



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA.

T E S I S

**COMPARACION DE LA PROFUNDIDAD HIPNOTICA Y SU DURACION
MEDIANTE INDICE BISPECTRAL, INDUCIDA CON PROPANIDIDO VS.
PROPOFOL, DURANTE LA ASPIRACIÓN MANUAL ENDOUTERINA.**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DR. VICENTE BARRAZA ESPINOZA.

A S E S O R E S

DR. CARLOS SEGURA RIOS.

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO.

ANALISIS ESTADÍSTICO Y METODOLOGIA.

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA.

MORELIA MICHOACAN, MEXICO OCTUBRE 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS

**DR. JOSÉ CARLOS PINEDA MARQUEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL**

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. JOSE ROLANDO CHAVEZ CORTES
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**DR. JULIO CESAR GONZALEZ JIMENEZ
PROFESOR TITULAR DE CURSO**

**DR. CARLOS SEGURA RIOS
MEDICO ADSCRITO
ASESOR DE TESIS**

**DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO
PROFESOR DE CURSO
ASESOR DE TESIS**

**DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA
UNIDAD DE INVESTIGACION
ASESORA DE TESIS**

DEDICATORIA

A DIOS

Por la salud y la fortuna que me ha prodigado.

A MIS PADRES JUAN Y CECILIA

Por darme la vida y el amor para poder lograr mis metas a lo largo de la vida.

A MIS HERMANOS JUAN C. Y MIRNA C

Por su siempre incondicional apoyo y cariño a prueba de cualquier adversidad.

A MIS MAESTROS DE LA FACULTAD Y RESIDENCIA

Por forjarme como médico y anesthesiólogo con su ejemplo de calidad, profesionalismo, entrega y amor por la carrera.

A MIS PACIENTES

Que son la motivación de mi trabajo y perenne fuente de enseñanza.

AL HOSPITAL DR. "MIGUEL SILVA"

Gran institución de salud pública a la que le debo mi formación de especialista.

A MI FAMILIA Y AMIGOS (as)

Por confiar en mí y compartir a mi lado mis logros.

INDICE

PORTADA	1
AUTORIZACION DE TESIS	2
DEDICATORIA	3
INDICE	4
INTRODUCCION	5
PREFACIO	7
PROLOGO	8
RECONOCIMIENTOS	9
RESUMEN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
ANTECEDENTES HISTORICOS	13
MONITOR BISPECTRAL	17
ANESTESIA AMBULATORIA	22
TECNICAS Y FARMACOS PARA ANESTESIA AMBULATORIA	24
PROPOFOL	26
ESTRUCTURA QUIMICA	27
COMPORTAMIENTO FARMACOLOGICO	28
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	29
SISTEMA RESPIRATORIO	30
DOSIS	31
PROPANIDIDO	32
PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS	33
MECANISMO DE ACCION	34
METABOLISMO	35
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	36
HIGADO	37
JUSTIFICACION	38
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS	39
HIPOTESIS	40
MATERIAL Y METODOS	41
DEFINICION DE VARIABLES	42
RESULTADOS	43
DISCUSION	48
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAFIA	50

INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES	44
GRAFICA 1 BIS QUIRÚRGICO	45
GRAFICA 2 BIS MÁXIMO	45
GRAFICA 3 BIS EMERSIÓN	46
GRAFICA 4 TIEMPO EN SEGUNDOS	46

INTRODUCCION

El aborto es un problema de salud frecuente de la mujer en edad reproductiva, se define como la pérdida involuntaria del embarazo antes de que el feto alcance los 499 gramos o 20 semanas de gestación (2). La terapéutica contemporánea consiste en evacuar quirúrgicamente la cavidad uterina, empleando diversas técnicas, entre ellas la aspiración manual endouterina (AMEU), la cual se clasifica como cirugía menor, su manejo terapéutico es protocolizado de acuerdo al programa de cirugía ambulatoria; la técnica anestésica más empleada para su realización en nuestro medio es la anestesia general endovenosa con una duración aproximada de 10 minutos.

En la medicina contemporánea el profundo conocimiento de la anatomía, fisiología y farmacología, aunado al gran avance tecnológico en el campo de la anestesiología, nos permite aplicar métodos y fármacos que suprimen el dolor, inducen hipnosis, generan amnesia, relajación muscular y protección neurovegetativa, manejando en forma integral la anestesia de los pacientes que van a someterse a un procedimiento quirúrgico (1).

Por lo señalado anteriormente, el acto anestésico debe cumplir con ciertas características entre las que se incluyen, control de la vía aérea evitando depresión respiratoria, hipnosis de rápido inicio de acción con una recuperación de la conciencia en el menor tiempo posible y con mínimos efectos sedativos residuales, analgesia intensa, mantenimiento estable de los signos vitales, campo quirúrgico adecuado para el cirujano evitando movimientos defensivos durante el procedimiento, menor tiempo de estancia hospitalaria con mínimos cuidados post anestésicos, para así disminuir la morbi – mortalidad asociada a la terapia anestésico – quirúrgica, brindando una adecuada relación costo – beneficio - seguridad y alta satisfacción para todos los pacientes que se sometan a cualquier procedimiento anestésico ambulatorio bajo anestesia general endovenosa; para ello el hipnótico es la piedra angular del manejo anestésico, en conjunto con analgésicos opioides y en algunos casos los relajantes musculares.

El empleo de los hipnóticos data desde hace muchos años y se han utilizado un gran número de agentes para conseguir hipnosis, sin embargo actualmente no se cuenta con el fármaco ideal que cumpla con todas las características antes señaladas, y no se cuenta rutinariamente con equipo de monitoreo que nos mida o cuantifique objetivamente el efecto hipnótico obtenido; es hasta finales del siglo XX que aparece y se autoriza por la FDA la tecnología que permite esta medición; el índice bispectral “monitor BIS” que destaca por su utilidad en múltiples escenarios clínicos, mejorando la calidad y seguridad hipnótica, ya que el médico anestesiólogo puede dosificar en forma óptima a cada paciente, evitando estados parciales de inconciencia o excesivos.

El propofol es el agente hipnótico más utilizado en la actualidad a nivel mundial, su uso se ha extendido a todas las áreas médicas, quirúrgicas y unidades de terapia intensiva, es el más revisado desde su introducción en la práctica clínica desde finales de los años 80. Se considera como el estándar de oro, sin embargo por la depresión ventilatoria, comportamiento farmacológico y alto costo, no cumple con las características anestésicas deseadas del plan anestésico – quirúrgico descrito.

El propanidido fue introducido en el año de 1964 -1975;⁽³⁾. Utilizado como anestésico para procedimientos quirúrgicos menores y dentales. El principal efecto benéfico observado fue su acción ultracorta, característica que distingue a los eugenoles de todos los demás anestésicos intravenosos disponibles, con una rápida recuperación total de la conciencia, y mínimos efectos hipnóticos residuales, esto es debido a su rápido metabolismo por la colinesterasa plasmática a un metabolito ácido carente de propiedades anestésicas ⁽³⁾.

La estimulación ventilatoria, adecuada estabilidad de los parámetros vitales, su acción ultracorta y bajo costo lo hacen el hipnótico de elección para la realización de la aspiración manual endouterina en las mujeres con diagnóstico con aborto en todas sus modalidades clínicas.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se realizan un gran número de legrado uterinos por aspiración como tratamiento en las pacientes que presentan aborto, procurando la atención en forma ambulatoria, para ello se requiere de drogas hipnóticas como el propanidido que posee algunas ventajas con respecto al propofol como lo son: Un rápido inicio de acción y eliminación, adecuado control de la vía aérea por su estímulo ventilatorio evitando la desaturación parcial de oxígeno, buena estabilidad hemodinámica, indoloro en el sitio de inyección, sin liberación de histamina con menos riesgo de reacciones anafilácticas y algo muy importante su bajo costo con respecto al propofol.

El objetivo de la presente tesis es demostrar si el propanidido es el hipnótico de elección para la aspiración manual endouterina, esto por sus propiedades farmacológicas en comparación con el propofol, cuantificando la profundidad y duración de la hipnosis mediante el índice bispectral, haciendo énfasis en la velocidad y duración de los efectos inducidos y recuperación anestésica que cada fármaco logra.

PREFACIO

Dr. Vicente Barraza Espinoza.

La presente tesis combina el arte contemporáneo y antepasado en la práctica de la anestesia general endovenosa, con bases farmacológicas de la anestesia practicada a mediados de la década de 1970, y los nuevos descubrimientos de modelos farmacológicos de los inductores anestésicos endovenosos utilizados en la actualidad, esto aunado al apoyo tecnológico electroencefalográfico que nos permite cuantificar de forma objetiva el “estado hipnótico” de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, diagnóstico y terapéuticos dentro y fuera de quirófano.

La incidencia de procedimientos quirúrgicos ambulatorios cada vez ha ido en aumento, tanto en el sector público y privado; el reto del anesthesiólogo es conseguir un “estado anestésico” ideal que brinde seguridad al paciente, disminuir el costo hospitalario al egresarlos lo más pronto posible del hospital y con mínimos efectos anestésicos residuales; para ello se requiere de fármacos de verdadera acción y eliminación ultracorta; el término de “acción ultracorta” es para aquellos fármacos anestésicos endovenosos que tengan una eliminación dependiente de colinesterasa plasmática es decir; no dependiente de hígado ni riñón, y el único anestésico hipnótico endovenoso que existe con estas características de eliminación es el propanidido; para algunos colegas les parecerá familiar el nombre, para muchos otros sobre todo las nuevas generaciones de anesthesiólogos sería la primera vez que lo escuchan, tal como me sucedió en mi formación como anesthesiólogo; me di a la tarea de investigar las características del fármaco durante tres años, creyendo encontrar mucha información apoyado con el Internet; sin embargo esto no sucedió así, existe muy poca bibliografía donde encontraremos mencionado el nombre de propanidido; me di cuenta que muchos de mis maestros de la residencia ignoraban o conocían muy poco el fármaco, algunos sabían que existió y que era bueno, otros como el Dr. Carlos Segura Ríos, y Dr. Santiago Corona Verduzco ambos médicos adscritos al Servicio de Anestesiología y asesores de mi tesis, ellos tuvieron una gran experiencia con el propanidido tanto en su formación y vida profesional con buenos resultados y sin complicaciones durante prácticamente 10 años, realizando un gran número de anestésias utilizando como principal inductor al famoso “Eponol” (en aquel tiempo producido por Bayer®). Me surgió la idea de investigar algunas propiedades farmacocinéticas del propanidido y comencé por su principal indicación que es la hipnosis y para ello utilizamos el Monitor de índice Bispectral e hicimos un comparativo de hipnosis con el inductor más utilizado en la actualidad por todos nosotros, el propofol. Siendo este el primer estudio a nivel mundial donde se compara la eficacia hipnótica del propanidido con índice Bispectral.

PROLOGO

En la práctica anestésica es difícil demostrar que un método o un fármaco es mejor que otro en una situación determinada; a base de tiempo y de experiencia cada anesthesiologo irá seleccionando sus propios métodos y técnicas anestésicas a emplear.

