

Anestesia Total Endovenosa con Propofol vs Propofol/Midazolam para el Paciente Oncológico.

Ma. Leonor González Arrieta*, Jaime Juárez Melendez*, Jorge Silva Hernández[†], Antonio S. Galindo Fabian*, Sonia Labastida Almendaro[‡], Armando Campos[§], Margarita Jiménez Villarroel[†].

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue el de determinar los requerimientos de propofol versus propofol/midazolam en pacientes oncológicos, durante anestesia total intravenosa. 60 pacientes fueron estudiados en dos grupos; 31 pacientes (grupo control) recibieron propofol y fentanyl para la inducción y mantenimiento de la anestesia, 29 pacientes (grupo experimental), recibieron propofol y midazolam para la inducción anestésica y propofol más fentanyl para el mantenimiento. La combinación de propofol y midazolam redujo los requerimientos de propofol y fentanyl para anestesia total intravenosa en este grupo de pacientes.

Palabras Clave: Anestesia: total intravenosa; anestésicos: propofol; Benzodiazepinas: midazolam; cirugía: oncología

SUMMARY

TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA WITH PROPOFOL VS PROPOFOL/MIDAZOLAM FOR THE ONCOLOGICAL PATIENTS

The objective of present investigation was to determine dose requirements of Propofol versus Propofol/Midazolam in the oncological patients during total intravenous anesthesia. Study design: controlled clinical trial. Setting: The Hospital de Oncología, National Medical Center I.M.S.S. located in Mexico City. Sixty patients were randomly allocated in two groups. 31

Patients in control group received propofol and fentanyl to induce and to maintain the anesthesia. 29 patients in experimental group received propofol and midazolam to induce anesthesia and propofol and fentanyl to maintain anesthesia. Conclusions: the combination propofol and midazolam, reduced the requirements of propofol and fentanyl in total intravenous anesthesia in oncological patients.

Key Words: Anesthesia: total intravenous; anesthetics: intravenous: propofol; benzodiazepines: midazolam; surgery: oncology

En 1986 es introducido dentro de la práctica anestésica del Reino Unido un fármaco denominado Propofol¹. En Estados Unidos de Norteamérica es aceptado ampliamente a partir de 1989². Este anestésico endovenoso (2,6, diisopropil fenol) se refiere como un fármaco de corta duración con metabolitos inactivos y con potente actividad amnésica³. Originalmente formulado con Cremophor y actualmente se presenta en emulsión con aceite de soya y fosfato de huevo⁴.

La farmacocinética del propofol ha sido estudiada en pacientes pediátricos, jóvenes, adultos, ancianos, con daño hepático, cardiopatías, epilépticos, pacientes de alto riesgo^{5,6} concluyendo Beller y colaboradores dicen, que las concentraciones plasmáticas de propofol disminuyen en aproximadamente 90 minutos post infusión⁵. La dosis recomendada para inducción varían de 2 a 3.3 mg/kg^{7,8} y las tasas de infusión transanestésica presentan variaciones que van desde 2.58 a 16.020 mg/kg/hora^{5,8,9}.

Desde sus primeras publicaciones a este fármaco se le han atribuido características benéficas tanto para pacientes que permanecen hospitalizados como para pacientes de cirugía ambulatoria, ha sido comparado con diferen-

* Médicos anestesiólogos adscritos al Servicio de Anestesiología e Inhaloterapia, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional. [†]Jefe del Servicio de Anestesia e Inhaloterapia Hospital de Oncología Centro Médico Nacional. [‡]Médico bioestadista del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional. [§] Maestría en Ciencias Médicas Jefatura e Investigación Centro Médico Nacional. [†]Matemático de la Jefatura de investigación Centro Médico Nacional. Trabajo realizado en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Correspondencia: María Leonor González Arrieta. Petén Sur No. 24 Depto. 3 Col. Narvarte C.P. 03020 México, D. F.

tes fármacos tales como el tiopental, halotano, isoflurano teniendo sobre éstos la ventaja de su pronta recuperación postoperatoria y la ausencia de complicaciones importantes^{10,11,12}

Entre sus efectos adversos se ha publicado que produce hipotensión arterial siendo su mecanismo de producción no claramente bien definido pero argumentando que probablemente sean debidos a: efectos directos sobre las propiedades de la musculatura lisa de los vasos, b) efectos indirectos del propofol que disminuyen los neuro-receptores simpáticos aumentando por tanto de manera indirecta la capacitancia y por tanto recomendando el uso de líquidos supletorios¹³.

