

# Anestesia Total Intravenosa en Neurocirugía: Tasas de Infusión e influencia de la edad

Mario Suárez Morales, Cecilia U. Mendoza Popoca

## RESUMEN

La anestesia total intravenosa (ATIV), es una técnica anestésica atractiva para el paciente neuroquirúrgico, debido sus ventajas demostradas en este tipo de intervenciones. El objetivo de nuestro estudio es determinar clínicamente la tasa de infusión promedio (TIP) tanto de propofol como de alfentanil adecuada para el paciente neuroquirúrgico comparándola con los reportes para otros tipos de cirugías y la influencia de la edad sobre la misma. Se estudiaron 150 pacientes programados para diferentes procedimientos neuroquirúrgicos bajo ATIV. Se dividieron en tres grupos de acuerdo a su edad: Grupo 1:  $\leq 40$  años, grupo 2: 41 a 64 años, grupo 3:  $> 64$  años. La inducción de la anestesia se llevó al cabo con alfentanil y propofol en bolo. Una vez perdido el reflejo palpebral, se inició la infusión de alfentanil y propofol. La tasa de infusión (TI) inicial para propofol fue de  $10 \text{ mg/kg/h}^{-1}$  y  $60 \mu\text{g/kg}^{-1}$  para el alfentanil, variando éstas de acuerdo a los requerimientos clínicos. Comparamos la TIP de ambos fármacos entre los tres grupos, encontrando para el alfentanil una TIP para el grupo 1 de  $41.84 \pm 14.28$ , para el grupo 2 de  $33.8 \pm 8.46$  y para pacientes ancianos de  $27.17 \pm 10.55 \mu\text{g/kg/h}^{-1}$  existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) entre los tres grupos además de diferir con otros tipos de cirugía; En el caso del propofol únicamente se encontró diferencia significativa entre el grupo 1 ( $8.78 \pm 4.52$ ) y el grupo 2 ( $7.34 \pm 1.48$ ), no encontrando diferencias con otros reportes (*Rev Mex Anest*, 1999;22:7-11).

**Palabras clave:** Anestesia: total intravenosa; Anestésicos: intravenosos, propofol; opioides: alfentanil, infusión; neuroanestesia, edad.

## ABSTRACT

**Total intravenous anesthesia (TIVA) in neurosurgery. Age Influence on Infusion Rate.** Total intravenous anesthesia (TIVA) is an attractive choice for the neurosurgical patient, due to its proven advantages in this kind of surgery. Our objective is to investigate clinically the propofol and alfentanil mean infusion rate (MIR) suitable for the neurosurgical patient, comparing it to reports on other kinds of surgery's MIR, and the influence that age has over them. 150 neurosurgical patients who underwent different neurosurgical procedures under TIVA were studied. They were divided in three groups according to age: group 1:  $\leq 40$  years, group 2: 41 to 64 years and group 3:  $> 64$  years. The induction of anesthesia was done with propofol and alfentanil. Once the palpebral reflex was lost the propofol and alfentanil infusion was started. The initial infusion rate was  $10 \text{ mg/kg/h}^{-1}$  for propofol and  $60 \mu\text{g/kg/h}^{-1}$  for alfentanil. This rate was changed during anesthesia according to clinical needs. We compared the MIR of both drugs among the three groups, finding for alfentanil in group 1 a MIR of  $41.84 \pm 14.28$ , for group 2 of  $33.8 \pm 8.46$  and for the elderly  $27.17 \pm 10.55 \mu\text{g/kg/h}^{-1}$ , showing a statistically significant difference between the three of them, and a difference with other MIR reported in other kind of surgery. In propofol's case we only found difference between group 1 and 2 and none with other kind of surgery. We conclude that MIR of alfentanil for neurosurgery is different from other types of surgeries and that it is age dependent. For propofol we found MIR age dependent too, but no different from other types of surgery reports (*Rev Mex Anest*, 1999;22:7-11).

