

PROPOFOL: MITOS Y VERDADES DE SU APLICACIÓN CLÍNICA

Propofol sin dolor a la inyección

Ventajas del propofol en anestesia para cirugía ambulatoria

Prof. Dr. J. Antonio Aldrete

Profesor Emeritus, Departamento de Anestesiología,

Universidad de Alabama en Birmingham, EE.UU.

Doctor Honoris Causa Universidad de Buenos Aires.

Miembro Honorario Extranjero de la Academia Nacional de Medicina.

Fundador y Presidente de la Arachnoiditis Foundation, Inc.



Productos farmacéuticos

DR. GRAY

S.A.C.I.

PROPOFOL SIN DOLOR A LA INYECCIÓN

Prof. Dr. J. Antonio Aldrete

Profesor Emeritus, Departamento de Anestesiología, Universidad de Alabama en Birmingham, EE.UU.
Doctor Honoris Causa Universidad de Buenos Aires
Miembro Honorario Extranjero de la Academia Nacional de Medicina
Fundador y Presidente de la Arachnoiditis Foundation, Inc.

Por más de medio siglo, el tiopental sódico reinó como el agente inductor para anestesia general por vía endovenosa. No obstante, una variedad de medicamentos fueron introducidos y utilizados clínicamente pero ninguno reemplazó al tiobarbitúrico en su popularidad. Ventajas y desventajas varían de un agente a otro como se muestra en la *Tabla N°1*, en la que se suman las diferencias farmacológicas y aplicaciones clínicas de los agentes más frecuentemente empleados para inducir la anestesia, desde 1935 a 1990.

En tal lista, se consideraron las cualidades más importantes derivadas de su composición química, su distribución y redistribución, así como los efectos más importantes sobre los sistemas respiratorio, cardiovascular y neurológico. Igualmente se compararon sus efectos analgésicos, o antianalgésicos, así como las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos empleados durante la anestesia.

Tabla N°1: Méritos Clínicos de Inductores Endovenosos¹

¹ Modificada de: Trends in Intravenous Anesthesia. JA Aldrete & TH Stanley (1980) Year Book Medical Publishers.

MÉRITOS CLINICOS DE INDUCTORES ENDOVENOSOS							
EFFECTOS	Tiopental	Metohexital	Propanidina	Altesin	Ketamina	Etomidato	Propofol
LATENCIA	++	++	+	+	+	+	++
DESPERTAR	+	+	-	+	-	-	+
EXCITACIÓN	-	+	+	+	+++	++	-
ANALGESIA	-	-	+		++	-	+
NÁUSEAS & VÓMITOS	-	-	++	+	+	+	-
DELIRIO	-	-	-	-	++++	+	-
DOLOR A LA INYECCIÓN	+	+	-	-	-	+	+++

Por razones obvias, el dolor a la inyección es un factor importante a considerar, ya que es un efecto indeseable que los pacientes perciben y recuerdan en ese breve momento antes de perder la conciencia.

En los últimos 17 años, desde su aprobación por la FDA en el año 1989, el inductor Propofol ha adquirido gran popularidad por su seguridad y benevolencia en los sistemas mencionados y también, por su rápido metabolismo y eliminación. Una desventaja que se ha notado con Propofol, ha sido el dolor a la inyección que ocurre en más de un 80% de los pacientes que lo reciben. Se han hecho esfuerzos para prevenir y para tratar tal molestia. No obstante, ninguno parece haber tenido una eficacia completa y sólo algunos la han impedido parcialmente.

A continuación se mencionan algunos de los métodos intentados para reducir el dolor a la inyección del propofol:

- Calentamiento de la solución
- Enfriamiento de la solución
- Mezclar la solución con sangre
- Agregarle lidocaína
- Usar las venas del antebrazo
- Precederla con lidocaína, procaína, prilocaína
- Precederla con metoclorpramida, fentanilo, ketorolac
- Agregar glucosa o Intralipido a la solución
- Administrar el inductor mezclado en una venoclisis rápida

Sin embargo, ninguno de estos esfuerzos ha sido efectivo; sólo algunos han prevenido el dolor parcialmente y el resto ha fracasado completamente.