Esta tesis dirigida a anesthesiologos, residentes de anestesia, y estudiantes de medicina nos muestra las características farmacocinéticas y farmacodinámicas más importantes de dos grupos de fármacos hipnosedantes, de diferente grupo, estructura química y con un comportamiento farmacológico distinto, con las mismas indicaciones de producir sedación e hipnosis según la dosis administrada; así mismo nos habla de su mecanismo de acción que sigue siendo un gran interrogante aún sin ser precisada concretamente, investigamos el efecto que ejercen a nivel del sistema nervioso central; esto traducido en la disminución de la amplitud y frecuencia de las 4 ondas del electroencefalograma (beta, alfa, theta y delta), con tecnología que tenemos a la mano actualmente como lo es el Monitor Bispectral.

Se requiere de mayores investigaciones sobre el propanidido en los cambios que ejerce sobre el BIS, así como el efecto que ejerce sobre la estimulación ventilatoria y el efecto cronotropico positivo que se observa segundos después de su administración. Como se menciono anteriormente este el primer estudio reportado en la literatura donde se demuestra sus cambios que ejerce sobre el índice bispectral.

Esperando futuras investigaciones sobre el enigmático y casi desaparecido propanidido ahora producido por laboratorios Cryopharma®; ojala que la presente tesis aporte algo al mundo tan fascinante de la anestesia general endovenosa, actualmente conocida como TIVA por sus siglas en ingles (Total Intravenous Anaesthesia).

Dr. Vicente Barraza Espinoza

RECONOCIMIENTOS

En una de las múltiples ocasiones de pláticas en quirófano con mis asesores y con demás anesthesiólogos adscritos a quienes deseo expresar el mayor aprecio y gratitud por haberme brindado su amistad, y cultivar en mí los conocimientos y cada una de las experiencias propias para mi formación como anesthesiólogo agradezco sinceramente al Dr. Lorenzo Lara Valdespino, Dr. José Rolando Chávez Cortés, Dr. Julio C. González Jiménez, Dr. Salvador Loeza Martínez, Dr. Arnulfo Durán Mendoza, Dr. Francisco Rangel Ríos, Dr. Jacinto García, Dr. Hermilo Chávez, Dr. Ubaldo Peñaloza Bruno, Dr. Ernesto Camacho Díaz, Dr. Ángel Molina Herrera, Dr. Efraín Baca Esquivel y a la Dra. María Elena Torres Macías, Dra. Reina Corona Villaseñor, Dra. Ana María Piñón Méndez, Dra. Virginia García Ambríz, Dra. Rosalinda Castillo López, Dra. Elizabeth Valencia Mendoza, y Dra. Claudia Ramos Olmos, quienes participaron de una forma u otra en este trabajo, así como a todos mis compañeros residentes que me apoyaron en la realización de este trabajo.

Deseo agradecer al Director del Hospital General Dr. "Miguel Silva" Dr. José Carlos Pineda Márquez, Anesthesiólogo e Intensivista por su apoyo y ayuda bibliográfica para la realización de la presente.

Al Dr. Carlos Segura Ríos por todo el tiempo invertido en este proyecto, pero especialmente por su amistad.

Así mismo al Dr. Santiago Corona Verduzco y Dra. María Sandra Huape Arreola. co-asesores de tesis.

Debo, además, el mayor agradecimiento a Laboratorios Cryopharma® SA. de CV de la Ciudad de Guadalajara Jal. Especialmente al Director General Dr. Pedro Mirassou, QFB. José Antonio Flores y QFB. Mirna Cecilia Barraza Espinoza.

Pero en especial a toda mi familia y a dios.

RESUMEN

Se realizó un estudio mediante el cual se compararon los valores del índice Bispectral inducidos tras la administración de propanidido a razón de 7 mg/kg vs. propofol a 2 mg/kg. y Fentanil a 2 µ/kg, utilizando el monitor marca ASPECT modelo A-2000 BIS XP, con el objetivo de comparar a dos anestésicos endovenosos de diferente grupo y comportamiento farmacológico, y determinar objetivamente si el propanidido posee mismas o mejores cualidades hipnóticas al propofol, cuantificando la hipnosis con tecnología derivada del electroencefalograma; siendo el primer estudio a nivel mundial que compare al propanidido mediante índice bispectral, haciendo énfasis en el tiempo de inicio de acción y recuperación post-anestésica de ambos fármacos.

El propanidido es un inductor de acción “ultracorta” derivado de los Eugenoles que su uso en la anestesiología fue en el año de 1964; tiene la particularidad de producir anestesia de acción y eliminación ultracorta, manteniendo la ventilación espontánea del paciente así como una rápida y completa emersión. Sin embargo su uso fue limitado y sacado del mercado por haber aparecido reportes de muertes atribuibles al propanidido debido a una reacción anafiláctica producida por el vehículo que contenía en aquellos años llamado Cremophor EL; algunos medicamentos del ramo quimioterapéutico aún lo contienen. Actualmente laboratorios Cryopharma® lo lanza al mercado con un nuevo vehículo llamado Solutol HS 15 donde ya se ha demostrado su seguridad y mínima liberación de Histamina. (6)

El propofol sus primeros reportes de su uso en anestesiología existen desde Enero de 1973 en Cheshire Inglaterra, (14) (15). En 1977 los primeros estudios clínicos fueron realizados en Europa con el mismo vehículo Cremophor EL (16). El alto índice de reacciones anafilácticas con el Cremophor EL, obligaron a cambiar de formulación a una emulsión lipídica que es su actual presentación (17).

Estos dos fármacos fueron comparados mediante índice Bispectral (BIS) que es un parámetro derivado del electroencefalograma (EEG) aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Octubre de 1996. Siendo aceptado ampliamente para la monitorización de la hipnosis que producen los agentes anestésicos (7).

Existen numerosos estudios clínicos de la profundidad anestésica BIS con propofol, y otros agentes anestésicos endovenosos, demostrando que el propofol es el fármaco, con mas aceptación, su único inconveniente es su alto costo, lo cual no esta al alcance de muchos centros hospitalarios tanto públicos como privados. Es por ello que una de las justificaciones principales de este estudio fue demostrar por medio del Monitor BIS A-2000 XP si el propanidido tiene las mismas o mejores propiedades hipnóticas que el propofol; en cuanto al nivel de hipnosis alcanzable esto en la actualidad no se ha demostrado.

Se han hecho estudios clínicos donde realizan comparación de propanidido vs. propofol en procedimientos anestésicos para cirugía ambulatoria como lo son endoscopias, anestesia general endovenosa, sedaciones, obteniendo el propanidido mayores ventajas que el propofol, como lo son menor tiempo de inducción, recuperación post-anestésica mas rápida, buena estabilidad hemodinámica, sin depresión respiratoria y sin efectos adversos como lo son dolor a la inyección, nausea y vomito post-operatorio, y sobre todo a menor costo (8) (9) (10)

Se realizo un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego y de distribución aleatoria divididas en dos grupos, con un total de 62 mujeres ASA I – II sometidas a legrado uterino por aspiración con diagnostico de aborto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ABORTO

El aborto espontáneo se define y se reconoce como la pérdida involuntaria del embarazo antes de que el feto alcance los 499 gramos o las primeras 20 semanas de gestación. El riesgo de que se presente en una mujer sin antecedentes de problemas en la reproducción es aproximadamente 15% ⁽³⁾.

Los criterios diagnósticos son dolor en hipogastrio tipo cólico de moderada a gran intensidad, hemorragia endouterina, gonadotropina coriónica baja de acuerdo con la edad gestacional y ecosonografía. El aborto puede clasificarse en amenaza de aborto, aborto inevitable, aborto incompleto y aborto completo, en todos los casos es necesario practicar un legrado uterino instrumental y/o por aspiración según su indicación. La incidencia de aborto en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" es alta; y las técnicas actualmente utilizadas para su tratamiento son: El legrado uterino instrumental (LUI) y La aspiración manual endouterina (AMEU), con el objetivo para evacuar los restos óvulos placentarios y así evitar complicaciones, el primero consiste en la aplicación de legas cortantes y el segundo en presión negativa (aspiración). Dado que se clasifican como cirugía menor, y se manejan de acuerdo al programa de cirugía ambulatoria es necesario llevarlos a cabo mediante la anestesia general endovenosa o bajo anestesia regional según la indicación y preferencia del anesthesiólogo.

La duración aproximada de este procedimiento no va más allá de los 10 minutos como máximo. Por lo que el manejo anestésico deberá cumplir con ciertas consideraciones farmacocinéticas entre las que se incluye la administración de fármacos capaces de producir en forma temporal el efecto hipnótico deseado, además de un inicio rápido de acción, estabilidad hemodinámica y una recuperación en un tiempo breve tras la suspensión del mismo ⁽³⁾.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Los hipnóticos son fármacos que inducen sueño. Desde el inicio de los tiempos, el hombre ha buscado inducir éste estado y evitar estados alucinatorios mediante los fármacos y el alcohol. Los aztecas utilizaban niscalos sagrados; los orientales empleaban el cannabis y el opio, uno de los más populares fármacos de aparición natural para inducir el sueño fue la hioscina obtenida de la raíz de la mandrágora. Hasta mediados del siglo XIX, los farmacólogos y los médicos prestaron muy poca atención al tema del sueño, pero el empleo de hidrato de cloral en aquel entonces como primer hipnótico sintético, posteriormente se sintetizaron otros tipos de fármacos hipnóticos, y numerosas investigaciones sobre sus acciones y de un impresionante incremento en su utilización (4).

La palabra hipnótico deriva de *Hipnos*, dios griego del sueño; hipnoo = adormecer; los fármacos hipnosedantes son aquellos que producen sueño o inconciencia, según el grado de acción farmacológica. La acción de los hipnosedantes es dosis-dependiente, la cantidad de dosis administrada es lo puede producir una sedación o hipnosis (5).

Aún no contamos con el agente hipnótico ideal, que según la Sociedad Americana de Medicina Critica es aquel el cual posee las siguientes características: (6)

- Rápido inicio y vida media corta.
- Mínima depresión respiratoria.
- Ningún efecto sobre la función cardiovascular.
- Metabolitos inactivos o carentes de ellos.
- Metabolismo y eliminación no dependiente de la función hepática y renal.
- Ninguna interacción con otras drogas.
- No producir dolor a la inyección.
- No producir tolerancia o síndrome de abstinencia.
- Debe producir amnesia.
- Debe ser económico (6).

Ningún fármaco actualmente tiene todas las características, sin embargo el propanidido posee varias de ellas.

Es necesario conocer la farmacodinamia y farmacocinética de cada agente intravenoso hipnosedante particularmente para dosificarlo a las necesidades de cada paciente. En anestesia se emplean anestésicos para inducir o mantener la anestesia como son los: Barbitúricos como el tiopental, benzodiazepinas como el midazolam, ketamina, propofol, etomidato y propanidido entre otros (1).