**Key words:** Anesthesia: total intravenous; Anesthetics: intravenous, propofol; opioids: alfentanil; infusion; neuroanesthesia; age; TIVA.

adecuada, la disminución del volumen cerebral y la preservación de los mecanismos de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC)<sup>1</sup>. En el caso de la anestesia total intravenosa (ATIV), el propofol, uno de sus componentes primarios, produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral acoplado con el metabolismo cerebral, preservando el mecanismo de autorregulación del mismo por lo que disminuye consecuentemente el volumen intracraneano<sup>2</sup>. Además del propofol, el otro componente de la ATIV es un analgésico potente, de entre los cuales destaca el alfentanil, el cual cuenta entre sus características, la de tener una vida media corta (80 a 120 minutos) y un tiempo de equilibrio sangre:cerebro rápido (1 a 2 minutos), además de tener pocos efectos sobre la presión intracraneana, haciéndolo un fármaco adecuado para el paciente neuroquirúrgico<sup>3</sup>. Aprovechando las cualidades de estos fármacos constituyentes de la ATIV, su combinación administrada mediante infusión continua coloca a ésta técnica anestésica como una buena alternativa en neuroanestesia<sup>4</sup>.

De acuerdo con diferentes reportes, la tasa de infusión promedio (TIP), de estos dos fármacos tiene un rango amplio, según el tipo de cirugía considerado, siendo esto más notable en el caso del alfentanil: Jenstrup y col encuentran requerimientos analgésicos por medio de infusión continua de alfentanil de 153.6 (142.8 - 167.4)  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  en el caso de pacientes sometidas a cirugía ginecológica<sup>5</sup>. Para cirugía de Bypass coronario se reporta una TIP de 60  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ , alcanzando una concentración plasmática de 200  $\text{ng}/\text{ml}^{-1}$  con lo que se obtiene un régimen óptimo de infusión para ese tipo de cirugía<sup>6</sup>. En el caso de cirugía abdominal se reporta un rango de entre 25 y 150  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ .<sup>7</sup>

En el caso del propofol va de 4.4<sup>8</sup> a 11.25  $\text{mg}/\text{h}^{-1}$  en diferentes tipos de cirugía<sup>9</sup>, sin embargo, varios investigadores coinciden en que es adecuada una infusión inicial de 10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}^{-1}$  por 10 minutos, para posteriormente reducirla a dosis de alrededor de 6  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}^{-1}$  para el resto de la cirugía<sup>2,10</sup>. Estas tasas de infusión al igual que todo fármaco administrado puede variar de acuerdo a la edad del paciente. La mayoría de los anestésicos están sujetos a una biotransformación para poder ser eliminados por el cuerpo y solo una pequeña parte de estos medicamentos son eliminados en su forma intacta. Los sistemas enzimáticos responsables de esta transformación se encuentran principalmente en el hígado, siendo de particular importancia el concurso del sistema enzimático oxidativo que cataliza las reacciones de

la fase I (dealkilación e hidroxilación) así como las de la fase II (conjugación). Las reducciones del flujo sanguíneo hepático, disminuye las tasas de aclaramiento de diferentes fármacos entre los que destacan los opioides<sup>11</sup>. En el caso del propofol, su metabolismo depende parcialmente de la integridad hepática ya que tiene también una fase metabólica plasmática<sup>12</sup>. Estos factores junto con otros como son los cambios en el Sistema Nervioso Central, en la función cardiovascular y respiratoria traen como consecuencia una disminución de los requerimientos de anestésicos conforme aumenta la edad<sup>13</sup>.

En neuroanestesia las TIP de los fármacos en ATIV no está extensamente estudiada. Hemelrijk y col, utilizaron para craneotomías una TI de propofol inicial de 12  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}/\text{hr}^{-1}$  para después de 10 minutos reducirla a 6  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ . En cuanto al alfentanil, se infundió con a una tasa variable entre 25 y 100  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  ajustándose a la estabilidad hemodinámica, aumentando si aparecían signos de analgesia inadecuada (frecuencia cardiaca o presión arterial media > 20% de los valores basales) o disminuyéndola en caso contrario<sup>14</sup>.