Después de usar Propofol de otros laboratorios por varios años, en una observación fortuita se noto que el Propofol de Laboratorios Gray no producía dolor a la inyección. Por esta razón se llevo a cabo el siguiente trabajo:

Se evaluó el Propofol-Gray y un propofol aprobado por la FDA en 22 pacientes. Cada uno de ellos recibió 16 inyecciones, o sea, 4 de cada una de las preparaciones para un total de 352 inyecciones. Los resultados de la frecuencia del dolor a la inyección, la magnitud del mismo, así como otros efectos secundarios notados en los cuatro grupos se demuestran a continuación (ver *Tabla N°2*). Cada inductor fue inyectado 88 veces. Las respuestas fueron notadas por dos observadores imparciales "ciegos". La selección de los pacientes fue al azar, rotando la preparación de cada inyección en todos los casos.

Tabla N°2: Resultado de la Frecuencia del Dolor a la Inyección

RESULTADO DE LA FRECUENCIA DEL DOLOR A LA INYECCIÓN				
INDUCTOR	NUMERO DE PACIENTES			
	Con queja verbal	Con movimiento de la extremidad	Con movimiento de todo el cuerpo	Recordaron el dolor
Propofol "X" + NaCl	74 (84,0%)	47 (53,4%)	9 (10,2%)	54 (61,3%)
Propofol "X" con lidocaína (5ml de lidocaína al 1% agregados)	45 (51,1%)	24 (27,2%)	4 (4,5%)	26 (29,5%)
Propofol Dr. Gray + NaCl	2* (2,2%)	1* (1,1%)	0	0
Propofol Dr. Gray con lidocaína (5ml de lidocaína al 1% agregados)	1* (1,1%)	0	0	0

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$)

Administración:

- La administración cruzada.
- Administrada al azar y en forma doble ciego a pacientes tratados con bloqueos paravertebrales para lumbalgia crónica.

Observaciones Preliminares:

- El **Propofol-Gray** resultó en la anuencia del dolor en un 98% de los pacientes
- La formulación del **Propofol-Gray** permite su uso sin la desventaja del dolor a la inyección, aún cuando se administra a través de pequeñas venas.

Los resultados preliminares sugieren que la administración cruzada y al azar del **Propofol-Gray**, en forma doble ciego a los mismos pacientes, resultó en la abolición del dolor en un 98% de los pacientes inyectados en las venas pequeñas del dorso de la mano o de la muñeca; y en un 100% de ellos inyectados en las venas grandes del antebrazo.

Referencias

- **Fletcher GC et al:** The effect of Temperature upon pain during injection of Propofol. *Anaesthesia* 1996;51:498-9
- **Seddon SJ:** Pain on injection of Propofol. *Anaesthesia* 1997 52:276-90.
- **Plourde G et al:** Cortical Processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic Propofol. *Anesthesiology* 2006;1004:448-57.
- **Solész S et al:** Effect of 0.5% dilution of Propofol on pain on injection during induction in children. *Anesthesiology* 2007;106:80-4.
- **Smith I et al:** Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994;81:1005-43.
- **Mc Donald DS et al:** Injection pain with propofol: reduction with aspiration of blood. *Anaesthesia* 1996;51:878-80.
- **Gazdag G et al:** Etomidate versus propofol for electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. *J ECT* 2004;20:225-9.
- **Lee TW et al:** Pain during injection of propofol: The effect of prior administration of this pentone. *Anaesthesia* 1994;49:817-8.
- **Overbaugh R et al:** Effect of mixed vs. unmixed lidocaine with propofol. *Inernt J Anesthesiol* 2003;7:2-8.
- **Mecklem DWJ:** Propofol injection: Comparing lignocaine to metoclopramide. *Anaesthesia Intensive Care* 1994;22:568-70.
- **Wilkinson D et al:** Pain on injection of Propofol – Modification by nitroglycerin. *Anesth Analg* 1993;77:1139-42.
- **Manger D, Hollock E:** Tourniquete at 50mm Hg followed by lignocaine reduces pain. From propofol injection. *Anesth Analg* 1992;74:246-9.
- **Eriksson M:** Prilocaine reduces injection pain produced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:210-13.
- **White PF:** Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth* 1988;7:4-20.
- **Shafer SL:** Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 1993; Suppl 1:14S-21S.
- **Scott RPF et al:** Propofol: Clinical Strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1998;43:492-4.
- **Nicol ME et al:** Modification of pain on injection of propofol: A comparison between lignocaine and procaine. *Anaesthesia* 1991;46:67-9.
- **Smith AJ, Power I:** The effect of pre-treatment with ketorolac on pain during intravenous injection of propofol 1996;51:883-6.

