

Anestesia Total Endovenosa Propofol-Fentanyl en Pediatría Usando Parámetros Farmacocinéticos de Volumen de Distribución del Compartimiento Central.

Juan Daniel Charles-Torres*, Luis Roberto Gamero-Quintanilla[†], Diana Moyao-García[§], Telésforo Garduño-Sierra[‡], Cecilia Carral-Carrasco[‡]

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico descriptivo y prospectivo, con 25 pacientes ASA I, II, y III, con edades entre 1 y 15 años (edad media de 8.46 años, SD 4.07), programados para cirugía electiva de diferentes especialidades. Se administró anestesia general intravenosa con propofol y fentanyl, utilizando el modelo farmacocinético de 2 compartimientos calculando las dosis de carga con el volumen de distribución del compartimiento central y las dosis de infusión se modificaron con el tiempo de una manera gradual y progresiva, de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. Las velocidades de infusión se recalcularon con concentraciones plasmáticas cada vez menores con periodos fijos de tiempo y si había signos de respuesta al estímulo nocivo se regresaba a los niveles plasmáticos previos. En todos los casos se encontró un adecuado nivel de anestesia, de analgesia y sedación postoperatoria. Los cambios hemodinámicos carecieron de importancia clínica y de significancia estadística. No se encontró en ningún caso signos de actividad del sistema nervioso autónomo y no hubo complicaciones relacionadas con la técnica anestésica, ni necesidad de ventilación mecánica o de antagonismo. El tiempo medio de despertar luego de suspender la infusión de fentanyl fue de 27 ± 7.91 minutos y de 16.8 ± 9.23 , para el propofol y se correlacionaron con la dosis total administrada de fentanyl, pero no con la de propofol. La dosis promedio de carga fue de 6.49 ± 1.65 $\mu\text{g/kg}$ para el fentanyl y de 2.75 ± 0.1 mg/kg para el propofol. Las dosis promedio de infusión fue de 5.68 ± 0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ para el fentanyl y de 9.5 ± 2.42 mg/kg/h para el propofol. La dosis promedio total fue de 9.22 ± 2.04 $\mu\text{g/kg/h}$ para el fentanyl y de 10.35 ± 1.46 mg/kg/h para el

Propofol. La edad no modificó los requerimientos de los fármacos

Palabras clave: Anestesia: total intravenosa; Anestésicos: propofol; Opioides: fentanyl; Cirugía: pediatría.

SUMMARY

TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA WITH PROPOFOL-FENTANYL WITH THE USE OF PHARMACOKINETICAL PARAMETERS OF DISTRIBUTION VOLUME AND CENTRAL COMPARTMENT

The present paper describes the use of total intravenous anesthesia with propofol-fentanyl in 25 children among 1 - 15 years old (8.46 ± 4.07) ASA 1 - 3, scheduled for elective surgery. Load dose and infusion rate were calculated with a pharmacokinetic bi-compartmental model, according the distribution volume and central compartment of both drugs. The infusion doses were modified according to the clinical responses of the patients. With the use of this model, the authors found an adequate level of anesthesia, analgesia and postoperative sedation. No cases of the sympathetic nervous system activity were found, and the hemodynamic changes were not significant. Neither antagonism or post-operative mechanical ventilation was required. The awake time after stop the fentanyl infusion was 27 ± 7.91 minutes and 16.8 ± 9.23 for propofol. A correlation was found with fentanyl but not with propofol. Mean load dose of fentanyl was 6.49 ± 1.65 $\mu\text{g/kg}$ and 2.75 ± 0.1 mg/kg for propofol. Mean of infusion dose of fentanyl was 5.68 ± 0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ and 9.5 ± 2.42 mg/kg/h for propofol. Total dose of fentanyl was 9.22 ± 2.04 $\mu\text{g/kg/h}$ and 10.35 ± 1.46 mg/kg/h for propofol. Drug requirements were not modified by age.

Key Words: Anesthesia: total intravenous; Anesthetics: propofol, Opioids: fentanyl; Surgery: in pediatrics

Hospital Infantil de México «Federico Gómez». *Jefe del Departamento de Anestesia y Terapia Respiratoria, [†]Residente de 4o. año de Anestesiología, [§]Jefe del Servicio de Anestesiología. [‡]Médicos Adscritos. Correspondencia: Juan Daniel Charles Torres. Plutarco Elías Calles No. 660 E-1. Colonia Zapotla, México D.F.

Actualmente existe un gran interés por las técnicas de anestesia intravenosa como resultado de la disponibilidad de nuevas drogas, así como el peligro constante de contaminación y toxicidad potencial que presentan los anestésicos volátiles para el personal de las salas de cirugía¹ además del precio relativamente alto de los nuevos agentes inhalatorios.

Tradicionalmente se ha creído que el control de la profundidad anestésica es más fácil con los agentes inhalados gracias a su rápida eliminación y absorción a causa de su difusibilidad pulmonar.

