

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROANESTESIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”
DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGÍA**

**“CAMBIOS EN LA VASCULATURA ARTERIAL CEREBRAL CON LA
ADMINISTRACIÓN INTRACAROTÍDEA DE LOS DIFERENTES
CONSERVADORES DE PROPOFOL”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUROANESTESIOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. ERIKA LEÓN ALVAREZ

TUTOR DE TESIS

DR. JOSÉ DE JESÚS JARAMILLO MAGAÑA

México, D.F.

2008



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.

**Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

**Dra. Mirna L. González Villavelázquez
Profesor Titular del Curso de Neuroanestesiología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

**Dr. José de Jesús Jaramillo Magaña
Médico Neuroanestesiólogo
Tutor de tesis
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque desde que inicie esta bonita profesión, me ha acompañado y protegido y ha puesto en mi camino a gente buena que me ha ayudado a salir adelante y a reafirmar el amor que le tengo a la medicina.

A mi Madre porque gracias a ella he llegado hasta donde estoy, enseñándome a ser responsable e inculcándome el amor por el trabajo y la superación profesional. Por estar siempre conmigo.

A mi Padre y hermanos, por estar siempre dispuestos a ayudarme, porque sé que me apoyan y disfrutan conmigo mis triunfos y yo los de ellos, y porque me gustaría que entendieran que todo lo que hago es por ellos y, así como yo quiero superarme, quisiera que ellos también lo hicieran.

A mis maestros, que han creído en mí y me han impulsado a seguir adelante en este largo pero bonito camino de la anestesiología. Con especial agradecimiento al Dr. José de Jesús Jaramillo Magaña, porque me ha enseñado mucho y profesionalmente hablando es un ejemplo a seguir.

A toda mi familia, por tolerarme, entenderme y aceptar el que no les brinde el tiempo necesario. Quisiera aprovechar para decirles que los quiero mucho y, aunque no se los diga, todo lo que hago es por ellos y por su superación personal y profesional.

A todos los médicos del servicio de Terapia Endovascular, especialmente a la Dra. Yolanda Aburto Murrieta y al Dr. Vladimir Rodriguez Parra, así como al personal del Bioterio del Instituto por su apoyo para la realización de este trabajo. Gracias.

Í N D I C E

	Pág.
AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

RESUMEN

Actualmente el uso de propofol se ha extendido a todas las especialidades quirúrgicas e incluso médicas, ya que también se ha demostrado su valor en procedimientos terapéuticos, estudios especiales y en cuidados intensivos. Tiene acción rápida al igual que el metohexital, tiopental y etomidato, pero con mínimo efecto residual por su rápida tasa de aclaramiento plasmático, es soluble en lecitina y posee alta liposolubilidad debido a su gran volumen de distribución, por lo que cruza la barrera hematoencefálica (BHE). Esta propiedad lo hace atractivo para administración intracarotídea. Existen evidencias de que la inyección intraarterial de propofol no produce daño vascular, por lo que se ha usado en humanos para identificar funciones neurológicas, como la prueba de Wada, pero sin especificar el tipo de propofol utilizado, respecto a la presencia de estabilizantes como el EDTA o el metabisulfito de sodio. Aunque el amobarbital se ha usado comúnmente para este propósito, no se dispone de él con facilidad, por lo que es necesario buscar otras alternativas.

Objetivos. 1.- Demostrar el potencial beneficio de propofol intracarotídeo, con falta de efectos secundarios sistémicos y manteniendo un adecuado flujo sanguíneo cerebral, sin daño a la vasculatura cerebral. 2.- Identificar cuál de los diferentes conservadores adicionados a la emulsión de propofol es más seguro para administración intracarotídea. 3.- Demostrar su utilidad en prueba de Wada, como una alternativa a amobarbital sódico.

Material y métodos: El proyecto fue autorizado por el Comité de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN). Se estudiaron 30 arterias intracraneales (carótida interna derecha, cerebral anterior, cerebral media, vertebral izquierda y basilar) en 6 conejos blancos, raza Nueva Zelanda, con un peso promedio de 2.5 kg. Se formaron 3 grupos de forma aleatoria, uno para administración de propofol sin conservador (A), en otro grupo propofol con EDTA (B) y en el otro grupo propofol con metabisulfito de sodio (C). Una vez en la unidad de terapia endovascular y bajo monitoreo invasivo, se mantuvo la sedación con isoflurano FI (V/V) 1 Vol. % promedio, mezclado con O₂ fracción inspirada del 40% a través de mascarilla facial. Se

tomó control gasométrico a los 15 minutos de iniciado el procedimiento. Se realizó panangiografía cerebral en cada uno de los conejos, posteriormente se administraron 2 mg de propofol al 1% en un volumen de 0.1-0.2 ml a 2 mm de la bifurcación de la carótida común y del inicio de la vertebral derecha. Una vez administrada la dosis, se tomaron controles angiográficos a los 2 y 5 minutos. Se realizó el análisis de las angiografías, el cual consistió en la medición de los diámetros de las arterias a 2 milímetros del origen de cada una de ellas y, de las velocidades de llenado arterial en la carótida interna izquierda y en la vertebral derecha. Para fines de este estudio, la velocidad de llenado arterial se utilizó como parámetro indirecto de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral. Análisis estadístico.- Para las variables diámetros arteriales y velocidades de llenado arterial, expresadas en escala de razón se calculó con medidas de tendencia central $\bar{X} \pm DE$ y la comparación entre las muestras se realizó con análisis de t-Student y corrección de Bonferroni para muestra independientes. Se aceptó una significancia de $p \leq 0.05$

Resultados.- En todos los animales se midieron las constantes vitales y se tomaron gasometrías arteriales antes de la administración de propofol en cada uno de los grupos. En el grupo A la presión arterial media (PAM) fue de 70.83 ± 5.03 mmHg, frecuencia cardiaca (FC) 193.33 ± 26.3 latidos por minuto y SpO_2 de $93.83 \pm 7.41\%$. En el grupo B la PAM fue de 87.83 ± 6.5 mmHg, FC de 209.83 ± 10.1 latidos por minuto y SpO_2 como constante respiratoria fue de $94 \pm 1.26\%$. En el grupo C la PAM fue de 67.66 ± 6.68 mmHg, FC de 232.5 ± 14.05 latidos por minuto y la SpO_2 de $96 \pm 1.54\%$. En el grupo C los animales estuvieron hipotensos, sin embargo no se encontró diferencia significativa ($p=0.537$), entre los grupos. En el análisis de los gases sanguíneos arteriales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).