VENTAJAS DEL PROPOFOL EN ANESTESIA PARA CIRUJÍA AMBULATORIA

Prof. Dr. J. Antonio Aldrete

Profesor Emeritus, Departamento de Anestesiología, Universidad de Alabama en Birmingham, EE.UU.

Doctor Honoris Causa Universidad de Buenos Aires

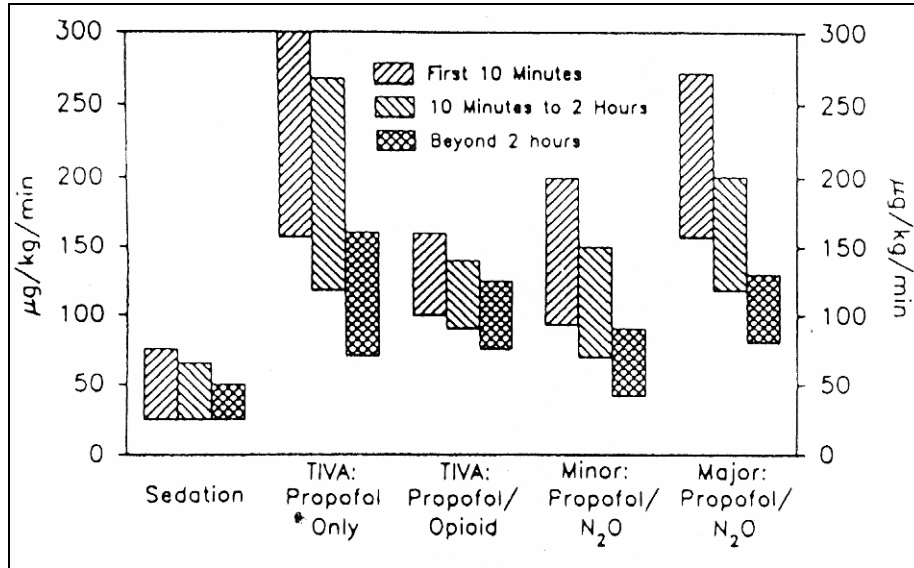
Miembro Honorario Extranjero de la Academia Nacional de Medicina

Fundador y Presidente de la Arachnoiditis Foundation, Inc.

La anestesia en pacientes con procedimientos diagnósticos o quirúrgicos el "mismo día", requiere una recuperación rápida y sin complicaciones de mareos, cefaleas, náuseas o vómitos. Además se debe anticipar que los pacientes se irán a su domicilio en cuanto estén capacitados. El propofol es un agente inductor que ha sido útil en este tipo de atención médica.