Los nuevos agentes intravenosos de vida media muy corta y alta liposolubilidad pueden ofrecer un control similar de la profundidad anestésica si se administran conociendo sus características farmacocinéticas, adecuando sus requerimientos al estado clínico del paciente². En la práctica cotidiana el control de la profundidad anestésica se logra modificando la concentración inhalada del agente volátil según un MAC conocido para dicho agente y la respuesta al estímulo nocivo. Con el conocimiento actual de la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes intravenosos, dicho control se puede lograr modificando las concentraciones plasmáticas teóricas de acuerdo a la respuesta clínica frente al estímulo nocivo, de tal forma que en vez de mover el dial del vaporizador, se modifica la velocidad de la bomba de infusión o se aplica un bolo del fármaco.

Existen muchas formas de administrar los agentes intravenosos. La aplicación de bolos intermitentes frecuentemente ocasiona elevaciones y disminuciones importantes en las concentraciones plasmáticas con la consiguiente oscilación en el efecto clínico observado³.

La utilización de tasas de infusión continuas minimiza estas oscilaciones, disminuye la cantidad total de droga administrada y hace más predecible la respuesta clínica con menos efectos hemodinámicos adversos, pero con periodos prolongados de infusión puede presentarse elevación progresiva de las concentraciones plasmáticas lo cual produciría efectos adversos y retraso en el tiempo de despertar⁴.

Por este motivo se ha planteado que a medida que se van llenando los diferentes compartimientos en los cuales se distribuye el fármaco, la velocidad de infusión se modifique de acuerdo a las características farmacocinéticas y a la respuesta clínica⁵.

Para lograr una concentración plasmática estable del agente anestésico intravenoso se han propuesto varios

métodos, todos ellos considerando una dosis de carga inicial, seguido de una infusión de mantenimiento. El cálculo de la dosis de carga inicial varía importantemente según la fórmula aplicada. En los estudios efectuados por el White³, este cálculo se realiza de la siguiente forma:

Propofol - Fentanyl

$$Dc (\mu\text{g/kg}) = Cp (\mu\text{g/ml}) \times VDss (\text{Lt/kg})$$

DC = Dosis de carga

Cp = Concentración plasmática deseada

VDss = Volumen de distribución en estado estable.

Al aplicar esta fórmula, utilizando el VSss, se obtiene inicialmente concentraciones plasmáticas que exceden transitoriamente los niveles deseados. Si dicha fórmula se aplica utilizando el volumen de distribución del compartimiento central (VDC) tendríamos:

$$Dc (\mu\text{g/kg}) = Cp (\mu\text{g/ml}) \times VDC (\text{Lt/kg})$$

Efectuado el cálculo de esta manera se obtienen concentraciones plasmáticas que muy rápidamente disminuyen por debajo de los niveles deseados por lo que se requiere ajustar las tasas de mantenimiento, iniciando con velocidades muy altas y disminuir progresivamente, a medida que se llenan los compartimientos. Esto implica un cálculo complejo en las velocidades de infusión y la modificación frecuente de las mismas, lo cual resultaría incómodo para el anestesiólogo.

Para el cálculo de las dosis de mantenimiento se han desarrollado muchas formulas de complejidad variable de acuerdo a las dosis de carga usada y a los parámetros farmacocinéticos de la droga, entre los cuales el mas importante es el tiempo de eliminación (CI). White³ propuso la siguiente fórmula para una velocidad de infusión fija.

$$MIR (\text{mg/kg/min}) = Cp (\mu\text{g/ml}) \times CI (\text{ml/kg/min})$$

MIR = Tasa mínima de infusión

Cp = Concentración plasmática deseada

CI = Velocidad de aclaramiento de la droga.

Las fórmulas para calcular las velocidades de infusión variable involucran otros parámetros farmacocinéticos, principalmente las constantes de difusibilidad a los compartimientos, con ecuaciones exponenciales complejas⁶. Su aplicación clínica eficiente requiere de la ayuda de un programa de computador conectado con una interfase a la bomba de infusión.

A pesar de que existe publicado suficiente material para establecer que la anestesia intravenosa total en niños es una técnica eficiente y segura^{7,8}, no hay información suficiente acerca de los parámetros farmacocinéticos en niños, gracias a las variaciones conocidas en los volúmenes de distribución y depuración que se presentan con la edad⁹. Por este motivo se ha usado generalmente los mismos valores que en los adultos pero existe la duda de su utilidad clínica^{10,11}.

En el presente estudio se propone un nuevo modelo, para la administración de anestesia intravenosa total con propofol y fentanyl en niños, utilizando para calcular la dosis de carga el volumen de distribución del compartimiento central (**V_{Dc}**) y una tasa de infusión constante de acuerdo a los modelos propuestos por White³ y a los valores farmacocinéticos publicados en sus artículos, pero introduciendo algunas modificaciones a la concepción global de sus trabajos, dado que él considera una concentración plasmática fija durante todo el acto anestésico. Aquí se propone calcular la dosis de carga inicial utilizando **C_p** altas a la cual sigue una infusión continua con valores de **C_p** altos inicialmente, para posteriormente ir disminuyendo la velocidad de infusión en forma gradual y progresiva de acuerdo a la respuesta clínica al estímulo nocivo, recalculando la **MIR** con valores de **C_p** más bajos. Las ventajas teóricas de este modelo serían su facilidad de aplicación, comparado con los modelos exponenciales y se disminuiría la dosis de carga requerida, evitando los niveles plasmáticos tan elevados que se obtienen cuando se calcula ésta usando **VD_{ss}**, y además permite que los niveles plasmáticos de los fármacos no estén en niveles bajos al inicio, dado que es en este momento cuando se presentan los estímulos nocivos más intensos (intubación e incisión). Al evitar los picos altos iniciales en la concentración plasmática se evitarían los efectos hemodinámicos adversos y el tiempo de despertar se reduciría en el caso de que el procedimiento durase poco tiempo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio clínico descriptivo y prospectivo, en el que se incluyeron pacientes cuyas edades fluctuaron entre 1 y 15 años, programados para cirugía electiva de diferentes especialidades quirúrgicas, excepto cirugía cardiovascular, clasificados como ASA I, II o III. Se excluyeron pacientes programados para cirugía de urgencia y los clasificados como ASA IV y V. Ninguno de los casos fue de cirugía ambulatoria.