No se observaron cambios en los diámetros arteriales, en el grupo A a ninguno de los tiempos (1.63 ± 0.53 mm). En el grupo B hubo disminución en el diámetro arterial de 1.45 ± 0.41 mm (basal) a 1.28 ± 0.45 mm a los 2 minutos ($p = 0.045$). El diámetro arterial se recuperó a los 5 minutos a 1.40 ± 0.34 mm ($p = 0.02$). En el grupo C el diámetro arterial aumentó, siendo el basal de 1.40 ± 0.28 mm, a los 2 minutos de 1.48 ± 0.48 mm y, a los 5 minutos de 1.50 ± 0.51 mm ($p = 0.985$). En el grupo A la velocidad de llenado arterial disminuyó a los 2

minutos de 3.19 ± 0.96 seg. a 2.92 ± 0.53 seg. y permaneció constante a los 5 minutos ($p=0.60$). En el grupo B la velocidad de tránsito del medio de contraste se prolongó de 2.04 ± 0.46 seg a 2.92 ± 0.91 seg a los 2 minutos y, a los 5 minutos fue de 3.06 ± 0.90 seg, ($p= 0.02$). En el grupo C la velocidad de llenado fue más rápida, con 4.79 ± 0.43 (basal), 4.78 ± 0.75 a los 2 minutos y 5.45 ± 0.80 seg. a los 5 minutos, sin mostrar diferencia significativa con respecto a la basal ($p=0.41$).

Discusión.- La presencia de vasoconstricción puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral en zonas elocuentes o aumentarlo en otras, lo que modificaría los resultados de la valoración neurológica. Además, no existen comunicaciones en la literatura de cuál de los conservadores de propofol produce más o menos vasoconstricción. Los conservadores adicionados a las emulsiones de propofol aunque tienen muchas propiedades benéficas a nivel sistémico, no son inocuos, y no existen informes en la literatura de su acción directa sobre la vasculatura arterial cerebral. Este trabajo demostró que propofol con EDTA produjo una disminución en el diámetro arterial, sin coincidir con la prolongación en la velocidad de llenado arterial, pero con una posterior recuperación del mismo; mientras que, en el grupo de metabisulfito de sodio aumentó el diámetro arterial intracraneal y, en el grupo de propofol sin conservador no se observaron cambios. La administración intracarotídea de propofol no produce cambios en la presión arterial sistémica, lo que de forma indirecta nos indica que tampoco altera el flujo sanguíneo cerebral.

Conclusión.- Aunque el presente trabajo, evalúa una muestra pequeña, se concluye que es preferible evitar el uso de propofol con EDTA para su administración intracarotídea, pero se requiere de un estudio con una muestra mayor para descartar otras variables que por lo pequeño de esta muestra no pueden ser consideradas.

Palabras clave: propofol sin conservador, EDTA, metabisulfito de sodio, diámetro arterial, velocidad de tránsito arterial.

ANTECEDENTES

Desde la introducción a finales de los años ochenta de los alquifenoles (di-isopropilfenol), se han publicado miles de artículos relacionados con el propofol, indicando su uso como hipnótico donde la memoria, el recuerdo y el despertar transoperatorio deben ser abolidos para ofrecer inducción y mantenimiento anestésico sin riesgo de secuelas psicológicas en el paciente. (1)

Su uso actualmente se ha extendido a todas las especialidades quirúrgicas e incluso médicas, ya que también se ha demostrado su valor en procedimientos terapéuticos, estudios especiales y en cuidados intensivos. Se utiliza para sedación, inducción, hipnosis, mantenimiento, efecto anticonvulsivante, disminución de la tasa metabólica cerebral, disminución de presión intracraneal (PIC), etcétera. (2)

Tiene acción rápida al igual que el metohexital, tiopental y etomidato, pero con mínimo efecto residual por su rápida tasa de aclaramiento plasmático, es soluble en lecitina y posee alta liposolubilidad debido a su gran volumen de distribución, por lo que cruza la barrera hematoencefálica (BHE).

Actúa de manera inespecífica en membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisor inhibitorio (GABA), aumentando la conductibilidad del ion cloro y en concentraciones altas desensibiliza el receptor GABA con supresión del sistema inhibitorio localizado en la membrana postsináptica, a nivel del sistema límbico. En hipocampo tiene potente actividad depresora cortical. (2)

Durante su administración puede generar dolor en la vena periférica, movimientos espasmódicos, hipertonía, temblor, espasmos de masetero, hipo y bostezos. No produce tolerancia en exposiciones repetidas.

Deprime la tasa metabólica cerebral y produce vasoconstricción cerebral, situación deseable en pacientes con presión intracraneal alta a causa de una reducción en el volumen sanguíneo cerebral. Produce disminución de PIC, manteniendo la presión de perfusión cerebral. Tiene efecto dosis dependiente en el flujo sanguíneo cortical, pero no a nivel espinal ni en

mesencéfalo, asociado con aumento en la resistencia cerebrovascular y mantenimiento de la autorregulación cerebral.

Wang y cols. demostraron que la administración intracarotídea de propofol resulta en silencio electroencefalográfico en conejos con menor repercusión hemodinámica a menor dosis que al administrarlo por vía intravenosa, lo que sugiere que pudiera ser de utilidad cuando la perfusión cerebral se encuentre en riesgo. (2) (3)

El propofol inhibe el flujo de calcio en músculo liso vascular, potencializa la vasodilatación inducida por ATP y potasio, e inhibe los efectos endoteliales por sustancias vasodilatadores (factor hiperpolarizante derivado de endotelio, óxido nítrico, prostaciclina). Inhibe la secreción de neuropéptidos por inhibición de canales de calcio. (4) En cultivos de linfocitos ha demostrado proteger a las células inmunes del desarrollo de apoptosis. (2) (5)

La dosis es de 1-2 mg/kg, con un tiempo de latencia de 30 segundos. Después de la administración IV disminuye la concentración plasmática (Cp) por distribución compartamental; su perfil está basado en un modelo tricompartmental, teniendo fijación a proteínas plasmáticas mayor de 95%: 1ª. Fase: distribución de 2-4 min; 2ª. Fase: eliminación metabólica de 30-60 min y una 3ª. Fase: redistribución lenta de 6-10 hrs.

Su metabolismo es por conjugación hepática en propofol-glucurónido. Su excreción es por vía urinaria en 87.7% y fecal en 1.6%. Tiene un aclaramiento plasmático de 30mL/kg/min. Con base en esto último, se menciona la posibilidad de metabolismo extrahepático, ya que sobrepasa el flujo sanguíneo hepático. El pulmón toma parte en la eliminación de propofol a 2-6 diisopropil-1.4 quinol (6).

Posee propiedades ansiolíticas, antieméticas y antipruriginosas (2). Inhibe el flujo neural simpático asociado a reducciones significativas de tensión arterial, sin tener efecto en la conducción A-V o vías accesorias. No hay efecto cardiodepresor en relación con el flujo de calcio intracelular en el retículo sarcoplásmico. Produce disminución de la presión arterial media y en la presión pulmonar sin reducción significativa del gasto cardiaco sin modificar la

perfusión (5). Las presiones sistólica y diastólica disminuyen, con recuperación rápida de la acción depresora central y con disminución de la impedancia arterial. Produce disminución de la resistencia sistémica sin taquicardia por efecto en la respuesta barorrefleja.