Un gran número de procedimientos de cirugía ambulatoria pueden ser realizados mediante infusión de agentes hipnóticos intravenosos. Se estima que existe la probabilidad de que los hipnóticos endovenosos influyan en el momento del egreso hospitalario después de la cirugía ambulatoria, más que las técnicas cuando se emplean anestésicos inhalatorios. El objetivo del anestesiólogo es conseguir que el paciente que debe someterse a una intervención quirúrgica no resulte afectado por la agresión que implica la cirugía. Para ello se emplean diversos fármacos que permiten alcanzar dicho nivel de protección neurovegetativa. La combinación de efectos farmacológicos que producen los agentes empleados es conocida por algunos autores como “estado anestésico”; dicho estado anestésico, es una combinación dinámica de hipnosis, analgesia, ausencia de respuesta vegetativa y de movimiento frente a la agresión quirúrgica. El nivel del estado hipnótico alcanzado en un paciente determinado y en un momento concreto de la intervención quirúrgica no se puede medir directamente; Siempre se ha tenido que valorar cuantificando los cambios que producen dichos fármacos en la esfera hemodinámica. Aunque no existen sistemas de medición del estado anestésico, excepto el que permiten cuantificar algunos de sus componentes, como lo es la hipnosis para ello contamos con el monitor bispectral (7).

En el año de 1847 Plamley describió tres estadios de la profundidad anestésica (8).

- 1.- Intoxicación.
- 2.- Excitación.
- 3.- Niveles profundos de narcosis.

Al año siguiente el Dr. John Snow describe cuatro estadios o grados de narcosis al administrar éter ⁽⁸⁾.

- I La primera etapa fue de analgesia aunque a veces con algún grado de excitación caracterizada por forcejeo, gritos o respiración ruidosa.
- II La segunda se le conoció como anestesia superficial.
- III La tercera como anestesia quirúrgica.
- IV La cuarta, evitable a todo costo, fue de sobredosis con parálisis y amenaza de muerte.

Sin embargo la falta de disponibilidad de oxígeno hasta principios del siglo XX llevó a John Snow a intentar reducir la anestesia profunda para disminuir la morbi-mortalidad asociada, muchos años después el Dr. Gustavo Guedel publicó en el año 1937 una clasificación en donde combinó las fases dos y tres, quedando aceptada como etapa de anestesia quirúrgica la cual dividió en cuatro planos; El empleo de relajantes neuromusculares eliminó dos signos clínicos valiosos para determinar la profundidad anestésica como son la frecuencia y volumen respiratorio, quedando como monitoreo clínico el tamaño pupilar y el lagrimeo ⁽⁸⁾.

En 1945 un editorial publicado en la revista "Lancet" se ocupó de los problemas clínicos que podían crear los relajantes neuromusculares y comenzaron a aparecer en la literatura descripciones de pacientes que se habían mantenido despiertos durante una cirugía ⁽⁷⁾.

El Dr. Vickers describió dos grados de profundidad inadecuada de la anestesia. El primero se conoció como Memoria consciente o explícita y corresponde al recuerdo o retención en la memoria de algún hecho acontecido durante el curso de una anestesia, ésta no necesita de un estímulo. El segundo se refiere a la información retenida en la memoria que no se acompaña de recuerdo consciente, afectando la respuesta frente a un estímulo auditivo, también puede considerarse como la capacidad de un paciente para responder a una orden verbal durante o después de una cirugía sin que tenga recuerdo del estímulo. Ha sido denominada como Memoria inconsciente o implícita y se considera que en un momento dado puede llegar a tener efectos psicológicos nocivos para el paciente ⁽⁸⁾.

Años después Guerra, en 1986, describe recordación como la retención en la memoria de un evento después que éste ha ocurrido y despertar (Despertar y conciencia son términos intercambiables habitualmente en el marco del tema en mención) como la experiencia consciente de un evento al tiempo que éste ocurre (7).

El despertar intraoperatorio (DIO) en la anestesia general ha sido una desagradable experiencia con resultados y consecuencias trágicas (9).

Las razones para despertar en el intraoperatorio pueden ser ubicadas dentro de las siguientes:

- Variabilidad interpaciente de la farmacocinética y farmacodinamia.
- Falla en el mantenimiento de niveles plasmáticos adecuados de las drogas anestésicas.
- Pobre conocimiento de los complejos niveles de conciencia durante la anestesia y la relativa inhabilidad para evaluar la profundidad de la anestesia.

Actualmente para evaluar el nivel de hipnosis deseada, existen varias escalas que clínicamente nos indican el nivel de hipnosis, la más utilizada es la escala de Sedación de Ramsay la cual se divide en 6 niveles (6).

Nivel 1.- Paciente ansioso y agitado.

Nivel 2.- Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3.- Paciente dormido con respuesta a órdenes verbales.

Nivel 4.- Paciente dormido con respuesta breve a la luz y al sonido.

Nivel 5.- Paciente con respuesta sólo al dolor intenso.

Nivel 6.- Paciente sin respuesta.

MONITOR BISPECTRAL



El monitor de índice Bispectral se creó en 1992 ⁽¹¹⁾. Sin embargo fue en Octubre de 1996 cuando la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del Monitor BIS (Aspect Medical Systems, Newton, MA) y ha sido aceptado ampliamente para cuantificar el nivel de hipnosis de los agentes anestésicos y drogas usadas en sedación ^(9,10).

La posibilidad de controlar el componente hipnótico del estado anestésico ha facilitado el desarrollo de trabajos de investigación donde se demuestra que el empleo de estas técnicas de monitorización neurofisiológica las cuales permiten: ⁽¹¹⁾

- Ajustar el aporte de hipnóticos a las necesidades de cada paciente en cada momento de la intervención.
- Mejorar los resultados globales de las intervenciones quirúrgicas.
- Reducir la estancia en quirófano y en área de recuperación post – anestésica.
- Reducir la incidencia de despertar intraoperatorio (DIO) con todo lo que ello conlleva.
- Optimizar los niveles de sedación de los pacientes tanto en quirófano como en pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos.

Existe una mayor evidencia publicada sobre el Índice BIS y un mayor número de trabajos realizados, motivo por el cual es el único sistema de monitorización de la hipnosis que la FDA ha autorizado para prevenir la incidencia de despertar intraoperatorio (DIO). Actualmente el BIS puede considerarse como el estándar de oro de comparación con cualquier otro sistema de control de la hipnosis que existe en el mercado (11).

El Electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica de las células piramidales del córtex cerebral, por lo tanto refleja el efecto que los anestésicos pueden ejercer exclusivamente sobre el córtex. El BIS se trata de una señal de aspecto caótico y de difícil comprensión pero susceptible de ser analizada por medio de procedimientos matemáticos. Tradicionalmente se ha definido 4 bandas de frecuencia (beta, alfa, theta y delta) en las cuales los neurofisiólogos son capaces de detectar cambios que pueden estar asociados a alteraciones cerebrales en situaciones fisiológicas o patológicas concretas (12).

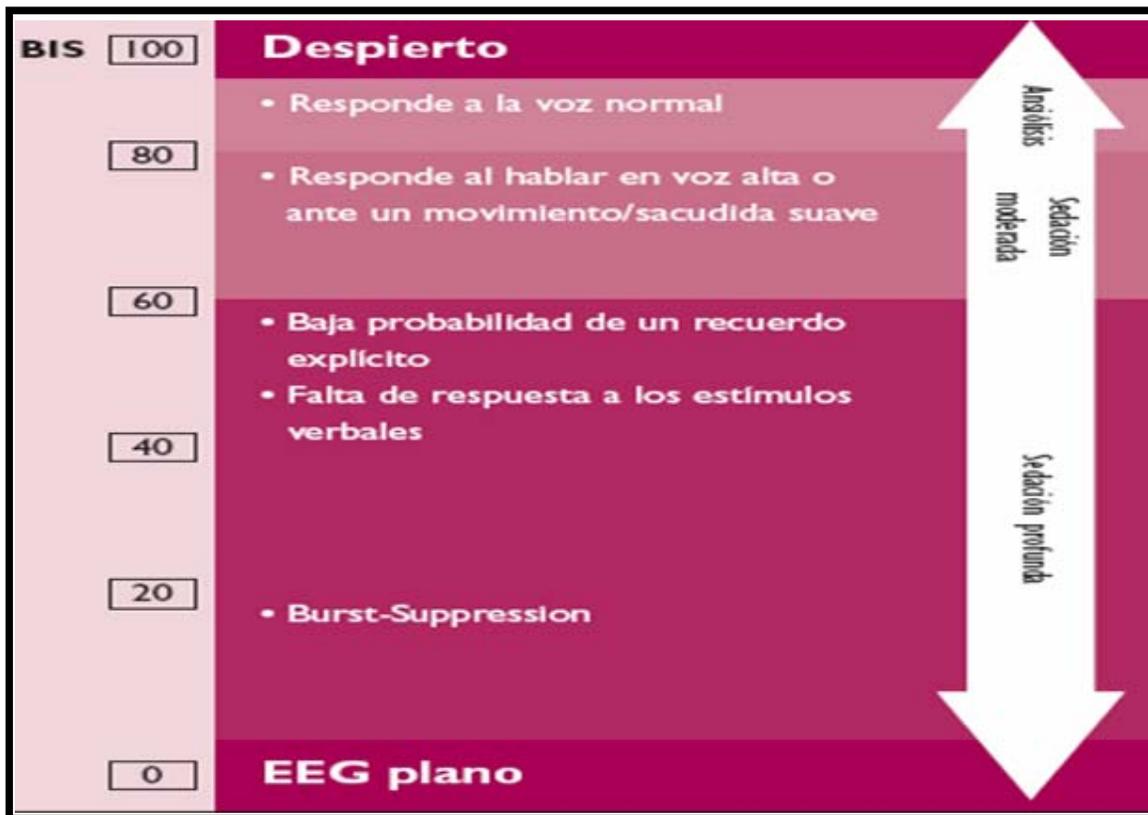
El análisis de la señal respecto al tiempo permite calcular el número de determinadas ondas por unidad de tiempo (base del análisis aperiódico del EEG); los fragmentos de EEG isoelectrico y su duración respecto al trazado total (fase de supresión) (13).

El análisis del índice bispectral es una tecnología computarizada del tiempo de dominio y de parámetros de frecuencia que considera la relación entre los sinusoides en dos frecuencias F1 y F2 y la modulación de estas dos F1 + F2. Los componentes de estas frecuencias de espectro han sido calculadas en la base de datos del monitor y la información por medio de bicoherencia (BIC F1,F2) y la suma de las magnitudes de los tres componentes permite conocer el producto de las tres frecuencias (RTP F1, F2), finalmente se puede definir que el índice bispectral es la composición del tiempo de dominio y el dominio de frecuencias, así como el orden más alto de los parámetros espectrales. Una característica importante del cálculo del índice bispectral es el peso de cualquiera de estos 4 cambios en los subparámetros (BSR, QUAZI _ RATIO Y SYNCFASTSLOW), con los niveles de sedación. La proporción de los parámetros más pesados en el final de la lectura son los niveles BIS de una sedación ligera, los parámetros SyncFastSlow son los que predominan en la excitación y los niveles de hipnosis, y los BSR y QUAZI, es el cálculo más importante en el BIS ya que son los que muestran los niveles más profundos de la depresión del EEG. El peso específico y las variantes de los subparámetros del BIS en los diferentes estados han sido determinados durante el desarrollo del BIS por Aspect Medical Systems (11).

El procesamiento final de la señal BIS es en promedio de 15 – 30 segundos después de que la señal del EEG se registra y se visualiza esta escala va de: 0 – 100. Cuando 0 equivale a nula actividad eléctrica cerebral y 100 se define como el estado de despierto (13).