El estudio se llevó a cabo en los quirófanos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo

comprendido entre Julio de 1992 y Enero de 1993. Se estudiaron 25 pacientes que fueron valorados en el preoperatorio y clasificados en su estado físico por un miembro del Departamento de Anestesiología. No se administró medicación preanestésica para evitar variables de confusión

Los pacientes fueron monitorizados con electrocardiografía continua, presión arterial sistólica no invasiva (medida con Doppler) cada 5 min, estetoscopio precordial o esofágico según los requerimientos de cada caso, oxímetro de pulso y capnógrafo. Se registraron la frecuencia cardíaca y la presión arterial antes de la inducción anestésica, previa atropinización (basal), al momento de la intubación (tiempo 1), la incisión (tiempo 2), cada 15 minutos si el procedimiento duraba menos de 2 horas o cada 30 minutos si este era más prolongado, (tiempos 3 al 10), y al finalizar el procedimiento quirúrgico (final).

En todos los casos se administró atropina antes de la inducción a una dosis de 10 µg/kg. La relajación se realizó con vecuronio a los 100 µg/kg para la intubación endotraqueal. Todos los pacientes fueron intubados y la ventilación mecánica se ajustó para llevar los valores de EtCO₂ entre 26 y 30 mm de Hg.

La dosis de carga de fentanyl se calculó de la siguiente manera:

$$DC = C_p (\mu g/ml) \times \text{peso (kg)} \times V_{Dc} (Lt)$$

La concentración plasmática deseada se determinó según el grado de estímulo quirúrgico previsto. En aquellos procedimientos catalogados como altamente dolorosos se usó el valor de 0.020 µg/kg/ml y en los procedimientos en los cuales el estímulo quirúrgico se consideró estandar se usó el valor de 0.010 µg/ml. En todos los casos se utilizó el valor de 0.6 Lt. para el valor del **V_{Dc}**.

La dosis de infusión de fentanyl se calculó de la siguiente manera:

$$MIR = C_p (\mu g/ml) \times \text{peso (Kg)} \times Cl (ml/min)$$

En todos los casos la **C_p** deseada inicial se calculó con un valor de 0.010 µg/ml, 20 minutos después se recalculó la **MIR** disminuyendo la **C_p** en 0.001 µg/ml cada vez, hasta llegar a un valor de 0.005 µg/ml, valor en el cual se suspendía la disminución en las tasas de infusión. Si el paciente presentaba signos autonómicos (piloerección, diaforesis, lagrimeo) o hemodinámicos de superficialidad anestésica se regresaba al parámetro anterior, pero si éstos estaban ausentes se continuaba la disminución progresiva hasta los parámetros antes descritos. En caso de encontrar

Cuadro I
Distribución por edades

Edad (años)	No. Casos	Porcentaje
< 5	5	8
6 - 10	14	56
11- 15	6	36
Totales	25	100

Promedio 8.49 ± 4.07

signos de excesivo efecto opioide tales como bradicardia o hipotensión, se disminuyeron las velocidades de infusión antes del tiempo estipulado. En todos los casos se usó un valor para la depuración de 13 ml/min.

La dosis de carga del propofol se calculó usando la misma formula ya descrita para el fentanyl. Se estableció una **Cp** deseada de 9 µg/ml y un **VDC** de 0.3 Lt. La **MIR** para el propofol también se calculó con la formula ya descrita para el fentanyl, iniciando la infusión con una **Cp** deseada de 9 µg/ml, 15 minutos después se recalculó la **MIR** usando un valor de **Cp** de 8 µg/ml¹⁰. Posteriormente cada 10 minutos se recalculó la **MIR** disminuyendo la **Cp** en 1 µg/ml cada vez, hasta llegar a valores de 3 µg/ml. Si el paciente presentaba signos clínicos de falta de hipnosis se regresaba al parámetro anterior. En todos los casos se usó un valor de 30 ml/min para **CI**. La infusión continua del Fentanyl se suspendió al calcular que faltaban aproximadamente 20 minutos para concluir el acto quirúrgico y la de propofol 10 min antes.

El fentanyl se diluyó para la infusión continua a una concentración de 5 µg/ml, y el propofol se administró sin diluir a la concentración comercial estandar (10 mg/ml). El relajante se utilizó únicamente para la intubación y no se administraron dosis subsecuentes para no interferir con la evaluación clínica de la profundidad anestésica. Si existía duda acerca del estado de actividad neuromuscular se evaluó con un estimulador de nervio periférico.