Produce hipnosis rápida y reversible con disminución dosis dependiente de la tasa metabólica cerebral global para el oxígeno ($CMRO_2$) hasta que el electroencefalograma (EEG) se vuelve isoelectrico. Cuando se mide el consumo metabólico de glucosa (CMR_{gluc}) se aprecia que todas las regiones cerebrales son susceptibles de depresión, en el prosencéfalo es en donde se hallan los sitios de mayor sensibilidad. Sólo regiones como las relacionadas con el sistema auditivo vestibular no tienen efecto depresor. Induce apnea pasajera, flebitis en el 0.6%, trombosis 0.2%, liberación de histamina; no interfiere con síntesis de cortisol y no interactúa con relajantes neuromusculares. En recuperación pueden presentarse cefalea, náusea y vómito en muy bajo porcentaje. (2)

Propofol es un potente anestésico lipofílico que inicialmente se formuló en Cremofor E1 para uso humano. A causa de la presentación de anafilaxia por Cremofor E1 se mejoró la calidad de la emulsión lipídica, formulando propofol al 1% en emulsión de aceite de soya al 10% (7). La emulsión representa una compleja formulación cuya composición para administración IV depende de un número de factores. A pesar del éxito de la formulación de propofol, el inconveniente de tales formulaciones incluyen inestabilidad inherente de la emulsión, dolor a la inyección, necesidad de agentes antimicrobianos para prevenir sepsis y una preocupante hiperlipidemia reportada como efecto secundario. Estos inconvenientes han condicionado el desarrollo de emulsiones de propofol con modificación en el contenido de lípidos, la suma de diferentes excipientes con actividad antimicrobiana (EDTA, metabisulfito sódico), y el estudio de formulaciones no emulsificantes incluyendo a propofol-ciclodextrina y propofol polimérico (formulaciones micelares). (7)

Sus propiedades anestésicas fueron inicialmente comunicadas en Enero de 1973 por ICI (ICI 35868) en Cheshire, Inglaterra. El primer ensayo

clínico fue hecho en Europa en 1977, usando una preparación al 1% formulada en Cremofor EL, pero esta formulación no fue clínicamente aprobada en los Estados Unidos (E.U.A.) por la alta incidencia de anafilaxia, por lo que se retiró del mercado (8). Una emulsión de propofol en una base de aceite en agua o base lipídica se evaluó en ensayos clínicos en Europa en 1983 y en los E.U.A. en 1984. Sus propiedades anestésicas fueron similares a las de la formulación con Cremofor EL, pero sin las reacciones anafilácticas. La emulsión lipídica fue posteriormente lanzada al mercado en Reino Unido y Nueva Zelanda en 1986 y, en los E.U.A. en 1989 (9). Se descubrió que el ácido etilenediaminotetraacético (EDTA) tiene actividad antimicrobiana en emulsiones, y en 1996, el EDTA se adicionó a la emulsión de propofol (9). En 1999, una formulación genérica conteniendo metabisulfito sódico, como agente antimicrobiano también fue introducido en los E.U.A. (7)

La capacidad de formular propofol en un vehículo biocompatible tiene mínimos efectos secundarios y, un apropiado perfil farmacodinámico es indispensable para su uso como agente intravenoso. Este es un desafío para propofol a causa de su alta lipofilicidad. A pesar de los avances en la emulsión de propofol, éste continúa teniendo inconvenientes. Estos incluyen inestabilidad de la emulsión, necesidad de agentes antimicrobianos, hiperlipidemia y dolor a la inyección. Además, hay muchas preguntas alrededor de los excipientes específicos adicionados a las emulsiones para inhibir el crecimiento bacteriano. Por el hecho de que propofol es un excelente anestésico y sedante es que se están haciendo muchos esfuerzos por encontrar mejores formulaciones. (7)

FORMULACIONES DE PROPOFOL. Las formulaciones hasta hoy estudiadas son las siguientes:

*Clínicamente la inyección de propofol en *Cremofor EL*, produce dolor importante al inyectar, pero al quitar el etanol de la formulación el dolor fue menor. Las ya mencionadas reacciones de propofol/Cremofor EL, están caracterizadas por la liberación de histamina, activación del complemento y serias reacciones de hipersensibilidad.

**EMULSIÓN LIPÍDICA.-* En 1980, la tecnología mejoró la emulsión de propofol, haciéndola estable y con micelas de tamaño que mantuvieran sus propiedades anestésicas. Aunque el dolor a la inyección sigue siendo un problema, el propofol en emulsión lipídica no causa reacciones anafilácticas y tiene adecuadas características farmacodinámicas. Sus compuestos son: aceite de soya (100mg/mL), lecitina (12mg/mL) y glicerol (22.5mg/mL) (10). Dutta y Ebling mostraron que propofol en emulsión lipídica es más potente y de acción más rápida que dosis equivalentes de propofol administrado con un vehículo libre de lípidos. Es importante preparar las emulsiones para administración IV de tal manera que las micelas sean suficientemente pequeñas para que puedan pasar a través de los capilares (5-7 μm) sin causar embolia. El tamaño óptimo debe ser menor de 1 μm . Las micelas necesitan ser suficientemente pequeñas para que liberen rápidamente la droga. La emulsión de propofol tiene una caducidad de dos años después de la fecha de manufactura y un almacenamiento específico a un rango de temperatura de 4-22 °C. Hay muchos factores que facilitan la degradación de la emulsión de propofol, factores físicos (aumento en la temperatura, agitación, fenómeno de congelación-descongelación) y químicos (acidez y la presencia de electrolitos en las soluciones). La peroxidación lipídica, un proceso generalmente lento, también desestabiliza la emulsión por degradación de las gotas de aceite de soya (7).

CONSERVADORES DE LA EMULSIÓN DE PROPOFOL.- Antioxidantes, *per se*, no son agregados a propofol para prevenir la oxidación de la droga. El propofol en sí, funciona como un antioxidante y el aceite de soya natural contiene pequeñas cantidades de antioxidante, alfa-tocoferol (vitamina E) (10). Sin embargo, excipientes se anexan a la emulsión de propofol. Tales excipientes son: EDTA, metabisulfito de sodio, trometamina, pentotato, bencil alcohol, benzoato de sodio y cloruro de bencetonio. Sin embargo, los únicos aprobados por la FDA y que contienen las emulsiones de propofol para el mercado en los E.U.A. son EDTA y metabisulfito de sodio. (7)

A una concentración de 0.005% el EDTA no afecta la estabilidad de la emulsión, la farmacocinética o el perfil clínico. El EDTA es un agente iónico quelante que inhibe el crecimiento bacteriano por quelación de metales vitales.

