medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest.
1991; 14:3-7

Aportación Clínica

CAMBIOS EN LIPIDOS SERICOS, COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS SECUNDARIOS A INFUSION DE PROPOFOL PARA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA EN PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRURGICOS. REPORTE PRELIMINAR.

*José de Jesús Jaramillo-Magaña
*Gladys F. Leal-Zapata
**Luis Igartua-García

RESUMEN

Se describen los efectos de la infusión de propofol sobre los niveles séricos de lípidos totales, colesterol y triglicéridos durante procedimientos neuroquirúrgicos. Se estudiaron 10 pacientes de ambos sexos programados para cirugía electiva. 1.8 m.Kg^{-1} de propofol fue la dosis promedio de inducción y 7 mg.Kg.$^{-1}$ .h^{-1} para el mantenimiento. Los niveles séricos de triglicéridos y lípidos totales se incrementaron sobre el valor normal de laboratorio (triglicéridos) y sobre el valor basal a los 180 minutos después de la infusión de propofol hasta el final del procedimiento. se advirtió a su vez una pequeña reducción pero significativa ($p < 0.05$) en los niveles de colesterol. Los cambios hemodinámicos fueron mínimos y no se presentó náusea o vómito al final de la cirugía. Se concluye que la administración de propofol durante procedimientos de larga duración puede incrementar los niveles de lípidos séricos por lo que se sugiere vigilar estos niveles, cuando se usa propofol para el mantenimiento de la anestesia en procedimientos de más de tres horas de duración.

Palabras clave: Neuroanestesia: anestesia endovenosa: propofol. Anestesia, repercusión en lípidos séricos, hiperlipemia.

SUMMARY

This paper describes the effects of propofol infusion on serum level of triglycerides, cholesterol and total serum lipids during long surgical procedures. Ten patients undergoing elective neurosurgical procedures were admited in the study. A mean of 1.8 mg.kg^{-1} for induction and 7.0 mg.kg.$^{-1}$.h^{-1} for maintenance of anesthesia with propofol were used. Serum levels of triglycerides and total serum lipids were increased over normal laboratory norms (triglycerides) and over the basal value at 180 minutes after propofol infusion and to the end of the procedure. A discrete reduction in cholesterol were noted too ($p < 0.05$). The hemodynamic changes were minimal during the procedure and no nausea or vomiting appeared to the end of the procedure. We conclude that the administration of propofol in long surgical procedures, increase the levels of serum lipids and we suggest to monitorize the levels of serum lipids when propofol is used for maintaining anesthesia during long surgical procedures.

Key words: Neuroanesthesia: intravenous anesthesia: propofol. Anesthesia, effects on total serum lipids, hyperlipemia.

Los efectos adversos relacionados con la administración de propofol se han relacionado a dolor en el sitio de la aplicación,[1-4] bradicardia,[5] hipotensión[6] y casos raros de bloqueo de la conducción cardíaca.[7] Una consideración diferente con el uso de propofol, es la posibilidad de efectos deletéreos de la emulsión de lípidos sobre los lípidos séricos. Aunque esto no ha sido investigado adecuadamente, diferentes estudios no han encontrado algún aumento en la concentración de lípidos sé-

*Médico adscrito.
**Jefe del Departamento.
Trabajo recibido del Departamento de Neuroanestesiología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Recibido: 10 de agosto de 1990. Aceptado para publicación: 30 de agosto de 1990.
Sobretiros: José de Jesús Jaramillo-Magaña. Depto. de Neuroanestesiología, I.N.N.N. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. Tlalpan 14410 Méxicq, D.F.

Rev. Mex. Anest.
1991; 14:3-7

ricos, después de la administración de propofol para sedación en pacientes graves en las unidades de cuidados intensivos, hasta por 5 días a dosis subanestésicas. Newman y col.[8] y Gottardis y col.[9] encontraron elevación de los lípidos séricos, sólo en pacientes que recibían simultáneamente una emulsión de lípidos para nutrición parenteral asociada con infusión de propofol.

Durante el uso de propofol para anestesia general en procedimientos neuroquirúrgicos, observamos una apariencia lactescente en el suero de las muestras sanguíneas tomadas para determinación de electrolitos. De esta forma diseñamos este estudio para investigar las alteraciones posibles en los niveles de lípidos séricos totales, colesterol y triglicéridos, los cuales podrían ocurrir durante la infusión contínua de propofol, en procedimientos neuroquirúrgicos de más de tres horas de duración.

