

Influencia de óxido nitroso a 2,240 metros sobre el nivel del mar en la dosis de propofol para la inducción anestésica

Dr. Mauricio Favio Martínez-Ara,* Dr. José Manuel Pórtela-Ortiz,**
Dr. Miguel Ángel Rivera-Orna,** Dr. Mario Enrique Rendón-Macías***

- * Residente de Anestesiología del Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad «La Salle», México D.F.
- ** Médico Anestesiólogo e Intensivista del Hospital Ángeles del Pedregal.
- *** UIEC Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social; Universidad La Salle, División Postgrado.

Sitio de investigación:

Salas de Quirófanos Centrales del Hospital Ángeles del Pedregal.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Mauricio Favio Martínez Ara
Heriberto Frías Núm. 1416, Col. Del Valle,
Delegación Benito Juárez. C.P. 03100. D.F.
Teléfono domicilio. 56057160,
Celular: 044 55 18541931
Correo electrónico: martinez_mauri15@hotmail.com

Recibido para publicación: 22-11-09.

Aceptado para publicación: 18-02-10.

Abreviaturas:

Óxido nitroso (N_2O)

RESUMEN

Introducción: El óxido nitroso (N_2O) fue utilizado por más de 150 años, por sus propiedades analgésicas, ansiolíticas y anestésicas. Este estudio pretende demostrar que el uso de N_2O disminuye la dosis de propofol durante la inducción anestésica, a la altura de la ciudad de México. **Métodos:** Estudio aleatorizado, prospectivo y comparativo. Se estudiaron pacientes sometidos a anestesia general, divididos en dos grupos: grupo A recibe 6 litros de oxígeno, grupo B 4 litros de N_2O y 2 litros de oxígeno por minuto, hasta llegar a una concentración espirada de N_2O de 65%. Aplicamos propofol a velocidad de 20 mg por minuto y se evalúan la pérdida de los reflejos: verbal, prensión y palpebral en segundos y la dosis de propofol. **Resultados:** En las variables demográficas no se encontraron diferencias. Pacientes del grupo A requirieron una dosis mayor del 65% de propofol y el tiempo fue 54% mayor para la pérdida de los reflejos en relación al grupo en el que se usó N_2O - propofol. **Conclusiones:** El óxido nitroso es útil como anestésico a la altura de 2,240 metros sobre el nivel del mar. Reduce de manera importante, la dosis de propofol durante la inducción anestésica.

Palabras clave: Óxido nitroso, oxígeno, propofol, anestesia general, reflejo palpebral, reflejo verbal, reflejo de prensión.

SUMMARY

Introduction: Nitrous oxide (N_2O) was used for over 150 years for its analgesic, ansiolytic and anesthetic. This study seeks to demonstrate that the use of N_2O lower the dose of propofol during induction of anesthesia, at the height of Mexico City. **Methods:** A randomized, prospective and comparative study. We studied patients undergoing general were divided into groups: group A received 6 liters of oxygen, group B 4 liters of N_2O and 2 liters of Oxygen per minute, reaching a concentration of exhaled N_2O 65%. We applied propofol at 20 mg per minute and assesses the loss of reflexes: verbal, handles and lid in seconds and the dose of propofol. **Results:** Demographic variables were not differences. Group A patients required a dose greater than 65% of propofol and the time was 54% higher for the loss of reflexes in relation to the group which use N_2O - propofol. **Conclusions:** Nitrous oxide is useful as an anesthetic at the height of 2,240 meters above sea level. Significantly reduces the dose of propofol during induction of anesthesia.

Key words: Nitrous oxide, oxygen, propofol general anesthesia, palpebral reflex, verbal response, and prension reflex.

INTRODUCCIÓN

El óxido nitroso (N_2O) se ha utilizado por más de 150 años como gas anestésico en procedimientos médicos y odontológicos, por sus propiedades analgésicas, ansiolíticas y anestésicas⁽¹⁾.