SULFITOS.- Son adicionados a la formulación genérica de propofol en la forma de metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) a una concentración de 0.25mg/mL. El propósito de anexar sulfitos, similar a la de EDTA, es inhibir el crecimiento bacteriano después de que la emulsión es destapada y contaminada extrínsecamente. Esto es por la liberación de dióxido sulfúrico con daño directo a la célula microbiana. La formación de dióxido sulfúrico disminuye el pH. Así, el sulfito es más efectivo para disminuir el pH y, la emulsión de propofol con sulfito tiene un pH más bajo (4.5-6.4) que aquellos que no contienen conservador o los que contienen EDTA (7.0-8.5). Esta acidez es en parte responsable de la inhibición del crecimiento bacteriano. Sin embargo, no se deben hacer ajustes en el pH para inhibir el crecimiento bacteriano porque la acidez condiciona emulsiones inestables (11) (12). El sulfito en esta emulsión y a la concentración presentada (0.25mg/mL), actúa como un pro-oxidante al reaccionar con el oxígeno, esto ocasiona peroxidación lipídica así como de la oxidación de propofol. Estas reacciones son iniciadas por la formación de radicales libres de sulfito cuando el oxígeno interactúa con la emulsión. (12)

Los propósitos por superar los inconvenientes de la infusión lipídica, tales como dolor, y potencial desarrollo de sepsis, han hecho que se modifiquen los emulsificadores fosfolipídicos de la emulsión de propofol y así es que están surgiendo emulsiones bajas en grasa tales como: Ampofol, IDD-D propofol, propofol-Lipuro y AM 149, pero aún con alta incidencia de dolor a la inyección y tromboflebitis. Por lo que, en vista de los inconvenientes de las emulsiones, se han considerado vehículos no emulsificantes, tales como las ciclodextrinas (oligosacáridos cíclicos compuestos de dextrosa). Pero aún hacen falta más estudios para ofrecer compuestos más seguros para su uso en la clínica. (7)

Existen evidencias de que la inyección intraarterial de propofol no produce daño vascular (Ver figura 1). El propofol intracarotídeo se ha usado en humanos para identificar funciones neurológicas (prueba de Wada) (3). La alta liposolubilidad de propofol (coeficiente de partición de 7,000) facilita la rápida transferencia del fármaco a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (2), lo que lo hace atractivo para su inyección intracarotídea. La supresión de la actividad electrocerebral con propofol intracarotídeo se puede lograr con

una fracción de la dosis intravenosa. Wang y et al en su estudio logró silencio electrocerebral con 0.2 mL y 0.3 mL (2 a 3 mg) de propofol, donde las dosis intravenosas correspondientes fueron de 3 y 4.2 mL (30 y 42 mg), respectivamente. Se desconoce que tales dosis causen daño sistémico o efectos secundarios cerebrovasculares, lo que resulta en una pronta recuperación de la actividad electrocerebral después de terminar la infusión de la droga. Los conejos, o primates semejantes, tienen casi una separación completa de la irrigación arterial intracraneal de la extracraneal, lo que proporciona un modelo conveniente para investigar los efectos de drogas intracarotídeas. (3) (13)

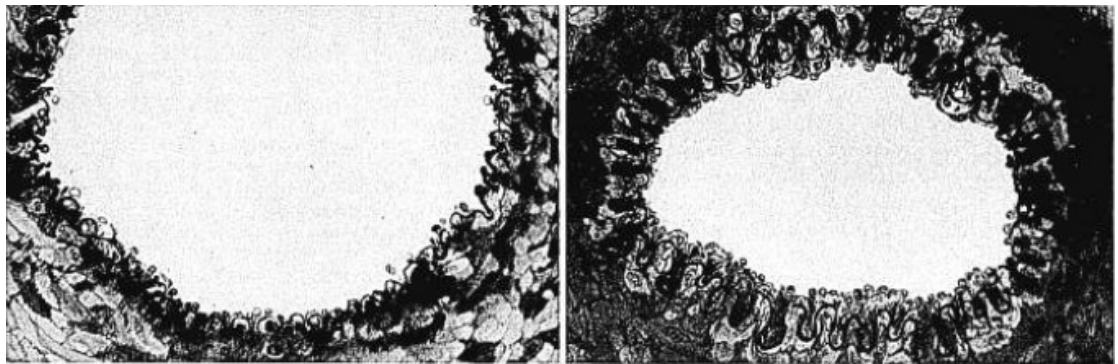


Figura 1. Fotomicrografía de secciones de la arteria de la oreja de conejos antes (izquierda) y después (derecha) de la exposición a propofol 1% durante 120 segundos. Las células endoteliales permanecen intactas y no hay daño en la íntima o la capa muscular. *MacPherson RD, Rasiah RL, Mcleod LJ. Intraarterial propofol is not directly toxic to vascular endothelium. Anesthesiology 1992; 76:967-971.*

Se ha observado que la inyección intracarotídea de propofol puede producir silencio electrocerebral transitorio y sostenido a una fracción de la dosis IV, que esta dosis no disminuye la presión arterial media, se mantiene el flujo sanguíneo cerebral y que comparado con administración intravenosa, la recuperación de un anestésico intracarotídeo es más rápida durante el silencio electrocerebral transitorio, pero no después de silencio electrocerebral sostenido. (3)

Pocos estudios han evaluado la cinética de los anestésicos intracarotídeos, los cuales son altamente solubles en lípidos y pueden fácilmente penetrar la BHE. Jones et al. Investigaron la cinética de benzodiazepinas intracarotíneas. Ellos observaron que la penetración de esta clase de drogas en el cerebro es una función de solubilidad en lípidos, unión a proteínas, tamaño molecular y grado de ionización (14). Reichenthal et al, compararon la dosis necesaria de amobarbital intracarotídeo e intravenoso para lograr silencio electroencefalográfico en ratas. Ellos observaron que la dosis intracarotídea fue 10 veces más eficaz que la dosis intravenosa (15).

La principal ventaja de propofol intracarotídeo es la relativa falta de hipotensión sistémica durante silencio electrocerebral. Sin embargo, las mediciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la inyección intracarotídea deben ser interpretadas con precaución. El FSC en tales situaciones puede ser influenciado por diversos de factores, que incluyen el efecto de la oclusión de la carótida interna, disminución o supresión del metabolismo cerebral, efecto vasodilatador directo de la droga, el método para medir el FSC, cambios en el hematocrito durante la inyección intraarterial y efectos biomecánicos de la administración. (3)

El propofol, para prueba de Wada, se ha usado a una concentración de 1mg/mL en 10 mL de solución salina. Los síntomas clínicos posteriores a la administración IA de propofol se agrupan en tres categorías de efectos adversos. Siendo el Grado 1: presencia de dolor ocular, temblor, contorsión facial, lacrimación, risa y apatía. Grado 2: hay confusión, movimientos involuntarios y, versión de la cabeza y ojos. Grado 3: incluye aumento del tono muscular, con tics y movimientos rítmicos o postura tónica (16). Mikuni et al, demostraron en un estudio realizado en humanos, que los pacientes de edad mayor de 55 años, tienen alto riesgo de presentar cualquier síntoma. Las alteraciones grado 3 se asociaron con edad mayor de 55 años, diagnóstico de malformación arteriovenosa, la necesidad de segunda dosis mayor de 10 mg, y una dosis total mayor de 20 mg durante el procedimiento. No observaron ningún déficit neurológico persistente, no dolor vascular o disfunción cardiopulmonar. El grado 1 y 2 están también informados como efectos adversos de amobarbital. (16)

Los efectos adversos que se conocen después de la inyección de propofol son disfunción cardiopulmonar y convulsiones durante la inyección IV, dolor vascular e hipoestesis transitorias durante la inyección arterial accidental (8). La confusión, movimientos involuntarios, y versión de ojos y cabeza pueden ser resultado de desinhibición de la función del lóbulo frontal al ser anestesiado vía intracarotídea (16).

