

## Anestesia total intravenosa con propofol-ketamina: Utilidad de la premedicación con clonidina

Dra. Zoraida Irene Martínez-Quiroz,\* Dr. Gustavo Lugo-Goytia,\*\* Dra. Julisa Martínez-Monter,\*\*  
Dr. Víctor Manuel Esquivel-Rodríguez\*\*\*\*

\* Médico Anestesiólogo-Algólogo. Consultante del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

\*\* Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

\*\*\* Médico adscrito a la Unidad Coronaria del Centro Médico del ISSEMYM.

\*\*\*\* Jefe del Departamento de Quirófanos del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

### Solicitud de sobretiros:

Dra. Zoraida Irene Martínez-Quiroz  
Calzada de Tlalpan 4800.  
Colonia Toriello Guerra, México D.F. 14000  
Teléfono 56653511  
zoraidamq@hotmail.com

Recibido para publicación: 12-04-05

Aceptado para publicación: 05-09-05

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la premedicación con clonidina mejora la eficacia y seguridad de la anestesia total intravenosa (ATIV) con propofol-ketamina. **Diseño:** Estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego. **Pacientes:** Cincuenta pacientes sometidos a cirugía mayor de abdomen. **Métodos:** El grupo de estudio recibió premedicación con clonidina 3 µg/kg, vía oral (vo) y el grupo control cápsulas placebo 90 minutos antes de la cirugía. La ATIV consistió en propofol y ketamina en infusión. Se evaluó: estabilidad hemodinámica, consumo de propofol, tiempos de recuperación, requerimientos de analgésicos y efectos adversos postoperatorios. **Resultados:** La administración de propofol y dosis bajas de ketamina no se asocia con cambios hemodinámicos y la premedicación con clonidina no influyó en la estabilidad hemodinámica. El consumo total de propofol fue menor en grupo estudio. Los tiempos de apertura ocular y orientación no fueron diferentes entre los grupos, el puntaje de sedación al ingreso a recuperación fue mayor en grupo estudio. El tiempo para alta de recuperación no fue diferente entre los dos grupos. Una menor frecuencia de náusea, vómito y requerimientos de analgésicos en recuperación se observó en el grupo de estudio. **Conclusiones:** La ATIV con la combinación de propofol y dosis bajas de ketamina es una técnica efectiva y segura para cirugía mayor de abdomen en pacientes ASA I-II y la premedicación con clonidina es de utilidad al disminuir la frecuencia de náusea, vómito y requerimientos de analgésicos, sin prolongar la recuperación anestésica.

**Palabras clave:** Propofol, ketamina, ATIV, clonidina.

### SUMMARY

**Objective:** To determine if pre-medication with clonidine improves the effectiveness and safety of total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol-ketamine. **Design:** Randomized, double blind, clinical trial. **Patients and methods:** Fifty patients undergoing major abdominal surgery were enrolled. The study group was premedicated with clonidine 3 µg/kg po, and the control group with placebo, 90 minutes before surgery. TIVA consisted of intravenous propofol plus ketamine. Hemodynamic stability, propofol consumption, recovery times, and analgesic requirements were evaluated, as well as post-surgical adverse events. **Results:** The combination of propofol and low-dose ketamine was associated with hemodynamic stability, whereas clonidine pre-medication had no influence on hemodynamic stability. The total propofol consumption was lower in the study group than in the placebo group. There were no differences in the time to eye opening or the orientation time between the two groups. Sedation scores upon entry to the recovery room were higher in the study

group. The time to discharge from recovery was not different between groups. During recovery, the study group presented a lower incidence of nausea and emesis, and lower analgesic requirements. **Conclusions:** The combination of propofol and low ketamine doses makes TIVA a safe and effective technique for major abdominal surgery in ASA I-II patients. Clonidine pre-medication helps to reduce nausea, emesis, and analgesic requirements without prolonging recovery from anesthesia.