La disminución observada de la frecuencia cardiaca se ha atribuido entre otros factores a que disminuye la actividad del nodo seno auricular con una acción antagonista similar a la del fármaco alinidine, pero que el gasto cardiaco permanece constante¹⁴. Por otro lado se ha publicado que este fármaco puede ser una alternativa para el paciente con predisposición genética al desarrollo de hipertermia maligna, entidad rara pero que presenta un riesgo para los pacientes sometidos a cualquier procedimiento anestésico¹⁵.

En 1978 es introducida a la práctica clínica una benzodiazepina denominada midazolam, a la cual se le han atribuido efectos analgésicos mediante antinocicepción mediada por vías que interactúan con el ácido gamaaminobutírico (GABA)¹⁶. El midazolam es una benzodiazepina soluble en agua de rápido inicio y de un tiempo relativamente corto de acción rápidamente metabolizado y eliminado sin metabolitos activos. En términos generales la calidad de las benzodiazepinas para producir amnesia anterógrada es bien reconocida teniendo un poder sedativo y ansiolítico muy deseable en todo aquel paciente que se somete a cirugía^{17,18}. El maleato de midazolam 8cloro-6 (2' fluorofenil)1 metil-4H-imidazo {1,5} {1,4} benzodiazepina al igual que las otras benzodiazepinas de su grupo tienen efectos muy benignos en el sistema cardiorrespiratorio y son una buena alternativa como agentes inductores anestésicos¹⁹. La dosis recomendada para producir somnolencia y amnesia es de 0.15 a 2.0 mg/kg^{20,21}. Ha sido publicado que el midazolam suprime la respuesta adrenérgica al estrés quirúrgico cuando éste fue administrado previamente a la anestesia²². La interacción entre las benzodiazepinas y los opiáceos se ha encontrado con efectos sinérgicos o supraaditivos²³.

El objetivo del presente estudio fue el de valorar las dosis requeridas de propofol y de propofol/midazolam en

el paciente oncológico así como de validar su utilización en la anestesia oncológica, observando los cambios hemodinámicos que se presentan en este tipo de anestesia general endovenosa.

PACIENTES Y METODOS

Lugar de elaboración del estudio: Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México D.F. Tercer nivel de atención en la especialidad de Oncología.

Previo aprobación del comité, de investigación del hospital y del consentimiento otorgado por escrito de los pacientes que se incluyeron en el presente protocolo se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado y doble ciego.

Todos los pacientes incluidos en este estudio se medicaron la noche anterior a su cirugía con diazepam 10 mg. por vía oral.

A su ingreso a quirófano se monitorizaron mediante cardioscópico el cual se mantuvo continuamente en la derivación DII durante todo el procedimiento transanestésico además de la instalación de un oxímetro de pulso y baumanómetro continuo para monitorizar la tensión arterial de manera no invasiva.

60 pacientes se incluyeron en este estudio, distribuyéndose aleatoriamente en dos grupos: el grupo control se indujo con propofol 2 mg/kg, fentanyl 3 µg/kg, vecuronio 80 µg/kg. El grupo experimental se indujo con midazolam 50 µg/kg, propofol 2 mg/kg, fentanyl 3 µg/kg, vecuronio 80 µg/kg. Ambos grupos fueron ventilados con oxígeno al 100 % hasta que se obtuvo la relajación muscular necesaria para su intubación orotraqueal, posteriormente mediante bomba de infusión se mantuvo la anestesia endovenosa con infusión continua de propofol a razón de 3.5-7.0 µg/kg y fentanyl 3.-7.0 µg/kg con el objeto de mantener un plano anestésico adecuado hasta el final de la cirugía. Ningún paciente se revirtió del efecto narcótico o benzodiazepínico.