En ningún caso se suplementó la técnica intravenosa con agentes inhalatorios y en todos se administró O₂ al 100 %.

En los pacientes en los cuales se administró anestésico local con vasoconstrictor se calcularon las dosis de carga inicial y la **MIR** inicial a concentraciones plasmáticas iguales, pero se aceleró la disminución de las velocidades de infusión.

Todos los pacientes fueron intubados en la sala de operaciones y pasaron a la sala de recuperación postanestésica o a la unidad de cuidados intensivos postquirúrgicos, según lo ameritara su condición clínica o el procedimiento efectuado, asimismo se les evaluó el grado de sedación y analgesia durante la primera hora del postoperatorio.

La sedación postoperatoria se estimó efectuando una evaluación clínica, subjetiva y cualitativa del estado de conciencia y del grado de tranquilidad o agitación que presentaron los pacientes. Se interrogó directamente a aquellos que podían comunicarse verbalmente y se observó el estado de los niños que no podían hablar. La sedación se catalogó como buena, regular o mala..

La analgesia postoperatoria se evaluó de manera similar durante la primera hora del postoperatorio y se observó el estado clínico del paciente buscando datos que indicaran dolor (agitación, llanto, verbalización del dolor, taquicardia, hipertensión, actitudes antiálgicas, facies). La analgesia se calificó como buena, regular o mala según el criterio del examinador.

Para la realización de este estudio se utilizaron las presentaciones comerciales del citrato de fentanyl (Fentanest®) y del propofol (Diprivan®) que se consiguen e el mercado.

La administración continua de los fármacos se realizó con bombas de infusión peristálticas tipo IVAC 530® las cuales se programan en gotas o microgotas por minuto según el equipo de venoclisis utilizado, en este caso fueron equipos FAR SET 767®, Farmatap SA de CV en los cuales 60 µgotas equivalen a 1 ml de solución.

Cuadro II
Distribución por Peso

Peso (kg)	No. Casos	Porcentaje
< 10	1	4
11 -20	5	20
21 - 30	8	32
31 - 40	6	24
41 - 50	4	16
< 50	1	4
Totales	25	100

Promedio 28.5 ± 12.43

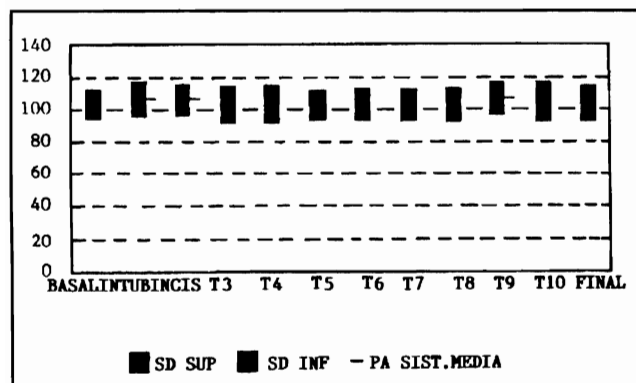


Figura 1. Cambios hemodinámicos en la presión arterial sistólica

La monitorización de los pacientes se realizó con los equipos existentes en los quirófanos, los cuales son de diferentes marcas y especificaciones pero todos de comprobada sensibilidad.

Para el almacenamiento, sistematización y análisis de la información, se utilizó un computador personal (Acer®), utilizando el programa EPI INFO® Versión 5. Para el análisis de las variables numéricas se obtuvieron los datos estadísticos básicos (promedios, desviaciones estandar, frecuencia de distribución, etc.). Para el cruce de estas variables se utilizaron las pruebas ANOVA y Kruskal Wallis, así como el análisis de regresión. Las variables numéricas discontinuas y las discretas se analizaron con distribución de frecuencia y análisis estratificado usando las pruebas de Mantel Haenszel. En todos los casos en que se consideró necesario se utilizó un límite de confianza del 95 % y se buscaron pruebas de significancia estadística.

RESULTADOS

Se incluyeron 25 pacientes en el estudio, ningún paciente fue excluido luego de haber entrado al mismo. La

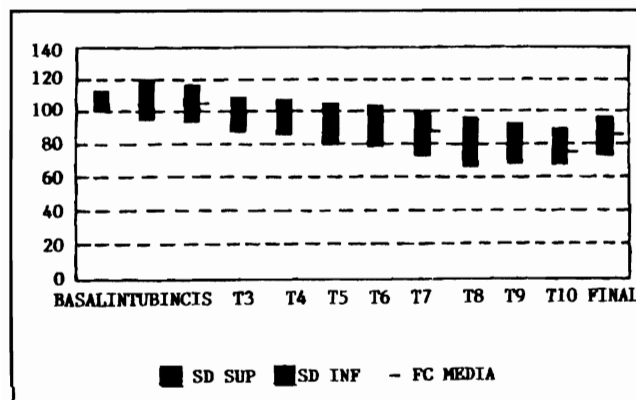


Figura 2. Cambios hemodinámicos. Frecuencia Cardíaca

distribución de los pacientes por edad, peso, tipo de cirugía y estado físico se muestran en los Cuadros I - III. Las variaciones hemodinámicas registradas se resumen en las figuras 1 y 2.