**Key words:** Propofol, ketamine, TIVA, clonidine.

## INTRODUCCIÓN

La ketamina es un anestésico intravenoso con un eficaz efecto analgésico mediado a través de receptores sensibles al N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y opioides<sup>(1)</sup>. La utilización de ketamina en anestesia total intravenosa se ha visto limitada debido a su efecto estimulante cardiovascular y al desarrollo de efectos psicoticomiméticos durante la recuperación de la anestesia. Sin embargo, estudios recientes han demostrado un efecto sinérgico entre propofol y ketamina<sup>(2)</sup>. Lo anterior sugiere que dosis bajas de ketamina pueden ser efectivas para proveer el componente analgésico en combinación con propofol, evitando así el desarrollo de los efectos colaterales que han limitado su utilidad en la ATIV.

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que la premedicación con clonidina, un agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, es de utilidad para contrarrestar las manifestaciones de hiperactividad adrenérgica asociados con la administración de ketamina<sup>(3)</sup>. De esta forma la premedicación con clonidina podría ser una contribución significativa para mejorar el perfil de eficacia y seguridad de la combinación propofol-ketamina.

Este estudio, por lo tanto, se diseñó con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de propofol y dosis bajas de ketamina y determinar si la premedicación con clonidina es capaz de mejorar el perfil clínico de esta combinación. Para esto, nosotros evaluamos: la estabilidad hemodinámica, consumo de propofol, tiempos de recuperación anestésica, requerimientos de analgésicos en recuperación y efectos adversos.

## MÉTODOS

Se estudiaron 50 pacientes consecutivos de ambos sexos, con edades entre 18 y 55 años y con estado físico I ó II de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) sometidos a cirugía mayor de abdomen. Los pacientes en quienes se anticipó dificultad para el manejo de la vía aérea (Mallampati > 2), presentaban evidencia de enfermedad cardiovascular, antecedentes de tratamiento psiquiátrico o que estuvieran recibiendo medicamentos con efecto conocido sobre el sistema nervioso central

o antecedente de reacción adversa a cualquiera de las drogas utilizadas, fueron excluidos del estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica de la Institución y contó con el consentimiento por escrito de cada uno de los pacientes.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria y doble ciego al grupo de estudio y al grupo control. El grupo de estudio recibió como premedicación clonidina 3 µg/kg, vía oral, 90 minutos antes de la cirugía. El grupo control recibió cápsulas idénticas de placebo conteniendo almidón 90 minutos antes de la cirugía. Al ingresar al quirófano se instaló una línea intravenosa, la cual fue utilizada exclusivamente para la administración de anestésicos. Otra línea fue instalada en el antebrazo contralateral y fue utilizada para la administración de líquidos. Todos los pacientes fueron monitorizados con presión arterial no invasiva, electrocardiograma, oximetría de pulso, temperatura y capnografía. Antes de la inducción se administraron 500 ml de solución Hartman y recibieron además ranitidina 50 mg, metoclopramida 10 mg y midazolam 20 µg/kg, por vía intravenosa. Previa preoxigenación al 100% durante 3 minutos y administración de lidocaína al 1% (0.5 mg/kg); se realizó la inducción de la anestesia administrando propofol 1.5 mg/kg y ketamina 0.5 mg/kg, IV en infusión durante 30 segundos. Una vez que el paciente perdió el estado de alerta se administraron 100 µg/kg de vecuronio para facilitar la intubación de la tráquea. Posterior a la intubación se inició ventilación mecánica con un volumen corriente de 10 ml/kg y la frecuencia respiratoria se ajustó para mantener un CO<sub>2</sub> espirado entre 28 y 35 mmHg. Utilizando un sistema de suministro convencional (bomba de infusión Abbott 5000), el mantenimiento de la anestesia consistió en la infusión continua de propofol 150 µg/kg/min, y ketamina 2.5 µg/kg/min. La infusión de ketamina se mantuvo constante durante todo el procedimiento, mientras que la infusión de propofol se ajustó de acuerdo a las necesidades del paciente: un bolo de 0.5 mg/kg y un incremento de 10 µg/kg/min, en la velocidad de infusión a intervalos de cada 10 minutos cuando la frecuencia cardíaca y/o la presión sistólica mostrara un incremento mayor al 20% de los valores basales y/o ante la evidencia de datos de actividad autonómica como lagrimeo o sudoración. Si persistieron datos de anestesia inadecuada después de dos ajus-

tes en la dosificación de propofol dosis de 1 µg/kg de fentanil fueron administradas a intervalos de 5 minutos hasta controlar la respuesta. Por otro lado, en caso de que no existieran datos de un estado anestésico inadecuado la velocidad de infusión de propofol se disminuyó a razón de 10 µg/kg/min, a intervalos de cada 15 minutos hasta alcanzar una velocidad de infusión de 100 µg/kg/min. La relajación muscular se mantuvo administrando dosis adicionales de vecuronio con el propósito de mantener dos respuestas del tren de cuatro.