PACIENTES Y METODOS

Diez pacientes de ambos sexos, clasificación ASA I-III, admitidos para procedimientos neuroquirúrgicos electivos bajo anestesia general, con una duración esperada de más de tres horas fueron incluídos en el estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron pacientes embarazadas, pacientes con obesidad, con hiperlipemia conocida, con hipertensión intracraneal y pacientes con funciones renal, hepática, hematopoyética y cardiovascular anormales.

Todos los pacientes fueron medicados con diazepam 0.100 mg.Kg^{-1} VO, 90 minutos antes de su llegada a sala de operaciones. La noche anterior a la cirugía, se les colocó un cateter largo para monitoreo de la presión venosa central (PVC) y se inició una infusión de ringer lactato (Hartman). A su llegada a sala, se colocó un catéter arterial para obtener muestras sanguíneas para monitoreo de gases sanguíneos y pH. Se instaló otra vía intravenosa para la administración de propofol no diluído en el brazo contralateral a la línea de PVC. Electrocardiograma (DII ó V5) y presión arterial se monitorizaron en forma contínua. Después de las mediciones basales de presión arterial, frecuencia cardíaca, gases arteriales y pH, se indujo la anestesia con propofol a dosis respuesta (1.5 - 2.0 mg.Kg^{-1}) administrado en 20-40 segundos en una solución intravenosa rápida. Al mismo tiempo, se inició una infusión de propofol no diluido (9.0 mg.Kg^{-1}.h^{-1}) en una bomba de infusión, para mantener la anestesia. Después de la administración de la dosis de inducción, se administraron 1.5 mg.Kg^{-1} de lidocaína, 0.04 mg.Kg^{-1} de pancuronio y 1.0 mg.Kg^{-1} de succinilcolina. La tráquea se intubó y el paciente se conectó a un ventilador mecánico para mantener una PaCO2 entre 25-30 mm Hg en una mezcla aire-oxígeno (Fi02 = 0.4). Se administró cada 30-45 minutos una dosis de fentanyl 0.75-1.5 mcg.Kg.$^{-1}$. Una dosis suplementaria de fentanyl de 1.5 mcg.Kg^{-1} se administró cuando se esperaba un estímulo doloroso. Un bolo suplementario de 20 mgs de propofol fue administrado cuando se consideró necesario, determinado por incrementos en las tensiones arteriales. Si durante el mantenimiento de la anestesia la presión arterial sistólica descendió a 90 mm Hg, la velocidad de infusión de propofol se disminuyó a 4.5 mg.Kg^{-1}.h^{-1}. La infusión de propofol se mantuvo durante la primera media hora en 9.0 mg.Kg.$^{-1}$.h^{-1}, y después a 6.5 mg.Kg^{-1}.h^{-1}.

Para la determinación de lípidos séricos totales, colesterol y triglicéridos se tomó una muestra de suero antes de la infusión de propofol, a los 180 minutos de la infusión y al final de la infusión. El análisis de las muestras fue realizado por métodos standard de laboratorio.

La dosis de infusión y de mantenimiento de propofol, así como el volumen total del solvente (emulsión lipídica) fueron cuantificadas. Cuando se requirió, los pacientes recibieron una dosis de manitol 1.5 gr.Kg^{-1} para facilitar el procedimiento neuroquirúrgico.

Para análisis estadístico, se usó la prueba t de student no pareada para comparar las observaciones entre las muestras sanguíneas. Las diferencias fueron consideradas significativas a una $p < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con la ayuda de un paquete de estadística (Satpack 3.11. Copyrich © 1983, Nort West Analytical, Inc. Portland, Oregon, USA). Los datos se presentan como el promedio más menos la desviación standard de la muestra.