Es un gas incoloro, no inflamable, con peso molecular de 44, su punto de ebullición es de $-8.5^{\circ}C$, temperatura crítica $36.5^{\circ}C$; coeficiente de partición gas/sangre es de 0.47; coeficiente de partición gas/aceite de 1.4 y su concentración alveolar mínima de $104^{(1,2)}$.

La rápida difusión de N_2O de los alvéolos hacia la sangre, ocasiona un inicio rápido en la inducción anestésica. Además la gran vascularidad en los alvéolos y bronquiolos respiratorios aumentan la absorción y captación de dicho gas. Al cesar la administración, ocurre lo contrario^(2,3).

Tiene efecto de segundo gas, gracias a que ingresa con más rapidez en los alvéolos en relación al oxígeno, produce una dilución de los gases, lo que ocasiona una hipoxia por dilución, esta dilución del contenido alveolar por la salida de N_2O desde la sangre también puede diluir la concentración de otros gases volátiles, acelerando su velocidad de eliminación y por tanto la velocidad del despertar⁽¹⁻³⁾.

Se elimina sin cambios, a través de los pulmones, una pequeña cantidad difunde por la piel y otra se elimina por metabolismo de bacterias anaerobias en el intestino⁽⁴⁾.

El óxido nitroso actúa en diversos receptores de cerebro y médula espinal, produciendo los siguientes estímulos: Acción inhibitoria de la N-Metil-D-aspartato (NMDA), inhibe a receptores de glutamato, estimula a los receptores dopaminérgicos alfa 1 - alfa 2, estimula receptores opioides, estimula receptores GABA y de benzodiacepinas⁽⁵⁻⁷⁾.

A concentraciones subanestésicas produce analgesia. Existe la hipótesis de que el N_2O actúa sobre los receptores opioides, sobre todo los receptores Kappa (k), ya que se ha visto que su efecto analgésico puede ser antagonizado en animales y en el hombre por la naloxona; también estimula la liberación neuronal de péptidos opioides endógenos. Causa sedación y es muy útil en pacientes ansiosos, existe la hipótesis de que tiene un efecto similar a las benzodiacepinas, estudios experimentales han demostrado que actúan sobre los receptores GABA, inhibiéndolos y esta acción es antagonizada por el flumacénilo, un antagonista específico de las benzodiacepinas^(1,2).

Tomando en cuenta las propiedades del N_2O , pretendemos demostrar en este estudio que su empleo a concentraciones elevadas, ayuda a disminuir la dosis total de un hipnótico en este caso el propofol durante la inducción anestésica, a la altura de la ciudad de México, es decir a 2,240 metros sobre el nivel del mar (msnm), valorando la pérdida de los reflejos de prensión, palpebral y verbal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio aleatorizado, prospectivo y comparativo.

Previo aprobación por el Comité de Ética de nuestra Institución, se estudiaron bajo consentimiento informado a 50 pacientes de ambos sexos, entre 18 y 65 años, clasificados por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) con estado físico I y II, divididos en dos grupos de estudio: los que recibieron N_2O y los que no recibieron N_2O . Los pacientes fueron programados de manera electiva, para procedimientos quirúrgicos que requirieran anestesia general balanceada; los criterios de exclusión fueron: mujeres embarazadas, obesos, pacientes anémicos, neumópatas, y todas las contraindicaciones de N_2O (oclusión intestinal, patología de oído medio, neumotórax, hipertensión pulmonar).

No se premedicó a ningún paciente. Todos tuvieron acceso venoso periférico permeable. Se distribuyó al azar a qué grupo pertenecería el paciente.

Monitorización estandarizada con electrocardiograma (EKG) continuo en derivación DII y AVf, oximetría de pulso (SPO_2), presión arterial no invasiva cada 5 minutos (PANI), dióxido de carbono al final de la espiración ($EtCO_2$), concentración alveolar de gas inspirado y exhalado de óxido nitroso, fracción inspirada de oxígeno (FiO_2).

Se inicia la inducción anestésica de los pacientes, los cuales reciben flujo de gases frescos a 6 litros por minuto; el grupo A recibe 6 litros de oxígeno, en tanto los del grupo B recibieron 4 litros por minuto de N_2O y 2 litros de oxígeno por minuto, hasta llegar a una concentración espirada de N_2O de 65%, medido por el sistema analizador de gases de la máquina de anestesia (Datex Omeda).

