tiempos, consumo de fármacos, variaciones cardiovasculares y fenómenos secundarios.

RESULTADOS :

La demografía de esta muestra de 60 pacientes: el promedio de edad de los niños fue de 4.8 años con una oscilación entre 1.8 y 10.5 años, el peso estuvo comprendido entre los 10.5 y 35.5 Kg., con una media de 19.27 Kg., 22 correspondieron al sexo femenino y 38 al sexo masculino el estado físico ASA correspondió en 52 pacientes a ASA I y únicamente 8 paciente ASA II (Cuadro I).

Como objetivo principal de este estudio, fue el de evaluar comparativamente los tiempos y el consumo de fármacos, tanto del midazolam como del propofol. Por lo que se refiere a la dosis de inducción del propofol el promedio fue de 1.96 mg/Kg. mientras que para el midazolam fue de 0.28 mg/Kg.; el consumo de la dosis de infusión para el propofol fue de 90.93 μ g/Kg/min en tanto que para el midazolam fue de 408.47 μ g/Kg/min (Cuadro II.).

Como analgésico de apoyo se utilizó el citrato de fentanyl, para el propofol durante la inducción se consumió 8.03 μ g/Kg, mientras que para el midazolam se requirieron 10.67 μ g/Kg, por otra parte, el consumo del mantenimiento para la técnica de propofol fue de 5.43 μ g/Kg/h, mientras que para el midazolam fue de 9.47 μ g/Kg/h, estas diferencias para la inducción no tuvieron significancia estadística, pero para el mantenimiento cuando se compararon con la prueba de t si representaron significancia estadística (cuadro III).

Al compararse el tiempo de latencia de ambos fármacos, se observó que la duración para el propofol fue de 26.4 segundos mientras que para el midazolam fue de 256 segundos. El tiempo de infusión para el propofol fue de 67.08 min. y para el midazolam fue de 84.87 min. (Cuadro IV).

El comportamiento cardiovascular durante los diferentes tiempos del estudio fue el siguiente: Para el período basal la FC para el propofol fue de 98.4 latidos por min., mientras que para el midazolam fue de 101,00 latidos por min. durante la inducción mientras que para el propofol se observó un descenso de 7 latidos. Para el midazolam únicamente se observó una disminución de 4 latidos, en el mantenimiento del propofol continuó en descenso con un promedio de 87.2 latidos por min. en tanto que para el midazolam respondió con elevación de 14 latidos por min., que al ser comparadas estas diferencias si hubo significancia estadística, en este tiempo entre el midazolam y el propofol también en la recuperación todavía se elevó la FC hasta 116.2 latidos por min., en tanto que para el propofol fue de 97.0 latidos por min., significativo estadísticamente. (Cuadro V Fig. I).

La presión arterial media no obstante de los diferentes periodos de la anestesia, prácticamente las diferencias fueron mínimas y no significativas estadísticamente (Cuadro VI, Fig.2).

Como parámetros de recuperación de la anestesia se tomaron la aparición del automatismo respiratorio y de la conciencia, para el propofol, el automatismo respiratorio se presentó en un promedio de 13.3 min., mientras que para el midazo-

lam hasta 26.4 min.; la aparición del estado de conciencia fue relativamente rápida con propofol en promedio de 22 minutos, mientras que para el midazolam fue de 118.53 minutos (Cuadro VII).

Finalmente como efectos indeseables o colaterales para el propofol, se presentaron movimientos espontáneos en el 9%, dolor leve durante la inducción en el 15%, apnea mayor de 20 segundos en el 44.8% y menor de 29 segundos en un 7%, el 6.6% presentó prurito en cara y únicamente un paciente curso con rash en cuello y cara; Para el midazolam, los efectos secundarios fueron, somnolencia prolongada.

CUADRO I
DATOS DEMOGRAFICOS

EDAD (años)	4.8 (1.8-10.5)
PESO (Kg.)	19.27 (10.5-35.5)
SEXO	Femenino: 22. - Masculino 38
RAQ (ASA)	I=52, II=8

n=60

CUADRO II

DOSIS DE INDUCCION Y MANTENIMIENTO
DE LOS ANESTESICOS EN ESTUDIO

ANESTESICO	INDUCCION	MANTENIMIENTO
PROPOFOL	1.96 mg/Kg.	90.93 μ g/Kg./min.
MIDAZOLAM	0.28 mg/Kg.	408.47 μ g/Kg./min.

n=60

CUADRO III

CONSUMO DE FENTANYL DURANTE LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

