

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen
Volume **28**

Suplemento
Supplement **1**

2005

Artículo:

Propofol ¿uso racional?

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Propofol ¿uso racional?

Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas*

* Jefe del Servicio de Anestesiología,
Hospital General de México.

La definición de agente anestésico ha evolucionado tal y como lo han hecho los fármacos empleados para ofrecer un efecto clínico adecuado en la práctica de la anestesiología, es por esto que hasta el inicio del siglo XXI no existe aún el agente anestésico ideal que ofrezca todos los componentes de la anestesia y a la vez disminuya los riesgos en la administración de los mismos, ya que es responsabilidad del médico anestesiólogo llevar a cabo la interacción farmacológica suficiente entre varias drogas para obtener una anestesia adecuada entre hipnosis, relajación neuromuscular y analgesia, con el objeto de ofrecer un procedimiento de calidad para el paciente que se somete a un acto anestésico.

Los tiempos han cambiado y el concepto de plano anestésico ha sido modificado debido a la mejor comprensión de la farmacología de los agentes anestésicos inhalatorios e intravenosos ya que algunos cuentan con perfiles farmacocinéticos más predecibles debido a sus características físicas y químicas, incluso el metabolismo extrahepático y las altas tasas de aclaramiento plasmático les confieren características muy especiales para su manejo en la práctica de la anestesiología⁽¹⁾.

A la vez la aplicación de la farmacogénetica en la práctica clínica ha permitido el uso más racional de los medicamentos basado en las características individuales y poblacionales acorde con el polimorfismo genético que a la vez puede modificar la respuesta farmacodinámica de todos y cada uno de los pacientes⁽²⁾.

La administración manual basada en bolo inicial y subsecuentes se ha modificado con la administración automatizada de agentes anestésicos intravenosos basados en la precisión farmacocinética de la droga, por esta razón los dispositivos electrónicos de infusión son también factores que han permitido el cambio en el modo de aplicación de fármacos ya que han permitido una mejor comprensión en el empleo de éstos en una manera más racional⁽³⁾.

Teniendo como base la aplicación de los modelos hidráulicos básicos hasta los modelos tricompartamentales que en la actualidad están permitiendo incluso la determinación de la concentración en la biofase (Keo) con el objeto de tener mayor especificidad en función del efecto clínico de acuerdo a las características de la población sea por género, raza, peso, grupos de edad, etc. Habiéndose demostrado que el valor Keo varía con dosis similares y depende del tiempo de administración del fármaco⁽⁴⁾.

La tecnología moderna que permite de alguna manera monitorizar la acción de la actividad electroencefalográfica ya sea por cambios en su morfología al modificar su trazo como es el caso de sombras espectrales, índice bispectral, índice del estado del paciente, narcotrend, y en un futuro cercano la entropía, así como la respuesta a estímulos auditivos como los son los potenciales de latencia media (PEA)⁽⁵⁾.

En la práctica moderna de la anestesiología se ha preguntado por una mejor comprensión de las bases moleculares de los receptores específicos en el sitio de la biofase y de las posibles interacciones entre éstos y sus ligandos que pueden ser endógenos y exógenos como sería el caso de los fármacos anestésicos.

Dentro de los agentes anestésicos intravenosos que se han estudiado en todas estas áreas se encuentran los agentes hipnóticos siendo el *propofol*, quizás el más revisado desde su introducción en la práctica clínica desde finales de los años 80⁽⁶⁾.

Ha sido empleado como agente inductor y de mantenimiento en función de la hipnosis y su uso se ha extendido a todas las áreas médicas, quirúrgicas, así como sedación consciente, cuidados monitorizados anestésicos (MAC) en las unidades de terapia intensiva. También es el fármaco de elección en anestesia para cirugía ambulatoria donde se incluyen sus propiedades antieméticas y baja incidencia de náusea posterior a su empleo.

Su mecanismo de acción es en membranas lipídicas y en sistema transmisor inhibitorio GABAa al aumentar la conductancia del ion cloro y a dosis altas puede desensibilizar el receptor GABAa con supresión del sistema inhibitorio en la membrana postsináptica en sistema límbico⁽⁷⁾.