Con los antecedentes anteriormente mencionados, nos propusimos encontrar en nuestro medio las TIP adecuadas, tanto de alfentanil como de propofol, para el paciente neuroquirúrgico y la manera en que la edad incide sobre las mismas. Utilizamos los signos clínicos de profundidad anestésica como base para la variación de las TI de ambos medicamentos en estudio, método utilizado en varias investigaciones<sup>5,7,14,15</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 150 pacientes programados para algún procedimiento neuroquirúrgico, con clasificación de la ASA I y II, sin evidencia clínica, de laboratorio o de gabinete de patología hepática, renal, cardiaca o pulmonar y con rango de edad entre 17 y 85 años de edad. Ningún paciente recibió medicación preanestésica. Los pacientes fueron asignados a uno de tres grupos de acuerdo a su edad: Grupo 1: pacientes de 40 años o menos, Grupo 2 pacientes entre 41 y 64 años de edad y Grupo 3: pacientes mayores de 64 años de edad. A la llegada de los pacientes a la sala de operaciones se monitorizan de la siguiente manera: electrocardiografía continua (derivación II), oximetría de pulso y presión arterial no invasiva automática. La anestesia se indujo con un bolo de 4  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  de alfentanil, lidocaína al 2% a razón de 1  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$ , propofol de 1.2 a 2.7  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  de

acuerdo a la dosis necesaria para la pérdida de la conciencia del paciente. Una vez completa la inducción, se inició la infusión continua tanto de propofol ( $10 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ) como de alfentanil ( $60 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ). La relajación muscular se obtuvo por medio de una dosis en bolo de  $100 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}$  de vecuronio. Después de intubar la tráquea con una sonda orotraqueal de calibre adecuado, cuya posición se comprobó mediante capnografía y auscultación de ambos hemitórax, se procedió a iniciar ventilación mecánica con oxígeno al 100%, frecuencia respiratoria de 10 ventilaciones por minuto y volumen corriente ajustado para obtener una presión al final de la espiración de  $\text{CO}_2$  entre 28 y 32 mmHg en el capnógrafo.

La infusión inicial tanto de alfentanil como de propofol se mantuvo constante hasta la incisión de piel aplicando previa a ésta otro bolo de alfentanil de 4 a  $8 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}$  de acuerdo a la respuesta de cada paciente. Una vez iniciada la cirugía la TI de ambos medicamentos fue adaptada a las necesidades de profundidad anestésica y al grado de intensidad del estímulo quirúrgico, tomando como dato fundamental el aumento o disminución de los valores de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca de más del 15% comparada con los valores basales, los cuales fueron obtenidos en la visita preanestésica. La TI fue modificada para el propofol en incrementos o decrementos de  $0.5 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ , mientras que el alfentanil se modificó a razón de  $5 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  por evento, hasta encontrar un nivel adecuado de anestesia. De acuerdo con la situación de cada paciente, la infusión de los medicamentos fue detenida previa

a la terminación de la cirugía para aquellos pacientes que se planeaba extubarlos, mientras que para aquellos pacientes que pasarían intubados a la Unidad de Terapia Intensiva se continuó su administración. Al final de la cirugía se calculó la TIP de cada medicamento, dividiendo la cantidad total de medicamento entre las horas y fracción, dividido entre el peso del paciente y adecuando esta cifra a horas ( $\text{mg}$  o  $\text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ).

Las prueba estadística empleada para comparar los valores de edad, peso, tiempo de anestesia y TIP entre los grupos fue la *t* de Student, mientras que se aplicó  $\chi^2$  en el caso de sexo, tipo de cirugía y estado físico.

## RESULTADOS

Los tres grupos fueron similares con respecto al número, peso, tiempo de anestesia y tipos de procedimientos quirúrgicos. Los grupos 2 y 3 tuvieron estadísticamente menos pacientes del sexo femenino que el grupo 1. Hubo una diferencia significativa en cuanto a la clasificación del estado físico entre los tres grupos (Cuadro I).