RESULTADOS

Los detalles y diagnósticos de los pacientes en el estudio se muestran en el Cuadro I y II respectivamente. Un mayor número de pacientes masculinos se encontraron en el grupo, pero no se consideró en el análisis estadístico. Una media de 1.8 mg.Kg^{-1} de propofol, fue suficiente para obtener una inducción adecuada. Para el mantenimiento, la dosis inicial de 9 mg.Kg.$^{-h}$.h^{-1} se

CUADRO I
PARAMETROS BASICOS DE LOS PACIENTES
X ± DSM (RANGO)

Edad (años)	35.4 ± 4.5 (17-60)
Peso (kg)	63.8 ± 2.9 (51 – 82)
Estatura (mts)	1.65 ± 0.02 (1.5 – 1.74)
Dosis de inducción (mg)	1.80 ± 0.1 (1 – 2)
Tiempo de anestesia (minutos)	375.5 ± 39.7 (245 – 655)
Tiempo de cirugía (minutos)	308.1 ± 37.3 (190 – 535)
Sexo (M/F)	8/2

CUADRO II
DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES

Diagnóstico	No. pacientes
Aneurisma de la arteria cerebral media	2
Laminectomía cervical (C3-C4)	1
Ependinoma	1
Meningioma	2
Hemangioblastoma cerebeloso	1
Adenoma hipofisiario	2
Neurinoma del acústico	1

redujo a 6 $mg.Kg^{-1}.h^{-1}$ en los primeros 30 minutos y se incrementó de nuevo cuando fue requerido, determinada por incrementos en la presión sistólica y frecuencia cardíaca. Una dosis mínima de 4 $mg.Kg^{-1}.h^{-1}$ se infundió cuando los niveles de anestesia y analgesia fueron adecuados.

Las variables hemodinámicas permanecieron estables en todos los pacientes durante el procedimiento. Durante la inducción, la presión arterial disminuyó a 80 mm Hg en 6 pacientes. Una dosis de 10 mg de efedrina fue requerida para restablecer el valor basal. La frecuencia cardíaca disminuyó en todos los pacientes respecto al valor basal, pero esta diferencia no fue significativa. El pH y los gases sanguíneos mostraron evidencia de alcalosis respiratoria la cual se restableció a niveles normales después de que la duramadre se suturó. Ocho pacientes recibieron una dosis de 1.5 $gr.Kg^{-1}$ de manitol para disminuir el volumen intracraneal.

El tiempo entre el final de la cirugía y el contacto verbal con los pacientes fue de 8.6 minutos y una exploración neurológica completa pudo realizarse adecuadamente en los primeros 30 minutos después de terminar la cirugía. Las condiciones operatorias fueron favorables. Ningún accidente o incidente aparecieron durante el procedimiento y no hubo náusea y vómito al finalizar la cirugía.

Los cambios en triglicéridos, colesterol y lípidos séricos totales, fueron significativamente diferentes después de la administración de propofol en relación a las cifras basales. El suero de los pacientes en las tres condiciones: basal, 180 minutos después de la infusión y al final de la infusión, se muestran en la Fig. 1, donde los tubos 2 y 3 tienen una apariencia lactescente en comparación al tubo 1.

Los triglicéridos y los lípidos séricos totales se incrementaron respecto al valor basal. Una disminución mínima pero significativa en el colesterol también fue evidente (Fig. 2). Estos cambios regresaron al valor basal en las siguientes 24 hrs después de la cirugía. Estos cambios fueron significativos y excedieron los valores normales de triglicéridos (40-160 $mg.dl^{-1}$) y colesterol (120-220 mg. dl^{-1}).[10] Los cambios en los lípidos séricos totales no excedieron las normas laboratoriales (400-1000 $mg.dl^{-1}$),[10] pero el incremento respecto al valor basal fue muy significativo ($p < 0.001$).

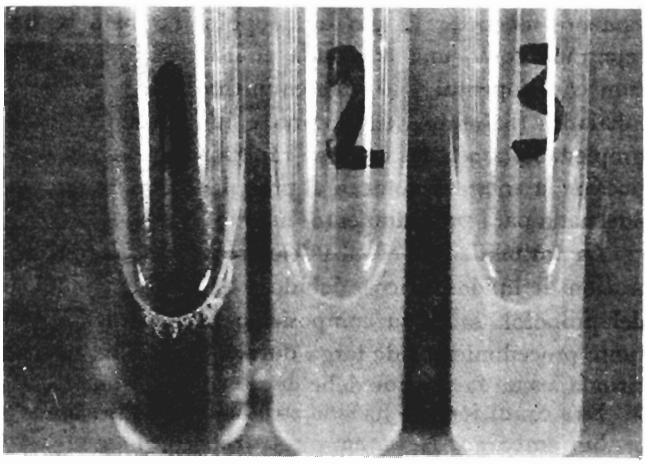


Figura 1. Aspecto de las muestras de suero de los pacientes con administración de propofol para mantenimiento de la anestesia. 1) antes de la administración; 2) 180 minutos después de iniciada la infusión y 3) al final del procedimiento.