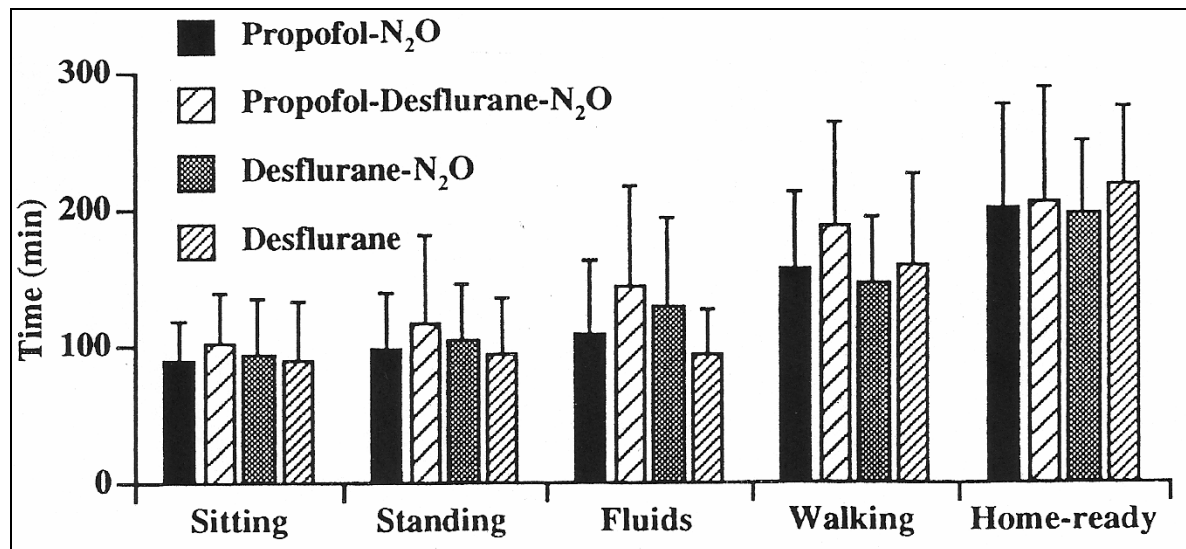
En anestesia ambulatoria que requiere una recuperación rápida y la habilidad de ambular (con el tiempo de respuesta a mandos y de recuperación breve) se tiene que considerar que otros medicamentos (analgésicos o sedantes) se usan como adyuvantes. El rango de las dosis de inducción varía entre 1,5mg a 2,0mg de propofol (si el paciente requiere intubación endotraqueal). Obviamente estas dosis deberán adaptarse de acuerdo con la duración del procedimiento y el grado de estimulación que producirá la intervención quirúrgica. La dosis varía si se requiere sólo sedación, anestesia breve o una anestesia que dure varias horas y si se agregan otros agentes.

Fig. 1: Regímenes recomendados de infusión de propofol para lograr una condición satisfactoria para sedación, anestesia intravenosa total (TIVA) con y sin analgésicos opioides suplementarios y óxido nitroso suplementario para procedimientos quirúrgicos menores y mayores (reproducido del Dr. Shafer).



Dependiendo de la dosis, las concentraciones plasmáticas varían de acuerdo con la anticipada estimulación producida en el campo quirúrgico como se ve en la *Figura 2*.

