

112412



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO** 4

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ

**MANEJO ANESTESICO EN CRANEOTOMIA  
CON PACIENTE DESPIERTO.**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**NEUROANESTESIOLOGO**  
P R E S E N T A :  
**DRA. BEATRIZ DEL CARMEN REYES REYES**

TUTOR: DR. NESTOR ARMANDO SOSA JAIME



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALDA DE ORIGEN**

20012



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 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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS POR PERMITIRME VIVIR, Y TENER LA OPORTUNIDAD DE ESTAR AQUÍ.**

### **A MIS PADRES**

**POR ENSEÑARME QUE CON AMOR, RESPETO , COSTANCIA Y FE SE PUEDEN LLEVAR A CABO NUESTROS SUEÑOS .**

### **A MIS HERMANOS**

**POR CRECER Y COMPARTIR LA VIDA JUNTOS. PERO SOBRE TODO POR DARME SU AMISTAD.**

**QUIERO DEDICAR ESTE TRABAJO AL DR. SALAZAR GAMA, Y AL DR. CARLOS RAMIREZ, YA QUE GRACIAS A SU APOYO INCONDICIONAL PUDE REALIZAR EL SUEÑO DE ESTAR EN ESTE INSTITUTO.**

### **A MIS AMIGOS**

**QUE MAS QUE SU AMISTAD ME HAN HECHO SENTIR COMO EN MI CASA Y FORMAR PARTE DE SU FAMILIA.**

**A ANGELES , POR SU AMISTAD QUE ES MAYOR QUE LA DISTANCIA QUE NOS SEPARA**

**MARU Y EMILIANO, POR DESMOSTRARME SU CARÁCTER Y FORMA DE VER LA VIDA Y SOBRE TODO POR TENER LA CAPACIDAD DE DAR SIN ESPERAR.**

**ELEANA Y JORGE ( HERMANOS ECUATORIANOS) POR SU CORAJE, Y DEMOSTRAR LA FUERZA DE SU AMOR.**

**SORINA POR SU PACIENCIA Y CARIÑO.**

**ARELY, PACO, RODRIGO, IVONNE POR ESCUCHAR Y ORIENTARME.**

**ANGEL POR DEMOSTRARME QUE EN LA TIERRA TAMBIEN HAY ANGELES.**

**AMERICA , MAYRA , POR SU SENCILLEZ Y CAPACIDAD DE DAR.**

**MENDEZ POR SU PACIENCIA Y APOYO.**

**MAGDA, Y COMPAÑÍA.**

A TODOS LOS RESIDENTES DE NEUROCIRUGIA QUE JUNTO CON LOS PACIENTES, SON UNA PIEZA CLAVE PARA NUESTRA FORMACION.

A MIS COMPAÑEROS: IGUINEA, HECTOR, JORGE, EUNICE, ARELY, IVONNE, RODRIGO, PACO, ALEJANDRO, YA QUE COMPARTIMOS TANTO EL TRABAJO COMO TIEMPOS DIFICILES DENTRO DE NUESTRA FORMACION.

EN ESPECIAL AL DOCTOR NESTOR SOSA, YA QUE ES UN EJEMPLO, DE HONESTIDAD TANTO EN LO ESPIRITUAL COMO EN LO PROFESIONAL Y ES UN GUIA PARA CADA PERSONA QUE ESTA CERCA DE EL.

A MIS MAESTROS: DR. ALBERTO, DR. HERNANDEZ, DR. GUTIERREZ, DRA MIRNA, DRA GONZALEZ, DR IGARTUA, DR DIAZ, POR PERMITIRME APRENDER DE SUS CONOCIMIENTOS, Y TENERME PACIENCIA CADA DIA DENTRO DEL QUIROFANO.

GRACIAS A AQUELLAS PERSONAS QUE ME HICIERON VER QUE LA VIDA NO ES COLOR DE ROSA, PERO A PESAR DE TODO, QUE CADA UNO DE LOS SERES HUMANOS LLEVAMOS DENTRO DE NUESTRO CORAZON ALGO BELLO PARA COMPARTIR Y DAR.

GRACIAS.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

DR. MANUEL VELASCO SUAREZ  
Director Emérito

DR. JULIO SOTELO MORALES  
Director general

  
DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ  
Directora de enseñanza

  
DR. IGNACIO RUIZ LOPEZ  
Subdirector de enseñanza

  
DR. JOSE DE JESÚS JARAMILLO MAGAÑA  
Profesor titular

  
DR. NÉSTOR ARMANDO SOSA JAIME  
Tutor de Tesis



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROLOGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

## INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
EVOLUCION HISTORICA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR	3
PRINCIPIOS	6
HIPÓTESIS	38
OBJETIVOS	38
METODOLOGÍA	39
RESULTADOS	40
CONCLUSIONES	41
GRAFICAS	42
BIBLIOGRAFÍA	43

## INTRODUCCION

En este caso, como en ninguno otro, es cierto que lo que es bueno para el cirujano no es siempre bueno para el paciente. Y por lo tanto hay una gran dificultad para proporcionar al cirujano las mejores condiciones posibles para su investigación.

Existen grandes dificultades relacionadas con la anestesia de pacientes despiertos operados de craneotomía, a pesar de los adelantos técnicos y farmacológicos.

Aunque estos procedimientos se practican en un número cada vez mayor, para el anesestesiólogo aún es un reto importante proporcionar las condiciones que aseguren simultáneamente al cirujano un ambiente quirúrgico adecuado y al enfermo una experiencia perioperatoria segura y cómoda.

La justificación de la craneotomía con el paciente despierto con anestesia local es, que durante el procedimiento se incluye mapeo cortical funcional intraoperatorio; incluyendo la resección o ablación de una lesión epileptógena, tumor, MAV, que se encuentra cerca de una región de la corteza cerebral funcionalmente importante.

La craneotomía requiere varias horas, por lo que se proporciona sedación y analgesia complementaria.

La principal consideración es asegurar que la persona este alerta y coopere cuando se hagan las pruebas.

En la actualidad la Anestesia Intravenosa ha ganado mayor aceptación con el desarrollo de analgésicos, hipnóticos y relajantes musculares de acción corta; así como la introducción de equipos de infusión confiables y fáciles de usar. Todo esto basado en los modelos farmacocinéticos y farmacodinámico de las drogas.

## ANTECEDENTES

En 1959, de Castro y Mundeleeer describieron, bajo el término de neuroleptoanalgesia (NLA) un método que, mediante la asociación de un analgésico con un neuroléptico, permitía realizar una anestesia sin utilizar un anestésico general. En continuidad directa con los trabajos de Laborit y Huguéard, dicho método conocería durante varios decenios un éxito notable. En 1973 se ha propuesto el término de diazanalgesia (DZA) para designar la anestesia obtenida mediante asociación de un analgésico y una benzodiacepina, técnica siempre muy utilizada.

El estudio de la inmensa documentación acumulada en el curso de estos decenios revela, además de la NLA y de la DZA, otras definiciones de la anestesia general sin anestésico, otros términos redundantes o aplicados a una técnica sin futuro. La ataralgia, descrita en 1959, sinónimo en un principio de la NLA, aún no descrita entonces, ha abarcado después las técnicas de NLA y DZA. La narconeuroleptoanalgesia designa la NLA dotada de un componente hipnótico. La anestesia vigil (Deligne, 1960) es una variante técnica de la NLA. La anestesia analgésica (anestesia opioide) de Viars y de Castro (1969) se refiere a la utilización de dosis muy altas de morfínicos cuyo efecto, en la anestesia analgésica secuencial, es objeto de una acción antagónica al final de la intervención por parte de los analgésicos agonistas-antagonistas.



## EVOLUCION HISTORICA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

El dolor es tan antiguo como el hombre y, a través de su larga estadia en la tierra, lo ha tratado de explicar, abolir, manejar o por lo menos aliviar.

Las antiguas civilizaciones de Babilonia, Siria, Egipto, Persia, Grecia, Roma nos han dejado en diferentes formas de comunicacion algunos de los métodos terapéuticos utilizados, como fueron los rezos, las plegarias, los exorcismos, los encantamientos, los sacrificios, las sustancias extrañas, las plantas, las drogas....

En el S. II de nuestra era GALENO estableció la importancia que tiene el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico en la transmisión del dolor así como también dio la idea de que debía de existir un área específica en el cerebro que, si se estimulaba adecuadamente, produciría un alivio del dolor.

La medicina moderna ha fijado su fecha de nacimiento hacia los últimos años del S. XVIII, en relación con el dolor, se hacen grandes descubrimientos en la anatomía y fisiología del sistema nervioso, una nueva era de la analgesia es lograda gracias a las experiencias de un joven Humphry Davy quien inhaló óxido nítrico, el cual es capaz de suprimir el dolor físico. El estudio científico del dolor empieza realmente en 1825, cuando MAGENDIE describe que las raíces dorsales o posteriores de la médula son sensitivas y que las anteriores o ventrales son motoras. MULLER dice que cada sensación tiene su propia vía de conducción. ERB (1874) y GOLDSCHIEDER (1894) proponen la teoría de la suma y la intensidad para explicar la transmisión dolorosa, para ellos la intensidad del estímulo y la suma a nivel central eran los determinantes críticos del dolor.

Alexander Wood creía que la droga analgésica tenía más éxito en su acción si se administraba en el sitio de más intenso dolor.

Grandes avances se han hecho al emplear sustancias que pueden bloquear la transmisión dolorosa no sólo con anestésicos de acción local sino con sustancias neurotóxicas.

## LOS COMPONENTES PERIFERICOS DEL PROCESO NOCICEPTIVO

Normalmente, un estado de dolor es secundario a la activación de terminaciones nerviosas que se descargan en reacción a estímulos que amenazan o producen en realidad daño tisular; la frecuencia de la descarga se relaciona de manera directa con la intensidad del estímulo. Algunos receptores sólo reaccionan a una modalidad y otros son sensibles a varios tipos de estimulación nociva. Virtualmente todos están constituidos por una subpoblación de fibras nerviosas mielinizadas de diámetro pequeño (A&) y no mielinizadas (C).

La activación antidrómica de las terminales periféricas libera neurotransmisores en la periferia, la liberación de estos agentes que incluyen la sustancia P (SP) y otras taquicinas, causa vasodilatación y extravasación de plasma que en cantidad suficiente puede originar edema, después de la vasodilatación, se liberan localmente histamina y bradicinina de células sanguíneas; ambas pueden sensibilizar nociceptores para futura estimulación (hiperalgesia), el daño tisular y la SP pueden activar células cebadas, que liberan más histamina y también metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y citocinas (interleucina y factor de necrosis tumoral). Estas sustancias producen una

sensibilización adicional del receptor y también una actividad constante en fibras nerviosas aferentes.

El asta dorsal de la médula espinal está organizada en láminas e incluyen la capa marginal (lámina I), la sustancia gelatinosa (lámina II) y el núcleo propio (láminas III y IV). Desde el punto de vista funcional, también se incluye el área que rodea al conducto central (lámina X).

El modelo de terminación de una fibra individual depende del tejido inervado y la modalidad que transporta. Los principales blancos laminares en la médula espinal de las fibras finas son la lámina I y II ipsilaterales y en menor grado la V.

El dolor causa la activación refleja de fibras simpáticas cardíacas con aumento del trabajo del corazón y un incremento concurrente de la demanda de oxígeno por el miocardio, estos cambios pueden ser de mala adaptación después de una operación, la disminución de un impulso aferente, y en consecuencia, la reacción de estrés, puede fomentar la recuperación.

La analgesia posoperatoria adecuada sola no garantiza una mejoría de la reacción de estrés. La administración sistémica de opioides sólo tiene un efecto moderado a este respecto, aunque puede proporcionar una analgesia posoperatoria excelente.

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño real o potencial de tejidos. Este mecanismo electroquímico complejo consiste en cuatro procesos fisiológicos distintos:

- 1.- La transducción describe la conversión de estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.
- 2.- Transmisión es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de vías nociceptivas.
- 3.- La modulación describe la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula espinal. En ellas se entrecruzan terminaciones nerviosas de diversos tipos y liberan neurotransmisores que inhiben, amplifican o alteran la señal sensorial.
- 4.- Percepción es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con factores cognoscitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva de dolor.

Los bloqueos nerviosos o la infiltración cutánea con anestésicos locales inhiben la transmisión de señales nociceptivas al bloquear los canales del sodio y evitar el desarrollo de potenciales de acción compuestos. Cuando el sitio operatorio debe someterse a manipulaciones posoperatorias, como cambio de apósito o movimiento pasivo continuo de una extremidad, es posible que la única forma de asegurar una analgesia adecuada sea el bloqueo sensorial con soluciones más concentradas. En comparación con otros anestésicos locales de uso común, la bupivacaína tiene una acción más prolongada y mayor tendencia al bloqueo sensorial electivo. Estas características favorables la constituyen en una elección lógica para utilizarla en el tratamiento del dolor posoperatorio.

Durante siglos se han utilizado los opiodes como analgésicos y aún son los medicamentos de uso más común para tratar el dolor posoperatorio. Actúan simulando la acción de opioides endógenos en receptores que se encuentran a lo largo del sistema nervioso central, incluida la sustancia gris periacueductal y periventricular, y el asta dorsal de la médula espinal. Los agonistas opioides ejercen su efecto en el cerebro, por acción directa y por la activación de fibras adrenérgicas descendentes que terminan en la médula espinal. La inyección epidural de opioide puede producir analgesia profunda por estimulación de los receptores opioides localizados presinápticamente en fibras nociceptivas en las capas superficiales del asta dorsal.

## PRINCIPIOS

Estos dos métodos tienen como finalidad definir una anestesia general sin utilización de anestésico general. Se sabe que el estado de anestesia general quirúrgica, en su forma total, comprende cuatro componentes: la analgesia, el sueño, el control de la respuesta a los estímulos dolorosos y la relajación muscular. De hecho, según Pinsker (7) parece suficiente mantener sólo tres componentes: El sueño, la relajación muscular y el control de la respuesta a los influjos nociceptivos. Según dicha concepción, la analgesia forma parte de los medios orientados al control de las reacciones al estrés. Los anestésicos generales que afectan a la totalidad del sistema nervioso permiten obtener los tres componentes a costa, es cierto, de administrar altas dosis, en ocasiones demasiado elevadas. La utilización de agentes específicos que inhiban de forma electiva la transmisión del influjo nervioso en el ámbito de los centros o de las sinapsis implicados obtiene un resultado idéntico. Así es como los agentes activos sobre el cortez aseguran el componente hipnótico, que debe ser suprimido en las técnicas de anestesia.

Los analgésicos, los neurolépticos y las benzodiazepinas participan en el control de la reacción al estrés inhibiendo no sólo el dolor consciente, sino también el denominado dolor inconsciente. El control, aún denominado «protección», se obtiene esencialmente mediante la neutralización de los estímulos hipotalámicos debidos a aferencias sensoriales o somestésicas que convergen en, la sustancia reticular hipotalámica. Según las investigaciones experimentales de Limar en el ámbito neurofisiológico, esta protección se concibe como la supresión de la respuesta evocada cortical a la estimulación nociceptiva, de la disminución de la reacción de alerta consecutiva a la excitación de la sustancia reticular hipotalámica y de la respuesta recogida a nivel de la formación reticular tras estimulación somestésica. Los anestésicos generales alcanzan dicho objetivo, pero a costa de dosis a menudo demasiado elevadas. Los neurolépticos disminuyen las respuestas evocadas corticales, la reacción de alerta y la respuesta evocada reticular.