La presencia de síntomas grado 3, los cuales son relativamente raros después de la administración de amobarbital, ponen en riesgo la prueba de Wada, al realizarla de forma inadecuada o incompleta. (17)

Estudios previos han demostrado que propofol puede producir excitación cerebral y convulsiones, aún cuando en algunos individuos funcione como anticonvulsivante. En una revisión reciente de estudios incluyendo la administración IV de propofol, se demostró que la hiperexcitabilidad correlacionada con los incrementos en la concentración de propofol, no produce convulsiones. (18)

Aunque los síntomas grado 3 no se correlacionan con una historia de convulsiones, se necesita realizar estudios en grandes muestras de pacientes epilépticos con monitoreo EEG, antes de que se confirme la verdadera incidencia de convulsiones con propofol intracarotídeo. La frecuencia de efectos adversos usado propofol fue casi la misma en síntomas Grado 1 y 2, pero 5 veces más altas las reacciones grado 3 que cuando se usa amobarbital (18). Para Mikuni et al, la inyección intracarotídea de aproximadamente 10 mg de propofol para tumores y epilepsia es un método razonablemente seguro para realizar la prueba de Wada (16). La inyección y monitoreo cuidadoso son necesarios para pacientes mayores de 55 años y para pacientes que requieren una dosis mayor de 20 mg para producir hemiplejía. En suma a los efectos adversos de los anestésicos, el riesgo de la cateterización debe ser considerada durante el procedimiento. (16)

En una revisión que realizó Walder et al, de 55 trabajos, 4 concluyen que propofol se debe evitar en pacientes con epilepsia. En un informe se concluye que propofol se puede usar con precaución. El resto de los informes no expresan su opinión con respecto a si propofol se debe usar en pacientes con

epilepsia. El propofol se ha usado como tratamiento en estado epiléptico, sugiriendo que puede tener propiedades anticonvulsivantes. Hay evidencias de que pueden presentarse convulsiones en pacientes con y sin epilepsia que reciben propofol. El momento en el cual se presentan (principalmente durante la inducción y emersión, casi nunca durante el mantenimiento) sugieren que la causa puede ser un cambio en la concentración de propofol. (17)(18)

El propofol puede servir no sólo como un agente farmacológicamente activo, sino también puede existir como una plataforma para la preparación de microemulsiones con características anestésicas similares a las macroemulsiones. (19)

En teoría, las inyecciones de fármacos en bolo pueden alterar transitoriamente al flujo sanguíneo cerebral disminuyendo, o aún eliminando cualquier unión a proteínas. Así, los bolos intra arteriales pueden producir concentraciones desproporcionadamente grandes de fármaco libre. Durante la prueba de Wada, el volumen de inyección está determinado principalmente por la distribución angiográfica del fármaco y/o la presencia de síntomas neurológicos. (20)

La concentración y el volumen del fármaco en bolo tienen un significativo efecto sobre la dosis necesaria de propofol intracarotídeo. La unión de propofol a proteínas (98%) y alta solubilidad en lípidos, lo hacen particularmente útil para inyección en bolo. En teoría, el propofol en bolo puede resultar en una gran concentración de fármaco libre en el flujo arterial cerebral a causa de la ausencia de cualquier unión a proteínas. En suma, la alta solubilidad en lípidos resulta en una rápida captación por el tejido cerebral. La inyección en bolo de ciertos fármacos puede ser más efectiva que las infusiones intra arteriales continuas. Un volumen pequeño proporciona la dosis blanco si el lapso de tiempo entre los bolos no es demasiado prolongado.

La principal ventaja de la administración en bolo de propofol, es la uniforme distribución regional del fármaco. La inyección en bolo también proporciona una alta concentración y evita variaciones regionales en la concentración debido al flujo. Sin embargo, la desventaja del bolo es la captación limitada a través de la barrera hematoencefálica durante el corto

tiempo de tránsito. La administración de fármacos en bolo en cantidades que excedan la captación cerebral y en volúmenes que excedan el flujo arterial cerebral puede disminuir la eficacia de la inyección en bolo. Esto puede incrementar efectos colaterales sistémicos y disminuir la selectividad regional. El cálculo exacto del bolo tiene un significativo efecto sobre las dosis necesarias de drogas intracarotídeas. (20)

Este estudio pretende demostrar el potencial beneficio de propofol intra arterial (IA), con falta de efectos secundarios sistémicos y manteniendo un adecuado flujo sanguíneo cerebral, sin daño local a la vasculatura cerebral.

JUSTIFICACIÓN

Existen evidencias de que la inyección intra arterial de propofol no produce daño vascular, pero no se especifica el tipo de propofol utilizado, respecto a la presencia de estabilizantes como el EDTA o el metabisulfito. El propofol intracarotídeo se ha usado en humanos para identificar funciones neurológicas como la prueba de Wada. Esta prueba permite realizar la determinación de lateralización del hemisferio dominante para lenguaje y memoria. Aunque el amobarbital se ha usado comúnmente para este propósito, no se dispone de él con facilidad, por lo que es necesario buscar otras alternativas. Con este fin se ha usado propofol. (16)

Si se demuestra que propofol, con sus dos aprobados conservadores, es seguro para administración intracarotídea, lo podremos utilizar con seguridad en la prueba de Wada y en otros procedimientos neurológicos que requieran administración intracarotídea y/o supraselectiva de propofol, lo que ahorrará costos y tiempo en la realización de ésta y otras pruebas neurológicas.

OBJETIVOS:

1. Demostrar el potencial beneficio de propofol intracarotídeo, con falta de efectos secundarios sistémicos y manteniendo un adecuado flujo sanguíneo cerebral, sin daño a la vasculatura cerebral.
2. Identificar cuál de los diferentes conservadores adicionados a la emulsión de propofol es más seguro para administración intracarotídea.
3. Demostrar su utilidad en prueba de Wada, como una alternativa a amobarbital sódico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto fue autorizado por el Comité de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN). Se estudiaron 30 arterias intracraneales (carótida interna derecha, cerebral anterior, cerebral media, vertebral izquierda y basilar) en 6 conejos blancos, raza Nueva Zelanda, con un peso promedio de 2.5 kg. El protocolo para el procedimiento fue el siguiente: sedación de los conejos con ketamina 50mg/kg IM, búsqueda del paquete vascular y arteriodisección de femoral derecha previa administración local de lidocaína 2%; se canalizó una vena periférica para administración de solución salina 0.9% 10mL/kg. Se formaron 3 grupos de forma aleatoria, uno para administración de propofol sin conservador, en otro grupo propofol con EDTA y en el otro grupo propofol con metabisulfito de sodio. Una vez en la unidad de terapia endovascular y bajo monitoreo invasivo (ECG, SpO₂, presión arterial invasiva), se mantuvo la sedación con isoflurano FI (V/V) 1 Vol. % promedio, mezclado con O₂ fracción inspirada del 40% a través de mascarilla facial. Se tomó control gasométrico a los 15 minutos de iniciado el procedimiento. Se realizó panangiografía cerebral en cada uno de los conejos, posteriormente se administraron 2 mg de propofol al 1% en un volumen de 0.1-0.2 ml a 2 mm de la bifurcación de la carótida común y del inicio de la vertebral derecha. Una vez administrada la dosis, se tomaron controles angiográficos a los 2 y 5 minutos. Estos tiempos se consideraron al tomar en cuenta la fase de distribución (vida media alfa) del propofol que es de 2 a 4 minutos. (6) Se monitorizaron de forma constante los signos vitales de los animales. Al terminar el procedimiento se les retiró el introductor 4 Fr utilizado, se cerró la herida quirúrgica y quedaron al cuidado del personal del bioterio del INNyN.