Los criterios de inclusión fueron el de ser pacientes portadores de una patología oncológica y que requirieron tratamiento quirúrgico. Que pertenecieran al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en donde se proporciona atención médica de tercer nivel para pacientes con

neoplasias los cuales son referidos por otros hospitales de la misma institución que valoran la necesidad de tratamiento especializado. Los criterios de exclusión fueron la hipersensibilidad a cualquiera de las drogas utilizadas, la administración concomitante de analgésicos benzodiazepinas o cualquier otro tipo de fármacos que por patología sistémica concomitante fueran ingeridos por los pacientes, así como la presencia de cardiopatía isquémica o que correspondieran a una clasificación de la ASA superior a IV.

RESULTADOS

El total incluido de pacientes en nuestra investigación fueron 60. En el grupo control 31, 15 femeninos y 16 masculinos.

El promedio de edad fue de 50.48 años. Según la clasificación de la ASA I 1, II 10, III 17, IV 3. El promedio en tiempo quirúrgico fue de 176 con una desviación standard 106 minutos, y un tiempo de emersión promedio de 19 minutos. El grupo experimental incluyó a 29 pacientes 14 femeninos y 15 masculinos. El promedio de edad fue de 53.39 años. Según la clasificación de la ASA I - 0, II - 12, III - 14, IV- 3. El promedio del tiempo quirúrgico fue de 198 minutos con una desviación standard de 93 minutos. El promedio en el tiempo de emersión fue de 22 minutos (cuadro 1). $P = N.S.$

Cuadro I

Población de Estudio		
Variables	Propofol (n = 31)	Propofol/Midazolam (n = 29)
Edad	58.48 ± 15.92	53.39 ± 15.31
Sexo (M/F)	15/16	14/15
ASA		
1	1	0
2	10	12
3	17	14
4	3	3
Tiempo Quirúrgico (min)	176 ± 106	198 ± 93
Tiempo Emersión (min)	18.84 ± 11.31	22.31 ± 9.81
p = NS		

Cuadro II

	Tasa de Infusión	
	Propofol	Propofol/Midazolam*
Propofol (mg/kg)	6.63 ± 2.12	5.37 ± 1.59
Fentanyl (µg/Kg/h)	5.71 ± 2.18	4.54 ± 1.63
* p < 0.05		

Durante el periodo de inducción en ambos grupos se observó una disminución de la presión sistólica del 27.14 % en la diastólica de 23 %, en la presión arterial media de 22.36 % y en la frecuencia cardiaca de 26 %.

Las tasas de infusión en el grupo control fueron para propofol de 6.63 mg/kg/h. y fentanyl 5.71 µg/kg/h. y para el grupo experimental propofol 5.37 mg/kg/h. y fentanyl 4.54 µg/kg/h. obteniendo una $p < 0.05$ (Cuadro).

DISCUSION

Se observó en la medición final a través de un análisis de varianza que las poblaciones estudiadas fueron similares en edad, sexo, riesgo anestésico, quirúrgico según la clasificación de la ASA, disminución de la frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, diastólica y presión arterial media. El promedio en la duración de la cirugía y el promedio en el tiempo de emersión también fueron similares.

Cabe señalar sin embargo, que existen ciertas peculiaridades que distinguen a un paciente oncológico del resto de la población, que incluyen entre otras el estado psicológico, aspectos de orden genético, nutricional, inmunológico y hormonal²⁴⁻²⁶.