Los analgésicos, en dosis clínicas, disminuyen las respuestas corticales y reticulares, pero no reducen la reacción de alerta. Las benzodiazepinas, si bien suprimen las respuestas evocadas en el ámbito del sistema límbico, no tienen efecto sobre las respuestas evocadas corticales ni sobre la reacción de alerta reticular. No obstante, por el papel desempeñado por el sistema límbico en la regulación del bucle gamma y por tanto del tono muscular, las benzodiazepinas suprimen una gran parte de las aferencias propioceptivas y, por lo mismo, favorecen el sueño, disminuyen el número de estímulos que llegan al sistema reticular y generan la respuesta al estrés.

Aparte de los anestésicos generales en grandes dosis, ningún agente farmacológico ha conseguido, por sí solo, el control total de las respuestas a los estímulos quirúrgicos. En cambio, la asociación de un analgésico con un neuroléptico o con una benzodiazepina puede encaminarse a dicho objetivo, y de ahí el interés de los métodos de NLA y DZA.

## NEUROLEPTOANALGESIA

Se fundamenta en la asociación de un analgésico con un neuroléptico. El analgésico tiene como objetivo suprimir el dolor consciente por el cerebro y el conjunto de las reacciones segmentarias y suprasegmentarias al estímulo nociceptivo; el neuroléptico pretende bloquear los influjos que llegan a la sustancia reticular del tronco cerebral y originan las reacciones al estrés. Por otro lado, el droperidol potencia de forma importante el efecto analgésico del fentanilo. En el hombre dicha potenciación es del 30 %. Los efectos conjugados de estas dos sustancias aseguran una anestesia subconsciente, denominada vigilia, que una dosis mínima de hipnótico puede transformar en narconeuroleptoanalgesia.

### AGENTES DE LA NLA

#### Analgésicos

Entre éstos, el fentanilo es el más utilizado, aunque dependiendo de los agentes disponibles en el mercado, se han utilizado todos los morfínicos agonistas. Más recientemente, se han propuesto el alfentanilo y el sufentanilo. Todos presentan en común efectos adversos bien conocidos: depresión respiratoria, y en menor grado circulatorio, y refuerzo del tono muscular, que aumenta con la dosis, lo que la limita. Su cinética (cuadro I) condiciona la frecuencia de reinyecciones en el transcurso de la anestesia, así como la rapidez del despertar.

Cuadro I.- Parámetros farmacocinéticos de los principales morfínicos, neurolépticos y benzodiazepinas utilizados en la NLA y la DZA.

	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Droperidol	Diazepam	Midazolam	Flunitrazepam
pKa	8,43	8,01	6,50	7,64	3,4	6,2	
% Ionizado a pH 7,4	92	80	11		bajo	bajo	bajo
P octano/agua a pH 7,4	810	1 750	130	alto	580	475	alto
% fijación a proteínas	84	92	92	85 - 90	96 - 99	96	78
Aclaramiento (ml/kg/min)	13	12,7	8,4	14 - 17	0,24 - 0,53	6,4 - 11,1	3,5
Volumen de distribución (Vd)	4,1	2,9	0,86	1,4 - 2,5	0,7 - 1,7	1,1 - 1,7	3,3
Vida media de eliminación (h)	3,6	2,7	1,6	2,1	24 - 57	1,7 - 2,6	19
Metabolitos activos	no	no	no	no	si	no	no

## NEUROLÉPTICOS

El más empleado es el droperidol. De tipo incisivo, pertenece a la familia de las butirofenonas. En NLA, su cinética es lineal y su vida media de eliminación es de 127 minutos. Las fenotiacinas denominadas sedantes han sido y siguen siendo utilizadas. Son más alfa-adrenolíticas y más sedantes que el droperidol, y proporcionan una mejor estabilidad cardiovascular, a costa de una hipotensión arterial en la inducción que precisa una expansión de volumen mayor, estando su utilización contraindicado en los pacientes hipovolémicos y con un estado circulatorio precario.

### Elección de la mejor relación posológica útil entre neuroléptico y analgésico

Ha dado lugar a un número considerable de proposiciones, en particular para la fase de inducción. Así, las dosis respectivas de droperidol y de fentanilo se han fijado prematuramente en Estados Unidos en una presentación de ambos agentes en una misma ampolla con una relación de 50 a 1, cuando parece que un índice más elevado en la inducción es más favorable si se quieren evitar las complicaciones respiratorias asociadas a una carga demasiado grande y brusca de fentanilo

### Hipnótico complementario

La duración del efecto, en el transcurso de inyecciones repetidas, entra en el marco de la vida media de eliminación, haciendo difícilmente previsible el tiempo que transcurre hasta el despertar. No ocurre lo mismo con el midazolam, cuyo efecto clínico es siempre de corta duración.

### Efectos de la NLA Sistema nervioso central

Bajo el efecto combinado de neuroléptico y analgésico, el nivel de conciencia disminuye progresivamente, pero sólo es abolido excepcionalmente: el enfermo está tranquilo, indiferente, aunque es capaz de responder a las preguntas y de efectuar los movimientos que se le piden. No sufre y es insensible al dolor provocado. Las pupilas están mióticas bajo el efecto del morfínico. En el electroencefalograma (EEG), se nota una reducción de la frecuencia del ritmo alfa, entrecortado por ondas theta. El reflejo corneal queda abolido sólo con grandes dosis. La administración complementaria de un hipnótico produce la pérdida de conciencia y transforma la NLA en neuroleptoanestesia. Aparte de una dosificación excesiva de droperidol o de morfínico, se nota una hipotonía muscular, que es mayor si el neuroléptico es una fenotiacina. Se pueden efectuar muchos actos quirúrgicos o diagnósticos dolorosos con ventilación espontánea o ligeramente asistida. El despertar es en general rápido, tranquilo, con una buena cooperación del enfermo. No hay diferencias entre el fentanilo y el alfentanilo. Un retraso en el despertar puede estar relacionado con una dosis excesiva de hipnótico complementario. Sin embargo, aparte de una reacción residual del hipnótico, se han señalado casos de somnolencia prolongada debida al efecto sedante residual del neuroléptico. La fisostigmina (de 1 a 2 MG IV) proporciona en estos casos un

despertar rápido, sin efectos secundarios, su uso es para algunos autores más frecuente con la levomepromazina (0,1 mg/kg) que con el droperidol (0,15 mg/kg)

Una sobredosis o una eliminación prolongada del droperidol pueden producir estados de apatía, de ansiedad e incluso de agitación; estos efectos pueden retrasar la participación activa del paciente. Estos incidentes se deben considerar como una complicación de la técnica utilizada. No se han descrito con la utilización de las fenotiacinas sedantes.

También se ha atribuido al droperidol inyectado primero, durante la inducción, el hecho de producir, en sujetos aparentemente tranquilos clínicamente, pesadillas, un estado de agitación mental con sensación de catástrofe inminente. Al día siguiente de la operación, los enfermos interrogados manifiestan estas sensaciones desagradables. En algunas series, la frecuencia de este incidente es del 27 %, mientras que sólo es del 3 % con la levomepromazina (24). Se han detectado casos de diplopia; estaría en relación con una hipotonía residual de los músculos oculares debida a la benzodiazepina, agente hipnótico complementario. También se han constatado alteraciones de tipo extrapiramidal en adultos y en niños, relacionadas con dosis altas de droperidol. Estos trastornos, inexistentes en muchas series, no se encuentran con las fenotiacinas sedantes. No parecen tener relación con la posología del droperidol, sino más bien con una susceptibilidad individual.

### Respiración

Si bien los neurolépticos no tienen efectos respiratorios

los morfínicos, que disminuyen la sensibilidad de los centros respiratorios y en particular de los centros inspiratorios al CO<sub>2</sub>, son potentes depresores de la respiración; la frecuencia respiratoria disminuye proporcionalmente al aumento de las dosis. Es posible que se produzca apnea en espiración. Los efectos respiratorios de la NLA están dominados por los del morfínico y evolucionan con su concentración plasmática. En la NLA vigila, una frecuencia de 10 a 12 ciclos por minuto es suficiente para mantener los intercambios respiratorios, dada la buena conservación del volumen corriente. Si se le pide, el paciente puede aumentar su frecuencia respiratoria. En la inducción, la aparición de una bradipnea excesiva o incluso de apnea es un signo de sobredosis o de administración demasiado rápida del morfínico. También existe en esta fase un riesgo de disminución de la compliancia toracópulmonar relacionado con un refuerzo del tono de los músculos estriados, proporcional a la dosis. Esta hipertonia muscular, que se encuentra en el 7 % de los casos, puede dificultar el control o la asistencia de la respiración durante la apnea o la bradipnea. Los antagonistas morfínicos, hacen desaparecer esta pérdida de compliancia, en la que no participa la musculatura bronquial, si bien el droperidol tiene efectos opuestos a este nivel. Por una parte, el droperidol inhibe la histamina N-metil-transferasa y tiene por tanto una actividad sinérgica con la histamina broncoconstrictora; pero por otra parte inhibe la serotonina, que puede ser responsable de broncospasmo por un efecto específico competitivo y dependiente de la dosis sobre los receptores 5HT<sub>2</sub> del músculo bronquial. A este respecto, se utiliza (0,22 mg/kg) para tratar el estado de mal asmático (30), lo que denota un efecto broncodilatador preponderante.

Durante la NLA, si la administración del morfínico se ha disminuido en los últimos treinta minutos, la respiración espontánea es suficiente para cubrir las necesidades del paciente. En caso de sobredosis, el mantenimiento de una asistencia ventilatoria o la administración de naloxona corrigen la depresión respiratoria; pero este último tratamiento favorece la aparición precoz del dolor, que puede producir estados de agitación. Se han comunicado casos de depresiones respiratorias secundarias, que pueden estar relacionados con el rebote detectado cuando disminuye el fentanilo.

### Sistema cardiocirculatorio

Es bien conocida la estabilidad cardiocirculatoria en el curso de la cirugía con NLA; en muchos equipos condiciona todavía su elección para la cirugía mayor y de alto riesgo. Sin embargo, esta técnica puede ejercer en la inducción un efecto depresor de la circulación, relacionado con las propiedades alfa-adrenolíticas de los neurolepticos, que causa una disminución de las resistencias vasculares y un aumento de larga duración de la capacidad venosa, sin modificación de la contractilidad miocárdica (57). De ello resulta una disminución de la precarga (10). El droperidol deprime además la función barorrefleja, retardando la aparición de la taquicardia en caso de disminución de la presión arterial. Los morfínicos tienen efectos colinérgicos, responsables de una disminución del ritmo cardíaco y de una vasodilatación.

Por tanto, la inducción de la NLA se acompaña habitualmente de una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. El descenso de la presión arterial es mayor cuando se utilizan fenotiacinas, cuyos efectos alfabloqueantes son más marcados. Mediante una inducción progresiva, la administración de una solución cristaloides (de 500 a 1 000 ml) o coloidal y una posición elevada de los miembros inferiores (28) permiten prevenir esta complicación previsible que, sin embargo, puede ser peligrosa en un paciente hipovolémico. También se puede constatar una bradicardia durante la inducción. En algunas series su frecuencia es del 15 %; cede con la atropina. Muchos estudios hemodinámicos han demostrado que la NLA no perjudica a la contractilidad miocárdica. Y si se nota una disminución del gasto cardíaco, del índice sistólico, de las presiones ventriculares de llenado, estas variaciones son proporcionales a la disminución del consumo de oxígeno del miocardio, que puede alcanzar el 40 % (10).

La circulación esplácnica y hepática, están preservadas por la reducción de las resistencias vasculares, que compensa en parte la disminución de la presión arterial. El consumo de oxígeno esplácnico y hepático se mantiene, no obstante, gracias a un aumento de la extracción de oxígeno (14).

### Circulación y metabolismo cerebrales

En animales normocápnicos, el fentanilo y el droperidol disminuyen el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebrales. La asociación de las dos sustancias incrementa dicha disminución.



En el hombre, los resultados son contradictorios. Estudios antiguos consignan un flujo sanguíneo y un consumo cerebral de oxígeno inalterados (10). La técnica anestésica implica la administración en la inducción de droperidol (0,2 mg/kg), fentanilo (5mcg/kg). Se mantiene una hipocapnia discreta. Los resultados muestran una disminución del flujo sanguíneo cerebral y del consumo cerebral de oxígeno del 36 y el 33 % respectivamente.

Existe una buena correlación entre el flujo sanguíneo, y la saturación venosa de oxígeno y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Controles más tardíos en el transcurso de la intervención muestran un aumento del consumo de oxígeno sin modificación del flujo sanguíneo, acompañado de un aumento de la diferencia arteriovenosa. El valor del consumo de oxígeno está correlacionado con la concentración sanguínea de droperidol. La saturación venosa de O<sub>2</sub> permanece en límites aceptables, permitiendo sospechar, en la primera fase de la anestesia, una circulación cerebral superior a la necesaria. Se conserva la reactividad al CO<sub>2</sub>.

#### Sistema endocrino y metabólico

Se sabe que los neurolepticos aumentan la tasa de noradrenalina por inhibición de su recaptación en los lugares de almacenamiento de los gránulos presinápticos terminales, con bloqueo postsináptico de los receptores alfa. Los morfínicos incrementan la tasa de catecolaminas, aumentando esta última la noradrenalina. Por tanto, no es sorprendente que muchos autores hayan constatado, en ausencia de cualquier estímulo, un aumento de las catecolaminas bajo NLA y, en particular, de la noradrenalina, cuya eliminación urinaria está muy aumentada en algunos estudios. Pero otros trabajos muestran resultados divergentes, quizás relacionados con la utilización de dosis diferentes. Como consecuencia del efecto alfabloqueante del neuroleptico, las variaciones de las catecolaminas no se acompañan de los efectos cardiocirculatorios habituales.

También se ha estudiado el eje hipofisopararrenal. La mayoría de las mezclas de NLA no tienen efecto, excepto la asociación droperidol-pentazocina, que eleva las tasas de ACTH y de cortisol. Todas las asociaciones de NLA a base de droperidol incrementan la somatotropina hipofisaria, la insulina y la glucemia. La tirotropina hipofisaria no varía, mientras que la testosterona como con todos los anestésicos estudiados está disminuida (y permanece así hasta el octavo día postoperatorio). En cambio, se detecta una elevación de las tasas de prolactina debida a un bloqueo de los receptores dopaminérgicos producido por los neurolepticos a nivel hipotalámico e hipofisario, efecto aumentado por una acción específica del fentanilo sobre la secreción de prolactina (46, 25). Esta hiperprolactinemia se acompañaría, cuando se realizan extracciones de ovocitos, de una tasa de progesterona disminuida, nefasta para una buena receptividad uterina del huevo implantado 72 horas después. Sin embargo, la administración de 5 mg de bromocriptina la víspera por la noche basta para bloquear esta hiperprolactinemia (47).