Posterior a esto se aplica 60 mg de xilocaína simple al 2% por vía venosa periférica para reducir el dolor en el brazo, que causa el propofol. Todos los pacientes tienen acceso venoso con solución Hartmann a una velocidad de infusión de 60 macrogotas por minuto, los fármacos se administraron por el puerto proximal de la extensión de la solución.

Se aplica propofol a todos los pacientes a una velocidad de 20 mg por minuto y se evalúan la pérdida en segundos y la dosis de propofol de los siguientes reflejos:

1. Reflejo de prensión, el paciente sostiene con su mano la mascarilla facial, en el momento en el que suelta dicha mascarilla, se determina el tiempo en segundos.
2. Reflejo palpebral, analizado por el estímulo que se realiza a nivel del párpado superior, cuando no existe respuesta, se toma el tiempo en segundos.
3. Reflejo verbal, se va preguntando al paciente cómo se siente, el momento en el que deja de responder, se toma el tiempo en segundos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes divididos en dos grupos; el grupo A (grupo control) usó oxígeno - propofol y el grupo B (grupo de estudio) óxido nitroso - propofol; los datos demográficos se encuentran representados en el cuadro I. En ambos grupos no se encontraron diferencias importantes respecto a la edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, estado físico ASA; en cuanto a la técnica anestésica empleada el 50% de los pacientes se indujo con oxígeno-propofol y 50% con N₂O - propofol.

Existe una clara diferencia en la pérdida de los reflejos de prensión, verbal y palpebral entre ambos grupos. Los pacientes en los que se usó oxígeno - propofol para la inducción anestésica requirieron una dosis mayor de propofol y de tiempo para la pérdida de los reflejos antes citados en relación al grupo en el que se usó N₂O - propofol.

En relación a la pérdida del reflejo palpebral, como se evidencia en el cuadro II, los pacientes del grupo A (oxígeno - propofol) presentan una media de 321.6 segundos, los del grupo B (N₂O-propofol) de 174.4 segundos; la media de la dosis total de propofol del grupo A fue de 107.2 miligramos,

Cuadro I. Características demográficas de los pacientes según el método anestésico utilizado.

Variable		Oxígeno-propofol		Óxido nitroso- propofol		Valor de p
		N	(%)	N	(%)	Prueba exacta Fisher
Sexo						
	Masculino	15	(60)	11	(44)	0.39
	Femenino	10	(40)	14	(56)	
ASA						
	1	19	(76)	17	(68)	0.75
	2	6	(24)	8	(32)	
		Media	(DS)	Media	(DS)	Prueba t Student independientes
Edad		39.88	(11.7)	36.24	(11.8)	0.57
Peso		71	(13.9)	69.81	(11.5)	0.78
Talla		1.71	(0.8)	1.64	(0.8)	0.57
IMC		24.08	(3.5)	26.27	(4.3)	0.16
Total de pacientes		25	25			

Nota: pruebas de dos colas.

Cuadro II. Respuesta anestésica por valoración de reflejos durante la inducción según anestesia utilizada.

Variable	Oxígeno-propofol		Óxido nitroso-propofol		Diferencia (IC _{95%})	Valor de p *
	Media	(DS)	Media	(DS)		
Reflejo palpebral						
Segundos para su pérdida	321.6	(122.6)	174.4	(78.4)	-147.2 (-88.4 a -206)	< 0.001
Dosis total de propofol para su pérdida	107.2	(40.8)	58.1	(26.1)	-49 (-29.5 a -68.6)	< 0.001
mg/Kg de propofol para su pérdida	1.49	(0.4)	0.84	(0.4)	-0.64 (-0.4 a -0.89)	< 0.001
Reflejo verbal						
Segundos para su pérdida	328.2	(116.5)	182.0	(75.9)	-146.2 (-90.2 a -202)	< 0.001
Dosis total de propofol para su pérdida	109.4	(38.8)	60.6	(25.3)	-48.7 (-30 a -67.4)	< 0.001
mg/Kg de propofol para su pérdida	1.55	(0.8)	0.8	(0.4)	-0.65 (-0.41 a -0.89)	< 0.001
Reflejo de prensión						
Segundos para su pérdida	372.6	(143.9)	202.2	(78.1)	-170 (-104.5 a -236)	< 0.001
Dosis total de propofol para su pérdida	120.2	(53.0)	67.8	(26.6)	-52.4 (-28.5 a -76.5)	< 0.001
mg/kg de propofol para su pérdida	1.73	(0.9)	0.9	(0.3)	-0.75 (-0.5 a -1.0)	< 0.001
Total de pacientes	25	25				