En general la escala del índice bispectral reflejan los valores del estado de conciencia con valores por arriba de 95, en un estado de sedación los valores BIS oscilan entre 61-85, y finalmente un estado compatible con la profundidad hipnótica quirúrgica son de 60 – 40, como sucede en la anestesia general y la interrupción en la supresión es evidente en valores BIS por debajo de 20 (11).

ESCALA DE INDICE BISPECTRAL



Los efectos de varios agentes anestésicos en los parámetros del índice bispectral específicamente el propofol, midazolam y tiopental tienen una fuerte depresión en los valores BIS, el propanidido jamás ha sido evaluado mediante esta tecnología; también los agentes anestésicos inhalados tienen una depresión en los valores BIS. Mientras que los analgésicos opioides tienen una ligera influencia en los valores BIS a dosis altas, no siendo así en las concentraciones clínicamente usadas. El BIS es un indicador que combina, de forma dinámica, diversos subparámetros extraídos del EEG empleando análisis en el dominio temporal (tasa de supresión), análisis espectral (beta ratio) y análisis bispectral (SynchFastSlow) que reflejan la relación entre frecuencias elevadas y frecuencias bajas del espectro; La señal se recoge mediante un sensor de 4 electrodos y se analiza en un monitor que puede funcionar de forma independiente o bien incorporado en sistemas de monitorización total. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes versiones que incorporan mejoras en el algoritmo de cálculo del BIS para reflejar mejor el efecto de los anestésicos y descartar con mayor sensibilidad y especificidad los posibles artefactos que contaminen la señal (11).

Sensor BIS Quatro

El nuevo conector proporciona una segura conexión mediante "click" con mecanismo de desconexion de fuerza.

La tecnología automática de "Eegprep" asegura un buen contacto con la piel y una óptima calidad de señal.

Cinco flexibles adaptados a diferentes tamaños de cabeza.



Una pestaña más larga y un conector (PIC) engrosado (no en anillos) proporcionan una mejor compatibilidad especialmente en pacientes anestesiado prone.

Un nuevo elemento de sensor ubicado encima de los ojos ayuda a captar mejor la señal anestésica.

Un cordón más fino.

Aplicación del sensor Quatro



Aplique el sensor en la frente en ángulo

- Electrodo 1: centrado, 5 cm por encima de la nariz
- Electrodo 4: por encima junto a la ceja
- Electrodo 3: zona temporal derecha o izquierda entre el ángulo externo del ojo y la raíz del cabello

Prestone los bordes del sensor

- Prestone los bordes de los cuatro electrodos

Prestone cada electrodo durante 5 segundos

- Utilice la yema del dedo
- Prestone firmemente



BIS
THE COMFORT OF KNOWING

El empleo del BIS ha demostrado reducir en aproximadamente un 20% el consumo de fármacos hipnóticos, los pacientes se despiertan un 40% mas rápido, llegan mejor orientados al área de recuperación post-anestésica desde donde pueden ser dados de alta con mayor precocidad. Con ello se titula mejor los fármacos hipnóticos administrados evitando la sobre dosificación o la infradosificación, traduciendo todo esto en el ahorro el los insumos médicos (14).

ANESTESIA AMBULATORIA

El hombre en todas las culturas ha necesitado desde tiempos inmemorables abolir el dolor agudo o crónico, sabemos que de acuerdo a sus creencias utilizaron diversos métodos para disminuirlo o quitarlo como encantamientos, limpias, brebajes basados en hierbas entre otros. La ejecución de procedimientos quirúrgicos en pacientes que serán enviados a casa el día de su intervención, tiene su precedente desde hace muchos años. En 1909 *British Medical Journal* publicó un artículo en el que se describieron 8988 operaciones pediátricas llevadas a cabo en un grupo de pacientes ambulatorios sin un solo deceso. En 1919 el Dr. Ralph Water describió el tema acerca de la anestesia ambulatoria como “la cirugía ejecutada en la clínica de anestesia del centro de la ciudad”. En nuestro País existen pocos centros hospitalarios con un anexo dedicado a la atención de pacientes en el Programa de Cirugía Ambulatoria, pero sin duda, los médicos que la practican son cada día más. Los reportes de la práctica no se limitan a hospitales oficiales, es bien aceptada en el medio privado y se extiende a todas las especialidades quirúrgicas, siempre brindando beneficios económicos a las instituciones y fundamentalmente a los enfermos, por lo que la tendencia hacia un número cada vez mayor de procedimientos que se llevan a cabo sobre una base de pacientes externos ha significado que los Anestesiólogos incrementen sus conocimientos, modifiquen sus actitudes y en suma su práctica, todo ello con el propósito de: (7)

OBJETIVOS DEL PROGRAMA DE CIRUGÍA AMBULATORIA.

- Ofrecer a las Instituciones de Salud públicas y privadas, así como a los pacientes una relación costo-beneficio favorable a sus objetivos generales.
- Optimizar el uso de las instalaciones hospitalarias por parte de todo el equipo de salud, particularmente por los médicos y las enfermeras.
- Obtener mayor disponibilidad de los servicios de internamiento.
- Adecuar los servicios de consulta externa, laboratorio, gabinete, quirófanos y recuperación para pacientes ambulatorios.
- Hacer más eficientes el trabajo de los quirófanos y de la sala de recuperación en los hospitales.

- Lograr una mejor imagen y eficiencia de la institución ante el público en general y los usuarios.
- Ofrecer a los pacientes y familiares servicios médico-quirúrgicos de bajo costo y atención de calidad.
- Proporcionar al paciente una rápida reintegración a sus actividades ordinarias.
- Disminuir el riesgo de adquirir una enfermedad transmisible intrahospitalaria.

En la actualidad, en algunos países la cirugía ambulatoria representa más de 60% de todos los procedimientos quirúrgicos que se realizan, mientras que en otros aun no llega a 30%. Un factor que ha facilitado el desarrollo y crecimiento de la anestesia ambulatoria es la introducción de nuevos agentes anestésicos con un perfil farmacocinético que ofrece un principio de acción más rápido, fácil control de sus efectos farmacológicos, terminación completa de su acción al suspender su administración y menos efectos colaterales postanestésicos, lo cual ha permitido que un gran número de procedimientos quirúrgicos se realicen dentro de los programas de cirugía ambulatoria. Se ha establecido que la duración de la cirugía no debe ser mayor de los 120 minutos. Los procedimientos más convenientes son aquellos de corta duración (15 a 90 minutos), asociados con mínimo sangrado y alteraciones fisiológicas menores. Se debe considerar casi cualquier intervención que no involucre una operación mayor dentro de la bóveda craneana, el tórax o abdomen (7).

MANEJO ANESTÉSICO

Por lo general la técnica y manejo anestésico se vuelve menos significativos que la elección del procedimiento y el paciente. En la mayoría de las unidades no se da una medicación preanestésica, excepto en circunstancias especiales, por que se ha demostrado que esta prolonga el periodo de recuperación, en especial en aquellos procedimientos de corta duración; Todo ello debe estar bien establecido y se puede decir que “Se puede realizar cirugía menor, pero nunca el administrar anestésicos menores” (7).

TÉCNICAS Y FÁRMACOS PARA ANESTESIA AMBULATORIA

El buen éxito anestésico de una cirugía ambulatoria se manifiesta por la pronta recuperación postoperatoria del estado de alerta, reanudación de la ambulación, ausencia de dolor y tolerancia de alimentos si el procedimiento quirúrgico lo permite (7).

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

El manejo anestésico deberá cumplir con ciertas consideraciones farmacocinéticas entre las que se incluye la administración de fármacos capaces de producir en forma temporal el efecto anestésico deseado, además de un inicio rápido de acción, un mantenimiento estable y una recuperación en un tiempo breve tras la suspensión del mismo (2).

Se han utilizado muchos fármacos por vía intravenosa para producir inconsciencia reversible; actualmente cuatro grupos de compuestos son los más utilizados: (3)

- 1.- Barbitúricos. (Tiopental)
- 2.- Compuestos aromáticos como eugenoles (Propanidido)
- 3.- Fenilciclidinas (Ketamina)
- 4.- Alquilfenoles (Propofol)

Los términos “de acción ultracorta” y de “acción corta” a menudo se aplican a los anestésicos intravenosos de forma indiscriminada. Estos términos no sólo acarrear confusión, sino que también pueden engañar y dar lugar a serias consecuencias si no se conoce bien la farmacocinética de los fármacos. Los términos de “acción ultracorta” y de “acción corta” deberían reservarse para los fármacos que se destruyen rápidamente en el cuerpo, y en los cuales la rápida recuperación no depende de la redistribución en los tejidos nerviosos. Basándose en esto, los términos sólo son aplicables a: (3).

Acción ultracorta: Ejemplo (Propanidido, succinilcolina, remifentanil)

Acción corta: Ejemplo (Propofol, tiopental, etomidato)

Las dosis de estos fármacos se relacionan con el peso corporal, sexo, edad, actividad metabólica así como el estado físico (3).

Tomando en cuenta estas condiciones, Stella propuso el concepto de D/50. La D/50 se define como la dosis necesaria para producir inconciencia completa e inducir en una persona el estado de anestesia. El paciente bajo hipnosis debe ser incapaz de hablar o responder a estímulos o instrucciones auditivas si se trata de sedación conciente, no así cuando se utiliza la sedación inconsciente donde el paciente es incapaz de responder a estímulos externos; La D/50 es la dosis que produce a nivel definido de inconciencia en 50% de los pacientes sin premedicación. Aunque se ha empleado extensamente el término anestesia intravenosa no existe ningún fármaco que por sí mismo proporcione todos los requisitos del estado anestésico, que incluyen analgesia y bloqueo del sistema nervioso simpático. De esta manera se han empleado numerosas combinaciones para lograr una técnica de anestesia balanceada: fármacos con efectos hipnóticos para lograr inconciencia, opioides para la analgesia, neurolépticos y bloqueadores simpáticos para control del sistema nervioso autónomo (2).

PROPOFOL

Es un agente anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, se puede utilizar también para la sedación en pacientes que requieren ventilación mecánica como lo es en la unidad de cuidados intensivos. Su principal indicación en anestesia es la sedación consciente e inconsciente en procedimientos quirúrgicos y diagnósticos ⁽¹⁵⁾

HISTORIA

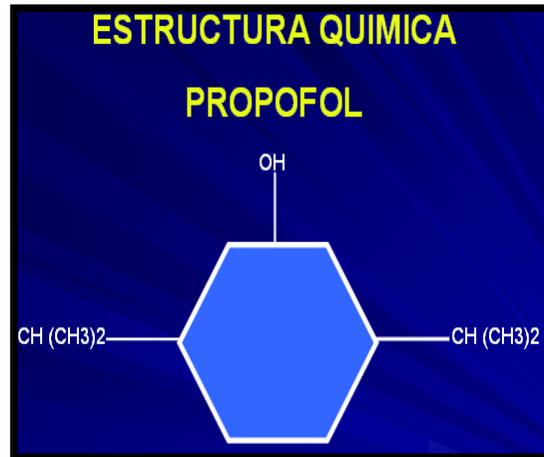
Su uso en anestesiología fue en Enero de 1973 en Cheshire Inglaterra, fue hasta 1977 cuando se tienen reportes de su uso clínico ⁽¹⁶⁾. En 1977 los primeros estudios clínicos fueron realizados en Europa con el vehículo Cremophor EL. Sin embargo se cambio su formulación debido a reportes de muertes súbitas por anafilaxia desencadenada por el vehículo ⁽¹⁷⁾. Es el agente hipnótico más revisado desde su introducción en la práctica clínica desde finales de los años 80 ⁽¹⁸⁾.