Durante la cirugía, se detecta, asociada a una elevación urinaria de adrenalina del orden del 22 % (34), un aumento de la tasa plasmática de catecolaminas, que afecta particularmente a la adrenalina. La importancia de las variaciones descubiertas presenta grandes diferencias (del 60 al 600 %) dependiendo del tipo de cirugía. Pero al mismo tiempo la presión arterial,

la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno son independientes de estas elevaciones de las catecolamina. Parece que también desempeñan un papel la dosis utilizada de agentes de la NLA y su modo de administración. Recientemente, con dosis de droperidol y de fentanilo mayores que las de los esquemas clásicos, y con una administración continua, no se ha detectado ningún aumento de las catecolamina durante la cirugía mayor (10). En la mayoría de los estudios, aumenta también la tasa de cortisol (62). Ocurre lo mismo con la glucemia, la insulina, la somatotropina hipofisaria y los ácidos grasos libres, cuyo aumento, variable según los estudios, puede acompañarse igualmente de una elevación de lactatos y piruvatos. En un estudio en el que se comparaba la NLA con la anestesia epidural en la cirugía de la cadera en el anciano (10), las modificaciones metabólicas peroperatorias son idénticas en los dos grupos, pero en el postoperatorio la normalización es más rápida en el grupo de la anestesia epidural.

Por tanto, parece que la NLA y en particular la asociación droperidol-fentanilo, que ha sido la más estudiada no es capaz de bloquear totalmente ni la respuesta simpática ni la respuesta endocrino y metabólica a la cirugía. No obstante, el bloqueo de los efectos de las catecolaminas sobre el sistema cardiocirculatorio y la baja intensidad de las variaciones endocrinas y metabólicas constatadas confirman el efecto protector de la NLA.

Al despertar, la aparición de escalofríos es excepcional; está favorecida por una dosis insuficiente de neuroleptico, por la instalación de una hipotermia durante la cirugía y por la administración de naloxona.

#### Consumo de oxígeno

La disminución del consumo de oxígeno con la NLA está ampliamente documentada (10, 56). Al estar en ocasiones asociada a una disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, relacionada con un gasto cardiaco elevado, permite sospechar una circulación hiperkinética (89). No obstante, en otros estudios la diferencia arteriovenosa de oxígeno está aumentada.

#### Función renal

En cirugía abdominal con narco-NLA, las resistencias vasculares aumentan y existe una retención sódica asociada a una retención de agua libre, que permite sospechar un hiperaldosteronismo y/o una hipertonia simpática asociados a la secreción de ADH (45). En realidad, la metodología de este trabajo es criticable la administración de droperidol y de fentanilo difiere en relación con la inducción y las bajas dosis utilizadas en cirugía abdominal. En la práctica, nunca se ha acusado a la NLA de tener un efecto adverso sobre la función renal.

## Sistema digestivo

La NLA no tiene una acción acentuada sobre este sistema. El peristaltismo intestinal se conserva (28). El droperidol administrado tras el fentanilo no modifica el tránsito gástrico (44). El droperidol no aumenta el retraso de la evacuación gástrica producido por el fentanilo. En las primeras horas del postoperatorio, en particular en cirugía abdominal, la frecuencia de vómitos es baja y varía entre el 2 y el 13 %.

## Aspectos prácticos de la NLA

### Inducción

Es el período más delicado de una NLA. En efecto, muchos incidentes descritos, en concreto las complicaciones respiratorias, están relacionados con una mala inducción. Ésta debe ser prudente y establecerse entre 10 y 15 minutos. La NLA no es una técnica rápida. Se pueden enunciar algunos principios generales:

- es difícil establecer una posología fija válida para todos los enfermos, y se debe buscar la dosis necesaria y suficiente; la administración de los medicamentos se debe efectuar lentamente, en particular la del analgésico;
- la tendencia actual consiste en administrar por separado el neuroléptico y el analgésico, dando prioridad al neuroléptico, salvo en lo que concierne a la morfina, debido a su largo período de latencia.
- la carga de neuroléptico debe ser de entrada suficiente para cubrir una o dos horas de anestesia; en cambio, la administración de analgésico será más progresiva, según la frecuencia respiratoria, que no debe descender por debajo de 12 a 10 ciclos por minuto durante la inducción;
- la administración de un hipnótico complementario sólo se hará tras la carga de inducción del neuroléptico y del analgésico: en efecto, una administración demasiado precoz impide, con el riesgo de apnea que implica, apreciar la necesidad de analgésico del enfermo.

### Final de la anestesia

Salvo la administración de fentanilo entre los 10 y 15 últimos minutos de la intervención, al finalizar y tras una detención eventual del respirador, la frecuencia ventilatoria es del orden de 16 ciclos por minuto y se puede realizar rápidamente la extubación. En la inmensa mayoría de los casos, el despertar es muy rápido; el 72 % de los pacientes responde a las órdenes a los 10 minutos. En caso de sobredosis de curares, habrá que recurrir a la administración de neostigmina, según la pauta habitual. Si la frecuencia respiratoria es menor de 16 ciclos por minuto, se retrasará la extubación o se realizará tras la administración de naloxona (3 mcg/kg, a repetir si es necesario). Pero esto expone a estados de agitación y no protege de las depresiones secundarias de la respiración. Aparte

de la administración de naloxona, la sedación se mantiene en el 85 % de los pacientes hasta la sexta hora. La incidencia de vómitos durante la cirugía abdominal sólo es del 12 % (28).

#### Interferencias y asociaciones medicamentosas

La NLA no protege al corazón contra las alteraciones del ritmo inducidas por la adrenalina reabsorbida a partir de una anestesia local. En efecto, ni el droperidol ni el fentanilo bloquean los receptores betaadrenérgicos.

- La NLA no interfiere con la clonidina que, si se utiliza como tratamiento hipotensor en el preoperatorio, debe emplearse también el día de la operación a fin de evitar una crisis hipertensiva al despertar (48).

- Ocurre lo mismo con los beta-antagonistas, aconsejándose su mantenimiento en las condiciones habituales (39)

- Con la NLA, el cloruro de calcio conserva sus propiedades analépticas circulatorias (aumento del gasto cardiaco y de la presión arterial sin modificación de las resistencias vasculares periféricas) en los sujetos con insuficiencia cardiaca o sin ella, con tratamiento digitalico (24)

- Las sustancias que producen hipotensión controlada (nitroprusiato sódico, nitroglicerina) son perfectamente utilizables durante la NLA, que permite disminuir sus dosis, aspecto particularmente interesante con el nitroprusiato.

#### Indicaciones y contraindicaciones

Parece que la NLA se utiliza menos que hace 20 años, si se considera el número de trabajos dedicados actualmente a este tema. De hecho, muchos centros siguen utilizándola como técnica sistemática, dadas sus cualidades fundamentales: estabilidad hemodinámica perioperatoria, baja repercusión sobre las funciones vitales, despertar rápido y recuperación confortable y bajo costo.

#### Indicaciones

La NLA está indicada en la cirugía de larga duración, en la cirugía mayor y si el estado del paciente es precario. A este respecto, su empleo está particularmente justificado en cirugía cardiovascular (38), en neurocirugía (16), y en cirugía abdominal. También se han reconocido sus indicaciones en cirugía del cáncer de laringe, de prótesis ortopédicas.

Se deben mencionar algunas indicaciones concretas:

- en cirugía nerviosa esterotáxica, donde la NLA de tipo vigil es, hasta la fecha, reemplazable (14); en el niño, la utilización de fisostigmina permite en el momento deseado un estado de alerta suficiente para asegurar la cooperación; en el curso de anestias muy técnicas, la monitorización de la SaO<sub>2</sub> mediante el control del pulso aporta una seguridad considerable (11).

en obstetricia, donde la NLA permite controlar el riesgo hipertensivo, mayor en los estados de eclampsia o preeclampsia al restablecerse de una cesárea, y disminuye la mortalidad y la morbilidad (14).

en los enfermos con síndrome de Wolff-Parkinson-White, debido a los efectos antiarrítmicos específicos de droperidol en esta afección (36).

Merece la pena discutir el uso de la NLA en el anciano. Para algunos autores origina un retraso en la recuperación rápida de una buena orientación espaciotemporal. Pero estos hechos no han sido documentados. Para otros autores (cuyos trabajos datan, es cierto, de 1973), la NLA es la técnica de anestesia general desprovista de efectos secundarios, preferible a las demás para la cirugía del anciano y cuya utilidad está bien demostrada. En esta población, la dosis de droperidol, según el estado del sujeto, es de 5 a 25 mg y la de fentanilo, de 200 a 400 mcg (33).

### Contraindicaciones

Conciernen a:

- la anestesia ambulatorio (60) dada la lenta eliminación del neuroleptico, que puede producir somnolencia residual o apatía;

- las anestésias de corta duración, por las mismas razones y en la medida en que se espera rápidamente la cooperación del paciente;

los enfermos con un síndrome extrapiramidal y en particular con una enfermedad de Parkinson, en los que se ha señalado un riesgo de agravamiento relacionado con los efectos del neuroleptico sobre el sistema extrapiramidal;

la cirugía del feocromocitoma: la inyección de la asociación NLA provoca en los sujetos afectados por esta patología un gran acceso hipertensivo; esto se debería a una interferencia del droperidol con el sistema adrenérgico a nivel medulosuprarrenal (10) o bien a nivel medular (63)

los pacientes hipovolémicos que, debido al efecto vasodilatador de la mezcla NLA, corren el riesgo de presentar una hipotensión arterial mayor durante la inducción;

los enfermos con el estómago lleno, que precisan una inducción anestésico rápida.

- las indicaciones operatorias de urgencia absoluta, debido a la lentitud de la inducción.

## DIAZANALGESIA

Es la anestesia obtenida por la asociación de una benzodiacepina y un analgésico, cuyos efectos se completan eventualmente con N20. Este método ha sufrido en los últimos 20 años una evolución en lo referente a la posología del morfínico utilizado. Antiguamente, la benzodiacepina se asociaba a dosis bajas de morfínico, a menudo en el marco de la anestesia vigil completada mediante anestesia local. Después, buscando una protección mejor, se aumentó la dosis del morfínico. Debido a esto, la DZA presenta dos aspectos dependiendo de si se asocia a morfínicos en dosis bajas o altas (dosis de fentanilo superior a 20 mcg/kg). Naturalmente, los efectos y las indicaciones son diferentes. Los agentes de la DZA han evolucionado con el paso del tiempo con los productos comercializados por la industria farmacéutica. Y, si hace treinta años la morfina, la meperidina, la dextromoramida y el diazepam contaban con el aval de los médicos, hoy en día los más citados son el alfentanilo o el sulfentanilo y el midazolam. De hecho, la homogeneidad de los grupos farmacológicos implicados es tal que las propiedades de las diferentes asociaciones sólo difieren por la potencia y por tanto por la dosis de los agentes estudiados, así como por su farmacocinética. Interferencias de los morfínicos y las benzodiacepinas en el sistema nervioso central

Aunque desde 1964 Campan ya había informado de una sinergia del diazepam y los fármacos anestésicos, sólo en los últimos años se han estudiado realmente las interferencias entre las benzodiacepinas y los morfínicos, tanto en animales como en el hombre. De esta forma, el midazolam y el fentanilo presentan un efecto de tipo aditivo. Pero existe un efecto tope para los morfínicos, como se ha demostrado con el fentanilo utilizado aisladamente, con un límite de reducción de la MAC del 65 % para una concentración plasmática de fentanilo de 30 ng/ml (64). En el hombre se ha demostrado un efecto aditivo que afecta a la sedación (sujeto dormido no despertable) con la asociación morfina-midazolam (112) y de tipo supraaditivo (potenciación) con alfentanilo-midazolam (112). Ocurre lo mismo con esta asociación en cuanto a la producción de amnesia (113). Se han constatado hechos análogos con midazolam-fentanilo, ya que un 23 % de midazolam + un 25 % de fentanilo tienen la misma acción que el 100 % de cada uno de ellos, apareciendo el sueño con una dosis de  $11 \pm 3$  mcg/kg de fentanilo o 0,19 mcg/kg (ED 50) de midazolam. El diazepam, añadido al sulfentanilo, produce una disminución de las concentraciones útiles de este analgésico.

### Farmacocinética, concentraciones plasmáticas y posología

La cinética de los medicamentos de la DZA, se recuerda en el cuadro 1. Debe mencionarse, no obstante, que la disponibilidad de medicamentos de cinética breve (en particular midazolam y alfentanilo) ha hecho que su asociación atravesase en los últimos años un nuevo periodo de actualidad. No parece que haya interferencias de orden farmacocinético entre benzodiacepina y morfínico. Así, el midazolam no modifica la cinética del alfentanilo y el alfentanilo no altera la del midazolam

La administración tanto de midazolam como de fentanilo o de alfentanilo tiende a realizarse a flujo continuo, constante o variable, tras una dosis de carga inicial que puede administrarse

a su vez en perfusión; el objetivo, es disponer durante un determinado tiempo quirúrgico de la concentración apta para neutralizar las respuestas cardiocirculatorias a los influjos nociceptivos. La tendencia actual es someter la distribución de los agentes a las variaciones de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial (16,32). Estas técnicas evitan las altas dosis de inducción y permiten adaptar las concentraciones al tracto operatorio, constituyendo una vía prometedora.

## Efectos de la DZA

### Efectos cardiocirculatorios

#### Benzodiazepinas

Clinicamente, el efecto de las benzodiazepinas tras administración intravenosa se limita a una discreta disminución de la presión arterial y a una ligera aceleración de la frecuencia cardiaca. La hipotensión arterial detectada es mayor con midazolam que con diazepam, y del mismo grado que la observada con flunitrazepam. No guarda relación alguna con una alteración de la contractilidad miocárdica y se acompaña de una disminución de las resistencias vasculares. La acción vasodilatadora del midazolam no aparece en perros con vagotomía bilateral y anestesia raquídea, lo que excluye por tanto un efecto directo sobre el músculo liso vascular (26). En el hombre, se acompaña de una disminución de la actividad nerviosa simpática en los músculos esqueléticos (23). En cuanto a la circulación coronaria, y particularmente en sujetos con isquemia miocárdica, el diazepam y el midazolam producen una vasodilatación semejante a la de la nitroglicerina (15), lo que permite por tanto sospechar que a dicho nivel se produce un efecto directo sobre el músculo liso vascular. La débil respuesta de la frecuencia cardiaca a la hipotensión arterial con el midazolam está relacionada con un desfase de la sensibilidad al barorreflejo.

#### Morfínicos

Se conoce bien su buena tolerancia cardiocirculatoria a bajas dosis. Debe recordarse el efecto de venodilatación de la morfina, responsable de la hipotensión arterial en decúbito, en relación con un efecto anti-alfa-adrenérgico. También se ha detectado frecuentemente bradicardia, debida a un predominio vagal. Estos efectos pueden contrarrestarse por una liberación de catecolaminas. La mayoría de los morfínicos agonistas están dotados de efectos análogos. De esta forma, 5 mcg/kg de fentanilo disminuyen un 8 % la frecuencia cardiaca y las resistencias vasculares del hombre sano sin la disminución significativa de la presión arterial que aparece para dosis de 10 mcg/kg.