Nota: * pruebas de t Student grupos independientes dos colas para varianzas desiguales, ** varianzas iguales.

versus 58.1 del grupo B, la media en miligramos kilogramo de peso (mg/kg/peso) para el grupo A es de 1.49 y del grupo B es de 0.84 con una significancia estadística de $p < 0.001$.

Para la pérdida del reflejo verbal, el grupo A requirió una media de 328.2 segundos en relación a 182.0 segundos del grupo B; la media de la dosis total de propofol fue de 109.4 mg para el grupo A y de 60.6 mg para el grupo B, la dosis requerida en mg/kg/peso para el grupo A fue de 1.55 *versus* 0.8 mg/kg/peso del grupo B, con una significancia estadística de $p < 0.001$.

Respecto al reflejo de prensión, los pacientes del grupo A tuvieron una media para su pérdida de 372.6 segundos, los del grupo B 202.2 segundos; la media de la dosis total de propofol fue de 120.2 mg para el grupo A y de 67.8 mg para el grupo B; la media en mg/kg/peso para el grupo A es de 1.73 y del grupo B de 0.9 mg/kg/peso ($p < 0.001$).

En este estudio no se observaron complicaciones, ni alteraciones mayores del estado hemodinámico de los pacientes. Sin embargo se pudo evidenciar que el grupo que recibió oxígeno con propofol, la caída de la presión arterial media a los 5 minutos fue discretamente mayor con una media de 76.4 mmHg en relación con el grupo de estudio que tuvo una media de 80 mmHg.

DISCUSIÓN

El N₂O ha demostrado ser un anestésico muy práctico, desde su uso en 1840. Se utiliza en anestesia general, ya sea balanceada o endovenosa, donde se ha visto que disminuye los requerimientos de anestésicos incluyendo al propofol, etomidato o tiopental. La administración de N₂O combinado con oxígeno no compromete la oxigenación de los pacientes y no produce alteraciones hemodinámicas relevantes.

Domínguez y colaboradores⁽⁸⁾ evalúan la influencia que tiene el N₂O al 50% en la dosis de inducción con propofol y tiopental por medio de potenciales auditivos evocados, el cual facilita la valoración durante la inducción de estos fármacos. Toman en cuenta el tiempo que se requiere para la inducción anestésica; se observó que las dosis de propofol y tiopental se redujeron al igual que el tiempo, cuando éstos se combinan con 50% de N₂O y 50% de oxígeno a nivel del mar.

Chen⁽⁹⁾ demostró que la inducción con propofol y N₂O fue más rápida que con sevoflurano y N₂O, colocando la mascarilla laríngea 59 segundos más rápido en relación al grupo sevoflurano y N₂O.

En relación con los relajantes musculares despolarizantes, Szalados y colaboradores⁽¹⁰⁾ demostraron que el N₂O prolonga el efecto de la succinilcolina por más de 6 minutos.

La propiedad analgésica de N₂O fue demostrada por Sinha⁽¹¹⁾. Respecto al dolor que causa la infusión de propofol y compararon la eficacia del óxido nitroso en la medicación preanestésica (con o sin lidocaína en la jeringa de propofol), para prevenir el dolor en la vena inducida durante su aplicación. Se pudo confirmar que la inhalación de N₂O al 50% reduce el dolor de la inyección. Sin embargo la combinación de N₂O con lidocaína mezclado con propofol fue el tratamiento más efectivo.