Se procedió a realizar el análisis de las angiografías, el cual consistió en las mediciones de los diámetros de la arteria carótida interna izquierda, de la cerebral media, cerebral anterior, vertebral derecha y basilar, a 2 milímetros del origen de cada una de ellas. Por último se determinaron las velocidades de llenado arterial en la carótida interna izquierda y en la vertebral derecha, calculando el tiempo en el cual la arteria se llena y se vacía con el medio de contraste administrado. Para fines de este estudio, la velocidad de llenado

arterial se utilizó como parámetro indirecto de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral.

Es importante mencionar que la dosis utilizada es la equivalente a la dosis requerida para realizar prueba de Wada en humanos. La determinación del volumen administrado fue en base a que mediciones en conejos sanos indican un volumen sanguíneo cerebral de 1.93mL/100grs. Se asume que la inyección intracarotídea irriga 5 gr de tejido, con lo que se estima que el volumen sanguíneo total en una irrigación de carótida interna unilateral es de <0.1mL (15).

Análisis estadístico.- Para las variables diámetros arteriales y velocidades de llenado arterial, expresadas en escala de razón se calculó con medidas de tendencia central $X \pm DE$ y la comparación entre las muestras se realizó con análisis de t-Student y corrección de Bonferroni para muestra independientes. Se aceptó una significancia de $p = <0.05$

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 30 arterias en 6 conejos blancos, peso promedio de 2.5 Kg, a todos se les realizó panangiografía cerebral utilizando medio de contraste loversol con osmolaridad de 630mOsm/l y, posteriores controles angiográficos bajo sedación. Se dividieron de forma aleatoria en 3 grupos: el grupo A (propofol sin conservador), 10 arterias en 2 animales. El grupo B, 10 arterias en 2 animales, (propofol con EDTA). El grupo C, 10 arterias en 2 animales, (propofol con metabisulfito de sodio).

Parámetros generales.

En todos los animales se midieron las constantes vitales y se tomaron gasometrías arteriales antes de la administración de propofol en cada uno de los grupos. En el grupo A la presión arterial media (PAM) fue de 70.83 ± 5.03 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 193.33 ± 26.3 latidos por minuto y SpO_2 de $93.83 \pm 7.41\%$. En el grupo B la PAM fue de 87.83 ± 6.5 mmHg, FC de 209.83 ± 10.1 latidos por minuto y SpO_2 como constante respiratoria fue de $94 \pm 1.26\%$. En el grupo C la PAM fue de 67.66 ± 6.68 mmHg, FC de 232.5 ± 14.05 latidos por minuto y la SpO_2 de $96 \pm 1.54\%$. En el grupo C los animales estuvieron hipotensos, sin embargo no se encontró diferencia significativa ($p=0.537$), entre los grupos. (Ver figura 2)

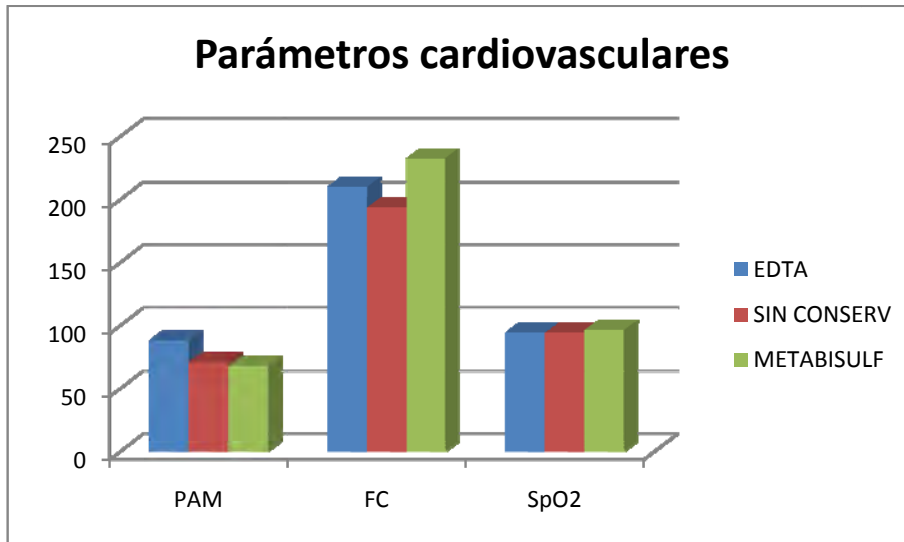


Figura 2. Parámetros cardiovasculares. Hipotensión en el grupo de metabisulfito de sodio, sin significancia estadística, demás parámetros en límites normales.

El análisis de los gases sanguíneos arteriales demostraron un componente del tipo acidosis mixta en el grupo A y B, la acidosis metabólica se atribuye a la pérdida de bases secundaria al medio de contraste utilizado para realizar las angiografías cerebrales, sin lograr recuperar el equilibrio a pesar de la administración permanente de cristaloides. Además es importante mencionar que la administración de solución salina 0.9% también puede producir acidosis metabólica del tipo hiperclorémica. El grupo C desarrolló acidosis metabólica compensada. A pesar de estas diferencias tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. Gasometrías arteriales.

GASOMETRIAS ARTERIALES							
	pH	PCO ₂	PO ₂	EB	HCO ₃	COT	SaO ₂
SIN CONSERVADOR	7.32	47.7 ± 1.13	225.95 ± 54.5	-2.25	24.4 ± 0.42	21.55 ± 0.35	99.65 ± 0.21
EDTA	7.29 ± 0.007	47.2 ± 2.26	226.2 ± 17.53	-3.8	22.9 ± 0.98	20.35 ± 0.91	99.65 ± 0.07
METABISULFITO DE SODIO	7.35 ± 0.02	34.05 ± 0.35	247.45 ± 13.6	-6.25	18.7 ± 1.13	16.4 ± 0.84	99.8

*Los grupos sin conservador y EDTA desarrollaron acidosis mixta, el grupo metabisulfito de sodio hizo acidosis metabólica compensada, sin significancia estadística.

Diámetros arteriales.