A altas dosis, los efectos cardiocirculatorios, estudiados esencialmente en pacientes sometidos a cirugía coronaria, son más marcados. A dosis de 100 mcg/kg, se nota, para un índice cardiaco conservado gracias al aumento de la frecuencia, una disminución del consumo de oxígeno del miocardio del 14 %, con producción de lactatos, asociados a una reducción del flujo coronario (10 %), del índice sistólico (23 %) y de la presión arterial (16 %) (97). Estos hechos reflejan una disminución de la función ventricular izquierda

## Asociación benzodiacepinas-morfínicos

A bajas dosis, los estudios clínicos constatan modificaciones cardiocirculatorias moderadas. Con dosis de 5 y 10 mcg/kg de fentanilo, asociadas a 0,20-0,30 mg/kg de midazolam, se percibe una disminución de la precarga que origina un descenso de los índices sistólico y cardíaco, del trabajo ventricular izquierdo, con un índice de viabilidad subendocárdica incrementado el 12 %. Las tensiones arteriales sistémicas y las resistencias vasculares y pulmonares se reducen moderadamente y no precisan un tratamiento corrector. Con fentanilo diazepam se conserva el barorreflejo (22), mientras que su sensibilidad queda desfasado con fentanilo-midazolam (23). A altas dosis de morfínicos, se han señalado graves disminuciones de la presión arterial, lo que ha conducido a establecer ciertas reservas sobre dichas asociaciones, en particular en los enfermos con un potencial miocárdico bajo (41, 28). Sin embargo, otros autores son menos contundentes, considerando que la hipotensión arterial detectada se sitúa en los límites aceptables, que es corregible y que, en contraposición, tiene muchas ventajas: reducción de la dosis de morfínico, mejor estabilidad cardiocirculatoria en los accesos dolorosos, efectos favorables sobre la circulación coronaria. Esto es así para las asociaciones sufentanilo-diazepam (18), sufentanilo-midazolam (13) y alfentanilo-diazepam (23).

### Efectos sobre la circulación y el metabolismo cerebrales

En el perro, el midazolam disminuye el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo de oxígeno cerebral (CMR02) hasta una meseta que se alcanza con una posología de 10 mg/kg. Esta disminución no es tan importante como la que se alcanza con tiopental (27). En el hombre sano, el midazolam (0,15 mg/kg) disminuye igualmente el FSC en el 33 % (29). Trabajos antiguos detectan con la asociación de diazepam (10 mg) y fentanilo (10 mcg/kg) una disminución del FSC del 34 % proporcional a una disminución del CMR02 del 34,5 %. Se mantiene la reactividad vascular al CO2. En el sujeto con una patología intracranal, se percibe una disminución idéntica del FSC (18). Esta disminución es superior a la obtenida con el diazepam solo. La DZA parece indicada, por tanto, en la cirugía cerebral.

### Efectos respiratorios

Tanto las benzodiacepinas como los morfínicos son responsables, a partir de una dosis determinada, de una depresión respiratoria cuyas modalidades y mecanismos son diferentes. Los morfínicos, tal y como se ha recordado anteriormente, producen una bradipnea que se acompaña de un alargamiento del tiempo espiratorio y de una hipertonía de los músculos espiratorios.

Las benzodiacepinas deprimen la ventilación por afectación del control central, que se plasma en una disminución de los potenciales de acción del nervio frénico. La disminución del tono muscular agrava esta inferioridad respiratoria, que se traduce en una afectación del rendimiento diafragmático, una disminución de los tiempos inspiratorio y espiratorio, un



menor volumen corriente, acompañados de un aumento de la frecuencia y, en resumen, de hipoventilación.

Los morfínicos potencian la depresión respiratoria de las benzodiazepinas (11), acción bien confirmada con la asociación fentanilo-midazolam (11). En estudios comparativos, se detecta que, para una misma dosis de fentanilo, hay más depresiones respiratorias en el postoperatorio cuando se asocia diazepam (36). Se destaca no obstante, a favor de la asociación, que el midazolam atenúa la rigidez torácica producida por el fentanilo (26).

En resumen, hay que recordar que los morfínicos potencian clínicamente la depresión respiratoria de las benzodiazepinas. Este efecto comporta un riesgo de complicación postoperatoria y habla en favor del midazolam, cuya duración de acción es más corta que las de otras benzodiazepinas agonistas.

#### Efectos endocrinos y efectos de protección

Se sabe que el fentanilo disminuye las tasas plasmáticas de betaendorfinas, de ACTH, de cortisol, de somatotropina hipofisaria y de glucosa (50). Se recordará también que los analgésicos aumentan la tasa de catecolaminas. Al contrario, las benzodiazepinas disminuyen su valor e impiden, tanto en animales, como en el hombre, su elevación bajo la influencia del alfentanilo y el fentanilo.

Durante la cirugía, la calidad de la protección producida por una DZA se debe juzgar según la neutralización de la elevación de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y de las hormonas del estrés. El producto frecuencia presión también es un buen índice de la liberación de catecolaminas. Si bien algunos autores consideran significativas las variaciones de estos parámetros o índices del orden del 10 %, otros exigen desviaciones del 30 %. Además, contrariamente a la anestesia analgésica, para la DZA existen pocos estudios concernientes al grado de protección. Sin embargo, parece demostrado que la adición de una benzodiazepina a un analgésico confiere a la anestesia una mejor estabilidad cardiocirculatoria. Así ocurre en cirugía coronaria con fentanilo y sufentanilo, en la que el flunitrazepam permite el control de los accesos hipertensivos (11). Ocurre lo mismo con alfentanilo (60 mcg/kg), cuya asociación con el lorazepam disminuye las respuestas motrices y hemodinámicas a los estímulos dolorosos, así como con sufentanilo (5 mcg/kg) completado con diazepam. No obstante, a pesar de esta posología de morfínico relativamente elevada, la protección no es completa, puesto que durante la circulación extracorpórea, la presión arterial se debe estabilizar con nitroglicerina. Con dosis de morfínicos menos altas (fentanilo, 10 mcg/kg) asociadas a diazepam (0,5 mg/kg), no se obtiene ninguna estabilidad hemodinámica en cirugía cardiaca no coronaria (38). En cirugía abdominal (histerectomía) con alfentanilo (75 mcg/kg + 300 mcg/kg/h) y midazolam (0,42 mg/kg), la glucemia aumenta en el momento de la incisión, mientras que la tasa de cortisol no varía (28). Así, parece que las benzodiazepinas, a pesar de disminuir las posologías útiles de los analgésicos y garantizar la amnesia del acto operatorio, no son capaces, asociadas a éstos, de asegurar totalmente el control de las reacciones endocrinas y hemodinámicas a los estímulos dolorosos. Durante la cirugía es difícil conseguir esto, y no está probado salvo en los pacientes que presentan un riesgo de isquemia coronaria que sea deseable obtenerlo. Las personas de edad avanzada, en particular los pacientes hipovolémicos, necesitan

conservar una cierta reactividad al estrés para sobrevivir. En este sentido, las DZA con bajas dosis de morfínicos siguen estando indicadas.

### Despertar

Se pueden presentar dos dificultades durante una DZA: una prolongación del sueño y un retraso en la recuperación de una ventilación eficaz. Estos incidentes son previsible por estar en relación directa con las propiedades farmacodinámicas y cinéticas de los agentes utilizados y su posología.

### Retraso en la recuperación de la conciencia

La benzodiazepina es responsable del sueño durante la DZA. Sus efectos se pueden prolongar más allá del acto operatorio. Si bien la vida media del midazolam está comprendida entre 1.7 y 2.6 h, la duración del sueño que produce es corta: de 10 a 20 minutos para una dosis intravenosa de 0.15 a 0.20 mg/kg. Su administración a flujo constante (0.31 mg/kg) durante 4 horas no se acompaña de ninguna modificación farmacocinética (31). Sin embargo, el despertar rápido esperado se retrasa durante la DZA por efecto de la potenciación de la sedación detectada cuando se asocian benzodiazepinas con morfínicos. Durante la cirugía mayor, en la cual son frecuentes los incidentes circulatorios, el aclaramiento puede disminuir, retrasando la eliminación de estos agentes, en particular del midazolam (36). Finalmente, el efecto hipnótico de la benzodiazepina será tanto más prolongado cuanto más cercano al final de la intervención se administre la última inyección. No se aconseja utilizar antagonistas de las benzodiazepinas. No obstante, se ha empleado flumazenilo para acelerar la recuperación de la conciencia, aunque a partir de 30 a 60 minutos, no hay diferencia con una serie de enfermos que no lo han recibido, salvo en lo que concierne a la amnesia que disminuye hasta 120 min (49, 39).

Por tanto, la calidad del control debe ser idéntica con o sin flumazenilo. Con flunitrazepam es mayor el riesgo de despertares retardados, debido a la larga duración de su eliminación (cuadro I). La latencia del despertar dependerá mucho de la dosis administrada y de la hora de la última administración.

En la práctica, estos retrasos en el despertar son excepcionales con la utilización de dosis moderadas tanto de morfínicos como de benzodiazepina. El despertar se produce rápidamente tras finalizar la intervención. El enfermo puede continuar después adormecido, pero se le puede despertar de nuevo (27).

### Depresión respiratoria

Dejando aparte una eventual administración residual de curares, el morfínico es el que desempeña aquí el papel más importante, aunque la benzodiazepina también puede contribuir. En lo que concierne al morfínico, su efecto depende de su posología y de su cinética. A bajas dosis, los datos de recuperación ventilatoria son los que se prevén en el despertar de una NLA. A dosis elevadas, que generan altas concentraciones plasmáticas, el paciente, al final de la intervención, presenta una apnea que puede durar varias horas según

la cinética del medicamento empleado (cuadro I). Entre los tres agentes más utilizados en la actualidad, el fentanilo es el que presenta la vida media más larga y el mayor volumen de distribución. Cinco horas después de su administración, el organismo retiene todavía un 25 % de la dosis recibida, mientras que dicha retención no es más que de tres horas para el sufentanilo y de una a dos horas para el alfentanilo. Tras cirugía cardíaca con morfínicos administrados a dosis equianalgésicas elevadas, la extubación traqueal sólo es posible 1100 minutos después con morfina, 980 minutos después con fentanilo y 500 minutos después con sufentanilo (18). Estos datos demuestran que, en la medida en que no se desea mantener una respiración artificial varias horas después de la operación, la acción del morfínico debe ser objeto de un efecto antagónico con naloxona. Es posible que sea necesario administrar dosis suplementarias, y el control de la función respiratoria es un imperativo de primer orden, tanto más cuanto que los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas, potenciados por los morfínicos, pueden desenmascararse tras la neutralización de los efectos ventilatorios de los morfínicos. El flumazenilo no protege de dicho efecto, que puede reaparecer al finalizar la acción de este antagonista (17).

En el postoperatorio, la incidencia de náuseas y vómitos es elevada, del orden del 33 % en algunas series.

#### Indicaciones y contraindicaciones

Hay pocos campos en los que no se pueda utilizar la DZA y muchos menos en los que esté contraindicado. Pero las técnicas son múltiples, relacionadas sobre todo con las diferencias en la elección de las sustancias y su posología. De hecho, en cuanto a los morfínicos a dosis equianalgésicas, las únicas especificaciones presentes están relacionadas con su cinética. Lo mismo ocurre con las benzodiazepinas (cuadro I). En la elección de los agentes debe tenerse en cuenta la duración previsible de la intervención, dependiendo la dosis de morfínico del lugar de la intervención.

Se tolera bien en el plano hemodinámico en el enfermo con respiración artificial, por lo que puede mantenerse durante días, sin efecto acumulativo, con el midazolam asociado a diversos morfínicos. Sin embargo, en caso de alteraciones hemodinámicas graves o de afectación hepática, puede aparecer una acumulación. Con flunitrazepam, la latencia del despertar es aleatoria. No se ha demostrado que exista disminución de la secreción del cortisol (24). La DZA utilizada en la sedación del niño da excelentes resultados (midazolam, de 0.12 a 0.36 mg/kg/h + morfina, 0.018 mg/kg/h en mayores de 1 año). Los dos agentes de la DZA se administran habitualmente a flujo constante. La asociación midazolam-fentanilo está recomendada en el niño.

#### Otras indicaciones para considerar

##### Anestesia ambulatorio

La utilización de la DZA (fentanilo, o mejor alfentanilo-midazolam). La emética relativamente rápida de estas sustancias y la posibilidad de que sus efectos puedan ser objeto de una acción antagónica permiten discutir su indicación en esta circunstancia. En la práctica, la eliminación del analgésico administrado en dosis muy bajas (fentanilo, 1 a 2

mcg/kg; alfentanilo, 7 a 15 mcg/kg), y cuyo efecto es de 30 a 40 minutos, no plantea problemas en el despertar. Por el contrario, hay reservas en lo concerniente al midazolam (0.175 mg/kg). En efecto, su duración de acción no es ciertamente breve, ya que las pruebas psicométricas sólo se normalizan entre la tercera y la cuarta hora. En algunos enfermos, su duración de acción puede prolongarse y no puede superponerse a su perfil farmacocinético, existiendo grandes variaciones individuales. Por último, la amnesia es más prolongada que la sedación, y puede ocurrir que los pacientes no memoricen las indicaciones que se les da a la salida, por lo que se las darán por escrito y explicitadas, antes incluso de dar cualquier premedicación. Por estas razones, resulta tentador administrar el antagonista de las benzodiazepinas, el flumazenilo, a fin de anular los efectos residuales del midazolam (22). De hecho, esta actitud no es aconsejable, pues el flumazenilo tiene una duración de acción más corta que el midazolam, cuyo efecto reaparece 60 minutos después de la administración de flumazenilo cuando el paciente puede haber abandonado el sector de control.

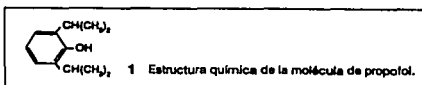
## PROPOFOL

### Introducción

El propofol es el último de los agentes hipnóticos intravenosos (IV) a disposición de los anestesiólogos. Ha sido uno de los factores ligados a la renovación de la anestesia intravenosa total (AIVT, o TIVA: *total intravenous anesthesia* para los anglosajones). Sigue siendo un producto innovador, ya que es el primer agente IV que se beneficia de un nuevo modo de administración: la AIVOC, o anestesia IV con un objetivo de concentración (en inglés, TCI, *target controlled infusion*). Este agente posee una bibliografía muy copiosa y fue objeto, en 1994, de una excelente síntesis en francés (11).

### Reseña histórica

El propofol es el resultado de las investigaciones llevadas a cabo a principio de los años setenta en torno a los derivados alquilo del grupo fenol que había demostrado una actividad hipnótica en animales. Fue seguido por el descubrimiento del 2,6 di-isopropilfenol. La primera publicación que muestra su utilización como agente de inducción en los humanos data de 1977 (42). No obstante, pronto fueron descritas reacciones anafilactoides debidas al disolvente. Fue, necesario adecuar de nuevo la molécula en una emulsión lipídica (1983).



### Propiedades fisicoquímicas

El propofol es el 2,6-di-isopropil-fenol (fig. 1). Su peso molecular es de 178. El propofol puro se presenta bajo la forma de un líquido claro o discretamente amarillo pajizo, muy poco soluble en el agua (coeficiente octanol/agua de 15 para un pH = 7,4) y con un pKa en el agua de 11. Su disolvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soja, de fosfátidos de huevo y de glicerol (aceite de soja al 10 %). Es entonces isotónico y posee un pH neutro. La formulación actual posee una concentración al 1 % (10 mg/ml), pero una concentración al 2 % está siendo desarrollada. El propofol ha de ser almacenado entre 2 y 25 °C. La solución no contiene ni conservantes ni agentes antimicrobianos. Existe en varias presentaciones: ampolla de 20 ml, frascos de 50 y de 100 ml jeringas precargadas. Estas últimas, con una capacidad de 50 ml, poseen un código de reconocimiento automático y están destinadas al aparato de perfusión en el marco de una administración AIVOC.

## Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del propofol ha sido objeto de numerosos estudios que tenían en cuenta diversos factores de variación: la dosis, el tipo de administración (inyección por bolo intravenoso, perfusión continua, perfusión con objetivo de concentración), el terreno y el tipo de cirugía. Además, los últimos años han presenciado la emergencia de nuevos conceptos que explican mejor el comportamiento clínico del propofol administrado en perfusión continua.

### Administración por bolo intravenoso

Después de una inyección por bolo intravenoso, las concentraciones sanguíneas de propofol disminuyen rápidamente, debido tanto a fenómenos de distribución como de eliminación. La distribución se hace hacia los compartimientos periféricos superficiales (músculos) y, sobre todo, profundos (grasa), a causa de la liposolubilidad de la molécula. La farmacocinética del propofol obedece a un modelo tricompartmental (47). El propofol está estrechamente ligado a las proteínas humanas (97-98 %), en particular a la albúmina y a los eritrocitos. Su metabolismo es rápido por glucuroconjugación y sulfoconjugación hepáticas (33). Los productos de degradación son solubles en el agua y excretados por el riñón (más del 88 % de la dosis inyectada). Menos del 1 % de la dosis se elimina sin metabolizar en la orina y el 2 % en las heces. El volumen del compartimiento central (IV) es del orden de 15 a 20 lit y el volumen de distribución en estado de equilibrio (VDSS) está comprendido entre 150 y 700 lit. El aclaramiento metabólico del propofol es muy elevado, del orden de 25 a 35 ml/kg/min. Es superior al flujo sanguíneo hepático, lo cual traduce la existencia de otros lugares de biotransformación, tal como lo han demostrado los estudios farmacocinéticos realizados durante la fase anhepática de los trasplantes de hígado (21). Existe una fijación pulmonar transitoria que no parece tener consecuencias clínicas notables. Debido a razones éticas evidentes, no es posible medir directamente las concentraciones cerebrales del propofol, y por ello algunos autores han utilizado las modificaciones electroencefalográficas inducidas por el propofol como reflejo de la evolución de las concentraciones cerebrales. Gracias a esta técnica es posible añadir al modelo farmacocinético tradicional un nuevo compartimiento teórico, llamado biofase. Son las concentraciones alcanzadas en este espacio las que regulan la intensidad del efecto clínico. La relación entre la concentración en la biofase y el efecto observado obedece de manera clásica a una forma sigmoidea. Existe un intervalo para obtener un equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y las cerebrales. Dicho intervalo se denomina histéresis y se resume mediante el parámetro farmacocinético  $T_{1/2ke0}$  (2,9 min). Así, tras una inyección por bolo intravenoso, el pico de la curva del efecto cerebral se observa entre el segundo y el tercer minuto.

### Perfusión continua

La farmacocinética del propofol administrado en perfusión continua y con las dosis habitualmente utilizadas es lineal: la meseta de concentración medida (*steady-state*) es

proporcional al flujo de la perfusión. La concentración medida tras 2 horas de perfusión continua es alrededor del 85 % del valor de equilibrio. Debido a los fenómenos de histéresis anteriormente descritos, el tiempo necesario para observar un equilibrio entre las concentraciones sanguínea y cerebral durante una administración por AIVOC está comprendido entre 10 y 15 minutos.

#### Noción de vida media contextual

Al parar la perfusión, la curva decreciente de las concentraciones sanguíneas se caracteriza por dos períodos sucesivos. En primer lugar se observa una disminución muy pronunciada y rápida de los niveles sanguíneos. Esta disminución es secundaria al paso del propofol desde la sangre a los compartimientos periféricos.

Es durante esta fase que se produce, en 5 a 10 minutos, el despertar inmediato del paciente (abre los ojos cuando se le pide). Luego la curva de decrecimiento adquiere una fuerte desviación descendente. La disminución de las concentraciones se debe entonces al metabolismo de la molécula y al retorno muy lento del propofol desde el compartimiento profundo hacia la sangre. Esto explica que la vida media de eliminación final del propofol sea largo (del orden de 3.5 horas). La discordancia entre la rapidez del despertar clínico y la duración de la TI/2B ha conducido a Hugues a proponer un nuevo parámetro más pertinente para prever los intervalos de despertar inmediato sea cual sea la duración de la administración del agente IV (25). Han llamado a dicho parámetro la vida media contextual (*context sensitive half-time*). Es igual al intervalo necesario para obtener una disminución de concentración del 50 % al parar una perfusión de duración determinada. En caso de perfusión de corta duración, la vida media contextual del propofol es del orden de 5 a 10 minutos. Si la duración de administración aumenta, la vida media contextual también, aunque sin llegar a alcanzar el valor de la TI/2B. El propofol es el hipnótico de vida media contextual más corta.

#### Factores de variación de la farmacocinética

##### Sexo

En la mujer, cuando se expresan los parámetros en función del peso, el volumen de distribución está disminuido y el aclaramiento aumentado. La implicación clínica de estas modificaciones parece ínfima, pero podría explicar el despertar más rápido en relación con el hombre.

##### Edad

La edad es el principal factor de variación de la farmacocinética del propofol (23). La disminución del volumen del compartimiento central IV y del aclaramiento (20 %) explican que, a dosis idéntica, la concentración medida es más importante en el anciano que en el joven. La disminución de la proteinemia provoca igualmente un aumento de la concentración de propofol libre. Debido a una disminución del gasto cardíaco, los fenómenos de distribución se ven perturbados. Por el contrario, los parámetros farmacodinámicos no parecen diferentes de los del adulto joven.

## *Obesidad*

Existe una correlación positiva entre el peso, el aclaramiento metabólico y el VDSS en caso de obesidad mayor (33). El volumen inicial de distribución y la vida media de eliminación final no cambian. Estas modificaciones farmacocinéticas explican que la dosis de inducción sea similar a la de un paciente de peso normal, pero que las dosis de mantenimiento deban ser aumentadas.

## *Insuficiencia renal y hepática*

La farmacocinética del propofol en los pacientes cirróticos y con insuficiencia renal difiere poco de la del adulto sano. Por el contrario, en el alcohólico crónico las dosis de inducción son más elevadas (2.7 mg.kg) (38).

## *Interacciones farmacocinéticas con otros agentes de la anestesia*

En caso de administración de alfentanilo, la cinética del propofol no parece modificada, pero se observa una disminución del aclaramiento del derivado morfínico y luego un aumento de los niveles sanguíneos de alfentanilo (48). El propofol no modifica la farmacocinética del fentanilo (29, 49) El halotano y el isoflurano son responsables de un aumento de las concentraciones de propofol y de una disminución de su aclaramiento (16). No parece existir interacción farmacocinética entre el propofol y el midazolam.

## *Efectos sobre el sistema nervioso central*

### *Efectos hipnóticos y sobre las funciones cerebrales superiores*

De manera predominante, si no exclusiva, el propofol es un agente hipnótico. Interactúa en el sitio GABA (gamma-aminobutírico), pero a un nivel distinto del de las benzodiazepinas (24). Tras una inyección de un bolo intravenoso de 2.5 mm/kg en 20 segundos, la pérdida de la conciencia es rápida (intervalo brazo-cerebro de unos 30 segundos) y dura una media de 5 a 10 minutos (50). Es dos veces más potente que el tiopental (de 1:1.3 a 1:2.89 en función del criterio escogido). Provoca una marcada amnesia (48) que es, sin embargo, inferior a la que producen las benzodiazepinas para un mismo grado de sedación (29). Por el contrario, el riesgo de memorización implícita persiste durante una sedación con propofol. La existencia de un efecto analgésico en el individuo consciente es un motivo de controversia. Algunos autores demuestran esta propiedad en los modelos paraclínicos (potenciales evocados) (1) o clínicos (dolor de tipo central y no neuropático). Para otros, el propofol posee, por el contrario, un efecto hiperálgico similar al descrito en el tiopental (37). La realidad puede que sea más compleja, con una evolución bifásica en función de la concentración sanguínea del propofol y del tipo de dolor o del mecanismo que actúa.



### *Efectos sobre la hemodinámica cerebral*

Aunque el efecto directo sobre la vascularización cerebral in vitro parece ser una vasodilatación, el propofol posee una acción vasoconstrictora in vivo, como lo muestra el aumento de las resistencias vasculares medidas (+50 %) y la disminución de entre el 21 y el 51 % del gasto sanguíneo cerebral (GSC) . El consumo cerebral de oxígeno (CMR02) disminuye el 36 %, pero el acoplamiento GSC-CMR02 está conservado. Sigue luego una disminución de la presión intracraneal (PIC) del orden del 30 %. La autorregulación cerebral y la reactividad al CO2 se mantienen en el individuo sano. El nivel de presión de perfusión cerebral (PPC) depende del valor de la presión arterial media (PAM). El efecto protector cerebral, aparte del provocado por la disminución de la CMR02, es, por el contrario, motivo de controversia. En los modelos de isquemia focal, los resultados son contradictorios: mejor pronóstico en relación con una anestesia que asocie fentanilo.

### *Efectos electrofisiológicos*

Los efectos sobre el electroencefalograma (EEG) y los potenciales evocados están en función del propofol. Para una posología responsable de una sedación clínica con conservación de la conciencia, el ritmo normal alfa se transforma en un ritmo rápido beta (31). Durante la pérdida de la conciencia aparecen ondas lentas y amplias (ritmo delta), entrecortadas con períodos de silencio eléctrico (*burst sup-pression*). Como máximo se observa un trazado isoelectrónico. La evolución inversa se produce con la caída de las concentraciones de propofol. Estas modificaciones electroencefalográficas permiten crear diversos índices (frecuencia mediana o frecuencia umbral de 95 %, índice biespectral o BIE) relacionados con la «profundidad de la anestesia» bajo la acción del propofol . Las alteraciones de los potenciales evocados auditivos de latencia media están marcadas por un aumento de la latencia de las ondas y una disminución de sus amplitudes. Dichas alteraciones se relacionan igualmente con la profundidad de la anestesia y con el riesgo de memorización peroperatoria . Por el contrario, el propofol administrado en perfusión continua modifica poco los potenciales evocados somestésicos y permite monitorizar de manera fiable la función medular durante la cirugía de columna.

### *Efectos convulsivantes*

Varios estudios con animales ponen en evidencia que el propofol posee propiedades anticonvulsivantes. Los modelos experimentales son múltiples: administración de sustancias convulsivantes , convulsiones provocadas por un choque eléctrico y potenciadas por la inyección de lidocaína . No obstante, varias manifestaciones clínicas «epilépticas» han sido señaladas en la literatura médica bajo forma de casos clínicos, a menudo en pacientes epilépticos conocidos, sin una documentación electroencefalográfica indiscutible y con lapsos tras la administración de propofol de hasta 5 días. La imputabilidad es, por lo tanto, dudosa. De manera inversa, el propofol ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de estados de mal epiléptico y para la anestesia.

Por el contrario, son frecuentes los movimientos anormales como mioclonías e hipertonías (pudiendo llegar al opistótonos), sobre todo en el niño y durante una inducción lenta (en perfusión continua). Estos fenómenos son observados más raramente en el momento del despertar. Los registros electroencefalográficos no demuestran sustrato epiléptico en estas manifestaciones. Su origen parece, pues, subcortical, incluso medular, y pondría en juego diversos mecanismos (alteración de la transmisión de la glicina y del GABA responsable de una disminución de la actividad inhibitora medular).

## Efectos cardiovasculares

### *Descripción*

La repercusión cardiovascular del propofol es bastante pronunciada y asocia clásicamente hipotensión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca. Una dosis de inducción del 2 al 2.5 mg/kg se acompaña de una caída del 25 al 40 % de la tensión arterial (sistólica, media y diastólica). Este efecto es más marcado que el del tiopental. La caída del gasto cardíaco (-15 %) y del volumen de eyección sistólica (-20 %) es más moderada. Se observa una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (-15 a -25 %) y del índice de trabajo del ventrículo izquierdo (~30 %).

En los individuos de menos de 65 años ASA I-II, y después de la inyección de un bolo intravenoso en 15 segundos, se alcanza el efecto hemodinámico máximo para una dosis de 2 mg/kg. La adición de un derivado morfínico (fentanilo) agrava la disminución de la tensión arterial sistólica (en torno a -50 mmhg frente a -28 mmhg). Los factores de riesgo de la hipotensión arterial son una edad superior a los 65 años, la administración concomitante de derivados morfínicos, la cirugía abdominal y ortopédica, el sexo femenino, la toma de benzodiacepinas y de betabloqueantes y los pacientes ASA III. En los pacientes ASA III-IV, a menudo hipovolémicos, se han descrito colapsos e incluso paros cardíacos durante la inducción anestésica. Por el contrario, la administración de atropina y la intubación traqueal disminuyen el riesgo de hipotensión arterial. La evolución de esta hipotensión es característica, con una nueva subida hasta los valores basales durante los primeros 15 minutos de anestesia, bajo la influencia de la disminución de las concentraciones sanguíneas y la presencia de estímulos anestésicos (intubación) y quirúrgicos (incisión cutánea). Durante el mantenimiento de la anestesia, en comparación con los otros agentes, la tensión arterial tiene tendencia a ser inferior con el propofol y el nivel de la hipotensión arterial está relacionado con la concentración sanguínea del propofol medida.

### *Mecanismos*

Varios mecanismos permiten explicar las modificaciones hemodinámicas observadas. En primer lugar, estos efectos son, en parte, la consecuencia de una adaptación del organismo a la disminución global del consumo de oxígeno provocada por el estado de anestesia general. No obstante, hay mecanismos más específicos en juego. El propofol posee un efecto vasodilatador arterial sistémico y pulmonar y aumenta la elasticidad y la resistencia aórticas. Estas modificaciones son debidas a una simpaticólisis rápida e intensa y a un efecto

vasodilatador directo. Dicha simpaticólisis tendría un efecto más pronunciado en la circulación venosa que en la arterial. La disminución de la carga preexistente explicaría la mala tolerancia al propofol en los pacientes con trastornos de la relajación del ventrículo izquierdo. Se suele asimismo invocar un efecto vasodilatador directo, esencialmente durante la utilización de altas concentraciones de propofol, pero su mecanismo sigue siendo algo debatido (prostaglandinas, monóxido de nitrógeno, efecto bloqueante del calcio, etc.). El componente simpático de la actividad presorreceptora cardíaca está alterado. La sensibilidad del barorreflejo está relacionado con las concentraciones sanguíneas de propofol, lo cual explica que este efecto sea máximo durante la inducción anestésico. La actividad barorrefleja está disminuida para las posologías de 12 mg/kg/h pero al parecer se conserva en dosis de 6 mg/kg/h. El punto de referencia está desplazado hacia la izquierda, lo cual dilucida que la puesta en marcha del barorreflejo sólo aparezca con niveles importantes de hipotensión. El componente vagal es evitado y su integridad se traduce por la aparición de una bradicardia durante un episodio de hipertensión arterial.