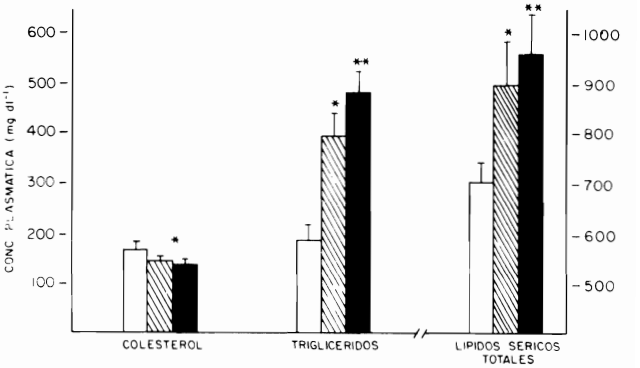


Figura 2. Efecto de la infusión de propofol sobre los lípidos séricos. □ antes de la administración de propofol; ▩ 180 minutos después de la infusión y ■ al final de la infusión.* $p < 0.05$: ** $p < 0.001$, respecto al valor basal y a la condición inmediata.

Durante la cirugía, la dosis de propofol requerida para condiciones operatorias óptimas variaron ampliamente entre los pacientes y entre el grupo en general. Esto ocasionó un aumento considerable en el consumo total de propofol en todos los pacientes. El promedio de propofol administrado a los 10 pacientes fue de 3164.8 ± 566.5 mg (inducción más dosis de mantenimiento). No se encontraron efectos colaterales relacionados al propofol o al incremento en los triglicéridos y lípidos séricos totales.

DISCUSION

Se ha reportado que el propofol produce un patrón de supresión electroencefalográfica similar a los barbitúricos,[11] una condición que también hemos observado en nuestros pacientes (observaciones no publicadas). El propofol también se ha comparado con el tiopental para la inducción y mantenimiento de la anestesia,[1, 12] asociado con tiempos de recuperación significati-

vamente menores. El uso de propofol también se ha reportado como una adecuada alternativa a la inducción con tiopental y al mantenimiento con anestésicos inhalados (halotano, enfluorano e isofluorano).[1] Estas propiedades asociadas con una rápida recuperación después de la anestesia colocan al propofol como un agente adecuado para procedimientos neuroquirúrgicos.

La posibilidad de efectos deletéreos sobre la concentración de lípidos séricos, debido a la emulsión lipídica del propofol, sobre su composición farmacológica durante procedimientos de larga duración como en neurocirugía, es un factor que debe de ser considerado.

Esta condición, no ha sido estudiada exhaustivamente. Sin embargo, Newman y col.[8] reportaron una asociación de lipemia y propofol, que ocurrió sólo una vez en su estudio, y fue en un paciente que también recibía separadamente, una infusión lipídica intravenosa. Recientemente, Gottardis y cols.[9] reportaron un caso similar donde un paciente mostró elevaciones en los triglicéridos, pero inadvertidamente había recibido intralipid simultáneamente con la infusión de propofol; estos estudios,[8, 9] se refieren a pacientes en la unidad de cuidados intensivos que fueron sedados con dosis subanestésicos de propofol. En otro estudio en pacientes bajo sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos,[14] se observó una coloración verde a marrón en la orina de los pacientes que recibieron una infusión de propofol durante 4 días, lo cual se ha relacionado a metabolitos quinólicos de propofol,[15] pero los autores no reportan alteraciones en las variables bioquímicas o hematológicas antes y después de 96 hrs. de administración de propofol.

En el estudio de Gottardis y cols.,[9] el valor promedio mayor de lípidos séricos observado en sus pacientes, correspondió con el volumen de la administración del solvente lipídico. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. Nosotros también observamos un aumento en los triglicéridos y lípidos séricos totales en correspondencia con la cantidad de solvente administrado, pero en contraste, nuestras observaciones son altamente significativas cuando se comparan con los valores basales. Es posible que los sistemas enzimáticos responsables del aclaramiento y metabolismo de los lípidos estuvieran alterados en los pacientes de Gottardis y col.,[9] o que la cinética enzimática en nuestro estudio pudiera ser diferente en relación a la cantidad de emulsión lipídica intravenosa en un máximo de 8 hrs. La dosis de propofol que utilizamos, fue similar a las reportadas previamente,[1, 16-18] de esta forma, nuestros resultados no se relacionan a esquemas diferentes de infusión de propofol.