La TIP de propofol no tuvo una diferencia significativa entre los grupos 2 y 3 aunque si la tuvieron estos grupos con los pacientes más jóvenes (grupo 1). En el caso del alfentanil se encontró que la TIP disminuyó en forma constante conforme aumentaba la edad de los pacientes encontrando una diferencia significativa entre los tres grupos, desde  $41.84 \pm 14.28 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  en el grupo 1, hasta  $27.17 \pm 10.55$

**Cuadro I.** Características demográficas y procedimientos quirúrgicos de los tres grupos estudiados.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Numero (N)	55	49	46
Edad (años)	$30 \pm 7.2$	$51 \pm 6.4$	$71 \pm 8.3$
Sexo(M/F)	27/28	29/20*	26/20*
Peso (kg)	$67 \pm 10$	$70 \pm 12$	$68 \pm 9$
ASA Estado físico I/II	35/20	25/24	13/33*
Procedimientos quirúrgicos			
Craneotomía	20	15	11
Cirugía de Columna	20	24	24
Hipofisectomía transesfenoidal	6	5	2
Otros procedimientos	9	5	9
Duración de anestesia (min)	$280 \pm 205$	$270 \pm 196$	$226 \pm 126$

\*  $p < 0.05$  con respecto al grupo 1

**Cuadro II.** Tasa de infusión promedio (TIP) de los tres grupos.

	Propofol (mg/kg-1/ h-1)	Alfentanil (mg/kg-1/ h-1)
Grupo 1	8.78 ± 4.52*	41.84 ± 14.28 **
Grupo 2	7.34 ± 1.48	33.80 ± 8.46 **
Grupo 3	6.97 ± 1.57	27.17 ± 10.55

\* p < 0.05 con respecto al siguiente grupo; \*\* p < 0.01 con respecto al siguiente grupo

$\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$  en el grupo de pacientes de más edad (Cuadro II).

## DISCUSION

La concentración plasmática requerida de propofol para alcanzar un nivel adecuado de hipnosis en cirugía mayor es de 2.5 a 6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ocurriendo el despertar con una concentración de 1.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y orientación con menos de 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>16</sup>. Para alcanzar la concentración adecuada de propofol a través de infusión continua, es necesario tomar en cuenta varios factores que alteran la farmacocinética del hipnótico entre los que se encuentran la edad, el peso, la existencia de patología previa, sexo y medicación concomitante<sup>17</sup>. Dentro de estos factores los que sobresalen son la edad y el sexo. En este último caso, se ha demostrado que las pacientes del sexo femenino tienen un mayor volumen de distribución y una tasa de aclaramiento más rápida, sin embargo, en el caso del propofol, su vida media de eliminación es comparable a la de los pacientes del sexo masculino<sup>18</sup>. La edad es un factor de la mayor importancia ya que, en el caso del propofol, tanto la tasa de aclaramiento como el volumen del compartimiento central son marcadamente menores en el paciente de más de 65 años en comparación con pacientes jóvenes<sup>12</sup>. En nuestros resultados encontramos sólo una diferencia significativa entre la TIP de los pacientes más jóvenes en comparación con los mayores de 40 años, siendo las tasas de infusión obtenidas para las diferentes edades similares a las reportadas para otros tipos de cirugía<sup>5,12,14,16,17</sup>.

En el caso del alfentanil su concentración plasmática terapéutica se sitúa entre 200 y 600 ng/ml y existen marcadas diferencias en las concentraciones requeridas para proporcionar analgesia y para suprimir los reflejos como respuesta a diferentes estímulos perioperatorios<sup>20</sup>. Por ejemplo para la