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS

El propofol (2, 6, diisopropilfenol), es una emulsión blanca, acuosa e isotónica con un peso molecular de 178, y con un pH neutro. Pertenece al grupo de los Alquifenoles; Su actual vehículo contiene glicerol, fosfátido de huevo purificado, hidroxilo de sodio, aceite de soya y agua, Es isotónico con un pH neutro. Debe guardarse entre 2 y 25° C. No contiene antimicrobianos ⁽¹⁸⁾.

Es poco soluble en agua y se comercializa en forma de emulsión, el vehículo preparado para la alimentación parenteral (Intralipid®), contiene lecitinas de yema de huevo y soya, y se han descrito casos de reacciones anafilactoides en personas sensibles a los componentes de su formulación, se ha demostrado la existencia de IgE específica contra el propofol ⁽¹⁹⁾.

ESTRUCTURA QUIMICA



2, 6, diisopropilfenol

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción, como ocurre con todos los agentes anestésicos en general es poco conocido, actualmente se proponen varias teorías y la más aceptable recientemente es sobre las membranas lipídicas y en el sistema transmisor inhibitorio GABA_A, al aumentar la conductancia del ion cloro y a dosis altas puede desensibilizar el receptor GABA_A con supresión del sistema inhibitorio en la membrana postsináptica en el sistema límbico; El propofol sigue la correlación entre potencia anestésica y su liposolubilidad. Algunas evidencias sugieren que el propofol puede aumentar la depresión del SNC mediada por el GABA ⁽²⁰⁾.

COMPORTAMIENTO FARMACOLOGICO

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Obedece a un modelo tricompartmental. Se liga fuertemente a las proteínas humanas (97 - 98%), albúmina y eritrocitos (21).

1ª fase que se caracteriza por una distribución rápida de 2 a 4 minutos.

2ª fase que se caracteriza por eliminación metabólica de 30 a 60 minutos.

3ª fase que la más lenta y representa la redistribución de propofol en los tejidos pocos profundos. De 6 a 10 horas.

Se distribuye ampliamente y se elimina del organismo rápidamente con una eliminación total del organismo de 1.5 – 2 litros/minuto. La eliminación se lleva a cabo mediante procesos metabólicos, principalmente en el hígado, para formar conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se excretan en la orina (21).

METABOLISMO

El metabolismo es por gluco y sulfoconjugación hepática, eliminándose los productos de degradación en un 88 % por el riñón. Tiene un aclaramiento metabólico muy elevado (25 - 35 ml/kg/min) que es mayor que el débito sanguíneo hepático, por lo que no existen otros lugares de iotransformación. Junto con su rápido inicio y la pronta recuperación después de la inyección de propofol, es debida a su elevada liposolubilidad y extenso metabolismo hepático (vida media de eliminación de una a tres horas) (22).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El propofol produce una rápida anestesia sin analgesia. Existe riesgo de memorización durante la sedación. En el SNC disminuye las resistencias vasculares, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno hasta un 36 %, conservándose el acoplamiento FSC-CMRO₂ y disminuyendo la PIC; mantiene la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la reactividad al CO₂. El efecto protector cerebral es controvertido. Los efectos sobre el EEG dependen de las dosis. Modifica poco los potenciales evocados auditivos no siendo así en el índice bispectral tras un bolo o en infusión continua (22).

La imputabilidad sobre la inducción de convulsiones es actualmente dudosa. Ha sido utilizado en el tratamiento del estatus epiléptico. Son frecuentes los movimientos como mioclonias, hipertonia (hasta opistótonos). Son raros al despertar y parecen tener un origen subcortical (22).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Sobre el sistema cardiovascular produce una pronunciada disminución de la función cardiovascular. La reducción de la presión sanguínea es mayor en pacientes hipovolémicos, ancianos, y en pacientes con disfunción ventricular izquierda. A dosis de 2-2.5 mg/kg se produce una disminución de la presión arterial de lo 25 al 40 %. El gasto cardiaco cae un 15 %, el volumen sistólico de eyección un 20 %, las resistencias vasculares sistémicas 15-25 % y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo un 30 %. El efecto sobre el sistema cardiovascular se aumenta con la adición de opioides, benzodiazepinas, betabloqueadores, edad (> 65 años) y pacientes ASA III y IV. El propofol tiene un efecto simpaticolítico y produce una vasodilatación pulmonar y sistémica más venosa que arterial. Produce disminución del flujo coronario y consumo de O₂. Es muy debatido el efecto inotrópico negativo del propofol (22).

SISTEMA RESPIRATORIO

Sobre el sistema respiratorio produce un efecto depresor pronunciado. A dosis de 2.5 mg/kg produce una disminución del volumen corriente del 60 % y un aumento de la frecuencia respiratoria del 40 %. Produce apnea dependiendo de la dosis administrada y de la adición de opioides. Produce también pérdida de la respuesta al CO₂ tardando hasta 20 min en recuperarla después del despertar. La vasoconstricción pulmonar hipóxica se mantiene con la utilización del propofol. Puede producir una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe y ser responsable de una apnea por obstrucción (22).

REACCIONES ADVERSAS

El propofol puede producir dolor en el sitio de la inyección, esto es variable, aparece con una incidencia del 28 al 90 % y es atribuido a la molécula del propofol. No se acompaña de trombosis, el dolor se puede disminuir o desaparecer cuando se mezcla en la misma jeringa con una dosis de 1 mg/kg/iv de lidocaína al 1% antes de su administración. Puede aparecer ocasionalmente rashes cutáneos en el 0.2 % de los pacientes. Y reacciones anafilácticas en personas sensibles o atópicas esto mediado por IgE. Ha sido descrito un aumento del riesgo de alergia con la utilización de relajantes musculares no despolarizantes. Existe riesgo de infección ya que la emulsión lipídica favorece la proliferación bacteriana y fúngica. Es indispensable aplicar una asepsia segura antes de la manipulación con propofol (23).

DOSIS

Formas de Administración

- Inducción en bolos:

< 60 años 2-2.5 mg/kg

> 60 años 1.6-1.7 mg/kg

Ancianos 0.7 mg/kg

- Mantenimiento en bolos de 10-20 mg cada 5-10 min. Las concentraciones sanguíneas se mantienen de una forma caótica con efectos hemodinámicos y respiratorios perjudiciales.
- Mantenimiento en infusión continúa. Se pueden utilizar dos sistemas.

- Bolos de 1 mg/kg seguido de una infusión de 10 mg/kg/h durante 10 min, pasando a 8 mg/kg/h durante otros 10 min y luego a 6 mg/kg/h hasta el final. Estas dosis mantienen niveles de 3 a 4 $\mu\text{g/ml}$. Deben disminuirse las dosis en el paciente de edad.

- Dosis de 6.3 mg/kg/h durante la primera hora, 4.1 mg/kg/h durante la segunda hora y 3.8 mg/kg/h hasta el final de la intervención (22).

PROPANIDIDO

Los Eugenoles, así llamados porque derivan del aceite de clavo (*Eugenia caryophyllata*), fueron los primeros fármacos que presentaron una seria competencia a los barbitúricos como anestésicos intravenosos. Tres de ellos se usaron clínicamente y uno, el propanidido, aún tiene un limitado uso en ciertas situaciones (3).

HISTORIA

Este fue introducido a la clínica por Hiltmann en el año de 1963-1975; este fármaco fue utilizado como anestésico para procedimientos quirúrgicos menores y dentales. El principal efecto benéfico observado fue su acción ultracorta (3) (26)

Su uso fue suspendido debido a los severos efectos hemodinámicos causados por este solvente y no por el propanidido mismo (3) (26) (33).

Por ello, recientemente se han hecho intentos de producir una solución de propanidido con nuevos solventes, hasta llegar al desarrollo del Solutol HS15, con el cual se mantienen las mismas propiedades benéficas del propanidido y sin efectos adversos (25) (26)



Árbol del clavo



Clavo de olor, Clavero

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS

El propanidido es un derivado del aceite de clavo (eugenol). Es un 3-Methoxy-4 (N,N-diethylcarbomoil-Methoxy) fenilacético ácido-n-propylester. Es un aceite amarillo tenue, insoluble en agua con peso molecular de 337, con punto de ebullición de 210° C, un pH de 7.0 a 7.4 y actividad anestésica tópica y local (3).

Para superar su insolubilidad en agua y para su uso clínico, se uso un agente solvente, el Cremophor EL. Este es un polyoxyethylato derivado del aceite de castor de peso molecular 3170 a 37° C. Cuando se disuelve en agua esta sustancia forma micelas, y la solubilidad acuosa del propanidido se alcanza por incorporación de estas micelas produciendo una solución coloidal. La solución inicial contenía 500 mg de propanidido, 1600 mg de Cremophor EL y 70 mg de NaCl (3).

ESTRUCTURA QUIMICA



3-Methoxy-4 (N,N-diethylcarbomoil-Methoxy) fenilacético ácido-n-propylester.

Al igual que los barbitúricos, estos fármacos tienen ciertas características de grupo ⁽³⁾.

- 1.- Insolubles en agua.
- 2.- De acción rápida.
- 3.- Acción estimulante respiratoria inicial.
- 4.- Prolongan la acción de los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina)
- 5.- Efectos secundarios en relación con la dosificación y ritmo de inyección.
- 6.- Recuperación rápida por desintoxicación ⁽³⁾.

MECANISMO DE ACCION

Actúa a nivel mesencefálico y bulbar, puesto que neutraliza la acción de los neurolépticos centrales en estos sitios ⁽³⁾.

Su acción principal es igual a la del propofol donde existe un aumento en el sistema GABA ⁽³⁵⁾.

COMPORTAMIENTO FARMACOLOGICO

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La característica que distingue a los eugenoles de todos los demás anestésicos intravenosos disponibles es la rapidez de la recuperación completa. Aunque todo fármaco que se da por vía intravenosa se redistribuirá en el cuerpo, la velocidad de la recuperación en este caso se debe a su rápida destrucción por la colinesterasa del plasma en un metabolito ácido sin propiedades anestésicas. El efecto de el propanidido sobre la intensidad de su propio metabolismo es un fenómeno interesante; los niveles sanguíneos descienden de forma mas aguda después de una inyección rápida (y por tanto un pico alto en la concentración) que después de una inyección lenta, debido a la mayor concentración de substrato alcanzada para la hidrólisis enzimática ⁽³⁰⁾.

La presencia de dos radicales isopropilo en las posiciones 2 y 6 de la molécula de fenol causa dos importantes cambios en las propiedades de este compuesto. En primer lugar, la molécula se vuelve inerte desde los puntos de vista químicos y en segundo término adquiere la actividad hipnótica (3).