ANESTESICO	INDUCCION	MANTENIMIENTO
PROPOFOL	8.03 ± 0.02	5.43 ± 1.62 *
MIDAZOLAM	10.67 ± 1.89	9.47 ± 2.09

n=60 t de Student

$\bar{x} \pm DS$ * (s) $p < 0.05$

CUADRO IV

TIEMPO DE LATENCIA Y DE INFUSION DE LOS ANESTESICOS

ANESTESICO	LATENCIA (segundos)	INFUSION (minutos)
PROPOFOL	26.40 ± 8.12	67.08 ± 4.12
MIDAZOLAM	252.20 ± 0.65	84.87 ± 27.17

n=60

 $\bar{x} \pm DS$

CUADRO V
MODIFICACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA
(latidos por minuto)

PERIODO ANESTESICO	MIDAZOLAM	PROPOFOL
BASAL	101.00 ± 29.89	98.40 ± 26.8
INDUCCION	97.87 ± 26.57	91.66 ± 13.37
MANTENIMIENTO	111.93 ± 24.54	87.20 ± 14.00
RECUPERACION	116.20 ± 19.71	97.00 ± 14.10

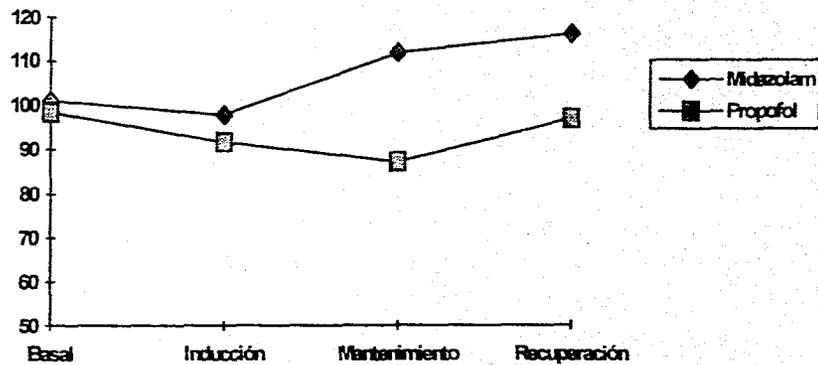
n=60

$\bar{x} \pm DS$

P<0.05

FIGURA 1

ANALISIS COMPARATIVO DE LA FRECUENCIA CARDIACA
(Midazolam Vs. Propofol)



CUADRO VI
MODIFICACIONES DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA
(mmHg)

PERIODO ANESTESICO	MIDAZOLAM	PROPOFOL
BASAL	71.84 ± 14.44	79.40 ± 9.70
INDUCCION	72.73 ± 9.86	74.42 ± 7.63
MANTENIMIENTO	83.47 ± 8.70	76.46 ± 8.31
RECUPERACION	82.67 ± 11.66	80.99 ± 8.22

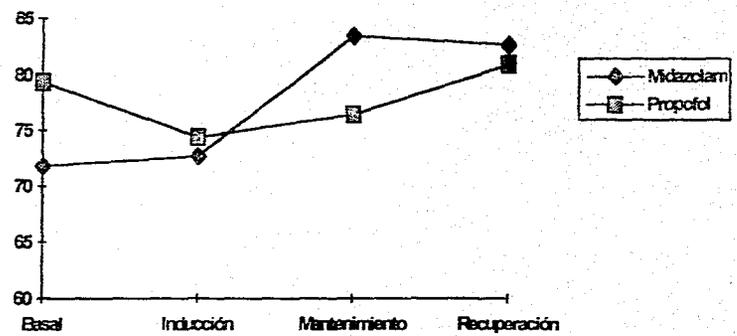
$\bar{x} \pm /s$

t de Student

P<0.5 (N5)

FIGURA 2

ANALISIS COMPARATIVO DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA
(Midazolam Vs. Propofol)



$\bar{x} \pm DS$
P(NS)

CUADRO VII

TIEMPOS DE RECUPERACION

ANESTESICO	AUTOMATISMO RESPIRATORIO (minutos)	CONCIENCIA (minutos)
PROPOFOL	13.30 ± 2.05	22.01 ± 5.03
MIDAZOLAM	26.40 ± 3.74	118.53 ± 11.13

DISCUSION.