Se han estudiado sus efectos con técnica de tomografía por emisión de positrones para determinar los posibles sitios de acción a nivel cerebral de acuerdo a las dosis administradas y su asociación a otros agentes anestésicos, habiendo demostrado que propofol reduce el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico de oxígeno cerebral, al ser comparado con sevofluorano que lo hace de manera similar pero menor intensidad es por esto que la reducción en el flujo y metabolismo cerebral reducen la fracción de extracción de oxígeno que se atenúa al asociar N₂O sugiriendo que al disminuir el flujo se considere como profundidad anestésica adecuada⁽⁸⁾.

Se ha utilizado como parte de las técnicas anestésicas balanceadas o técnicas anestésicas intravenosas totales habiéndose administrado en bolos y con rangos de infusión continua que pueden variar entre 75 a 300 µg/kg/minuto.

Todo basado en el modelo tricompartimental basado en la fijación en proteínas de más de 95% contando con una primera fase de distribución (2-4 minutos), fase de eliminación metabólica (30-60 minutos) y una fase de redistribución lenta (6 a 10 horas).

El objetivo es alcanzar una rápida concentración plasmática "diana" para hipnosis entre 2 a 6 µg/ml y sedación entre 0.5 a 1.5 µg/ml.

En relación a su alta tasa de aclaramiento plasmática 30 ml/kg/minuto ha permitido el desarrollo de sistemas de infusión para la modificación rápida de la concentración en el sitio efector con la ventaja de una rápida inducción, mantenimiento del efecto deseado y una emersión suave y predecible, siendo un hecho la calidad superior de recuperación.

En relación al contexto sensitivo de vida media (el tiempo requerido para la concentración del fármaco en el compartimiento central disminuya al 50% al discontinuar la infusión del mismo) es de 25 minutos promedio para el propofol. Y si se titula de acuerdo a su efecto (hipnosis) la concentración plasmática al declinar 20% permitió despertar al paciente de manera rápida.

Pero su volumen de estado estable es largo indicando una redistribución extensa en músculo, grasa y tejidos pobremente vascularizados permitiendo un equilibrio lento, sin embargo la eliminación de éste puede ser desde horas o días pero sin efecto clínico en la recuperación⁽⁹⁾.

Además ha sido el fármaco más estudiado para demostrar la sinergia entre opioides e hipnóticos con la finalidad de adecuar la pérdida de la conciencia, evitar el recuerdo, la memoria y el despertar transoperatorio así como la respuesta hemodinámica y autonómica al estímulo nocivo ajustando las dosis de ambos medicamentos para abolir estos efectos clínicos. La si-

nergía entre remifentanilo y propofol al medirse con índice biespectral y potenciales evocados auditivos disminuye en 95% la respuesta y se modifica por las combinaciones en las concentraciones variables entre ambos y con valores mayores de propofol se modifican los valores de Bis y PEA⁽¹⁰⁾.

El estímulo doloroso se atenúa primero con la acción del opioide y la potencia de éste para disminuir la respuesta al dolor al incrementar el estímulo nocivo, entonces esta señal atenuada se proyecta a la corteza cerebral donde el hipnótico actúa modulando la probabilidad de respuesta que al igual que el opioide la respuesta puede modificarse con el aumento del estímulo⁽¹¹⁾.

La respuesta clínica puede variar de manera importante de acuerdo a la dosis y la manera de administración ya que deben ser titulados basado en las características individuales de cada paciente y los requerimientos de cada tipo de cirugía y/o procedimiento terapéutico de que se trate.

Su empleo se ha asociado a diversos agentes anestésicos empleando óxido nitroso, opioides, anestésicos locales, benzodiazepinas, agentes inhalatorios, relajantes neuromusculares y agonistas alfa 2. Asociando propofol e infusión de fentanyl se presenta un efecto techo que permite reducir los valores intraoperatorios de propofol de acuerdo a la concentración plasmática de fentanyl, en base a la recuperación de la conciencia pero no en los requerimientos para la analgesia postoperatoria⁽¹²⁾.

Se ha sugerido la coadministración de propofol y midazolam para disminuir la incidencia de memoria y aprendizaje durante su administración intravenosa, siendo una de las ventajas su perfil farmacológico su rango de infusión en sedación puede modificarse de manera rápida y predecible, por esta razón se emplea como técnica coadyuvante en procedimientos de anestesia loco regional⁽¹³⁾.