intubación endotraqueal se requiere de 419 a 531 ng/ml, en el caso de incisión de la piel entre 238 y 320 ng/ml, mientras que para la recuperación de la ventilación espontánea se encuentran concentraciones entre 197 y 249 ng/ml<sup>7</sup>. De la misma manera los diferentes tipos de cirugía exhiben diferentes necesidades de concentraciones plasmáticas de alfentanil, siendo más alta en el caso de cirugía abdominal alta que en cirugía abdominal baja o cardíaca<sup>20</sup>. En el caso de los pacientes neuroquirúrgicos es conveniente tomar en cuenta que tratándose de cirugía cerebral o de médula espinal de acuerdo al abordaje quirúrgico, el último lugar donde se encuentran las terminaciones nerviosas libres o nociceptores, que son las encargadas de transmitir estímulos dolorosos y cuyo cuerpo celular se encuentra en las raíces dorsales medulares y en el trigémino, son las meninges, por lo que el nivel doloroso intracerebral o medular es muy bajo, dado casi exclusivamente por tracción a nivel de vasos sanguíneos que irrigan estos órganos<sup>21</sup>. En nuestra muestra encontramos que la TIP más elevada, correspondiente a los pacientes más jóvenes ( $41.84 \pm 14.28 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ ) es inferior a la reportada para el paciente de cirugía ortopédica ( $60 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ )<sup>19</sup>, de Bypass coronario ( $60 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ )<sup>6</sup>, ginecológica ( $153 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ )<sup>5</sup> y abdominal ( $150 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ )<sup>7</sup>. A su vez estas TIP se ven claramente influidas por la edad. El requerimiento de alfentanil disminuyó significativamente conforme aumentaba la edad, ya que hubo un descenso del 45% de la TIP entre grupo 1 y el grupo 3. Esta diferencia encontrada en la infusión de alfentanil debida a la edad, es similar a la reportada por Scott y Stanski, quienes reportan una disminución de requerimientos del 50% entre los 20 y los 89 años, demostrando mediante la toma de muestras arteriales y análisis electroencefalo-gráfico simultáneos que los pacientes ancianos no tuvieron cambios farmacocinéticos importantes y que la disminución de los requerimientos es debida al aumento de la sensibilidad cerebral al alfentanil demostrado mediante los cambios (enlentecimiento) del EEG, por lo que se infiere que las variaciones de requerimientos son secundarios más a cambios farmacodinámicos que farmacocinéticos<sup>11</sup>.

De acuerdo con lo anterior podemos concluir que las TIP de propofol no son diferentes en el paciente neuroquirúrgico, mientras que para el alfentanil son menores en los pacientes neuroquirúrgicos en comparación con pacientes sometidos a otros tipos de cirugía y que estas TIP disminuyen sensiblemente con la edad.

## REFERENCIAS

1. Weglinski MR, Perkins WJ. Inhalation versus total intravenous anesthesia for neurosurgery: Theory guides, outcomes decide. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:290.
2. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260.
3. Marx R. Alfentanil in neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:3.
4. Ravussin P, de Tribolet N, Wilder-Smith HG. Total intravenous anesthesia is best for neurological surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;4:285.
5. Jenstrup M, Nielsen J, Fruegård K, Møller M, Wiberg-Jørgensen F. Total I.V. anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl. *Br J Anaesth* 1990;64:717.
6. Crankshaw DP, Morgan DJ, Beemer GH, Karasawa F. Preprogrammed infusion of alfentanil to constant arterial plasma concentration. *Anesth Analg* 1993;76:556.
7. Maitre PO, Ausems ME, Vozeh S, Stanski DR. Evaluating the accuracy of using population pharmacokinetic data to predict plasma concentrations of alfentanil. *Anesthesiology* 1988;68:59.
8. Uppington F, Kay NH, Sear JW. Propofol ('Diprivan') as a supplement to nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl):80.
9. Dundee JW. Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgrad Med J* 1985;(Suppl):3.
10. Major E, Verniquet AJW, yate PM, Wadell TK. Disopropofol and fentanyl for total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1982;37:541.
11. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159.
12. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146.
13. Muravchick S. Anesthesia for the elderly. En Miller RD, Editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 4th Edition, 1994; 2143-2156.
14. Hemelrijck JV, Van Aken H, Merckx L, Mulier J. Anesthesia for craniotomy: Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl and nitrous oxide. *J Clin Anesth* 1991;3:12.
15. Van Beem H, Van Peer A, Gasparini R, Woestenborghs R, Heykants J, Noorduyn H, Van Egmond J, Crul J. Pharmacokinetics of alfentanil during and after a fixed rate infusion. *Br J Anaesth* 1989;62:610.
16. Sanderson JH, Blades JF. Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia* 1988;43:70.
17. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348.
18. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986;58:1075.
19. Zuurmond WW, van Leeuwen L. Fixed-rate alfentanil infusions for surgery of variable duration. *Eur J Anaesthesiol* 1987; 1 (Suppl):35.
20. Wood M. Opioids agonists and antagonists. Alfentanil. En Wood M, Wood AJ. *Drugs and anesthesia: Pharmacology for anesthesiologists*. Williams & Wilkins, 1982:156-160.
21. Jessell T M, Kelly DD. Pain and analgesia. En Kandell ER. *Principles of neural science*. Third Edition. Appleton & Lange, 1991:385-399.