La concentración alveolar mínima (CAM) se acepta como índice de potencia para anestésicos gaseosos y volátiles, y que es la cantidad necesaria para anestesiar al paciente promedio. (37-38) Para la anestesia por infusión, Prys - Roberts determinó que la velocidad de infusión de un anestésico intravenoso que impidiera el movimiento en respuesta a la incisión quirúrgica inicial de la piel en el 50 % de los pacientes, a esto lo llamó velocidad mínima de infusión (VMI), (39,40) o DE_{50} . En ambos casos el indicador real de potencia sería la concentración plasmática del anestésico que en estado estable suprime la respuesta, y está determinada principalmente por la relación entre la velocidad de infusión y la depuración plasmática del fármaco. Por tanto, todos los factores que determinan la depuración influyen sobre esta relación; para encontrar la velocidad de infusión apropiada para mantener anestesia quirúrgica en el 100% de los pacientes, debe construirse una curva de dosis - respuesta para el fármaco en estudio bajo condiciones específicas. Esto es de gran valor en el contexto de la anestesia clínica analizando sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

En pacientes adultos la velocidad mínima de infusión DE_{50} para el propofol es de $51.3 \pm 3.8 \mu\text{g/kg/min}$. después de un bolo de inducción de 1.5 mg/kg , en estado estable la concentración es de $1.55 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$; a una velocidad al doble de la mínima ($100 \mu\text{g/kg/min}$) se logran concentraciones de $3.26 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$; (41) con infusiones de 75 - 184 minutos. La recuperación de la anestesia es rápida sin efectos desagradables, respondiendo a las ordenes en 5 minutos (media geométrica: rango 4.25 - 7.5 min.); no hay correlación entre los tiempos de recuperación y la duración de la infusión o la dosis total.

Para midazolam, estudios iniciales demostraron que dosis de 500 - 600 ng/ml producían un efecto hipnótico intenso, (42) sin embargo, asociado con opioides las dosis disminuían hasta 250 - 300 ng/ml; (43) Actualmente utilizando infusiones continuas computarizadas bajan hasta niveles de 50 - 85 ng/ml. (44)

El uso de altas dosis de infusión de midazolam (0.66 ng/kg/h) durante los primeros 30 minutos seguidos de 0.48 mg/kg los siguientes 30 minutos y de 0.36 mg/kg/h , posteriormente hasta 15 minutos antes de terminar la cirugía ha sido recomendada por Breimer y cols, (45) un rango de 400 - 600 ng/ml. Por otra parte las variaciones en las dosis se basan en los valores promedios farmacocinéticos y de las diferencias individuales.

En pacientes pediátricos se ha utilizado el propofol como agente de inducción desde 1985, con dosis de $2.32 \pm 0.21 \text{ mg/kg}$ con latencia de 31 segundos en pacientes medicados previamente; y en pacientes no medicados la dosis de inducción se incrementó hasta 2.5 mg/kg con latencia de 50 segundos. (46,47) Para mantenimiento anestésico en infusión, Taylor (48) encontró dosis de $128 \mu\text{g/kg/min}$, mientras que asociado el propofol al narcótico su tasa desciende a $95 \mu\text{g/kg/min}$. En este estudio, la dosis de inducción de propofol fue de 1.96 mg/kg

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

con una latencia de 26 segundos; un promedio de infusión de 90.93 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. con recuperación total del estado de conciencia de 22 minutos.

Para la inducción anestésica en adultos, el midazolam se ha utilizado a dosis de 0.15 a 0.2 mg/kg con una latencia de 75 a 175 segundos. (49,50) Salonen y cols (51) administro midazolam a dosis de 0.075 mg /kg (dosis de inducción mínima) con malos resultados; Hollowen y cols, (52) la dosis la emplea hasta 0.3 mg/kg con tiempo de inducción promedio de 110 segundos; nuestro estudio revela una dosis de inducción de 0.28 mg/kg semejante a este último autor, sin embargo el tiempo de inducción se prolongo hasta los 256 segundos, a pesar del sinérgismo farmacológico con fentanyl (10.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$); Por otra parte el consumo de midazolam fue de 408.47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para la infusión, dosis recomendada por Twersky (52) que oscila de 0.25 hasta 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ complementada con fentanyl con tasa de 9.47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. con un tiempo prolongado de recuperación de 118.53 minutos. Las conclusiones de este estudio se muestran en la página siguiente.

CONCLUSIONES.

1.- Propofol como agente de inducción en comparación con midazolam, el periodo de latencia es más corto, el perfil de dosis es más seguro con menor desviación de la dosis - respuesta en niños.

2.- Durante el mantenimiento anestésico el comportamiento cardiovascular en ambos anestésicos es semejante, con modificaciones mínimas en la presión arterial y la frecuencia cardiaca no significativas.