Todo el equipo multidisciplinario que conforma el plan terapéutico del paciente oncológico, sin duda incluye al anestesiólogo, el cual debe comprender el impacto que causa saberse portador de una enfermedad neoplásica, que amenaza seriamente la vida. Existen reportes de la reactivación de algunas neoplasias después de que el paciente sufre alguna situación angustiante o traumática²⁷ y este pudiera ser el caso de saberse programado para cirugía bajo alguna modalidad anestésica, esto nos lleva a la sugerencia de que las benzodiazepinas son una adecuada elección como fármacos preanestésicos en los pacientes oncológicos.

En cuanto a la disminución en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial que se observó en ambos grupos, estos cambios presentan el mismo patrón de lo reportado en la literatura ante el uso del propofol^{13,14}, ya que se presentó también en el grupo control al cual no se le administró midazolam y aunque no observamos ninguna complicación, cabe mencionar que este efecto puede ser un gran inconveniente en aquellos pacientes que previamente han recibido quimioterapia ya que se reporta que los agentes quimioterápicos tienen un potencial cardiotoxicidad a largo plazo²⁸.

En cuanto a las drogas utilizadas encontramos que en el grupo experimental o con midazolam, el consumo de propofol y fentanyl fueron menores que en el grupo control o sin midazolam, teniendo esto una diferencia estadísticamente significativa. Llama la atención que las tasas de infusión tanto del propofol como las de fentanyl se encuentran dentro del rango inferior de las publicadas en la literatura como sugeridas (2.58- 16.02 mg/kg/h)^{5,8,9} y que para el tiempo de duración de la cirugía el promedio del tiempo de emersión es corto desde el punto de vista clínico.

El sinergismo medicamentoso encontrado con el uso de las benzodiazepinas es conocido, pero es necesario tomar en cuenta que la desnutrición es un fenómeno real y frecuente en los pacientes con cáncer. El tumor produce un catabolismo importante aunado a otros factores que pueden llevar al paciente oncológico a la desnutrición. La depresión protéica puede estar presente²⁹. Este factor nutricional puede ser un factor determinante en el consumo de drogas anestésicas del paciente con cáncer y en función a esto pueden estar los resultados de las tasas de infusión requeridas, pero se requiere de nuevos estudios para determinar el factor causal, lo cual no fue el objetivo del presente trabajo.

Los datos obtenidos en nuestro presente estudio nos sugieren que la anestesia endovenosa con propofol es una alternativa de manejo en el paciente oncológico. Que la asociación con una benzodiazepina de corta duración pudiera producir un sinergismo farmacológico en el propofol y en el fentanyl, reduciendo con esto el consumo de las drogas.

Nuevos estudios en el campo de la anestesia oncológica son necesarios para determinar si estos cambios hemodinámicos observados son importantes cuando el paciente presenta el antecedente de haber recibido quimioterápicos con su potencial cardiotoxicidad o bien radioterapia en tórax.