En un estudio realizado en Bélgica por Carlier y colaboradores⁽¹²⁾ se estudiaron los cambios hemodinámicos en pacientes que recibieron N₂O y propofol, demostrando estabilidad hemodinámica en su empleo durante la inducción.

Ju-Mei⁽¹³⁾ demostró que la inhalación de N₂O al 60% y O₂ 40%, un minuto antes de la inducción anestésica, reducen la dosis de propofol en un 44%, así como el tiempo de inducción, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

Otro estudio realizado por Niwa⁽¹⁴⁾ en implantes de mama, donde se utilizan anestésicos locales con epinefrina y se emplea sedación en base a midazolam, óxido nitroso y propofol, se evidenció que produce aumento de la frecuencia cardíaca e índice cardíaco, donde el propofol fue el único que disminuyó los efectos causados por la epinefrina, no así el midazolam y el óxido nitroso, lo cual demuestra que el N₂O no tiene funciones hemodinámicas importantes. Henry Rosenberg⁽¹⁵⁾ reportó que el empleo en forma cotidiana de N₂O en el mismo paciente, durante procedimientos dentales ocasionaba cianosis, náuseas y síncope.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que el uso de N₂O fue útil como agente inductor, a la altura de 2,240 metros sobre el nivel del mar. Se reduce de manera importante la dosis de propofol durante la inducción anestésica, valorando dicho efecto mediante la pérdida de tres reflejos importantes para medir la profundidad anestésica tales como: el palpebral, verbal y el de prensión. El N₂O con propofol mantiene mayor estabilidad hemodinámica, demostrándose por medio de la medición de la presión arterial 5 minutos posteriores a la inducción anestésica, esto se debe a que la dosis de propofol es menor. Además no se evidenciaron complicaciones inmediatas ni mediatas con su uso.

REFERENCIAS

1. Dimitris EE, Raymond MQ. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. *Anesth Prog.* 2007 Spring;54:9-18
2. Maze M, Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia.* 2000;55:311-314.

3. Banks A, Hardman JG. Nitrous oxide. *Anaesth Crit Care Pain* 2005;5:145-148.
4. Tatsuya I, Hidetaka A, Yuzuru K. Interaction of nitrous oxide and propofol to reduce hypertensive response to stimulation. *Can J Anesth* 2000;7:699-704.
5. Dharshi K, Kate L, Abhay U, Andrew RB. Nitrous oxide and anesthetic requirement for loss of response to command during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:1088-1093.
6. O'Sullivan, Benger J. Nitrous oxide in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003;20:214-17.
7. Shugaku H, Hiroshi T, Sahoko K, Tsutomu S, Kazuhiko F. The involvement of the nociceptin receptor in the antinociceptive action of nitrous oxide. *Anesth Analg* 2006;103:738-741.
8. Domínguez VC, Bellolio PC. Influence of inhaled nitrous oxide on the induction doses of propofol and thiopental assessed by auditory evoked potentials. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:475-79.
9. Chen CH, Yang YL, Chen WM, Shyr MH. Comparison of the anesthesia profiles between sevoflurane-nitrous oxide and propofol-nitrous oxide conveyed by laryngeal mask airway in patients undergoing ambulatory gynecological surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006;44:101-107.
10. Szalados MD, François D, David RB. Nitrous oxide potentiates succinylcholine neuromuscular blockade in humans. *Anesth Analg* 1991;72:18-21.
11. Sinha PK, Neema PK, Rathod RC. Effect of nitrous oxide in reducing pain of propofol injection in adult patients. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:235-38.
12. Carlier S, Van Aken H, Vandermeersch E, Thorniley A, Byttebier G. Does nitrous oxide affect the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol? *Anesth Analg* 2000;90:1213-16.
13. Ju-Mei NG, Nian-Chih H. Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirements of propofol. *Anesth Analg* 2000;90:1213-16.
14. Niwa H, Tanimoto A, Sugimura M, Morimoto Y, Hanamoto H. Cardiovascular effects of epinephrine under sedation with nitrous oxide, propofol, or midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:1-9.
15. Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth Analg* 1979;58:104-106.