El efecto inotrope negativo del propofol es un asunto muy debatido. Los resultados de los múltiples estudios experimentales son discordantes en función de la especie animal y del modelo utilizado. En relación con el tiopental y con concentraciones compatibles con una utilización clínica, el propofol no desencadena un efecto inotrope negativo notable, tanto en el animal como en el hombre. La existencia de una cardiomiopatía hipertrófica no es un factor de riesgo. Por el contrario, una isquemia del miocardio podría descubrir un efecto inotrope negativo. En el ámbito coronario, existe una disminución del consumo de oxígeno del miocardio (MV02) y del gasto sanguíneo coronario con conservación de la relación aporte-demanda y una ausencia de producción de lactato. Se observa in *vitro* un efecto vasodilatador coronario. En caso de isquemia de reperfusión del miocardio, el propofol presentaría un interés contra los radicales libres peróxidos coronarios. Esta propiedad está ligada a la estructura fenol del propofol, el cual no parece tener un efecto notable sobre la electrofisiología cardíaca, ya sea en el nódulo sinusal como en la conducción auriculoventricular. Posería un efecto protector con respecto al efecto arritmógeno de la adrenalina

### Efectos respiratorios

El propofol tiene un efecto depresor respiratorio más pronunciado que el que se observa con el tiopental. Tras la inyección de un bolo intravenoso de 2.5 mg/kg en el individuo sano, Blouin observo en los 15 primeros minutos una disminución del volumen corriente en torno al 60 % y un aumento de la frecuencia respiratoria en torno al 40 %. En cuanto a la mecánica ventilatoria, el propofol modifica principalmente el componente abdominal. Pueden surgir apneas transitorias, cuya frecuencia y duración depende de la dosis administrada, de la velocidad de inyección y de las asociaciones medicamentosas (en particular del tipo de la premedicación y de la adición de derivados morfínicos). Con concentraciones de propofol del orden de 1 mcg/ml, correspondiente a una sedación clínica, es decir, sin pérdida de conciencia, los parámetros ventilatorios no se ven alterados de manera significativa. La adición de un derivado morfínico (alfentanilo) potencia la

hipoventilación alveolar, como da testimonio el aumento del CO<sub>2</sub> espirado recogido en la faringe . El propofol y el tiopental disminuyen de manera similar la reducción de la respuesta al CO<sub>2</sub>. Este efecto se halla aún presente en el paciente ya despierto, puesto que la normalización de la respuesta al CO<sub>2</sub> necesita alrededor de 20 minutos. La respuesta ventilatoria a la hipoxia se ve disminuida de manera similar a lo que se observa con el halotano . Por el contrario, se mantiene la vasoconstricción pulmonar hipóxica, propiedad que es importante en el marco de la cirugía pulmonar. El propofol tiene un efecto favorable sobre la broncomotricidad. En relación con el tiopental y el etomidato, las resistencias respiratorias y la elasticidad toracoabdominal permanecen estables durante la inducción anestésica en los individuos sanos. El mismo resultado se puede encontrar en los pacientes con hiperreactividad bronquial . El propofol aparece como el agente IV de elección para la inducción del paciente asmático. En las vías respiratorias superiores, el propofol produce una mejor relajación y una disminución de la sensibilidad del área orofaríngea en relación con el tiopental . No obstante, este efecto se acompaña de una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe a nivel del paladar blando, responsable de una disminución del volumen de la cavidad orofaríngea y de un riesgo de apnea obstructiva]. Estos efectos pueden ser en parte inhibidos por la administración de una PEPP (presión espiratoria positiva) nasal de 10 cm de H<sub>2</sub>O. En el marco de la cirugía de las apneas del sueño (uvulopalatofaringoplastia), el propofol ha sido comparado con el isoflurano . Durante la fase de despertar precoz, en el grupo propofol se notaron una mejor ventilación y una saturación de oxígeno más elevada. La incidencia de las apneas postoperatorias era idéntica en ambos grupos.

#### *Efectos musculares*

El propofol no tiene efecto alguno sobre el electromiograma de superficie o provocado. No existe una potenciación del efecto muscular de los relajantes despolarizantes o no despolarizantes. El propofol es utilizable sin restricción en los individuos sensibles a la hipertermia maligna o portadores de una miopatía (1).

#### *Efectos alérgicos*

Han sido señalados eritemas cutáneos en el 0.2 % de los pacientes . Algunos casos de reacciones anafilácticas verdaderas han sido probados por pruebas paraclínicas. El agente responsable es la molécula del propofol y no el disolvente. Se ha descrito un riesgo alérgico cruzado con los relajantes no despolarizantes .

#### *Efectos digestivos, hepáticos y renales*

El propofol disminuye el reflejo de deglución, pero la recuperación es rápida (13). No disminuye el tránsito digestivo, en el hombre, las pruebas hepáticas postoperatorias no se ven modificadas . La función renal no se altera. Durante las perfusiones de larga duración, puede aparecer una coloración verde de la orina, provocada por uno de los metabolitos del propofol (derivado quinol) . También han sido señaladas coloraciones rosadas y blancas.

### *Efectos endocrinos, metabólicos, sanguíneos y sobre la reproducción*

El propofol no provoca inhibición en la función corticosuprarrenal. No modifica las funciones hematológicas o de la coagulación, a pesar de su disolvente lipídico. Posee propiedades antioxidantes *in vitro*. Las aplicaciones clínicas parecen poco importantes, puesto que las concentraciones mínimas necesarias para observar este efecto son 10 veces superiores a las utilizadas en la clínica, y puesto que, además, el aceite de soja inhibe esas propiedades. La literatura médica muestra que el propofol ha sido utilizado con éxito para la inducción y el mantenimiento de la anestesia de varios pacientes portadores de una porfiria asintomática, y es posible considerar que este agente puede ser utilizado en todo paciente portador de porfiria asintomática. No obstante, se recomienda dosificar las porfirinas y sus precursores antes y después de la intervención. Por último, el propofol no es teratogénico en el animal.

### Utilización práctica

#### Dolor durante la inyección

El dolor provocado por la inyección de propofol es sentido de forma muy desagradable por parte del paciente. Su incidencia varía entre el 28 y el 90 %. Este dolor se debe a la molécula del propofol y no al disolvente, y parece de origen venoso. La velocidad de inyección no modifica ni su frecuencia ni su intensidad, sino la duración durante la que se siente. La inyección en una vena de pequeño calibre y el estado de la circulación venosa del paciente (antecedentes de quimioterapia) son factores de riesgo. Esta irritación venosa no se acompaña de un riesgo particular de trombosis.

La administración de lidocaína disminuye la incidencia al 13 % (1). Se han propuesto varias técnicas de administración. La inyección intravenosa de lidocaína puede preceder a la del propofol. La posología es de 0.5 mg/kg y esta modalidad debe acompañarse de una oclusión de dicha vena, distal a su circulación, durante unos veinte segundos. Una solución más simple y más eficaz consiste en mezclar la lidocaína con el propofol en una proporción de entre 20 y 40 mg de lidocaína por 200 mg de propofol. Esta preparación ha de ser extemporáneo y utilizada durante los 3 minutos siguientes. Finalmente, una última solución consiste en administrar un derivado morfínico antes del propofol.

#### Modos de administración del propofol

Si bien el bolo intravenoso y la perfusión continua son las técnicas de administración más empleadas actualmente, el propofol es el primer agente anestésico que se beneficia de una autorización de comercialización para AIVOC, gracias a un aparato de perfusión específica (Diprifusor). En realidad, las técnicas tradicionales poseen varias desventajas. La inyección por bolos intravenosos repetidos es responsable de un perfil de concentración muy caótico, con consecuencias hemodinámicas y respiratorias deletéreas. La perfusión con-tinua no

permite modificar de manera rápida y fiable las concentraciones sanguíneas. Resulta posible, basándose en los parámetros farmacocinéticos del propofol, estimar en cualquier momento las dosis necesarias para mantener una concentración teórica constante. El aparato de perfusión es, pues, un dispositivo equivalente al vaporizador de los agentes halogenados. La principal limitación actual de la AIVOC es la existencia de una variabilidad farmacocinética y farmacodinámica interindividual. El modelo farmacocinético actualmente incorporado en el aparato de perfusión está adaptado al adulto joven. No obstante, en el futuro serán incorporados modelos farmacocinéticos dedicados a pacientes particulares (niños, individuos ancianos) que mejorarán las prestaciones de estos dispositivos.

### Inducción anestésica y efecto de la premedicación

#### *Dosis y concentraciones requeridas*

En el individuo de menos de 60 años las dosis de inducción son del orden del 2 al 2.5 mg/kg. Se ha propuesto que sea tenida en cuenta la masa magra o *body mass index* (BMI) (20, 78) . En la práctica, una posología estándar basada en un peso teórico de 70 kg está adaptada a los pacientes cuyo peso esté comprendido entre 60 y 90 kg. La dosis de inducción adecuada en el individuo de más de 60 años es de entre 1.6 y 1.7 mg/kg. Esta dosis debe ser reducida aún en los muy ancianos (del orden de 0.7 mg/kg). La existencia de una premedicación o la administración concomitante de derivados morfínicos conlleva una disminución de las posologías de propofol necesarias para la obtención de la pérdida de conciencia. Esta potenciación, igualmente denominada sinergia, ha sido particularmente estudiada por Vinik. Así, la dosis necesaria para obtener la pérdida de conciencia en el 50 % de los pacientes (DE 50 %) sólo es de 0.35 mg/kg de propofol, si 0.07 mg/kg de midazolam o 0.05 mg/kg de alfentanilo han sido administrados previamente. el fentanilo. Se obtienen resultados similares al emplear las concentraciones adecuadas de propofol en el marco de una administración por AIVOC . En ausencia de premedicación, la concentración sanguínea que permite obtener la pérdida de la conciencia en el 50 % de los pacientes en un intervalo de 3 minutos es de 4 mcg/ml. Si se espera entre 10 y 15 minutos para obtener el equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y cerebrales, la concentración eficaz en el 95 % de los pacientes es entonces de 4.34 mcg/ml. En caso de premedicación con benzodiazepinas (diazepam 10 mg), la concentración necesaria para obtener una pérdida de conciencia en menos de 3 minutos en el 90 % de los pacientes es, por término medio, 5 mcg/ml. Si se administran 3 mg IV de midazolam durante la inducción, la concentración necesaria es de 3 mcg/ml (41). Se obtienen los mismos resultados con una inyección de alfentanilo de 10mcg/ml.

#### *Efectos secundarios*

Los efectos secundarios durante la inducción anestésico (tos, hipo, agitación, mioclonía) son raros en el adulto y disminuyen con la edad. El principal de ellos es la disminución de la tensión arterial. Hay varios medios que permiten limitar esta afectación hemodinámica. El primero consiste en practicar una inducción lenta mediante perfusión continua de propofol a razón de 50 mg/min en los pacientes de más de 60 años. Esta técnica permite además la

disminución de la incidencia de las bradicardias y de las apneas . La adición de efedrina al propofol permite mantener la tensión arterial en los individuos ASA I sin que sea señalada taquicardia reactiva. La dosis mínima debe ser de 10 mg. La expansión volémica previa a la inducción anestésico es igualmente eficaz. En el marco de una inducción anestésico que asocie el propofol con la succinilcolina, Beheiry ha comparado la expansión volémica (12 ml.kg de solución parenteral, lactato isotónico) a la administración de efedrina (70 mcg/kg) . La expansión volémica parece ser el mejor medio para prevenir la hipotensión arterial. Después de la intubación traqueal se ha observado una taquicardia (aumento del 40 % de la frecuencia cardíaca) en el grupo de la efedrina. La adición de derivados morfínicos podría modificar estos resultados.

## Control de las vías respiratorias superiores e intubación traqueal

### *Intubación con propofol solo*

El propofol es un agente adaptado a las técnicas de intubación traqueal sin relajante. Con relación al tiopental, se ha notado que la laringoscopia resulta más fácil y que las cuerdas vocales son mejor visualizadas. La utilización del propofol solo (3.7 mg/kg) permite una intubación traqueal por vía nasal en el 73 % de los pacientes, pero causa tos y movimientos en más del 90 % de los pacientes . La asociación de 2.5 mg/kg de propofol y de 20 mcg/kg de alfentanilo permite obtener condiciones de intubación satisfactorias en el 73 % de los pacientes ASA I-II. La adición de 1 mg/kg IV de lidocaína disminuye la aparición de un episodio de tos y aumenta el porcentaje de éxito hasta el 93 %. El incremento de las dosis de alfentanilo disminuye la incidencia de la tos y los movimientos periféricos (el 60 % para 30 mcg/kg de alfentanilo, el 16 % para 60 mcg/kg) (27). La administración de una benzodiacepina durante la premedicación o la inducción (0.05 mg/kg de midazolam) y la realización de una anestesia tópica son igualmente factores que aumentan el porcentaje de éxito . Esta técnica sigue siendo objeto de debate. Para algunos autores , en términos de éxito y de intervalo de intubación en pacientes de cirugía programada, se compara favorablemente con la utilización de relajantes. Para otros, la frecuencia de aparición de los movimientos periféricos o de la tos la convierte en poco recomendable. Sea como sea, esta técnica no reemplaza evidentemente a la inducción rápida con la succinilcolina en el marco de la anestesia de urgencia en el paciente cuyo estómago se sospecha lleno. Está igualmente contraindicado en el paciente hipovolémico.

### *Repercusión hemodinámica de la intubación traqueal*

Las modificaciones hemodinámicas provocadas por la intubación traqueal se diferencian de las observadas con el tiopental. En la fase que precede la intubación traqueal, la tensión arterial sistólica es inferior en el grupo del propofol. Por el contrario, se observan menos reacciones hipertensivas tras la laringoscopia y la colocación de la sonda traqueal. La frecuencia cardíaca aumenta ligeramente en un primer tiempo y luego disminuye al final de la inducción y vuelve a aumentar tras la intubación traqueal. La prolongación del espacio QT, factor de arritmia, es menos pronunciado con el propofol. La respuesta simpática se caracteriza por un aumento de las concentraciones sanguíneas de adrenalina y de

noradrenalina en los dos grupos, aunque con un aumento más limitado de la adrenalina en el grupo del propofol. En conclusión, el propofol asegura mejores condiciones de intubación que el tiopental. No obstante, únicamente la administración de un derivado morfínico permite evitar un aumento de la tensión arterial sistólica después de la intubación, y este efecto depende de la dosis administrada

### *Mascarilla laringea*

El propofol permite una fácil colocación de la mascarilla laringea debido a sus efectos favorables en el ámbito orofaríngeo. Esto se traduce en una menor incidencia de movimientos de la cabeza, de laringospasmo y de esfuerzos expulsivos con relación a la inyección de tiopental. La dosis media necesaria es de 2.5 a 3 mg/kg, que se ve disminuida por la administración de alfentanilo y/o de midazolam

### Mantenimiento de la anestesia

Han sido propuestos numerosos protocolos posológicos. El más utilizado es el preconizado por Roberts, el bolo intravenoso de 1 mg/kg/hr seguido de infusiones secuenciales de 10 mg/kg/hr durante 10 minutos, después 8 mg/kg/hr durante 10 minutos más y, por último, 6 mg/kg/hr hasta el final de la intervención. Este protocolo permite mantener una concentración sanguínea de propofol comprendida entre 3 y 4 mcg/ml. Las dosis necesarias deben ser disminuidas en el individuo anciano. Schüttler ha, utilizando un método de administración en circuito cerrado, demuestra que la dosis necesaria es de 6.3 mg/kg/h durante la primera hora de perfusión, de 4.1 mg/kg/h durante la segunda hora y de 3.8 mg/kg/hr hasta el final de la intervención. En el paciente obeso, el protocolo posológico de mantenimiento tendrá en cuenta el peso real y no el ideal. Algunos trabajos recientes se han interesado en las concentraciones sanguíneas adecuadas de propofol y de morfínico durante la incisión cutánea y el mantenimiento de la anestesia. De manera comparable al periodo de inducción, existe una potenciación importante entre el propofol y los derivados morfínicos. Se pueden obtener varias enseñanzas clínicas de estos trabajos de farmacodinámica. Primero, que utilizando concentraciones de propofol muy elevadas (del orden de 30 mcg/ml, es decir, 5 a 10 veces superiores a las recomendadas habitualmente) es posible obtener una ausencia de respuesta a un estímulo doloroso. Por el contrario, las concentraciones elevadas de morfínico sin un hipnótico (anestesia analgésico) no permiten obtener un resultado positivo en el 95 % de los pacientes. La adición de un derivado morfínico permite así disminuir de manera muy importante las concentraciones adecuadas de propofol, lo que significa una potenciación muy marcada. Segundo, el aporte de altas dosis de morfínico no aumenta de manera clínicamente significativa este efecto de ahorro del propofol. Tercero, las simulaciones farmacocinéticas en ordenador ponen en evidencia que las combinaciones permiten el despertar más rápido. La importancia de una técnica de anestesia equilibrada cuyos componentes hipnótico y analgésico están asegurados por un agente específico, único testimonio de un despertar rápido y de la disminución de los efectos secundarios. Este efecto sinérgico puede hallarse con los otros derivados morfínicos disponibles, y a otros efectos clínicos (intubación traqueal, mantenimiento de la anestesia, cierre cutáneo). Es particularmente importante conocer estos resultados en el marco de la AIVOC.