Los siguientes datos demográficos fueron registrados para cada paciente: edad, sexo, peso, talla, estado físico y duración de la cirugía. Un observador independiente registró la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) en condiciones basales, preinducción, inducción, intubación y a los 5 y 10 minutos postintubación, posteriormente a intervalos de 5 minutos hasta finalizar la anestesia. Estos valores fueron medidos también después de la admisión del paciente a la unidad de recuperación a intervalos de 20 minutos hasta su alta de la unidad de cuidados postanestésicos. El número de episodios de hipotensión (disminución de la PAM > 15% del valor basal), hipertensión (incremento de la PAM > 20% del basal), taquicardia (incremento de la FC > 20% del basal) y bradicardia (FC < 60 latidos por minuto) también fueron registrados.

Una inducción y emersión exitosa de la anestesia fueron definidos como la ausencia de uno o más de los siguientes eventos: hipertensión, hipotensión, taquicardia, bradicardia, tos, apnea, desaturación ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), excitación, laringoespasma y secreciones excesivas. La emersión de la anestesia se definió como el período desde la terminación de la anestesia hasta el momento en que el paciente se encontrara orientado (obedece órdenes y responde correctamente a preguntas sencillas). Un mantenimiento exitoso de la anestesia fue definido como la ausencia de cualquier evento hemodinámico adverso (hipertensión, hipotensión, taquicardia, bradicardia, extrasístoles).

Al terminar la cirugía se suspendió la administración de ketamina y propofol y el bloqueo neuromuscular residual se antagonizó con atropina y prostigmina. Se aspiraron secreciones y la tráquea se extubó cuando el paciente pudo mantener un volumen corriente > 7 ml/kg, con una frecuencia respiratoria > 12 por minuto y un  $\text{CO}_2$  espirado < 40 mmHg. Para evaluar en forma reproducible el tiempo de emersión, se le ordenó al paciente con un tono normal de voz que abriera sus ojos a intervalos de un minuto hasta obtener respuesta. El paciente fue entonces cuestionado sobre su nombre y fecha de nacimiento cada minuto hasta obtener la respuesta adecuada.

En el postoperatorio el paciente fue evaluado por 4 horas en la unidad de recuperación. El nivel de sedación (0 = completamente alerta, 1 = ojos cerrados pero responde rápida-

mente al hablarle, 2 = ojos cerrados pero responde con golpecitos en el hombro, 3 = ojos cerrados responde agitándolo fuertemente y 4 = ojos cerrados sólo responde a estímulo nociceptivo), la intensidad de dolor (0 = dolor ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = intenso y 4 = insoportable), los requerimientos de analgésicos, los signos vitales y la presencia de efectos adversos fueron monitorizados y registrados. Aunque por protocolo los pacientes permanecieron 4 horas en la unidad de recuperación, se determinó el tiempo teórico en que éstos podrían haber sido dados de alta de acuerdo a los siguientes criterios: paciente alerta, signos estables, dolor ausente o leve, no náusea o vómito, sedación 0 ó 1.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa WinSPSS. Los datos se expresan como la media  $\pm$  la desviación estándar, cuentas o porcentajes. La distribución de las variables continuas fue evaluada para normalidad. Aquellas que se ajustaron a una distribución normal fueron analizadas por medio de la prueba t de Student para muestras independientes, aquellas que no se ajustaron a una distribución normal fueron analizadas por medio de la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron analizadas por medio de la prueba de  $\chi^2$  o de probabilidad exacta de Fisher. Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa si el valor de probabilidad bimarginal fue menor de 0.05.