Tiene gran estabilidad cardiocirculatoria, aunado a su actual preparación, que le proporciona nula liberación de histamina, tiene una vida media de acción de 7 a 10 minutos, con una recuperación aceptable entre 20 y 25 minutos. Tales características fueron evaluadas comparándolo con el propofol (31).

La rapidez de la recuperación después de dosis únicas o infusiones del fármaco se debe a su conversión por la enzima plasmática pseudocolinesterasa a metabolitos ácidos carentes de actividad anestésica (30).

La velocidad de degradación es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La dosis letal media LD50 es de aproximadamente 80 mg/kg. No se han observado cambios patológicos en exámenes macroscópicos o microscópicos de muestras de hígado, bazo, riñones, corazón, pulmones, tiroides, suprarrenales, páncreas, cerebro, intestino, ganglios linfáticos, testículos y ovarios (30).

METABOLISMO

Inactivado por medio de la pseudocolinesterasa plasmática que produce una hidrólisis enzimática produciendo un metabolito sin propiedades farmacológicas (30).

Es un inhibidor competitivo de la placa neuromuscular de acetilcolinesterasa por lo que aumenta la acción de la succinilcolina al administrarse conjuntamente (36).

DISTRIBUCIÓN Y EXCRESIÓN

Fueron estudiadas por Putter. Es inactivado rápidamente por las esterases del plasma y hepáticas, y los metabolitos inactivos se eliminan rápidamente por la orina. Hay ruptura enzimática de la ligadura del éster (3).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El fármaco es un agente de acción notablemente rápida. Produce inconciencia. Por lo regular los reflejos pupilar, corneal, y laríngeo permanecen activos, pero falta el reflejo faríngeo y hay relajación de los músculos maseteros en la mayor parte del período anestésico. La duración media de la anestesia, con 5 a 7 mg/kg es aproximadamente de 8-10 minutos. Después de 10 a 12 minutos hay recuperación de la conciencia, el paciente está orientado adecuadamente sus sensaciones son normales y puede abandonar el quirófano por su propio pie con nula somnolencia (3).

Su uso en pacientes con historia de epilepsia es seguro ya que no incrementa la incidencia de convulsiones por que se puede usar en el status epiléptico (37).

SISTEMA RESPIRATORIO

Durante su circulación después de la inyección de 7 mg/kg aumenta el volumen respiratorio aproximadamente 300% y la frecuencia respiratoria al igual un 20%. Esta hiperventilación persiste en promedio 40 segundos, seguida de hipoventilación que dura 2 a 5 segundos. Después de ésta el volumen respiratorio por minuto, vuelve prácticamente en forma súbita a los niveles testigo. Dosis menores tienen efectos semejantes pero menos intensos en la respiración. En lo que dura el período anestésico, la saturación de oxígeno permanece a un nivel normal o aumentado un poco y por ello cabría pensar que el efecto global del medicamento en la respiración es beneficioso e inocuo (3).

APARATO CARDIOVASCULAR

En forma simultánea con el inicio de la estimulación respiratoria disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia del pulso. La T/A sistólica disminuye un 10% y la diastólica un 15%, en tanto que el pulso aumenta en promedio a un 20%. Esto por medio de pérdida en las resistencias vasculares periféricas en forma pasajera y sin repercusión hemodinámica (3) (31).

HIGADO

No se han observado efectos hepatotóxicos importantes con las pruebas de transaminasa sérica y fosfatasa alcalina ⁽³⁾.

DOSIS

5 a 7 mg/kg por vía intravenosa con una latencia de 30 segundos, posterior a la administración de 6.6 mg/kg se demostró su rápido despertar en un grupo de 40 pacientes y se observó que 2 horas después los pacientes que recibieron propanidido podían conducir vehículos automotores e incluso maquinaria pesada, esto comparado con tiopental, metohexital, y alfadione ⁽³²⁾.

No existen estudios donde se haya utilizado propanidido en infusiones continuas para mantener anestesia total endovenosa.

REACCIONES ADVERSAS

Puede presentarse durante la inducción, hipotensión, eritema facial y dolor abdominal, en un caso reportado se observaron cambios en los niveles de complemento serico y en la cuenta diferencia de glóbulos blancos, clásicamente una reacción inmune mediada por anticuerpos IgE, las evidencias sugieren que esto debido específicamente al Cremophor EL y no al propanidido ⁽³⁴⁾.

Durante la fase de recuperación se puede presentar náusea, vomito y cefalea, sólo en muy pocos pacientes ⁽³⁾.

JUSTIFICACIÓN

Evitar estados hipnóticos inadecuados o de mayor duración de lo requerido es actualmente inaceptable; existe por lo tanto la necesidad de contar con agentes anestésicos endovenosos de acción ultracorta que tengan rápido inicio de acción y eliminación con mínimos efectos adversos; a menor costo y que puedan egresar pronto del hospital.

El índice Bispectral es en la actualidad el estandar de oro para medir la profundidad hipnótica de los agentes anestésicos y la duración del efecto.

La técnica anestésica de elección en las pacientes que presentan aborto, es la anestesia general endovenosa y el propanidido es el agente que posee las características farmacológicas que lo colocan como el inductor ideal, sin embargo no hay suficientes estudios que demuestren su utilidad en este tipo de procedimientos.

Se intenta probar que el propanidido posee mejor capacidad hipnótica y a un menor tiempo de inicio de acción y recuperación, suficientes para la realización del AMEU.

Alta incidencia de legrados uterinos por aspiración que se realizan en el Hospital General Dr. "Miguel Silva" en la ciudad de Morelia.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la profundidad, tiempo de acción y recuperación de la hipnosis inducida con propanidido vs propofol mediante índice bispectral a dosis equipotentes, durante la aspiración manual endouterina (AMEU).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar la profundidad hipnótica y tiempo que necesita cada agente para lograr un índice bispectral de 60-40.

(Bisqx y Tqx)

Comparar la profundidad hipnótica máxima y el tiempo en que lo logra cada agente.

(Bismax y Tmax)

Comparar la profundidad hipnótica y el tiempo en que el paciente presenta emersión.

Con un índice bispectral de 61-85

(Bisemer y Temer)

Comparar la profundidad hipnótica y el tiempo en el se recupera el estado basal o 95.

(Bisdesp y Tdesp)

HIPOTESIS

La hipnosis producida por el propanidido es mayor, más rápida su acción y recuperación post-anestésica, comparado con la hipnosis que induce el propofol, esto medido con el índice bispectral.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, aleatorio y doble ciego que se llevo a cabo con 62 mujeres que mediante consentimiento informado, aceptaron participar y que cumplieron con todos los requisitos que marca el comité de ética e investigación vigentes del Hospital General Dr "Miguel Silva", en Morelia Michoacán; se incluyeron dos grupos en forma aleatoria; los criterios de inclusión fueron mujeres con estado físico ASA I-II, de 18 a 40 años de edad, de menos de 100kg de peso con diagnostico de aborto de menos de 14 semanas de gestación, sin patología agregada; los criterios de exclusión fueron choque hipovolémico, pacientes con historia de atopia a fármacos y/o alimentos, asma bronquial, crisis convulsivas y farmacodependientes.

Cada grupo fue de 31 pacientes, denominados Grupo A y Grupo B, ambos grupos recibieron 1 hora antes del estudio premedicación con 10 mg de Metoclopramida y 50 mg de Ranitidina endovenosa, reposición hídrica con solución Hartmann a razón de 15 ml/kg en carga rápida, cada paciente fue asistida por 2 médicos del departamento de anestesiología; las pacientes fueron colocadas en posición ginecológica y se realizó asepsia, antisepsia, vaciamiento vesical y colocación de campos estériles bajo efecto de 2 µ/kg de Fentanil endovenoso, el Grupo A recibió 2 mg/kg de Propofol en bolo y el Grupo B recibió 7 mg/kg. de Propanidido en bolo; para lograr cegar el estudio, todas las pacientes fueron asistidas por 2 médicos anesthesiólogos, el primer médico colocó el sensor BIS y sistemas de monitoreo no invasivo y registro los valores basales, administró los fármacos a la paciente y la asistió ventilatoriamente durante todo el procedimiento mediante mascarilla facial y oxígeno al 100% a flujo de 3 litros por minuto, el segundo médico (investigador) ingreso a sala y solo observó los monitores posterior a la administración del hipnótico, registro los valores BIS y tiempo en que se obtienen, igualmente los signos vitales.

DEFINICION DE VARIABLES

BIS QUIRURGICO.- (Bisqx) Valores BIS 61-40 posterior a la administración del fármaco.

BIS MAXIMO.- (Bismax) Valores BIS máximos alcanzados < 40.

BIS EMERSION.- (Bisemer) Valores BIS > 61.

BIS DESPERTAR.- (Bisdesp) Valores BIS > 95.

TIEMPO QUIRURGICO.- (Tqx) Tiempo en segundos que se logran valores BIS < 61-40

TIEMPO MAXIMO.- (Tmax) Tiempo en segundos que se consigue descender los valores BIS < 40.

TIEMPO EMERSION.- (Temer) Tiempo en segundos que posterior a la administración del bolo los valores BIS > 61.

TIEMPO DESPERTAR.- (Tdesp) Tiempo en segundos que los valores BIS son iguales a los básales o > 95.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 10.0, obteniendo las medidas de tendencia central y de dispersión sobre las características de ambas poblaciones, media, mediana, moda, desviación estándar y prueba de t de Student para el tiempo de acción de los hipnóticos para el análisis de los valores del índice Bispectral se aplicó la prueba U de Man-Whitney; considerando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De las 62 pacientes que fueron enroladas en el estudio fue excluida una perteneciente al grupo B, debido a que el instrumental quirúrgico se contaminó después de haberse inducido, retardando el inicio del procedimiento hasta conseguir un nuevo equipo estéril. De acuerdo al resultado del análisis descriptivo y de la prueba de t de Student, se encontró que ambos grupos fueron homogéneos en sus características demográficas como la edad, peso, talla y edad gestacional; Tabla 1.

La media del tiempo de duración de la aspiración manual endouterina en el grupo A fue de 6.53 ± 0.36 min. Para el grupo B de 7.03 ± 0.23 min. Sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos.