Anestesia ambulatoria, despertar, náuseas y vómitos

## Despertar

Se obtiene generalmente el despertar inmediato (apertura de los ojos) en menos de 10 minutos. El despertar intermedio (aptitud del paciente para regresar a casa en compañía de alguien) es igualmente rápido. Por el contrario, la recuperación completa de las pruebas psicomotrices que exploran las funciones superiores, necesita varias horas y está relacionada con las tasas residuales de propofol. Este despertar es sentido subjetivamente por los pacientes como agradable y con una mente «clara». Los efectos subhipnóticos del propofol han sido particularmente estudiados. Se han descrito en el animal efectos sobre el apetito. No obstante, en el hombre la demostración objetiva de un efecto psicológico secundario a las dosis subanestésicas del propofol es más controvertida: efecto positivo. En individuos predispuestos existe un riesgo de toxicomanía. El despertar inmediato es más rápido al utilizar una técnica de anestesia total IV con el propofol en relación con las otras técnicas totales IV y con las que asocian la inducción con agente IV y mantenimiento por halogenados como el halotano, el enflurano o el isoflurano. La duración del despertar intermedio y de la estancia en la sala de recuperación tras la intervención quirúrgica parece a favor de la anestesia total IV con propofol. Con relación al desflurano, un metaanálisis reciente pone en evidencia tiempos de despertar precoz discretamente más largos en el grupo del propofol (+0.7 minutos como media). La duración del despertar intermedio y de la estancia en sala de recuperación está a favor del propofol (-17 minutos). No existe diferencia entre el propofol y el sevoflurano en cuanto a los intervalos, tanto del despertar precoz como de la aptitud de regreso al domicilio.

### *Efectos sobre las náuseas y los vómitos*

El efecto benéfico del propofol con respecto a las náuseas y a los vómitos postoperatorios está probado. Es máximo cuando es administrado a la vez para inducción y mantenimiento de la anestesia y también en el caso de la cirugía que conlleva riesgos (cirugía oftalmológica, como en el estrabismo o ginecológica). Es de notar que este efecto benéfico se observa esencialmente durante las primeras horas postoperatorias y disminuye progresivamente. Su mecanismo de acción es aún poco conocido.

## Casos particulares

### Cirugía cardíaca

La modificación hemodinámica de la inducción anestésica es uno de los factores que limitan la utilización del propofol en cirugía cardíaca. No obstante, la disminución de la tensión arterial no se acompaña de isquemia del miocardio detectada por ECG en los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y que se benefician de un

puente aortocoronario. La posibilidad de disminuir los intervalos de despertar parece una ventaja cada vez más buscada (*fast-track recovery*). El propofol ha sido comparado con el midazolam en la cirugía coronaria. El derivado morfínico utilizado era el sufentanilo. En el grupo propofol-sufentanilo, los dos agentes fueron administrados por AIVOC y el propofol fue igualmente el agente de inducción. Los episodios hipotensivos eran más numerosos en el grupo propofolsufentanilo y, las hipertensiones, en el grupo midazolam-sufentanilo. La frecuencia de los episodios isquémicos del miocardio detectados por la monitorización del segmento ST era idéntica en los dos grupos. La puesta en marcha de la circulación extracorpórea se acompaña de modificaciones farmacocinéticas importantes. La hemodilución provoca una caída de las concentraciones del propofol. Esta fase es transitoria y, en un segundo tiempo, se asiste a una nueva subida de los niveles de propofol a causa de la hipotermia. La concentración sanguínea adecuada varía entre 1 y 3 mcg/ml.

El propofol permite despertares y extubaciones más precoces que los otros protocolos de anestesia. Su aporte parece interesante en el marco de la sedación de corta duración tras la cirugía cardíaca (1). Las dosis necesarias son del orden de 0,5 a 1 mg/gk.h.

## Neurocirugía

A causa de sus efectos favorables sobre la hemodinámica cerebral, el propofol está perfectamente adaptado a la neuroanestesia. Todd ha comparado varias técnicas de anestesia para la cirugía de lesiones supratentoriales (propofol-fentanilo, tiopental-N20-isoflurano, tiopental-fentanilo-N20 ± isoflurano). No ha habido diferencias en el examen clínico postoperatorio con relación a los dos grupos que recibieron halogenados. No obstante, respecto a la técnica halogenada, el grupo propofol mostraba una PIC peroperatoria inferior y un despertar más rápido. Ravussin ha propuesto una utilización particular del propofol en el marco de la cirugía de los aneurismas cerebrales. Se basa en la idea de utilizar el efecto protector cerebral de las dosis altas de propofol durante las fases de clipaje arterial temporal. Para lograr dicho objetivo, la administración del propofol es guiada por una vigilancia electroencefalográfica continua con el fin de obtener periodos de silencio eléctrico (*burst-suppression*). En 21 pacientes que se beneficiaron de esta técnica, no fue notada agravación alguna del estado neurológico en postoperatorio en comparación con el preoperatorio. Esta indicación exige estudios complementarios antes de una difusión más amplia. La AIVOC debería facilitar su puesta en marcha.

Así, el interés principal del propofol está en el despertar rápido, que facilita un examen neurológico precoz, aun en la mesa de operaciones, y que permite detectar indicaciones de nueva intervención precoz. Esta ventaja necesita que los efectos deletéreos hemodinámicos del propofol sean estrictamente controlados en peroperatorio, con el fin de mantener una presión de perfusión cerebral adecuada. *Sedación como complemento de las anestias locales regionales*. El propofol puede ser administrado en bolos intravenosos durante la realización de bloqueos nerviosos (por ejemplo, en cirugía oftalmológica), pero también como agente complementario en el mantenimiento de la anestesia.

**La profundidad de la sedación, más fácilmente modulable que con el midazolam, permite un mejor mantenimiento del contacto verbal con el paciente. La AIVOC debería ser un aporte apreciable para modular de manera más precisa la profundidad de sedación deseada.**

## **HIPÓTESIS**

La calidad de sedación con Propofol es tan efectiva como la Neuroleptoanalgesia y Diazianalgesia.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Evaluar y comparar la calidad de sedación en craneotomía con paciente despierto utilizando Propofol en infusión, Neuroleptoanalgesia, Diazianalgesia.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Determinar y comparar al inicio, dos , cuatro, seis, y final del procedimiento:

- 1.- FC
- 2.- T/A (PAM)
- 3.- SAT. O2

## **OBJETIVOS GENERALES:**

- 1.- Utilización de otros medicamentos.
- 2.- Complicaciones.
- 3.- Sangrado.
- 4.- Tiempo quirúrgico.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo, longitudinal, y comparativo.

## **METODOLOGÍA:**

Se realizara revisión de expedientes de los procedimientos en craneotomía con paciente despierto, del año comprendido 1996 al 2000.

Se formaran tres grupos:

**Grupo I NEUROLEPTOANALGESIA (Dehidrobenzoperidol más fentanil).**

**Grupo II DIAZIANALGESIA ( Midazolam más fentanil).**

**Grupo III PROPOFOL EN INFUSIÓN MAS FENTANIL.**

Evaluando nivel de sedación, variables hemodinámicas, al inicio, 2, 4, 6 y final del procedimiento, complicaciones, tiempo quirúrgico, sangrado, utilización de otros medicamentos.

## RESULTADOS:

Se revisaron un total de 86 expedientes, del año 1996 al 2000, de los procedimientos con paciente despierto para craneotomía.

Excluyéndose 15 expedientes con registro anestésico incompleto, no se encontraron 12 expedientes.

Todos los pacientes contaban con valoración neuropsicológica y psicológica prequirúrgica.

Se reportaron 2 pacientes con trastornos de ansiedad y un paciente con trastorno depresivo.

No se conto con reporte de valoración neuropsicológica durante el transquirúrgico, en el expediente.

No hay un reporte de valoración del nivel de sedación durante el transquirúrgico.

En el grupo I el total de pacientes fue de 36 ( 11 mujeres y 25 hombres), en el grupo II fue de 16 pacientes (2 mujeres, 13 hombres), en el grupo III un total de 7 (1 mujer , 6 hombres).

La edad en promedio de 34 +- 5 años, ( 17 años a 70 años) en los 3 grupos.

Se utilizo manitol en el grupo I , en 3 pacientes, y furosemide en 17 pacientes, en el grupo II manitol 1 y furosemide en 6 pacientes, en el grupo III , solo se utilizo furosemide en 5 pacientes, se utilizaron ambos medicamentos en el grupo I, 6 pacientes, grupo II 4, grupo III solo un paciente.

El tiempo promedio de cirugía fue de 6:30 hrs (4hrs a 13 hrs en un paciente),

Sangrado promedio en el grupo I , fue de 890 ml, grupo II de 1143 ml, grupo III, 450 ml, (200 ml a 10 lit en un paciente).

2 pacientes requirieron UTI y ventilación mecánica, uno presento choque hipovolemico, el otro edema cerebral severo, se reintervinieron 2 pacientes ya que presentaron hematoma y sangrado en el lecho quirúrgico.

Se antagonizaron con flumazenil y naloxona, un total de 32 pacientes, en el grupo I , 13 pacientes, grupo II, 19 pacientes, en el grupo III ninguno.

Las complicaciones transquirúrgicas se presentaron en 27 pacientes, ( como afasia, hemiparesia, hemiplejia, CCTCG, CPM, disfasia).

Las variables hemodinámicas: al inicio con PAM 76-110 mmhg, a las 2 hrs 75-110 mmhg (P=.001), a las 4 hrs 70-100 mmhg (P=.020), a las 6 hrs 70-100 mmhg (P=.056), al final 72-104 mmhg (P=.545).

La FC al inicio 76-110 lpm (P=743), a las 2 hrs 75-136 lpm (P=011), a las 4hrs 70-110 lpm (P=.020), a las 6 hrs 70-100 lpm (P=.049), al final 68-140 lpm (P=.228).

Todos los pacientes se les dio aporte de oxígeno al 100%, con SAT O2 de 93 a 99 en promedio.

## CONCLUSIONES:

- 1.- El principal objetivo del estudio no se pudo llevar a cabo, ya que no se conto con una valoración transquirurgica y no hay algún reporte que nos oriente a ver cual era el nivel de sedación del paciente tanto, por parte del servicio de neuropsicología como de nuestro servicio, por lo que no se puede determinar cual de las tres técnicas es la más adecuada.
- 2.- Las dosis utilizadas en los procedimientos fueron probablemente insuficientes, esto demostrado en las variables hemodinámicas reportadas en los diferentes tiempos .
- 3.- La técnica anestésica con menos cambios hemodinámicos fue la AGEV.
- 4.- Se utilizarón medicamentos para antagonizar en los grupos I y II que pudieran interferir en las valoraciones.

## PROPUESTAS

- 1.- Implementar una escala para valorar el nivel de sedación.
- 2.- Seria conveniente contar con el BIS, para tener un mejor monitoreo del nivel de hipnosis en este tipo de procedimientos.
- 3.- Recordar que el manejo del paciente es conjunto.