REFERENCIAS

- 1.- DeFriez CB, Wong HC. Seizures and Opisthotonos After Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 630-632.
- 2.- Freeman AB. A Technique for Reducing Pain Associated With Propofol Administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 315
- 3.- Patterson KW, Murray CJ, O'Boyle CA, Cunningham AJ. Propofol Sedation For Outpatient upper Gastrointestinal Endoscopy: Comparison With Midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 7:108-111.
- 4.- McCarthy GJ, Mirakhor RK, Pandit SK. Lack of Interaction Between Propofol and Vecuronium. *Anesth Analg* 1992; 75: 536-538.
- 5.- Baillie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of Propofol During and After Long Term Continuous Infusion For Maintenance of Sedation in ICU Patients. *Br. J. of Anaesthesia* 1992; 68: 486-491.
- 6.- Hermann R, Vettermann J. Change of Ectopic Supraventricular Tachycardia To Sinus Rhythm During Administration of Propofol. *Anesth Analg* 1992; 75: 1030-1032.
- 7.- Hynson JM, Sessler DI, Belani K, Washington D, McGuire J, Merrifield B and Col. Thermoregulatory Vasoconstriction During Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia in Humans: Threshold and Oxihemoglobin Saturation. *Anesth Analg* 1992; 75: 947-952
- 8.- Martin LD, Pasternak LR, Pudimat MA. Total Intravenous Anesthesia With Propofol in Pediatric Patients Outside the Operating Room. *Anesth Analg* 1992; 74: 609-612.
- 9.- Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Bouvy-Berends EC, Posthumus EF, Makkes PC, and Col. A Comparison of the effects of Propofol and Nitrous Oxide on the Electroencephalogram in Epileptic Patients During Conscious Sedation for Dental Procedures. *Anesth Analg* 1992; 75: 708-714.
- 10.- Setlock MA. Propofol for Radiation Therapy in Small Children. *Anesth Analg* 1992; 75: 860.
- 11.- Manschot HJ, Meursing AE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W. Propofol Requirements for Induction of Anesthesia in Children of Different Age Groups. *Anesth Analg* 1992; 75: 876-879.
- 12.- Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, Herington CA. Comparison of Propofol with Thiopental and Maintenance of General Anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 1989; 1: 272-276.
- 13.- Muzi M, Berens R, Kampine JP, Ebert TJ. Venodilation Contributes to Propofol-Mediated Hypotension in Humans. *Anesth Analg* 1992; 74:877-883
- 14.- Verborgh C, Verbessem D and Camu F. Haemodynamic Effects of Isoflurane During Propofol Anaesthesia. *Br. J. Anaesthesia* 1992; 69: 36-39
- 15.- Harrison GG. Propofol in Malignant Hyperthermia. *The Lancet* 1991; 337: 36-39
- 16.- Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of Nociceptive Sympathetic Reflexes by the Intrathecal Administration of Midazolam. *Br. J. Anaesth.* 1983; 55:541-547.
- 17.- Crawford ME, Carl P, Andersen RS, Mikkelsen BO. *Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 165-169.
- 18.- Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG,

- Sellers EM, Shader RI** . In Vitro Quantitation fo Benzodiazepine Lipophilicity: Pelation to in Vivo Distribution. *Br. J. Anaesth.* 1983; 55: 985- 989.
- 19.- **Brown CR, Sarnquist FH, Canup CA, Pedley TA** . Clinical, Electroencephalographic and Pharmacokinetic Studies of a Water-Soluble Benzodiazepine Midazolam Maleate. *Anesthesiology* 1979; 50: 467-470.
- 20.- **Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. LV.** Midazolam as an Induction Agent for Anaesthesia: A Study in Volunteers *Br. J. Anaesth.* 1980; 52: 907-911
- 21.- **Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J.** Haemodynamic Responses to Induction of Anaesthesia Using Midazolam in Cardiac Surgical Patients. *Br. J. Anaesth* 1982; 54:105-107.
- 22.- **Glisson SN, Belusko RJ, Kubak MA, Hieber MF** Midazolam on stimulatory Responses to Hypotension: preinduction vs. During Anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: A365.
- 23.- **Kissin I, Brown PT; Bradley EL** . Locomotor Activity After Recovery from Hypnosis: Midazolam-Morphine Versus Midazolam. *Anesth Analg* 1992; 75 : 929- 931.
- 24.-**Sutherland D, Mobbs B.** Hormones and cancer. The Basic Science of Oncology. 1992;13:207-231
- 25.-**Pender JW, Basso LV.** Enfermedades del Sistema Endócrino. En: Anestesia en Enfermedades poco Frecuentes. Salvat 1984;9:202-208
- 26.-**Miller R, Tannock F.** Immunology and Immunotherapy of cancer. The Basic Science of Oncology, 2nd Ed. McGraw-Hill 1992;232-235.
- 27.-**Garcia B, Lisker R.** Biología del Cáncer. *Gac Med Mex* 1978;15:114-129.
- 28.-**Hurtado R.** Complicaciones y toxicidad de la Quimioterapia. En: Manual de Quimioterapia. Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán, 1a Ed. 1993:15:191-194.
- 29.-**Scmoll E, Wilke H, Thole R. Preusser P.** Megestrol acetate in cancer cachexia. *Sem Oncol* 1992;18 (Suppl):32-34.