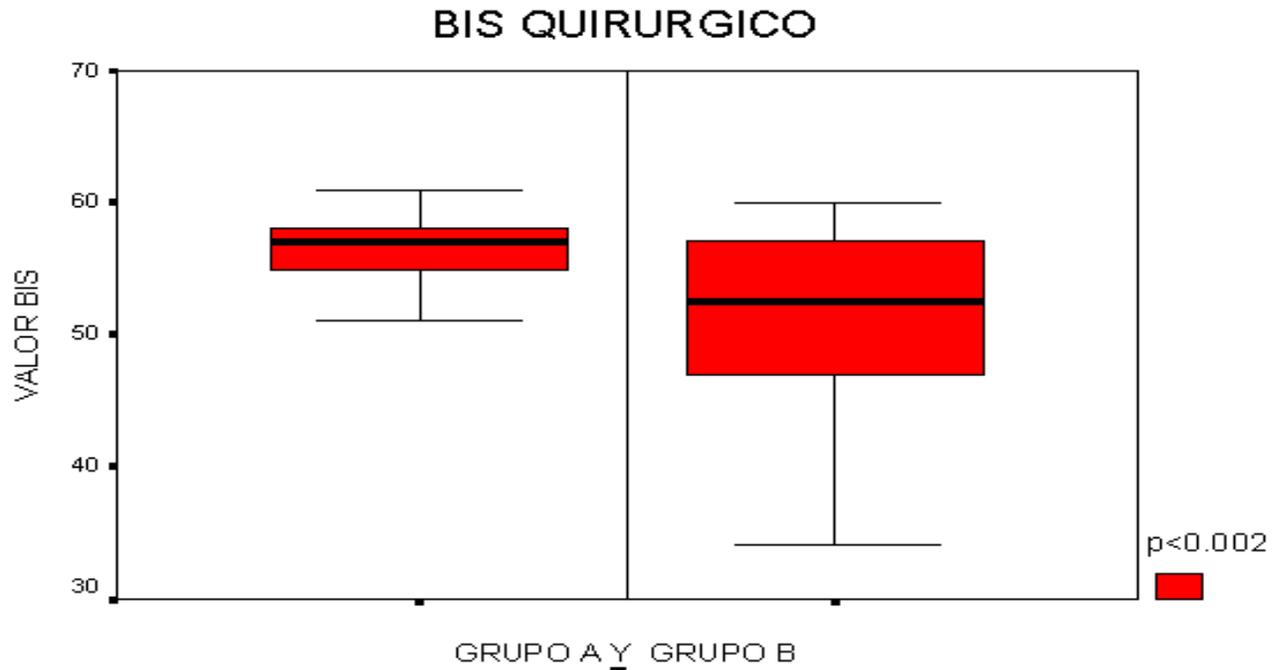
TABLA1.- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LAS PACIENTES.

GRUPO A	N	RANGO	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	ERROR STD	VARIANZA
EDAD	31	22	18	40	25.6	1.0	36.8
PESO	31	39	50	89	70.5	1.8	108.5
TALLA	31	21	156	177	164.7	0.7	18.1
SDG	31	7	8	15	10.0	0.2	2.1

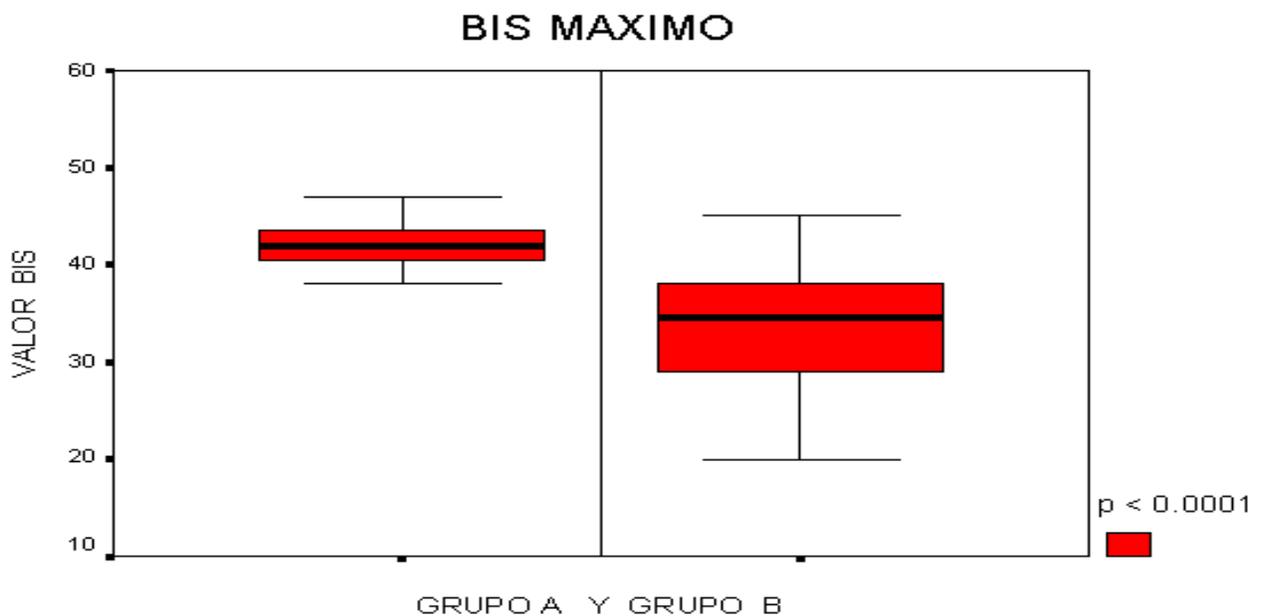
GRUPO B	N	RANGO	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	ERROR STD	VARIANZA
EDAD	30	23	18	41	25.1	1.2	45.0
PESO	30	45	45	90	66.4	2.2	144.8
TALLA	30	25	150	175	163.2	0.9	26.4
SDG	30	9	7	16	10.5	0.3	4.3

	p
EDAD	0.78
PESO	0.16
TALLA	0.22
SDG	0.30

Se practico la prueba de U de Mann-Withney asumiendo varianzas desiguales a los valores del índice Bispectral; no se encontró diferencias significativas en los valores BIS BASAL (Bisbas) y en los valores BIS DESPERTAR (Bisdesp) > 95. Se obtuvieron diferencias significativas para los valores BIS QUIRURGICO (Bisqx) con un valor de $p < 0.002$. Como se muestra en la siguiente Grafica 1.

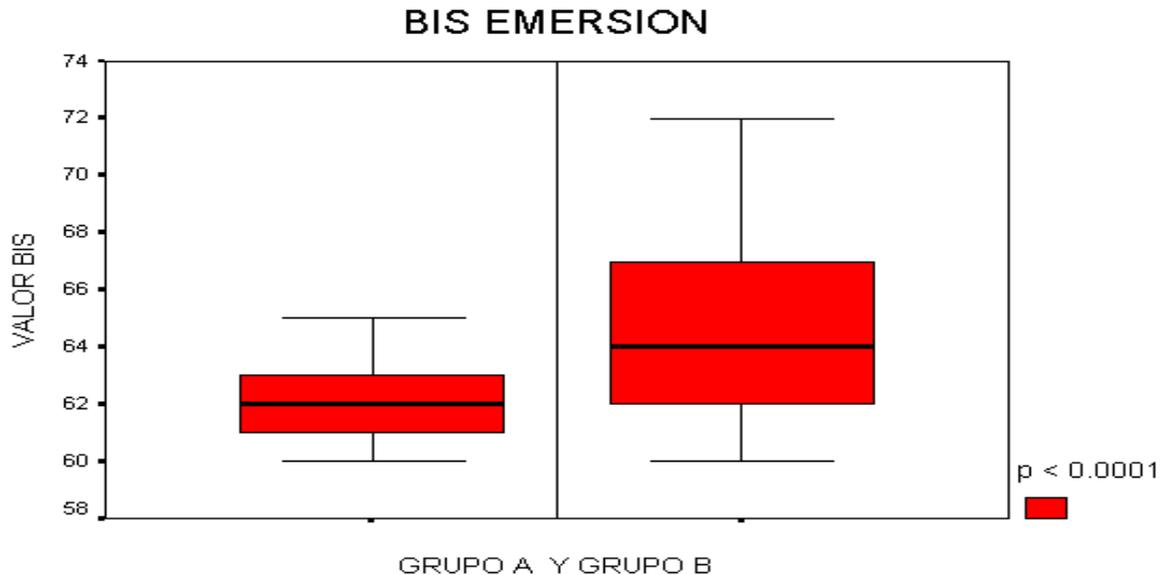


Para los valores BIS MAXIMO (Bismax) se obtuvo un valor de $p < 0.0001$. Grafica 2.

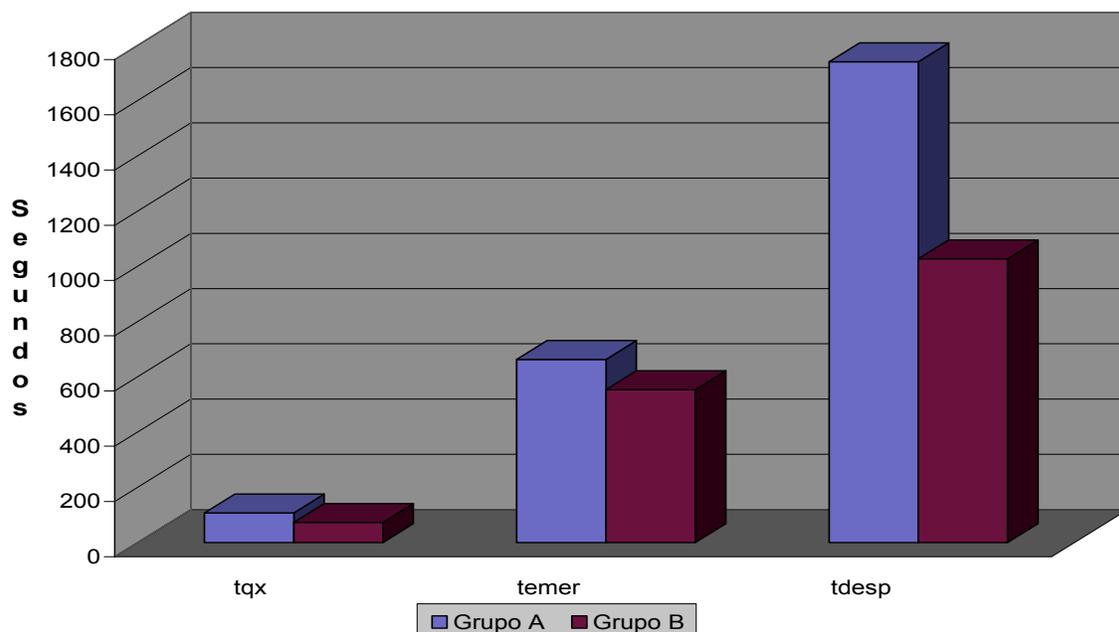


En cuanto a los valores BIS EMERSION (Bisemer), se encontró un valor de $p < 0.0001$.

Grafica 3.



En relación al tiempo se realizó la prueba de t de Student asumiendo varianzas desiguales, se encontraron diferencias significativas en el tiempo al que se obtuvo inicio de acción TIEMPO QUIRURGICO (Tqx) con un valor de $p < 0.0005$; en el TIEMPO DE EMERSION (Temer) se obtuvo un valor de $p < 0.01$, y en el TIEMPO DESPERTAR (Tdesp) una $p < 0.0002$, no se encontró diferencia significativamente estadística para el TIEMPO MAXIMO (Tmax) con un valor $p < 0.16$. Como lo muestra la Grafica 4.



Se observó que 10 pacientes del grupo A presentaron disminución de la frecuencia cardíaca, 11 presentaron apnea y 6 movimiento durante el procedimiento, la mayoría de las pacientes de éste grupo refirieron dolor de moderado a intenso en el brazo durante la inducción, así mismo todas refirieron mareo aún que habían registrado índice BIS igual al basal o mayor a 95. En el grupo B, la mayoría de las pacientes presentaron aumento en la frecuencia respiratoria y cardíaca, ninguna presentó apnea o movimiento durante el procedimiento, tampoco se documentó reacción anafiláctica así como náuseas o vómito.

DISCUSIÓN.