En suma, cuando se utiliza propofol en infusión contínua para procedimientos anestésico quirúrgicos de larga duración, el solvente lipídico de la droga puede incrementar los lípidos séricos sobre las normas de laboratorio. Por otro lado, el solvente lipídico usado para emulsificar el propofol, puede reemplazar infusiones separadas de emulsiones lipídicas intravenosas para nutrición, en pacientes en las unidades de cuidados intensivos que necesitan sedación.

A nuestro conocimiento, este es el primer reporte que demuestra un incremento definitivo en los lípidos séricos después de la administración de propofol para cirugía. Así pues, se hace necesario el monitoreo de las concentraciones de lípidos séricos cuando se usa propofol para procedimientos de larga duración. Más estudios son necesarios, en orden de establecer la seguridad de la infusión de propofol para procedimientos quirúrgicos de larga duración así como el impacto en la evolución de los pacientes, al aumento de las concentraciones de lípidos séricos.

REFERENCIAS

1. Langley M S, Reel R C. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and uses as an intravenous anesthetic. Drugs 1988; 35:334-372.
2. Stark R D, Binks J M, O'Connor K M, Arnstein M J A, Glen J B. *A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan).* Postgrad Med J 1985; 61 (suppl. 3): 152-156.
3. Scoot R P F, Saunders D A, Norman J. *Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection.* Anesthesia 1988; 43:350-355.
4. Stokes D N, Robson N, Hutton P. *Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae.* Br J Anaesth 1989; 62:602-203.
5. Coates D P, Prys - Roberts C, Speliona K R, Monk C R, Norley I. *Propofol ('Diprivan') by intravenous infusion with nitrous oxyde: dose requirements and haemodynamic effects.* Postgrad Med J 1985; 61: (Suppl. 3) 76-79.
6. De Grood P M R M, Ruys A H C, Van Egmond J, Booij L H D J, Crul J F. *Propofol ('Diprivan') emulsion for total intravenous anaesthesia.* Postgrad Med J 1985; 61 (Suppl. 3): 65-69.
7. James M F M, Reyneke C J, Whiffler K. *Hearth block following propofol: a case report.* J Anaesth 1989; 62:213-215.
8. Newman L H, McDonald J C, Wallace P G M, Ledingham IMcA. *Propofol infusion for sedation in intensive care.* Anaesthesia 1987; 42:929-937.
9. Gottardis M, Khunl-Brady R S, Koller W, Sigl G, Hackl J M. *Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglycerides and cholesterol concentrations.* Br J Anaesth 1989; 62:393-396.
10. *The Lipid Research Clinic Studies Data Book.* Vol 1. The Prevalence Study, NIH Publication No. 80-1529, Bethesda, National Institutes of Health, (USA), July 1980.
11. Kay B, Stephenson D K. *Dose response relationship for Di-isopropofol (ICI 35868, Diprivan), comparison with methohexitone.* Anesthesia 1981; 36:363-367.
12. Jessop E, Grounds R M, Morgan M, Lumley J. *Comparison of infusion of propofol and methohexitone to provide light general anaesthesia during surgery with regional blockade.* Br J Anaesth 1985; 57:1173-1177.
13. Mackenzie N, Grant I D. *Comparison of propofol with methohexitone in the provision of anaesthesia for surgery under regional blockade.* Br J Anaesth 1985; 57:1167-1172.

14. Beller J P, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni J C. *Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion.* Br J Anaesth 1988; 61:583-588.

15. Simons P J, Cockshott I D, Douglas E J, Gordon E A, Hopkins K, Rowland M. *Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of 14C propofol (Diprivan) to male volunteers. Postgrad Med J 1985; 61 (Suppl. 3): 64.*

16. Scheepstra G L, Booij L H D J, Rutten C L G, Coenen L G J. *Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients.* Br J Anaesth 1989; 62: 54-60.

17. Hilton P, Dev V J, Major E. *Intravenous anaesthesia with propofol and alfentanyl.* The influence of age and weight. Anaesthesia 1986; 41:640-643.

18. Fragen R, Hanssen E H J H, Denissen P A F, Booij L H D J, Crul J F. *Disoprofol (ICI 35868) for total intravenous anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand 1983; 27:113-116.