3.- La recuperación el estado de conciencia es rápida y completa con el propofol; demasiado prolongado con midazolam por sus metabolitos, sin embargo, es útil para pacientes críticos que requieren sedación postanestésica.

4.- Finalmente, el propofol tiene mejores ventajas durante la anestesia general endovenosa (TIVA) que el midazolam durante los diferentes periodos de la anestesia. Ambos no son analgésicos, por lo que se deben complementar con analgésicos opioides.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Laborit H y cols. Quelques aspects expérimentaux. *Anesth. Analg. Reanim* 1952;9: 232-237
- 2.- De Castro J, Mundeleer P. Neuroleptanalgesie: definitions, principes, drogues, formules, avantages, problemes. *Agressol* 1962;3: 7-12.
- 3.- Savage TM, Ramsay MAE, Curran JPJ, Cotter J, Walling PT, Simpson BR. Intravenous anaesthesia by infusión. *Anaesthesia* 1975;30: 757-761.
- 4.- Van Leeuwen L, Zuurmond ww, DeenL, Helmers HJ; Total intravenous anaesthesia with propofol, alfentanil and oxygen air: three different dosage schemes. *Can J. Anaesth.* 1990; 37 :282-286.
- 5.- White M, Kenny G N: Intravenous propofol anaesthesia using a computerized infusion system *Anaesthesia.* 1990 45:204-209.
- 6.- Court H, Dodmann HN, Greenblatt JD, Effects of midazolam infusion and flumazenil administration on epinephrine arrhythmogenicity in dogs anesthetized with halotane. *Anesthesiology* 1993; 78:151 -155.
- 7.- Pappagallo G, Romagnoli V, Tinacci T, Propofol-midazolam in continuous infusion for sedation in intensive care. *Minerva Anesthesiology* 1993;59 (9) 441-446.
- 8.- James R, Glen J B: Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure - activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *J. Med. Chem.* 1980;23:1350-1357.
- 9.- Glen J B, Hunter S C, Blackburn T P, Wood P, Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868. *Br.J. Anaesth.* 1984;56:617-625.
- 10.- Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ("Diprivan") in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med. J.* 1985;61 (Suppl.) 53-54.
- 11.- Cockshott J D, Briggs LP, Douglas E J, White M :Pharmacokinetics of propofol in female patients. *Br. J. Anaesth.* 1987;59:1103-1110.
- 12.- Kirpatrick T, Cockshott I D, Douglas E J, Nimmo W S: Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J. Anaesth.* 1988; 60: 146-150.
- 13.- Browne BL, Wolf AR, Prys Roberts C. Dose requirements for propofol in children during total IV anaesthesia. *Br J. Anaesth.* 1990;64:396.
- 14.-Kenny GNC, White M, Taylor I. Total intravenous anaesthesia - the infusion concept. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 1991;35 (suply 96): 76-78.
- 15.- Scheepstra G L, Booij LHD, Rutten CLG, Coenen LGJ. Propofol for induction and maintenance of anesthesia comparison between younger and older patients. *Br. J. Anaesth.* 1989; 62: 54-60.
- 16.- Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, De Rood M: Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia.* 1987;43:42-43.
- 17.-Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effects of disodiprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist.* 1987;36:60-65.
- 18.-Grounds RM, Twigle AJ, Carl F, Witham JG, Morgan M: The haemodynamic effects of intravenous induction, Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia.* 1985; 40:735-740.