Las variaciones en la presión arterial sistólica fueron mínimas y carentes de importancia clínica, con respecto a la cifra basal. Hubo una tendencia no estadísticamente significativa, a incrementar la presión arterial sistólica durante la intubación, lo cual no tuvo correlación con la dosis de carga de fentanyl ni de propofol. Estos hallazgos no se repitieron para la presión arterial sistólica al momento de la incisión, dado que las variaciones carecieron de significancia estadística. Las variaciones durante el tiempo intraoperatorio y al final carecieron de significancia clínica y estadística. En 3 de los casos se registraron incrementos transitorios de la presión arterial sistólica durante el intraoperatorio, pero estos valores regresaron rápidamente a cifras normales al incrementar la dosis de infusión del fentanyl. En ningún caso se registraron episodios de hipotensión arterial severa que ameritara tratamiento.

Las variaciones en la frecuencia cardíaca fueron más notorias. En tres casos se registraron episodios de bradicardia que ameritaron tratamiento con atropina con rápida respuesta y sin consecuencias adversas para el paciente. La frecuencia cardíaca al momento de la intubación y de la incisión varió muy poco, pero con el transcurso del tiempo hubo tendencia a la disminución progresiva hasta el final, momento en el cual volvió a incrementarse. Estas variaciones correlacionaron con la dosis de carga y de infusión del fentanyl encontrando que a dosis mayores existía la tendencia a presentar menos incremento de la frecuencia al momento de la intubación ($r^2=0.33$ $F=11.38$) y mayor disminución de la frecuencia en el intraoperatorio ($r^2=0.46$ $F=11$). Esta correlación fue menos significativa con las dosis de propofol ($r^2=0.27$).

En ninguno de los casos hubo signos clínicos de activación del sistema nervioso autónomo (piloerección, diaforesis, lagrimeo). El valor en respuesta del CO_2 al final de la espiración al comienzo de la ventilación espontánea fue 46.4 ± 4.88 . En ningún caso hubo necesidad de antagonismo o de ventilación mecánica postoperatoria. En todos los casos se calificó la sedación y la analgesia postoperatoria en la primera hora como «buena».

El tiempo de despertar luego de suspender la infusión de fentanyl presentó una media 27 ± 7.91 minutos y de 16.8 ± 9.23 luego de la suspensión de propofol. Estos tiempos se correlacionaron con la duración total de la cirugía y con las dosis totales, tanto de carga como de infusión, encontrando que a medida que los tiempos de infusión aumentaban para el fentanyl, se prolongaban los tiempos de despertar

Cuadro III
Distribución por Tipo de Cirugías

Cirugía	No. Casos	Porcentaje
Artroplastia Mandibular	1	4
Biopsia de Hueso	1	4
Catéter Tenckoff	1	4
Corrección Microtia	1	4
Corticotomía Maxilar	2	8
Laparotomía	5	20
Mastoidectomía	5	20
Orquidopexia	2	8
Plastia de Paladar	1	4
Quiste Tirogloso	2	8
Rehabilitación Oral	2	8
Resección de Hemangiomas	1	4
Septoplastias	1	4
Totales	25	100

entre la edad y el tiempo de despertar ($r^2=0$, $F=0.688$) ni con el peso ($r^2=0.14$, $F=1174$).

Los tiempos de infusión para el fentanyl fueron de 123.4 ± 56.43 min y de 132 ± 59 min para el propofol. La dosis de carga promedio para el fentanyl fue de $6.49 \pm 1.65 \mu\text{g/kg}$ y la dosis total de carga promedio fue de $181.96 \pm 77 \mu\text{g}$. La dosis promedio de infusión fue de $5.68 \pm 0.5 \mu\text{g/kg/hora}$ y la dosis total media de infusión $331.97 \pm 240 \mu\text{g}$. La dosis promedio total fue de $9.22 \pm 2.04 \mu\text{g/kg/hora}$ con una dosis media total de $514.33 \pm 291.73 \mu\text{g}$. Estas dosis no variaron con los diferentes grupos de edad.

La dosis de carga promedio para el propofol fue $2.75 \pm 0.1 \text{mg/kg}$ y la dosis total de carga media fue $78.2 \pm 32.92 \text{mg}$. La dosis promedio de infusión fue de $9.5 \pm 2.42 \text{mg/kg/hora}$ y la dosis de infusión media total fue de $580.55 \pm 400.97 \text{mg}$. La dosis promedio total de infusión fue de $10.35 \pm 1.46 \text{mg/kg/hora}$ y la dosis media total fue $653.95 \pm 424.94 \text{mg}$. Estas dosis no variaron con los diferentes grupos de edad.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los publicados en adultos y en niños. El estudio actual se efectuó modificando la fórmula propuesta en los artículos publicados White³, se utilizaron los mismos parámetros por él descritos, los cuales han sido determinados para la población adulta. No tenemos conocimientos de estudios previos evaluando a pacientes pediátricos con estos parámetros. Se ha determinado que los volúmenes de distribución y aclaramiento metabólico pueden ser mayores. Hay una gran divergencia al respecto, por ejemplo, el volumen VDs para Propofol ha sido determinado por