# ***GRAFICAS***



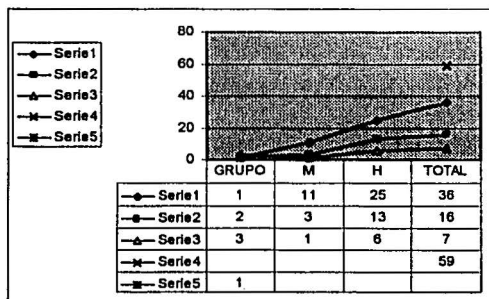


Tabla 1: Sexo

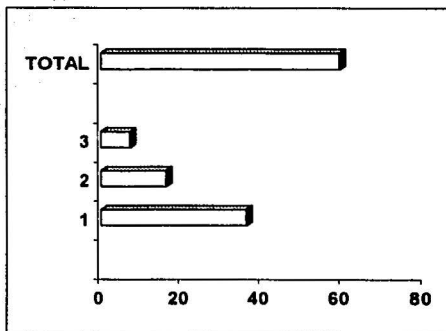


Tabla 2: Edad

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

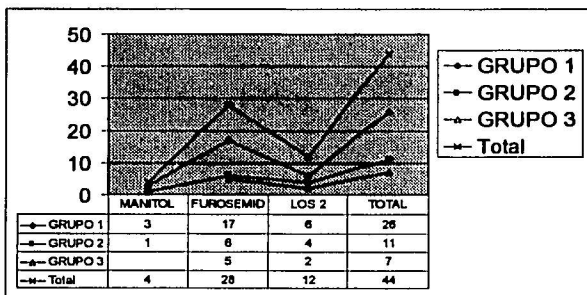


Tabla 3: Diuretico

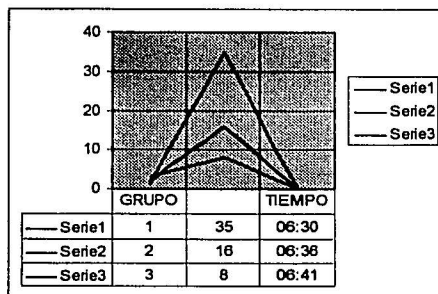


Tabla 4: Tiempo quirurgico

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

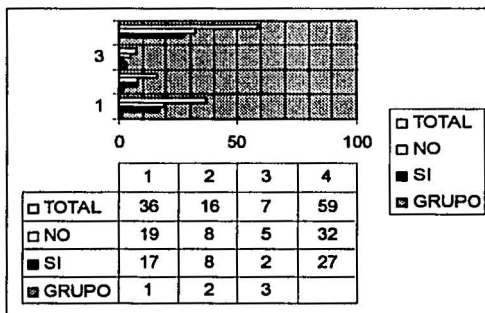


Tabla 5: Complicaciones

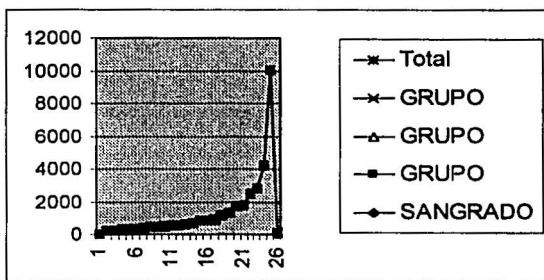


Tabla 6: Sangrado

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

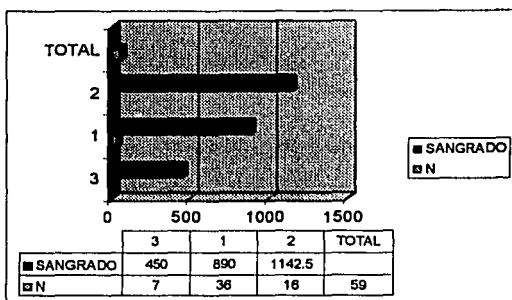


Tabla 7: Sangrado

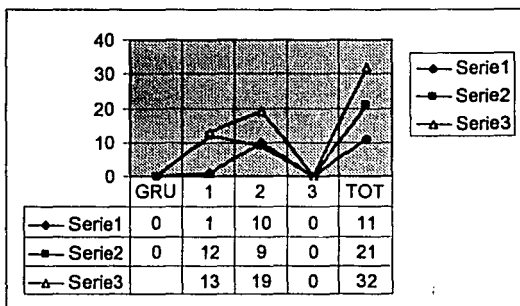


Tabla 8: Antagonistas

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

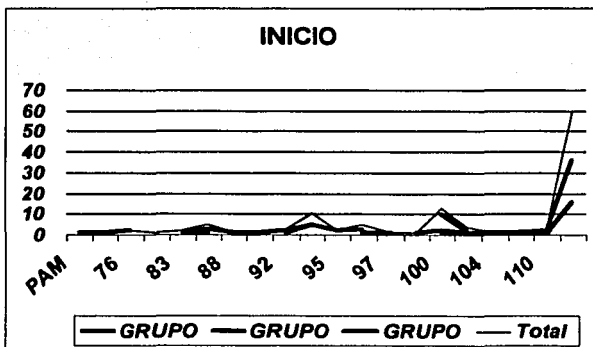


Tabla 9: PAM inicial

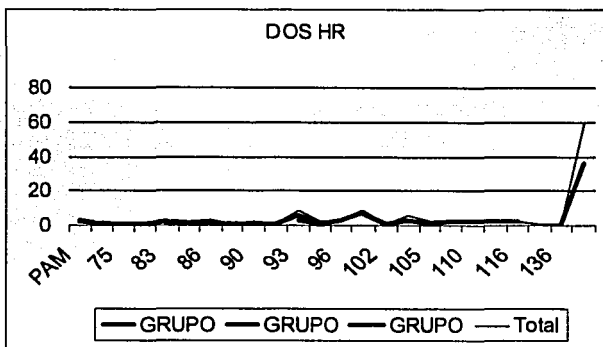
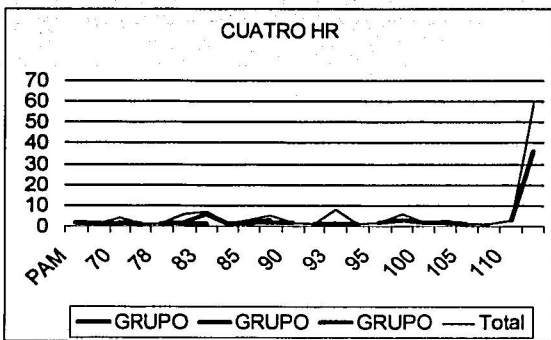
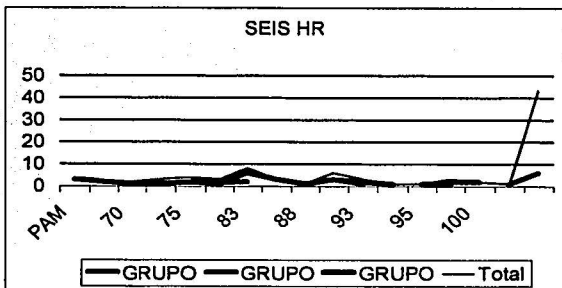


Tabla 10: PAM a las 2 horas

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

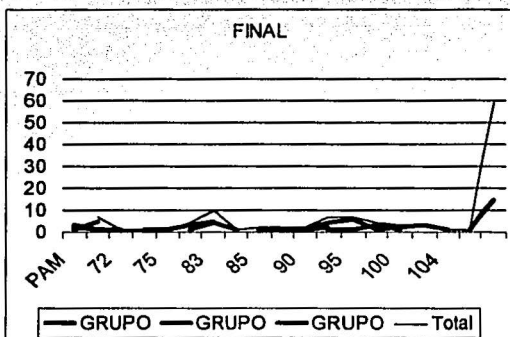


**Tabla 11: PAM a las 4 horas**

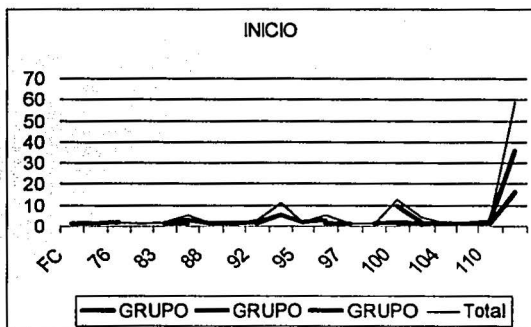


**Tabla 12: PAM a las 6 horas**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

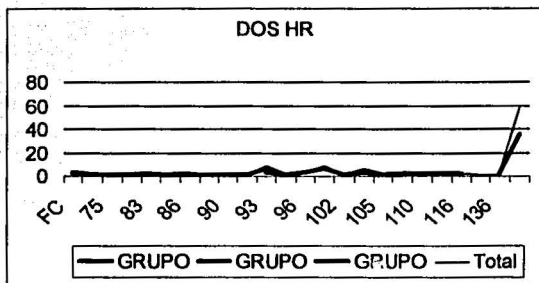


**Tabla 13: PAM al final**

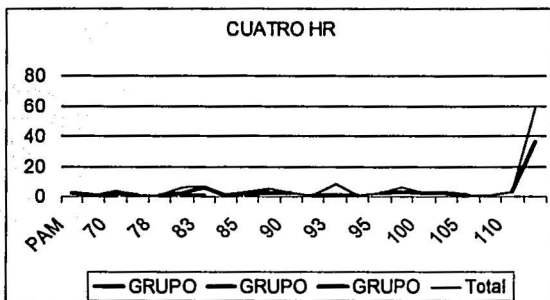


**Tabla 14: Frecuencia Cardiaca**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**Tabla 15: Frecuencia cardiaca a las 2 horas**



**Tabla 16: Frecuencia cardiaca a las 4 horas**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



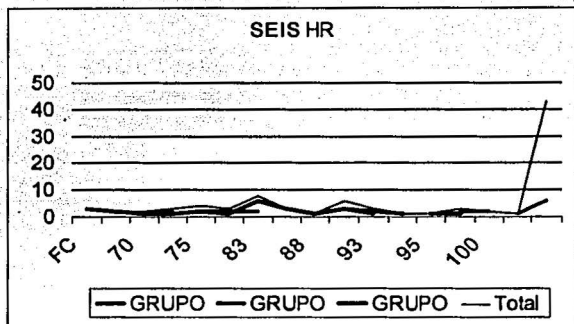


Tabla 17: Frecuencia cardiaca a las 6 horas

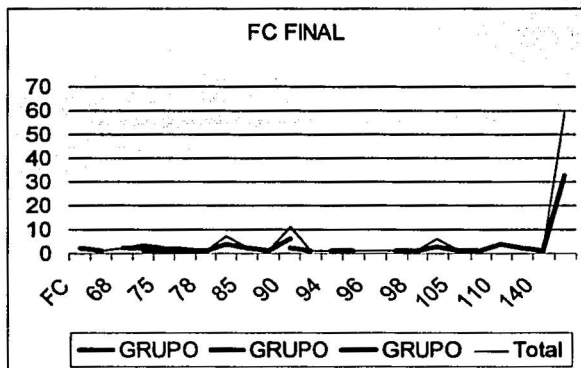
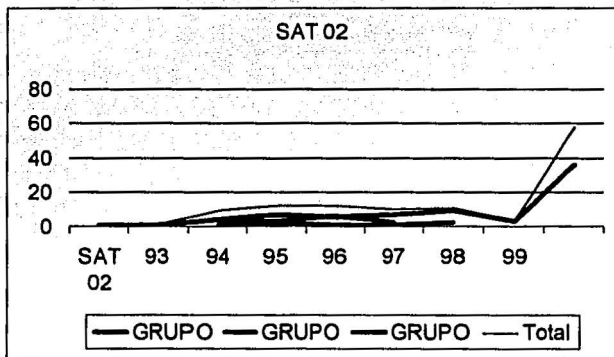


Tabla 18: Frecuencia cardiaca final

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**Tabla 19: Saturación de oxígeno**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- DANIEL L. SILBERGELD, MD. , WADE M. MULLER, M.D., PETER S. COLLEY, USO DEL PROPOFOL PARA CRANIECTOMIA DESPIERTO. SURG NEUROL 1992; 38: 271-2.
- 2.- V.L.B. OEI-LIM, M. WHITE, C. J. KALKMAN, F. H. MODELO FARMACOCINETICO DE PROPOFOL DURANTE LA INFUSION CONTROLADA POR EL OBJETIVO EN PACIENTES ANSIOSOS PARA TRATAMIENTO DENTAL. BRITISH JOURNAL DE ANAESTHESIA 1998; 80: 324-331.
- 3.- IRA J. RAMPIL, MS., MD. LAS PRIMERAS SEÑALES EEG PROCESADAS EN ANESTESIA. ANESTHESIOLOGY 1998; 89: 980-1002.
- 4.- LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILLIAMS . PROCESAMIENTO DEL EEG Y EL INDEX BIESPECTRAL. ANESTHESIOLOGY 1998; 89: 815-7.
- 5.- P. HANS, E. COUSSAERT, F. CANTRAINED, PREDICCIÓN PRECISA DE INFUSION DE PROPOFOL EN PACIENTES NEUROQUIRURGICOS: COMPARACIÓN DE MODELOS FARMACOCINETICOS. JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY , VOL 9 NO. 2: 112-117.
- 6.- LEE A. KEARSE, JR. , PAUL MANBERG, ANALISIS BIESPECTRAL DEL EEG CORRELACIONADO CON MOVIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE LA INCISION DE LA PIEL DURANTE LA ANESTESIA CON PROPOFOL/OXIDO NITROSO. ANESTHESIOLOGY, 1994; 81: 1365-1360.
- 7.- LEE A. KEARSE, JR., CARL ROSOW, ANALISIS BIESPECTRAL DEL EEG PREDICE EL PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN DURANTE SEDACIÓN E HIPNOSIS CON PROPOFOL. ANESTHESIOLOGY 1998; 88: 25-34.
- 8.- MICHEL M. R. F. STRUYS, M.D. TOM DE SMET, COMPARACIÓN DE COMPARTIMENTO PLASMATICO VERSUS DOS METODOS DE EFECTOS COMPARTAMENTALES INFUSION CONTROLADA POR EL OBJETIVO. ANESTHESIOLOGY 2000; 92:396-406.
- 9.- IAN A. HERRICK, ROSEMARY A. CRAEN , SEDACIÓN CON PROPOFOL DURANTE CRANIECTOMIA DESPIERTO PARA EPILEPSIA: EFECTOS EPILEPTOGENOS Y ELECTROCORTICOGRAFIA. A NESTH ANALG 1997; 84: 1280-4.
- 10.- ZEYD Y. EBRAHIM , ARMIN SCHUBERT, EFECTO DEL PROPOFOL EN EL EEG DE PACIENTES CON EPILEPSIA. ANESTH ANALG 1994; 78: 275-9.

- 11.- EBERT T. J., KOTRLY K.J. MADSEN K.E., BERNSTEIN J.S., KAMPINE EFECTOS DE MIDAZOLAM Y FENTANYL EN MÚSCULO Y NERVIOS SIMPÁTICOS Y LA FUNCIÓN BARORREFLEJA EN HUMANOS. ANAESTH ANALG, 1990, 70, S96.
- 12.- EBERT T J, MUZI M. PROPOFOL Y REFLEJOS AUTONÓMICOS EN HUMANOS, ANESTH ANAL 1994, 78 :369-375.
- 13.- KIRPATRICK T, COCKSHOT, FARMACOCINÉTICA EN PACIENTES JÓVENES CON PROPOFOL, BR J ANAESTH 1988; 60 :146 - 150.
- 14.- GILL SS, WRIGHT EM, FARMACOCINÉTICA E INTERACCIÓN DE PROPOFOL Y FENTANYL, BR J ANAESTHESIA 1990, 65 : 760-765.
- 15.- HOFFMAN WE, EL BIS DURANTE LA INDUCCIÓN CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL. J NEUROSURG ANESTHESIOLOG 1996; 8: 15-20.
- 16.- MARTLEW RA, MEAKIN, G, DOSIS DE PROPOFOL PARA LA COLOCACIÓN DE MASCARILLA LARÍNGEA, BR J ANAESTH 1996; 308 - 309.
- 17.- MCKEATING K, BALI, LOS EFECTOS DEL TIOPENTAL Y PROPOFOL EN LA INTEGRACIÓN DE LA VÍA AEREA. ANAESTHESIA 1988; 43: 638-640.
- 18.- NATES J, AVIDAN A, EFECTOS URINARIOS DURANTE ANESTESIA CON PROPOFOL, ANESTH ANALG 1995, 81:210
- 19.- LESLIE K, CRAKSHAW DP POTENCIA DEL PROPOFOL EN NIVEL DE CONCIENCIA EN UNA SOLA DOSIS, BR J ANAESTH 1990; 64: 734 -736.
- 20.- NAGUIB M, SARI - KOUZEL A, ESTUDIOS DE DOSIS RESPUESTA CON INDUCCIÓN DE PROPOFOL Y TIOPENTAL. BR J ANAESTH 1992; 68: 308-310.
- 21.- LINDGREN L, RESPUESTA HEMODINÁMICA Y CATECOLAMINAS DURANTE LA INTUBACIÓN, COMPARACIÓN CON PROPOFOL Y TIOPENTAL. BR J ANAESTH 1993; 70: 306-310.
- 25.- SCHWIEGER I.M. R.I. INTERACCIÓN DE MIDAZOLAM Y FENTANYL, ANESTHESIOLOGY, 1989, 70, 667-671.
- 26.- NAITO Y, TAMAI, EFECTOS DE LA NEUROLEPTOANESTESIA Y LA FUNCIÓN ENDOCRINA EN HUMANOS. BR J ANAESTH, 1987, 59 548 - 556.
- 27.- WELLING E. C. NEUROLEPTOANALGESIA USANDO FENTANYL EN CRANIECTOMÍA EN PACIENTE DESPIERTO. ANESTH ANALG, 1989, 68, 57 - 67.

- 28.- VERNHIET J., RENOUE EFECTOS DEL MIDAZOLAM Y FENTANYL EN EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL. BR J ANESTESIA 1998 50, 165- 169.
- 29.- OMAVA T. EFECTOS DE LA NEUROLEPTOANALGESIA EN LA FUNCION ENDOCRINA EN HUMANOS, CLINICA ANESTESIOLOGIA 1983, 11: 171-183.
- 30.- PESSON M.P. NILSSON FARMACOCINETICA EN ANESTESIA IV CON MIDAZOLAM. BR J. ANAESTHESIA 1997, 59 548 . 556.
- 31.- WYNANDS J. E. REQUERIMIENTOS DE NARCÓTICOS EN AGEV. ANESTH ANAL. 1984, 63101 – 105.