- 19.- Goodman NW, Black AMS, Carter JA, Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br.J. Anaesth.* 1987;59:1497-1503.
- 20.-Clarke RSJ, Dundee JW, Garret RT, McArdle GK, Sutton JA:Adverse reactions to intravenous anaesthesia. *Br. J. Anaesthesia* 1975;47:575-585.
- 21.- Marcos WE,Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med.J.* 1985;61:62-63.
- 22.-Service F, Haberer JP, Cockshott FD, Farinotti R, Desmons JM. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrosis. *Anesthesiology* 1986;65: A 554.
- 23.- Allonen H, Anttila V, Klotz V, Effectkinetics of midazolam. A new hipnotic benzodiazepina derivate. Ponencia annual Meeting of the finnish Pharmacologists' Association, Helsinki 1981;3:19
- 24.- Amrein R, Cano JP, Eckerl M, Coassolo P. Pharmacokinetikvon midazolam nach intravenoser verabrekhung. *Arzeim Forsch.* 1981; 31:2202-2205.
- 25.- De Castro J. L'utilisation en anesthésiologic du Ri 5-4200. Premières observations cliniques. *Ars Med.(Gand)* 1972;27: 1233-1258.
- 26.- Goodchild CS.GABA receptors and benzodiazepines.*Br J. Anaesth.* 1993 ; 71 :127-133.
- 27.- Brown CR, Sarnquist FR, Canup CA y cols. Clinical, electroencephalographic and pharmacokinetics studies of water soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology* 1979;50:467-470.
- 28.- Reves JC, Fragen RJ, Vinik HR. " Midazolam"; Pharmacology and uses. *Anesthesiology.* a985;62:310-324.
- 29.- Allonen H, Zeigler G, Klotz V, Midazolam Kinetics clinical pharmacology and therapeutics. 1981; 30: 653-656.
- 30.- Rubio F, Miwa J, Garland WA. Determination of midazolam and two metabolites of midazolam in human plasma by gas chromatography-negative-chemical-ionization mass spectrometry *J.Chromatogr.,* 1982;233:157-165.
- 31.-Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Lanexate (Flumaceniil.) *Acta Anaestheiol. Sacand.* 1990;34:6-15.
- 32.- Lebowitz PW, Cote MF, Daniels AI, Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg.* 1982; 61:771-775.
- 33.- Froster A, Morel D, Bachmann M, Respiratory depressant effects of differet doses of midazolam and lack of reversal with naloxone-a-double blind randomized study. *Anaesth. Analg.* 1983;62:920-921.
- 34.- Reves J G, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblate DJ. Midazolam : Pharmacology and uses. *Anesthesiology.* 1985;62:310-324.
- 35.- Yaster M, Nichols DG, Deshpande JK, Wetzel RC. Midazolam - Fentanyl Intravenous sedation in children:Case report of respiratory arrest. *Pediatrics.* 1990;86:463-466.
- 36.- Aldrete JA, Morfinicos y antimofinicos, Capitulo 24 Anestesia Genertal. Editorial Interamericana. México DF 1989; 161-171.
- 37.- Eger E Y, Saidman L J, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentrations. A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756 - 762.
- 38.- Merkef G, Eger EI. A Comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346 - 356.

- 39.-Prys Roberts C. Practical and pharmacological implications of continuous intravenous anaesthesia. *Acta Anaesth. Belg.* 1980; 31: 225 - 230.
- 40.- Prys Roberts C. Cardiovascular effects of continuous intravenous anaesthesia compared with those of inhalation anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* 1982; 26 suppl.175): 10 - 17.
- 41.-Prys Roberts C, Davies JR, Calverley RK, Goodman NW. Haemodynamic effects of infusions of di-isopropylfenol (ICI 35868) during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br.J.Anaesth* 1983; 55:105-112.
- 42.- Lauven PM, Shwilden H, Stoekel H, Greenblatt DJ. The effects of a benzodiazepine antagonist Ro15 - 1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology* 1985;63:61-64.
- 43.- Nilsson A, Tamsen A, Person P. Midazolam - fentanyl anaesthesia for mayor surgery. Plasma levels of midazolam during prolonged total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiolog. Scand.* 1986; 30: 66-69.
- 44.- Reeves JG, Glass P, Jacobs JR. Alfentanyl and midazolam: New anaesthetic drug for continuous infusion and an automated method of administration. *Mt Sinar J. Med.* 1989; 56:99-107.
- 45.- Breimer LT, Hennis PJ, BovillJG, Spierdij KJ. The efficacy of flumazenil versus physostigmine after midazolam - alfentanyl anaesthesia in man. *Eur. J. Anesthesiolog* 1988;2:109-116.
- 46.- Purcell JG, James IG. The characteristics of propofol (Diprivan) for induction of general anaesthesia for pediatric surgery. *Postgrad. Med. J.* 1985;61: 1-15.
- 47.- Hanallah R, Baker S, Casey W, Mc Gill W, Broadman L, Norden JM. Propofol. Induction characteristic in unpremedicated preschool children. *Anesthesiology* 1989;71: A. 1051.
- 48.- Taylor DH, Cook JH.Propofol infusion for paediatric. *Anesthesist* 1987;2:121-122.
- 49.- Fragen R, Gahh F, Calwell N. A water soluble benzodiazepine RO-21-2981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49:41-43
- 50.- Reves J, Kissin I.The effective dosis of midazolam. *Anesthesiology* 1981; 55: 82-86.
- 51.- Hollouy A. Jordan G. Midazolam for the intravenous induction of anesthesia in chilgren. *Anesth Analg* 1987; 66: 625 -628.
- 52.- Twersky RS. The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. *Annual Refresher Course Lectures. ASA American Society of Anesthesiologists* 1993; 255: 1-7.