En el manejo de anestesia intravenosa total empleando hipnótico, relajante neuromuscular y opioide ha permitido extender su uso en todo tipo de procedimientos siendo a la vez una buena alternativa para las técnicas balanceadas. También se emplea para el manejo anestésico en circuitos de asa de cerrada, en sistemas de infusión automatizada y con monitoreo cerebral demostrando menor dosis y mejor recuperación comparado con la práctica estándar manual⁽¹⁴⁾.

Su empleo en México ha variado de acuerdo a la práctica diaria de acuerdo a cada paciente, médico, cirugía y/o procedimiento, hospital público y/o privado es por esto que su empleo puede ser o no racional.

En una encuesta relacionada a la administración y dosificación de propofol en el Hospital General de México entre 50 anestesiólogos; se encontró que la calidad en la hipnosis de propofol comparado con otros agentes hipnóticos se considera superior en más del 80%; así como su empleo como sedante, inductor y mantenimiento en un 67.39% de los casos; diluyéndolo en soluciones en el 44.44% para su administra-

ción y con dosis de 2.5 mg/kg en 19.57%, 2 mg/kg en 69.57% y entre 1-2 mg/kg 2.17%; sin embargo su uso varía en relación a la experiencia por parte del médico en relación al tiempo de empleo de éste: Más de 10 años (32.61%), entre 5 y 9 años (19.57%) y entre 1 y 4 años (21.74%).

En el mantenimiento anestésico del efecto hipnótico en anestesia general *no* se emplea en el 69.87% sólo el 21.13% lo utiliza.

En el caso de mantenimiento anestésico 32.61% lo hace con bolos en jeringa, 19.57% diluido en soluciones cristaloides, 6.52% con buretas graduadas, 39.96% con bombas de infusión continua y 4.35% con sistemas de administración automatizada (TCI).

El empleo de infusores a diario es de 13.04%, una vez por semana 14.28%, una vez al mes 50.45%, una vez por año 6.52% y no lo usan 15.22%.

El uso como anestésico único es 4.32%, asociando bolos de opioides en casi 50%, infusiones de opioides 30.43% y no lo usan 15.68%.

Concluyendo que es un fármaco que se emplea mucho tanto por personal que ha tenido experiencia en su uso, sin embargo la dosis es relativamente alta para el estándar de paciente del Hospital General de México, casi no se utiliza en infusión continua sino en bolos subsecuentes, y al emplearse en sistema de infusión tiene aceptación desde las buretas graduadas hasta los dispositivos eléctricos de infusión continua y siendo muy baja la utilización de sistemas computarizados con concentración "diana" Sistemas TCI en menos del 5% de los casos.

Además la práctica *no* aséptica en su administración, la probabilidad de contaminación al emplear otras formulaciones que no tienen integrado edetado disódico o metabisulfito, asociado al almacenamiento inadecuado del propofol son factores determinantes en un mal uso en la práctica diaria. Por lo que es mandatario el empleo adecuado del fármaco en función de cada caso en particular.

También el dolor que se presenta durante su administración intravenosa ha motivado que existan asociaciones con anestésicos locales del tipo de la lidocaína 2% previo a su aplicación en dosis de 40 ó 60 mgs, sin embargo hay estudios que previenen en el empleo de estas dosis como factores predisponentes de embolismo graso asegurando que las dosis seguras son entre 5 y 10 mgs intravenosos para no modificar la estructura de las moléculas de propofol⁽¹⁵⁾.

El propofol a pesar de sus 25 años de uso en la anestesiología aún continúa buscando el sitio que debe tener en la práctica clínica para mejorar su formulación de lipídica a hidrofílica habiendo encontrado que las nuevas presentaciones acuosas (aquavan, ampofol) pueden ser útiles en el manejo de sedación, inducción y mantenimiento anestésico, sin embargo el principal problema es el dolor a la administración de la nueva formulación, sin embargo existen reportes de incompatibilidad físico-química con algunos equipos para su administración intravenosa⁽¹⁶⁾. Pero estas presentaciones no están disponibles aún en nuestro país.

El papel que el anestesiólogo le brinde en nuestro país al propofol dependerá de la práctica clínica continua y de la experiencia que pueda tener en los diversos tipos de hospitales y necesidades de cada paciente. Pero existen consideraciones importantes para que el empleo sea racional y adecuado según sea el caso.