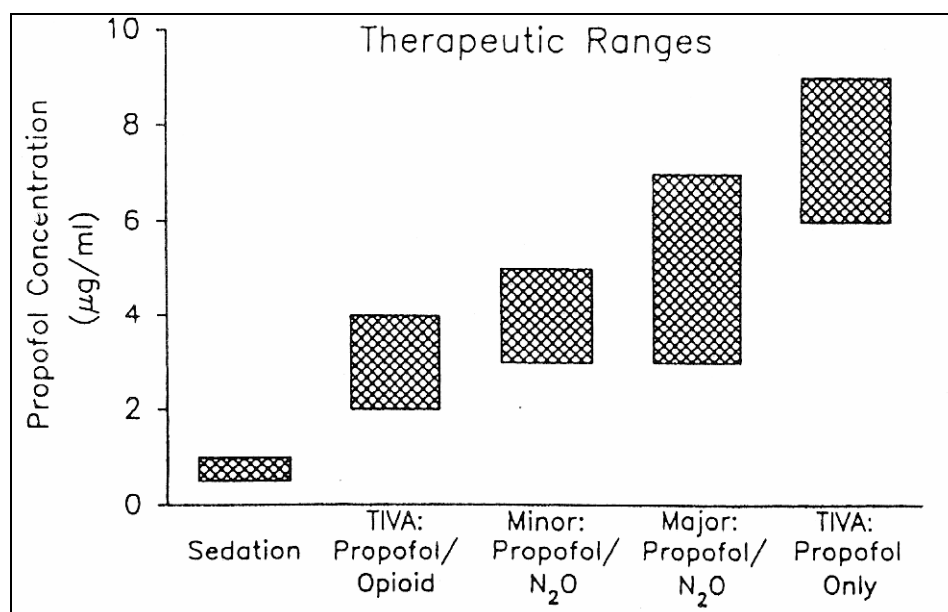
Fig. 2: Concentraciones terapéuticas de propofol en plasma requeridas para una variedad de aplicaciones anestésicas (reproducido del Dr. Shafer).



Para prevenir complicaciones, debemos recordar que en mujeres se ha observado un declive rápido de la concentración plasmática de propofol sugiriendo una diferencia en la farmacocinética de este medicamento; resultando diferente en sensibilidad a esta droga, así como el hecho de que masculinos despiertan con una concentración plasmática más alta. (Heymark y Kodaka)

Obviamente cuando se agregan otros anestésicos, la recuperación de los pacientes ambulatorios va a prolongarse como se puede observar en la *Figura 3*.

Fig. 3: Recuperación de la actividad en pacientes ambulatorios.



En la cirugía ambulatoria, una de las complicaciones más frecuentes es la aparición de náuseas y vómitos que retardan su recuperación, y a veces, es motivo de admisión hospitalaria.

Para evitar las náuseas y la emesis se han recomendado las siguientes medidas:

- Hidratación adecuada durante y después de la operación.
- Vaciamiento gástrico.
- Trasladar a los pacientes de la mesa de operaciones a la camilla cuidadosamente.
- Evitar agentes anestésicos inhalatorios.
- Uso de TIVA con propofol.
- Dosis bajas de opioides
- Administrar antieméticos (fenotiaccina, droperidol, ondansetrom).

Una ventaja más recientemente notada es que en contraste con los agentes anestésicos inhalatorios, el propofol no produce el fenómeno de "steal" (robo) en la circulación cerebral, lo que puede ser de gran utilidad en los gerentes. (Mc. Culloch y Matta)

SITUACIONES ESPECIALES

Otras ventajas que se han observado en la práctica anestésica es que hay pocas contraindicaciones para el uso del propofol. Se ha empleado sin inconvenientes, ni complicaciones en:

- A. Porfiria intermitente aguda. (Tidmarsh)
- B. Pacientes susceptibles a hipertermia maligna. (Mc Kenzie)
- C. Tirotoxicosis.
- D. Variaciones de la enzima colinesterasa (Stark)
- E. Para terapia electroconvulsiva. (Boey)
- F. Pacientes con alergia a los barbitúricos. (Brown)
- G. Cardioversión. (Sternlo)
- H. Hipertensión. (Searle)
- I. Beta-bloqueantes. (Stephan et al)
- J. Quemoterapia, ya que se reduce la frecuencia de náuseas y emesis. (Hug)
- K. Operación Cesárea. (Gim)
- L. Inserción de la máscara laríngea. (Brown)
- M. Mioclonus generalizado. (O'Connor)
- N. Broncoconstricción. (Hopkins Cs)
- O. Asma. (Pedersen)
- P. En Delirium Tremens. (Ermakov)
- Q. Tétanos. (Borgeat)

Además, el propofol es compatible con todos los relajantes musculares. (White)
Tampoco aumenta la presión intracraneala ni la intraocular. (Mc Culloch & Grounds)

La dosis de propofol tendrá que ajustarse a las necesidades de cada paciente en todas las complicaciones listadas.