Para medir la profundidad hipnótica de estos fármacos, se decidió utilizar el índice bispectral, de ésta manera fué posible obtener una medición objetiva directa sobre el estado de consciencia de las pacientes. Existe un retardo documentado de aproximadamente 15 segundos entre del estado hipnótico y valor reflejado del índice Bispectral.

Por la velocidad con la que los dos fármacos ejercen su efecto hipnótico el Monitor BIS registra saltos y no un descenso continuo. Cuando se induce hipnosis con propanidido el primer valor registrado como quirúrgico es de mayor profundidad y se obtiene más rápido que el inducido con propofol (Bisqx, Tqx), el efecto hipnótico máximo (Bismax) es también superior y significativo; es interesante observar que el tiempo que requieren ambos fármacos para ejercer su efecto máximo no es significativo.

La recuperación del estado de consciencia de los efectos de los fármacos hipnóticos y sedantes se debe a varios factores, el grado de unión a proteínas, a la redistribución del fármaco desde su sitio de acción y su metabolismo; por la intensa unión a proteínas que tiene el propofol es mayor el tiempo que requiere para lograr su distribución; en contraste por el metabolismo enzimático a nivel plasmático del propanidido requiere de menor tiempo para que su efecto cese, lo cual se refleja en los valores (Bisemer) y (Bisdesp); ambos valores son alcanzados significativamente en menor tiempo (Temer) y (Tdesp), otro dato que apoya esta observación es que las pacientes del grupo A permanecen con somnolencia aun cuando logran estados de consciencia basales o superiores a BIS 95, sin embargo se requieren más estudios que documenten las características farmacológicas de éstos agentes.

El grado de satisfacción de las pacientes que recibieron propanidido fue mejor al no tener dolor durante la administración del fármaco, emersión más breve y recuperación del estado de la consciencia sin somnolencia posterior.

Es interesante observar que existe activación del centro respiratorio lo que produce incremento de la frecuencia ventilatoria a dosis terapéuticas, igualmente el efecto cronotrópico positivo observado, debe estudiarse con mayor detenimiento en futuros estudios.

CONCLUSIÓN

El propanidido por su mayor capacidad hipnótica y por el tiempo que requiere para alcanzar su máximo efecto, y su rápida emersión, aunado a un completo despertar suave, breve y sin dolor en el sitio de la administración con mínima depresión ventilatoria, lo colocan como el inductor hipnótico de elección a dosis de 7 mg/kg para las pacientes que son sometidas a la aspiración manual endouterina, bajo anestesia general endovenosa.

Además de su bajo costo en relación al propofol; por otro lado se necesitan más investigaciones si el propanidido pudiera poseer propiedades analgésicas al ser un derivado del aceite de "clavo" (*Eugenia Caryophyllata*), si esto fuera demostrado el propanidido sería el fármaco anestésico hipnótico ideal según la definición de la Sociedad Americana de Medicina Crítica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Revista Mexicana de Anestesiología.** Resúmenes del XXX Curso Anual de Actualización en Anestesiología 2004. Volumen 27, Suplemento 1. Paginas S95. México DF.
- 2.- **Anestesia Obstetrica.** Leonel Canto Sánchez, Editorial Manual Moderno, S.A de C.V, 1ª Edición. Paginas 216. México DF 2001.
- 3.- **Anestésicos Intravenosos.** John W. Dundee, Salvat Editores, S.A. 1982- Mallorca, 41 Barcelona. Pág. 1- 2, 17-23.
- 4.- **Fármacos en Anestesia Mecanismos de Acción.** Stanley A. Feldman, Salvat Editores, S.A. 1990- Pág. 137-40.
- 5.- **Revista Mexicana de Anestesiología. Anestesia endovenosa. Hipnosedantes .** Dr. Erasmo Yáñez-Cortés. Resúmenes del XXX Curso Anual de Actualización en Anestesiología 2004. Vol. 27 Suplemento 1 Paginas 93-94. México DF.
- 6.- **Revista Mexicana de Anestesiología. Sedación conciente e inconsciente.** Dra. Leticia Hernández de la Vega. Resúmenes del XXX Curso Anual de Actualización en Anestesiología 2004. Vol. 27 Suplemento 1 Paginas 95-97. México DF.
- 7.- **Programa de Actualización Continua para el Anestesiólogo. Anestesia Ambulatoria.** Dr. Mario Villarejo Díaz, 1ª Edición 1999, Editorial Científica Médica Latinoamericana S.A de C.V. Paginas 9-15.
- 8.- **Anestesiología.** Vincent J. Collins, Editorial Interamericana, 2ª Edición 1980. Paginas. 191-199, México DF.
- 9.- **Despertar y recordación de eventos en pacientes bajo anestesia general (awareness).** Cesar Guillermo Lora Quintana, José Ricardo Navarro Vargas. Revista Colombiana de Anestesiología. 2000;45:790-800.
- 10.- **Different Conditions That Could Result in The Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State.** Anestsh Analg 2005;101:765-73. Department of Anaesthesiology and Intensive Care Intensive, Graz Medical University, Graz Austria.
- 11.- **Does Bispectral Index Monitoring optimize. Intravenous anaesthetic drug delivery?.** Japp Vuyk. Departament of Anaesthesiology, Leiden University Medical Center. The Netherlands. Anesthesiology. 2000;45:790-800.
- 12.- **Depth of Anesthesia Monitoring in Anesthetic Literature, Illustrated by Bispectral Index History** Billard V, Mavoungou P.. *Anesthesiology* 2004; 101 (3): A-343.
- 13.- **Bispectral Index Monitoring Quantifies Depth of Sedation During Emergency Dept Procedural Sedation and Analgesia in Children.** Agrawal D, Feldman HA, Krauss B, Waltzman ML. *Annals of Emergency Medicine* 2004; 43 (2): 247-55.

14.- Correlation of Bispectral Index and Guedel's Stages of Ether Anesthesia. Bhargava AK, Setlur R, Sreevastava D. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98 (1): 132-4.

15.- Propofol: Sebel PS. A New Intravenous Anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-277.

16.- A new intravenous induction to the administration of disoprofol (Diprivan). Kay B, Rolly G: I.C.I 35868, *Anaesthesia* 1982; 37:1099-101.

17.- Propofol The challenges of formulation. David C. Wartier MD, Max T. Baker. *Anesthesiology* 2005;103:860-76.

18.- Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. James R, Glen JB: *J. Med Chem* 1980; 23:1350-7.

19.- Respuesta cutánea a Diprivan® (propofol) e Intralipid® en pacientes alérgicos a huevo y leguminosas. M. T. Lizaso Bacaicoa, S. Acero Sáinz, M. J. Álvarez Puebla, M. D. Muro Leyún, B. E. García Figueroa, S. Echechipía Madoz y A. I. Tabar Purroy. Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín*, Junio 1998 Vol. 13, Núm. 3, pp. 153-157.

20.- Propofol Activates GABA_A Receptor-Chloride Ionosphere Complex in Dissociated Hippocampal Pyramid Neurons of the Rat. Hara H. *Anesthesiology*. 1993;79:781-788.

21.- Target-Controlled Drug delivery Egan T.. *Anesthesiology*. 2003;99:1214-1219.

22.- Miller: Anesthesia. 5th ed.2000. Churchill Livingstone, Inc.

23.- An adverse reaction to the administration of disoprofol (Diprivan) Briggs LP, Clarke RS, Watkins J.: *Anaesthesia* 1982; 37:1099-101.

24.- The recent development induction agent Thompson KA, Goodale DB.: *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28:303-16.

25.- Solutos MR HS 15. Hidroxiestearato de Polietilenglicol 660 como Solubilizante no iónico para soluciones inyectables. Folleto Técnico (reimpreso). Laboratorios Cryopharma 2000.

26.- Intravenous Induction Agents-propanidid Ball C. Westhorpe R. *Anaesth Intensive Care*, 2002 Jun ;30(3) :261. PMID: 12075631 (pubMed-indexed for MEDLINE).

27.- Intravenous anaesthesia for cesarean section. Comparasion of propanidid and methohexital Toque Y, Fortaine MR, Delloue M, Lephay A, Khuury A, Ossart M.. *Agressologie*, 1991;32(4):246-9. PMID: 1957966 (pubMed-indexed for MEDLINE).

28.- Comparasion of propofol and propanidi administered at a constant rate. Deschodt J, Lubrano JE, Peschaud JL, Eledjam JJ, du Cailar J. Ann Fr Anaesth Reanim. 1988;7(6);459-763. PMID: 3066240 (pubMed-indexed for MEDLINE).

29.- Propofol versus propanidid for the conduction of suspension laryngoscopy. Bertrand D, taron F, Manel J. Laxenaire MC. Ann Fr Anaesth Reanim. 1987; 6(4); 289-92. PMID: 3498402 (pubMed-indexed for MEDLINE).

30.- Metabolic degradation of propanidid by various tissues. Short communication. Porsius AJ; van Zwieten PA. Arzneimittelforschung. 01-JAN-1976; 26(11); 1999-2001. PMID: 1037232 (pubMed-indexed for MEDLINE).

31.- Comparison of the immediate effects of etomidate, propanidid and thiopentone on haemodynamics, coronary bloodflow and myocardial oxygen consumption. Patschke D; Brückner JB; Gethmann JW; Tarnow J; Weymar A. Acta Anaesthesiol Belg. 01-JUL-1975; 26(2-3): 112-9. PMID: 1224940 (pubMed-indexed for MEDLINE).

32.- Recovery and simulated driving after intravenous anesthesia with thiopental, methohexital, propanidid, or alphadione. Korttila K; Linnoila M; Ertama P; Häkkinen S. Anesthesiology. 01-SEP-1975; 43(3); 291-9. PMID: 1163829 (pubMed-indexed for MEDLINE).

33.- Isolation of mast cells from rabbit lung and liver: comparison of histamine release induced by the hypnotics Althesin and propanidid. Ennis M; Lorenz W; Gerland W; Heise J. Agents Actions. 01-APR-1987; 20(3-4): 219-22. PMID: 2440276 (pubMed-indexed for MEDLINE).

34.- Immune reaction to propanidid. Case Reports; Journal Article. Christmas D. Anaesthesia. 01-MAY-1984; 39(5): 470-3. PMID: 6731777 (pubMed-indexed for MEDLINE).

35.- The gamma-aminobutyrate/benzodiazepine receptor from pig brain. Enhancement of gamma-aminobutyrate-receptor binding by anaesthetic propanidid. Kirkness EF; Turner AJ. Biochemical Journal. 01-JAN-1986; 233(1): 259-64. PMID: 3006660 (pubMed-indexed for MEDLINE).

36.- Propanidid as an antagosnis: competitive inhibitor of neuromuscular plaque acetylcholinesterase. Pesando OT; Piazza L; Berruti G; Sciandra G. Minerva Anestesiologica. 01-JUN-1980; 46(6): 665-70. PMID: 7465080 (pubMed-indexed for MEDLINE).

37.- The effect of propanidid in patients with an increased tendency to cerebral convulsions. Tschakaloff C; Draxler V; Sporn P; Sunder-Plassmann M. Wiener Klinische Wochenschrift. 04-APR-1975; 87(7): 252-4. PMID: 1229120 (pubMed-indexed for MEDLINE).