No se observaron cambios en los diámetros arteriales, en el grupo A a ninguno de los tiempos (1.63 ± 0.53 mm). En el grupo B hubo disminución en el diámetro arterial de 1.45 ± 0.41mm (basal) a 1.28 ± 0.45 mm a los 2 minutos (p = 0.045). El diámetro arterial se recuperó a los 5 minutos a 1.40 ± 0.34 mm (p = 0.02). (Ver figura 3 y 4) En el grupo C el diámetro arterial aumentó, siendo el basal de 1.40 ± 0.28 mm, a los 2 minutos de 1.48 ± 0.48 mm y, a los 5 minutos de 1.50 ± 0.51 mm (p = 0.985).

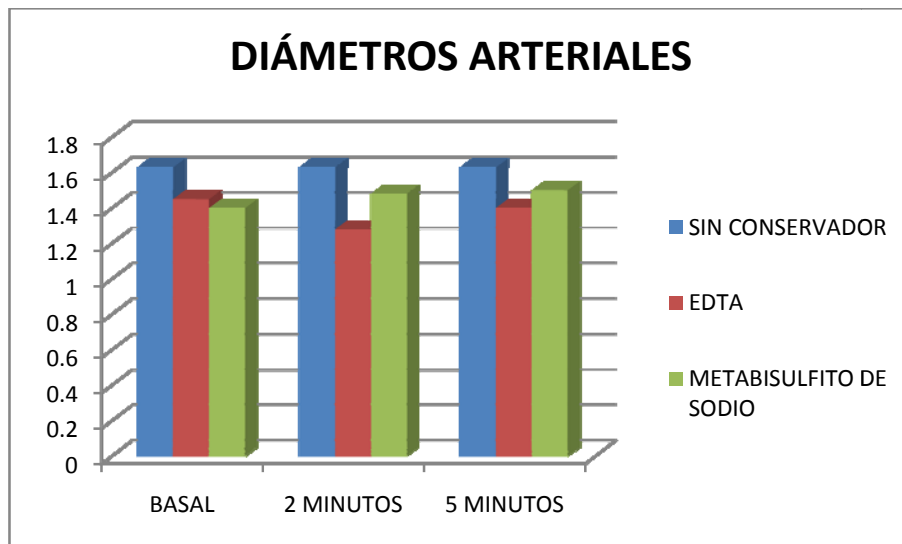


Figura 3. Diámetros arteriales. En el grupo sin conservador no hubo cambios, en el grupo EDTA hay disminución en el calibre del vaso ($p=0.045$). En el grupo metabisulfito de sodio aumento el calibre del vaso.



Figura 4. Angiografías en conejos mostrando los cambios en la vasculatura arterial cerebral, posterior a la administración de los diferentes conservadores de propofol. Observe la disminución en el calibre del vaso posterior a la administración de propofol con EDTA.

Velocidades de llenado (tránsito arterial).

En el grupo A la velocidad de llenado disminuyó a los 2 minutos de 3.19 ± 0.96 seg. a 2.92 ± 0.53 seg. y permaneció constante a los 5 minutos ($p=0.60$). En el grupo B la velocidad de tránsito del medio de contraste se prolongó de 2.04 ± 0.46 seg a 2.92 ± 0.91 seg a los 2 minutos y, a los 5 minutos fue de 3.06 ± 0.90 seg, ($p= 0.02$). En el grupo C la velocidad de llenado fue más rápida, con 4.79 ± 0.43 (basal), 4.78 ± 0.75 a los 2 minutos y 5.45 ± 0.80 seg. a los 5 minutos, sin mostrar diferencia significativa con respecto a la basal ($p=0.41$). (Ver figura 5)

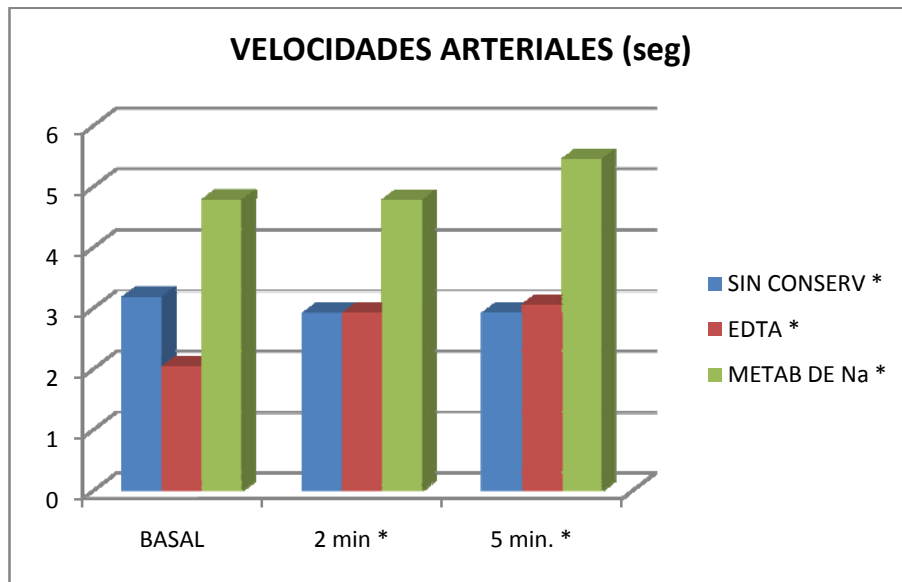


Figura 5. Velocidades arteriales. El grupo sin conservador presentó disminución en la velocidad de tránsito arterial, el grupo EDTA tuvo un aumento al igual que en el grupo de metabisulfito de sodio.

DISCUSIÓN

Este trabajo nos permitió conocer los efectos de los diferentes conservadores de propofol en la vasculatura arterial intracraneal, al medir el diámetro y velocidades de tránsito arterial. El propofol es un fármaco atractivo para administración intracarotídea debido a su alta liposolubilidad que facilita una rápida transferencia del fármaco a través de la barrera hematoencefálica, característica que también produce una rápida eliminación del fármaco del cerebro. Deprime la tasa metabólica cerebral y produce vasoconstricción cerebral, situación deseable en pacientes con presión intracraneal alta a causa de una reducción en el volumen sanguíneo cerebral, pero no existen informes

del grado de vasoconstricción que origina al ser administrado intracarotídeamente ni la repercusión clínica que produce al evaluar funciones neurológicas, como en prueba de Wada. La presencia de vasoconstricción puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral en zonas elocuentes o aumentarlo en otras, lo que modificaría los resultados de la valoración. Además, no existen comunicaciones en la literatura de cuál de los conservadores de propofol produce más o menos vasoconstricción.