CONCLUSIONES

El propofol se ha adoptado no sólo como agente inductor, si no también como agente anestésico y sedante. El perfil y la rapidez de recuperación son buenos, aún cuando se ha usado pro horas como agente anestésico, ya que tiene ciertas ventajas sobre otros anestésicos usados para inducción y mantenimiento de la misma; sobre todo en situaciones clínicas en que se requiere una recuperación rápida (anestesia para pacientes ambulatorios). Tal ha sido la diferencia que el propofol le ha dado un nuevo “despertar a la anestesia.”

Referencias

- **Fernández Lasalde, Varela, Zazzarini:** Propofol en anestesia para procedimientos microquirúrgicos de laringe realizado en forma ambulatoria. *Rev. Arg. Anest.* 1992;50:4:213-218.
- **Monk SE, Raeder J:** Why do women wake up faster than men from propofol anesthesia? *Bs. J Anaesthesia* 2005; 95: 927-33
- **Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS:** The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 2005; 101:377-81.
- **Smith I, White PF, Nathanson M et al:** Propofol: An Update on Its Clinical Use. *Anesthesiology* 1994;81:1005-43.
- **Searle NR, Sahab P:** Propofol in patients with cardiac disease. *Can J Anaesth* 1993;40:730-47.
- **Grabridge P:** Patient controlled sedation anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:683-5.
- **White PF:** Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth* 1988;7:4-20.
- **Shafer SL:** Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 1993; Suppl 1:145-215.
- **McCulloch et al:** A randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007;106:56-64.
- **Matta BF, Mayberg Ts, Lam AM:** Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology* 1995; 83:980-5.
- **Tidmarsh MA, Balgent DF:** Propofol in acute intermittent porphyria. *Anaesthesia* 1991; 46: 423-424.
- **Stark RD, Binks Sm et al:** A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Supl 3). 152-156.
- **Sternlo JE:** Hägerdal M: Anaesthesia for cardioversion: Clinical experiences with propofol and thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 35:606-608, 1991.
- **McKenzie AJ et al:** Propofol is a safe anaesthetic agent in MH susceptible patients. *Anaesth Int. Care* 1992;20:165-8.
- **Boey WK, Lai FO:** Comparison of propofol and thiopentone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. *Anaesthesia* 45:623-628, 1990.
- **Raftery S et al:** Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 39:37-40, 1992.
- **Brown GW, Patel N, Ellis FR:** Comparison of propofol and thiopentone for laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 46:771-772, 1991.
- **Gim T et al:** Disposition of propofol infusion for C-section. *Canad J Anaesth* 1991;38:31-6.

- **Grounds RM et al:** Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: Preliminary report. Br Med J 295:397-400, 1987.
- **Hopkins Cs:** Recurrent opisthotonus associated with anesthesia. Anaesthesia. 1988;43:904
- **Stephan H:** Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease.. Br J Anaesth 1986;58:969-75.
- **O Connor R:** Use of propofol to terminate myoclonus. Anaesthesia 1992;47:443.
- **Ermakov S et al:** Continuous propofol infusion for sedation in delirium tremens. Crit Care 1992;20:537.
- **Pedersen CM:** The effect of sedation with propofol on post-operative bronchoconstriction in patients with hyperreactive airway disease. Intensive Care Med 18:45-46. 1992.
- **Borgeat A et al:** Sedation by propofol in tetanus: Is it a muscular relaxant? Intensive Care Med 17:427-429, 1991.
- **Hug C Jr:** Does opioid "anesthesia" exist? Anesthesiology 73:1-4, 1990.