($r^2=0.23$, $F=6.94$, fig. 3), pero no existió la correlación con el tiempo de infusión del propofol ($r^2=0$, $F=0.06$, fig. 4). De la misma manera se encontró correlación entre las dosis administradas durante la infusión continua ($r^2=0.31$, $F=10$), la dosis total administrada ($r^2=0.31$, $F=10$) (fig. 5) de fentanyl con el tiempo de despertar, pero no con la dosis de carga ($r^2=0.12$, $F=-$). No se encontró correlación

entre las dosis del Propofol y el tiempo de despertar ($r^2=0.05$, $F=1.17$, fig. 6). Tampoco se encontró correlación

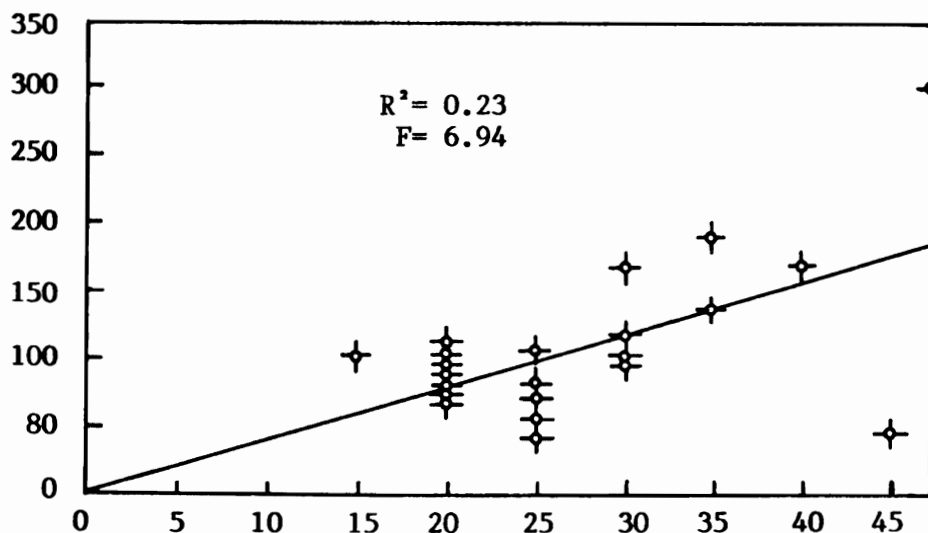
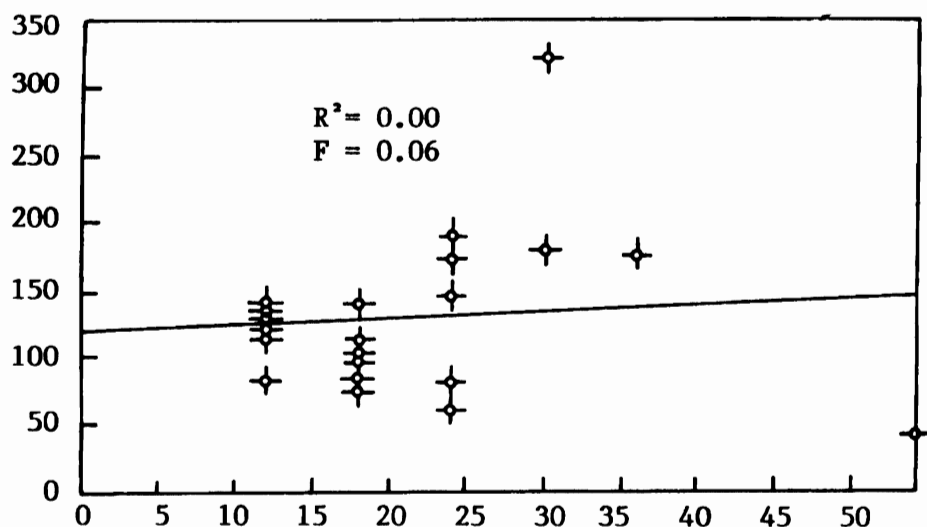


Figura 3. Correlación entre el tiempo de despertar (eje X) y el tiempo de infusión (eje Y) del fentanyl (ver texto).

Figura 4. Correlación entre el tiempo de despertar (eje X) y el tiempo de infusión (eje Y) del propofol.