## RESULTADOS

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se muestran en el cuadro I. Los dos grupos fueron similares en cuanto a: edad, peso, talla, sexo, ASA y duración de la cirugía.

Una inducción y mantenimiento exitoso de la anestesia se obtuvo en un porcentaje similar de pacientes en los dos grupos (Cuadro II). Los tiempos de recuperación fueron similares en los dos grupos así como el porcentaje de pacientes con una emersión exitosa. La frecuencia de salivación y agitación fue mayor en los pacientes que no recibieron clonidina, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente

**Cuadro I.** Datos demográficos de los pacientes.

Datos	P-K	C-P-K
Edad (años)	33 $\pm$ 7*	37 $\pm$ 8
Sexo (M/F)	2/23	3/22
Peso (kg)	64 $\pm$ 8	64 $\pm$ 13
Talla (cm)	156 $\pm$ 11	155 $\pm$ 13
ASA (I/II)	14/11	14/11
Duración cirugía (min)	127 $\pm$ 62	135 $\pm$ 58

P-K: Propofol-Ketamina

C-P-K: Clonidina-Propofol-Ketamina.

\* Media  $\pm$  desviación estándar.

**Cuadro II.** Eventos durante la inducción y mantenimiento de la anestesia.

Eventos	P-K	C-P-K
Inducción exitosa	24/25	23/25
<b>Complicaciones</b>		
Hipertensión	0	0
Hipotensión	0	2
Bradicardia	0	2
Taquicardia	0	0
Extrasístoles	0	0
Otras	0	0
Mantenimiento exitoso	24/25	25/25
<b>Complicaciones</b>		
Hipotensión	0	0
Hipertensión	1	0
Bradicardia	0	0
Taquicardia	0	0
Extrasístoles	0	0

P-K: Propofol-Ketamina.

C-P-K: Clonidina-Propofol-Ketamina.

significativa. El tiempo para demandar la primera dosis de analgésico fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron premedicación con clonidina. Así mismo, los requerimientos de analgésico fueron menores en este grupo (Cuadro III). No hubo diferencia en los puntajes de sedación entre los dos grupos. Un porcentaje mayor de pacientes presentó náusea y vómito postoperatorio en el grupo placebo. Ninguno de los pacientes, en ambos grupos, manifestó alucinaciones o pesadillas.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la anestesia con la combinación propofol-ketamina es segura y efectiva y al mismo tiempo, que la premedicación con el agonista de receptores alfa 2: la clonidina, mejora la eficacia de esta combinación ya que permite disminuir los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio, así como la incidencia de náusea y vómito.

Estudios previos han demostrado que la premedicación con clonidina permite reducir los requerimientos de anestésicos y narcóticos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>(4,5)</sup>. Lo anterior debido a un efecto sobre estructuras centrales como el locus cerúleos, un acúmulo neuronal con un alto contenido de noradrenalina que ejerce un efecto inhibitorio sobre la formación reticular ascendente y sobre estructuras medulares modulando la entrada de información nociceptiva<sup>(6,7)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que los agonistas alfa 2 tienen un efecto a nivel central sobre receptores

**Cuadro III.** Emersión, recuperación y efectos adversos.

	P-K	C-P-K
Tiempo para la extubación (min)	5 ± 2*	6 ± 1
Tiempo de apertura ocular (min)	10 ± 4	13 ± 7
Tiempo de orientación (min)	15 ± 5	20 ± 10
Emersión exitosa	22/25	23/25
<b>Complicaciones</b>		
Apnea	0	0
Desaturación	0	2
Laringoespasmo	0	0
Tos	2	0
Salivación excesiva	3	0
Excitación	2	0
Otros	0	1
<b>Recuperación</b>		
Primera dosis de analgésico (min)	45 ± 10	85 ± 11**
Ketorolaco	0	0
Dorixina	200 ± 45	150 ± 20**
Sedación (0/1/2/3/4)	20/5/0/0	15/7/3/0/0
Elegible para alta (min)	70 ± 17	79 ± 20
Náusea	5	2
Vómito	4	0
Alucinaciones	0	0
Excitación	0	0

P-K: Propofol-Ketamina.

C-P-K: Clonidina-Propofol-Ketamina.