Wang y colaboradores mostraron que la inyección intraarterial de propofol no produce daño vascular y lo utilizaron por la vía intracarotídea en humanos para prueba de Wada (3). Mikuni y cols también lo utilizaron con esta finalidad, y sin encontrar efectos indeseables para los pacientes, pero en ni uno de estos trabajos se especifica el tipo de propofol utilizado, ni el efecto directo del fármaco sobre la vasculatura arterial. Sí reportan los efectos clínicos, los cuales agrupan en tres categorías de efectos adversos que van desde dolor ocular, temblor, contorsión facial hasta confusión y movimientos involuntarios. El grado 1 y 2 están también informados como efectos adversos de amobarbital. Para Collier y cols, la presencia de tics y posturas tónicas (grado 3), que son relativamente raros después de la administración de amobarbital, ponen en riesgo la prueba de Wada, al realizarla de forma inadecuada o incompleta. (17)

Poco se sabe de los excipientes específicos adicionados a las emulsiones de propofol para inhibir el crecimiento bacteriano. El EDTA es un agente iónico quelante que inhibe el crecimiento bacteriano por quelación de metales vitales (calcio, magnesio y zinc). Es soluble en agua, es usado como una droga para tratamiento urgente de hipercalcemia severa y, para Baker y cols, es potencialmente tóxico a altas concentraciones (7). Para Cohen y cols las reducciones en los niveles de calcio ionizado durante la anestesia está asociado con apnea y retardo en la emersión (21). Zaloga y cols, le han atribuido beneficios al disminuir la tasa de mortalidad en sepsis experimental y en pacientes quirúrgicos de la unidad de terapia intensiva (12). También mostró en otro estudio que esta quelación altera la función de los linfocitos (22).

El sulfito en esta emulsión actúa como un pro-oxidante al reaccionar con el oxígeno, esto ocasiona peroxidación lipídica así como de la oxidación de propofol. Estas reacciones son iniciadas por la formación de radicales libres de sulfito cuando el oxígeno interactúa con la emulsión. El radical sulfito, producto intermedio en estas reacciones químicas, altera la estructura de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, causando daño pulmonar y neuronal (12). Simon y cols demostraron que el sulfito causa reacciones alérgicas (anafilaxia y broncoespasmo) en algunos individuos, por lo que recomienda evitar su uso en estos pacientes (23). Según estos datos, los conservadores adicionados a las emulsiones de propofol aunque tienen muchas propiedades benéficas a nivel sistémico, no son inocuos, y no existen informes en la literatura de su acción directa sobre la vasculatura arterial cerebral. Este trabajo demostró que propofol con EDTA produjo una disminución en el diámetro arterial, sin coincidir con la prolongación en la velocidad de llenado arterial, pero con una posterior recuperación del mismo; mientras que, en el grupo de metabisulfito de sodio aumentó el diámetro arterial intracraneal y, en el grupo de propofol sin conservador no se observaron cambios. La administración intracarotídea de propofol no produce cambios en la presión arterial sistémica, lo que de forma indirecta nos indica que tampoco altera el flujo sanguíneo cerebral. Aunque el presente trabajo, evalúa una muestra pequeña, se concluye que es preferible evitar el uso de propofol con EDTA para su administración intracarotídea, pero se requiere de un estudio con una muestra mayor para descartar otras variables que por lo pequeño de esta muestra no pueden ser consideradas.

CONCLUSIÓN

El propofol sin conservador y con metabisulfito de sodio son fármacos seguros para administración intracarotídea, ya que no se observaron cambios de relevancia en el diámetro y en el flujo sanguíneo arterial cerebral que pudieran modificar los resultados de una valoración neurológica. Aunque se observó una recuperación en el diámetro arterial, es mejor evitar el uso de propofol con EDTA para administración intracarotídea. En ninguna de sus formulaciones se presentaron efectos colaterales sistémicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghoneim M.: Drugs and Human Memory (part 1). *Anesthesiology*. 2004; 100: 987-1002.
2. Kerssens CH.: Awareness. *Anesthesiology*. 2003; 99: 570-575.
3. Wang, M.; Joshi, S.; Emerson, RG.: Comparison of Intracarotid and Intravenous Propofol for electrocerebral silence in rabbits. *Anesthesiology*. 2003; 99: 904-910.
4. Ya Deu J.: Inhibition by propofol of intracellular calcium mobilization in cultured mouse pituitary cells. *Anesthesia-Analgesia*. 2003; 97: 1325-1330.
5. Song, H.: The effect of propofol citotoxicity and apoptosis of hypopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. *Anesthesia Analgesia*. 2004; 98: 1724-1728.
6. Davidowicz A.: The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*. 2000; 93: 992-997
7. Baker, MT.; Naguib, M.: Propofol: The challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005; 103: 860-876
8. Briggs LP.; Clarke RS.; Watkins J.: An adverse reaction to the administration of disopropofol (Diprivan). *Anaesthesia*. 1982; 37: 1099-1101
9. Thompson KA.; Goodale DB.; The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Medicine*. 2000; 26 (suppl 4): S400-404
10. Wu GH, Jarstrand C.; Nordenstrom J.: Phagocyte-induced lipid peroxidation of different intravenous fat emulsions and counteractive effect of vitamin E. *Nutrition*. 1999; 15: 359-364
11. Baker MT.; Dehring DJ.; Gregerson MS.: Sulfite supported lipid peroxidation in propofol emulsions. *Anesthesiology*. 2002; 97: 1162-1167.
12. Zaloga, GP; Marik PE.: Sulfite-induced propofol oxidation: **A cause for radical concern. *Critical Care Medicine*. 2003; 31(3): 981-983.**
13. Joshi, S.; Wang, M.; Hartl, R.: Retinal discoloration test. *J. Cerebral Blood Flow Metabolic*. 2004; 24: 305-308.
14. Jones DR.; Hall SD.; Jackson EK.: Brain uptake of benzodiazepines: effects of lipophilicity and plasma protein binding. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 245: 816-822.
15. Reichenthal E.; Hollis PH.; Senior GJ.: The feasibility of low dose barbiturate administration by intra-carotid infusion to achieve EEG burst suppression: A preliminary report. *Neurochirurgia*. 1988; 31: 50-53.
16. Mikuni, N.; Takayama, M.; Satow, T.; Et al: Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada Test. *Neurology*. 2005; 65:1813-1816.
17. Collier C.; Kelly K.: Propofol and convulsions: the evidence mounts. *Anaesthesia Intensive Care*. 1991; 19: 573-575.
18. Walder, B.; Tramer, MR.; Seek, M.: Seizure-Like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*. 2002; 58: 1327-1332.
19. Morey, TE.; Modell, JH.; Shekhawat, D.; Et al: Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsions in rats. *Anesthesiology*. 2006; 104(6): 1184-1190.

20. Joshi, S.; Wang, M.; Etu JJ.; Pile-Spellman J.: Bolus configuration affects dose requirements of intracarotid propofol for electroencephalographic silence. *Anesthesia-Analgesia*. 2006; 102: 1816-1822.
21. Cohen, IT;; Finkel, JC.; Hannallah, RS.; Et al: Clinical and biochemical effects of propofol EDTA vs sevoflurane in healthy infants and young children 1. *Pediatric Anesthesia*. 20004; 14(2):135-142.
22. Zaloga GP, Marik PE: Not all propofol is created equal. *Critical Care Medicine*. 2001; 29: 465.
23. Simon RA: Historical review of FDA issues surrounding sulfite allergies. *Am J Anesthesiol*. 2000; 6S (Suppl): 3–6.