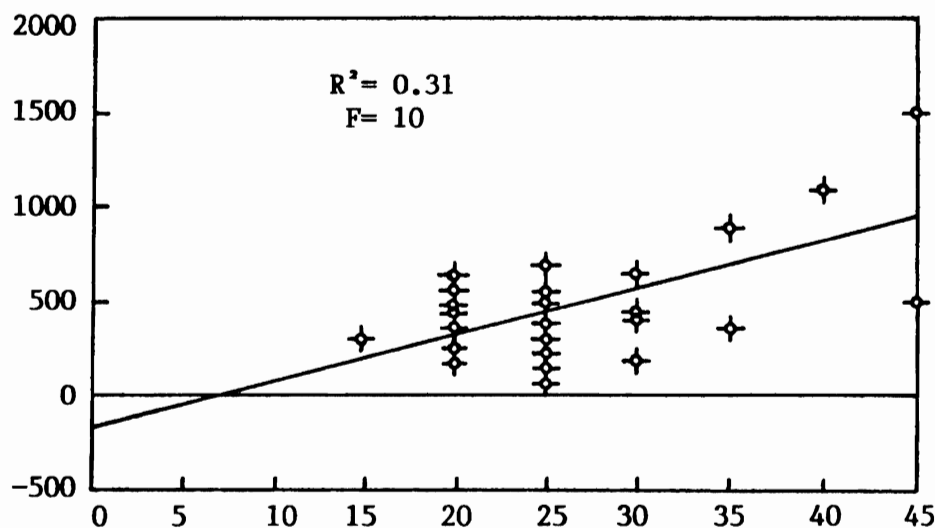
autores con un amplio rango de diferencia entre uno y otro. Saint-Maurice et al¹¹, determinaron dicho volumen de distribución en valores de 0.722 l/kg. Browne, Wolf y Prys Roberts¹² propusieron recientemente un régimen de infusión para el propofol utilizando valores para V_{Dc} de 0.228 L/kg. En el estudio efectuado por Marsh et al⁶, midiendo concentraciones plasmáticas para el propofol determinó como valor adecuado (0.343 L/kg) como se ve son similares a los volúmenes determinados por White³ y que son los utilizados en el primer estudio.

La técnica de infusión propuesta demostró ser útil y segura dado que hubo estabilidad hemodinámica y ausencia de respuesta al estímulo nocivo. El método propuesto es mucho menos complejo que los modelos exponenciales y el corto tiempo de despertar encontrado es un indicio de que las concentraciones plasmáticas se encontraban en los ran-

gos deseados al finalizar las infusiones. El incremento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca al momento de la intubación es un fenómeno ampliamente descrito, posible de modificar con concentraciones plasmáticas más altas de los fármacos, lo cual implicaría aplicar dosis de carga mayores. No obstante estos incrementos carecieron de importancia clínica y de significancia estadística por lo que asumimos que las dosis aplicadas fueron adecuadas para la práctica clínica habitual. Aplicar dosis de carga mas altas presenta los inconvenientes de incrementar el riesgo de efectos hemodinámicos adversos, depresión respiratoria postoperatoria y de prolongar el tiempo de despertar.

La disminución en la frecuencia cardiaca con el fentanyl es un fenómeno bien conocido y en los adultos se considera benéfico porque disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y aumenta el tiempo de perfusión coronaria, sin

Figura 5. Correlación entre el tiempo de despertar (eje X) y la dosis total (eje Y) del fentanyl.



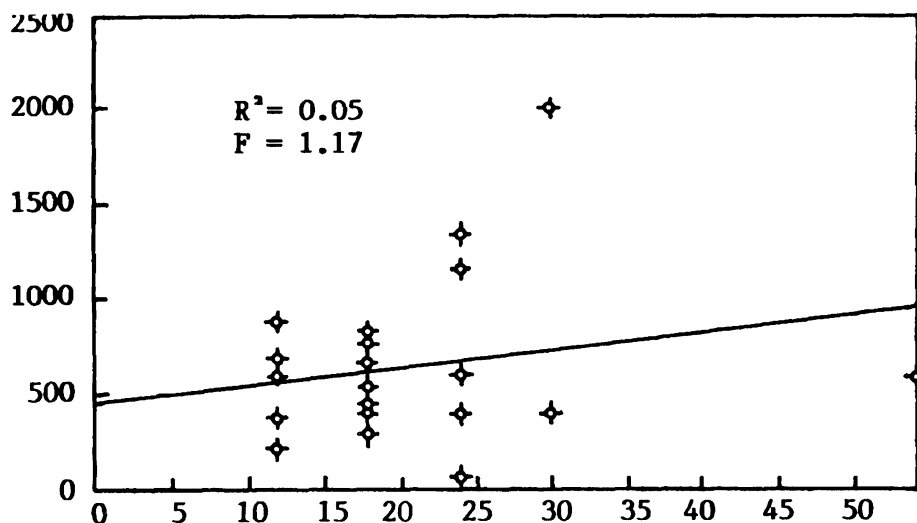


Figura 6. Correlación entre tiempo de despertar (eje X) y dosis total (eje Y) de propofol.

comprometer el gasto cardiaco, dado que se incrementa el volumen sistólico. En los niños esto se considera deletéreo dado que el gasto cardiaco depende de la frecuencia, ya que no les es posible incrementar importantemente su volumen sistólico y como la incidencia de enfermedad coronaria es prácticamente nula, carece de beneficio. Se han reportado muchos casos de bradicardia severa, con compromiso importante de la perfusión tisular, cuando se usa el fentanyl sin atropizar previamente al paciente. En nuestro estudio solo se presentaron tres casos de bradicardia que ameritaron tratamiento con atropina. La tendencia a disminuir progresivamente la frecuencia cardiaca en el intraoperatorio la atribuimos a que los niveles de atropina descendieron con el tiempo y permitieron que se hiciera manifiesta la acción del fentanyl, porque cuando se aplica sin atropinización previa, la disminución de la frecuencia cardiaca se presenta tempranamente. El retorno de la frecuencia cardiaca a niveles normales al finalizar, lo atribuimos al descenso de las concentraciones plasmáticas del opioide asociado al incremento de los estímulos (succión faríngea, extubación, despertar, dolor, etc).