\*\* p &gt; 0.05

\* media ± desviación estándar.

NMDA y opioides<sup>(8)</sup> lo cual puede explicar la reducción significativa en los requerimientos de analgésico en el postoperatorio en nuestros pacientes.

El efecto ahorrador de analgésico de la clonidina ha sido documentado previamente<sup>(9)</sup> y en nuestros pacientes se evidenció a través de un menor consumo de analgésico en el postoperatorio así como un tiempo significativamente mayor para demandar la primera dosis de analgésico. Aunque estos resultados son importantes, el aspecto más relevante es determinar si la clonidina, tiene impacto sobre la recuperación anestésica en términos de morbilidad o mortalidad. El diseño de nuestro estudio no permite responder a esta interrogante, aunque, estudios recientes han demostrado que la premedicación con agonistas alfa 2 en pacientes con factores de riesgo para enfermedad coronaria disminuye la probabilidad de infarto o muerte en el postoperatorio y hasta dos años después<sup>(4,10)</sup>.

La ketamina es un anestésico que se caracteriza por su efecto estimulante cardiovascular así como por sus efectos psicogénicos, lo que ha limitado su administración como parte de la anestesia total intravenosa en el paciente electivo<sup>(11)</sup>. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que

la ketamina a dosis subanestésicas posee un poderoso efecto analgésico, por lo que puede sustituir al fentanilo en una técnica de ATIV sin el riesgo de depresión respiratoria. Nuestros resultados demuestran que la combinación propofol-ketamina es eficaz y segura en pacientes sometidos a cirugía mayor de abdomen. La combinación permite mantener una estabilidad hemodinámica y una recuperación sin efectos adversos significativos. La premedicación con clonidina mejora el perfil de eficacia de esta combinación.

La incidencia de náusea y vómito se redujo en forma significativa con la premedicación con clonidina. Este efecto ha sido reportado previamente<sup>(12)</sup> y se debe a su actividad sobre el centro emético localizado en el cuarto ventrículo<sup>(13)</sup>. Así en un estudio con 60 pacientes premedicados con clo-

nidina, comparados con placebo se observó una reducción significativa en la incidencia de náusea y vómito al mismo tiempo que se redujeron los requerimientos de propofol y de sevoflurano<sup>(14)</sup>. La reducción de náusea y vómito postoperatorios es importante ya que mejora la satisfacción del paciente con la anestesia, disminuye el dolor y los costos ya que los antagonistas de receptores 5HT son costosos.

En resumen, nuestros resultados muestran que la combinación propofol-ketamina es eficaz y segura en cirugía mayor de abdomen y que la premedicación con clonidina mejora la eficacia de dicha combinación al disminuir significativamente los requerimientos de analgésicos, así como la incidencia de náusea y vómito postoperatorio.

## REFERENCIAS

1. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;5:119-36.
2. Guit JB, Koning HM, Coster ML, Niemeijer RP, Macke DP. Ketamine as an analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991;46:24-7.
3. Redmond M, Florence B, Glass P. Effective analgesic modalities for ambulatory patients. *Anesthesiology Clinics of North America* 2003;21:329-46.
4. Flake JW, Bloor BC, Flacke WE. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987;67:11-9.
5. Abi-Jaoude F, Brusset A, Cedda A, et al. Clonidine premeditation for coronary artery bypass grafting under high-dose alfentanil anesthesia: intraoperative and postoperative hemodynamic study. *J Cardiothorac Vas Anesth* 1993;7:35-40.
6. Maze M, Tranquill W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
7. Eisenach J, De Kock M, Klimscha W.  $\alpha$ 2-Adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
8. Aho MEO, Korttila K.  $\alpha$ 2-adrenergic agonists in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 1992;5:481-89.
9. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:36-42.
10. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shahm, Busser JR, Manthas, McKinsey JF. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg* 1994;79:1133-40.
11. White PF, Ham J, Way WL. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52:231-9.
12. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1995;42: 977-81.
13. Hitora K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism (s) of action and unusual clinical uses. *British Journal of Anaesthesia* 1996;77:441-444.
14. Oddy-Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl H, Muhrbeck O, Longuist PA. Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology Compound Name* 2002;96:1109-14.