1. Seleccionar el caso del paciente en cuestión acorde con el tipo de hospital, tipo y tiempo aproximado de cirugía y/o procedimiento solicitado, insumos disponibles, dispositivos de administración, asociación con otros agentes anestésicos, estado físico del paciente, plan anestésico perioperatorio y capacitación y actitud del anestesiólogo tratante.
2. Se sugiere administrar hidratación previa a la administración de propofol.
3. Administrarlo en venas de calibre regular adicionando lidocaína 5-10 mgs o tiopental 0.5 mgs previos al bolo inicial.
4. Ajustar la dosis de acuerdo al perfil farmacocinético del paciente (pediátrico, senil, obeso, obstétrico, crítico, etc.) ya que requiere asociarse con otros medicamentos coadyuvantes, sin olvidar la interacción sinérgica con opioides y benzodiazepinas.
5. Calcular en base a peso ideal considerando la variabilidad farmacocinética interindividual del paciente.
6. Asociar analgesia preventiva para ofrecer una recuperación suave y adecuada para el paciente.
7. Empleo de técnicas *estrictas* de asepsia para el manejo de ampolletas y jeringas que contengan propofol.
8. Verificar que la tubería intravenosa se encuentre identificada y sea la vía correcta para su administración por esa vía.
9. Tratar de obtener el cálculo de una aproximada concentración plasmática para evaluar la dosis total administrada, basada en los parámetros farmacocinéticos del propofol en función del tiempo y modo de administración⁽¹⁷⁾.

REFERENCIAS

1. Egan T. Target-Controlled Drug Delivery. *Anesthesiology* 2003;99:1214-1219.
2. Schwinn D. Anesthesia and Genetics: Why Genetics is Relevant to the OR Anesthesiologist. IARS Review Course Lectures (Supplement to Anesthesia-Analgesia) 2003:96-98.
3. Egan T. Target-Controlled Infusions for Intravenous Anesthetics. *Anesthesiology* 2003;99:1039-1041.
4. De Neeve N. The Influence of Propofol Administration Rate on the Keo Value. ISAP Review Lectures Annual Meeting, October 2004.

5. Roy JE. The Anesthetic Cascade: A Theory of How Anesthesia Suppresses Consciousness. *Anesthesiology* 2005;102:447-471.
6. Sebel PS. Propofol: A New Intravenous Anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-277.
7. Hara H. Propofol Activates GABA_A Receptor-Chloride Ionosphere Complex in Dissociated Hippocampal Pyramid Neurons of the Rat. *Anesthesiology* 1993;79:781-788.
8. Kaisti K. Effects of Sevoflurane, Propofol and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology* 2003;99:603-13.
9. Schafer SL. Advances in Propofol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 1993;5(Suppl. 1):14S-21S.
10. Bouillon T. Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Remifentanil Regarding Hypnosis, Tolerance of Laryngoscopy, Bispectral Index and Electroencephalographic Approximate Entropy. *Anesthesiology* 2004;100:1353-1372.
11. Kern S. Opioid-Hypnotic Synergy. *Anesthesiology* 2004;100:1373-1381.
12. Han T. The Effects of Plasma Fentanyl Concentration with Propofol Requirements, Emergence from Anesthesia and Postoperative Analgesia in Propofol-N₂O Anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:1365-1371.
13. Monedero P. Does Propofol have Advantages over Midazolam and Isofluorane. Comparative Study of 2 Total Intravenous Anesthesia Techniques using Midazolam and Propofol versus Balanced Anesthesia with Isofluorane. *Rev Esp Anestesiol y Reanim* 1994;41:156-164.
14. Struyz M. Ability of BIS, Autorregressive Modeling with Exogenous Input Derived Auditory Evoked Potentials and Predicted Propofol Concentrations to Measure Patient responsiveness during Anesthesia with Propofol and Remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;99:802-812.
15. Masaki Y. Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture. *Anesth Analg* 2003;97:1646-1651.
16. Song D. Comparison of a Lower-Lipid Propofol Emulsion with the Standard Emulsion for Sedation during Monitored Anesthesia Care. *Anesthesiology* 2004;101:1072-1075.
17. Muñoz-Cuevas JH. Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anest* 2005 (en prensa).