Las dosis de carga y de infusión aplicadas, tanto de propofol como de fentanyl, son muy similares a las recomendadas por diferentes autores cuando realizan los cálculos sin considerar los parámetros farmacocinéticos, utilizando solo el peso corporal¹³. Sin embargo, las dosis fijas de carga e infusión pueden presentar efectos acumulativos finales o concentraciones subóptimas iniciales con respuesta del paciente a la intubación y a la incisión y tiempo de despertar prolongados.

La falta de correlación entre la edad y las dosis aplicadas y el hecho de que los valores farmacocinéticos descritos para los adultos funcionen bien en los niños estudiados,

a pesar de las diferencias ya señaladas en estos parámetros, pueden tener varias explicaciones. Una es que tales diferencias carecen de importancia clínica en los niños mayores y que se ha generalizado la importancia que ellos tienen en los neonatos y lactantes a todo el grupo pediátrico¹⁴. La mayoría de pacientes en nuestro estudio fueron mayores de 6 años en quienes existen muy pocas diferencias con respecto al adulto en la composición corporal. Otra es que los cambios se compensan entre sí, dando un resultado final similar, es decir, los mayores volúmenes de distribución se compensan con los tiempos de depuración más cortos y con los volúmenes menores en los compartimientos periféricos. La mejor explicación podría ser que el adecuar las tasas de infusión a los requerimientos clínicos del momento y el calcular las dosis finales administradas en términos de mg o $\mu\text{g/kg}$ anula cualquier diferencia que la edad del paciente pudiera implicar.

Pueden señalarse algunas diferencias en el diseño y la ejecución del estudio que pudiera restar credibilidad a los resultados. En primer lugar los pacientes no fueron seleccionados al azar, sino entre los programados para ser anestesiados al día siguiente, y aunque el número de la muestra es pequeño, consideramos que es suficiente para obtener resultados confiables ya que es similar o mayor al de la mayoría de los estudios de anestesia intravenosa publicados. En segundo lugar la persona encargada de evaluar los resultados estuvo implicada en el estudio, lo que puede introducir un sesgo importante.

Sin embargo en todos los casos hubo supervisión de algún anestesiólogo adscrito al servicio, con el que se compartió la evaluación de cada caso, sin que hubiera divergencias en la calificación propuesta, además el estado clínico era evidente.

Por otra parte la mayoría de los parámetros clínicos evaluados, fueron calificados de manera subjetiva y por lo tanto el criterio del observador influye importantemente en los resultados.

Los resultados del presente estudio avalan la

seguridad y eficiencia de la técnica propuesta por lo que recomendamos su aplicación clínica. Está justificado realizar nuevos estudios midiendo las concentraciones plasmáticas de Propofol y de Fentanyl con el fin de establecer si el modelo teórico propuesto corresponde a la realidad y poder definir precisamente las constantes farmacocinéticas.

REFERENCIAS

- 1.-Nighttingale JJ, Lewis IH. Recovery from Day-Case anaesthesia: Comparison of Total IV Anaesthesia Using Propofol with an Inhalation Technique. *Br J Anaest* 1992; 68: 356-359.
- 2.-Hull CJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Br J Anaesth* 1979;51:579
- 3.-White PF. Clinical Uses of Intravenous anesthetic and Analgesic Infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
- 4.-Jones RDM, Chan K, Andrew JL. Pharmacokinetics of Propofol in Children. *Br J Anaesth* 1990; 65: 661-667.
- 5.-Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of Fentanyl for Infants and Adults. *Anesthesiology* 1984; 61: A440.
- 6.-Marsch B, White M, Morton N., et al . Pharmacokinetic Model Driven Infusion of Propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48.
- 7.-Westnn P. The Induction Dose of Propofol in Infants 1-6 Months of Age and in Children 10-16 Years of Age. *Anesthesiology* 1991; 74: 455-458.
- 8.-Purcell Jones G, Yates A, Baker J. Comparison of the Induction. Characteristics of Thiopentone and Propofol in Children. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1431- 1436.
- 9.-Gill SS, Wright ME, Reilly SC. Pharmacokinetic Interaction of Propofol and Fentanyl. Single Bolus Injection Study. *Br J Anaesth* 1990; 65: 760-765.
- 10.-Larsson S, Asgeirsson B, Magnusson J. Propofol-Fentanyl Anesthesia Compared to Thiopental and Propofol in Children. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1431-1436.
- 11.-Saint-Maurice C, Cockshott DI, Douglas EJ, et al. Pharmacokinetics of Propofol in Young Children After A Single Dose. *Br J Anaesth* 1989; 63: 667-670.
- 12.-Brown BL, Wolf AR, Prys-Roberts C. Dose Requeriments for Propofol in Children during Total I.V. Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 396P.
- 13.-Johnson KL, Erickson JP. Fentanyl Pharmacokinetics in the pediatric population. *Anesthesiology* 1984; 61: 3A.
- 14.-Koehtop D, Rodman J, Brundage D., et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesthesiology* 1984; 61:A 439.