

\* Hospital Privado de Córdoba  
Argentina. Coordinador del  
capítulo de TIVA. FAAAAR

## Farmacocinética del propofol en infusión

### Introducción

El propofol es un agente sedante-hipnótico intravenoso que después de unos ensayos iniciales en 1977 se introdujo en la práctica clínica en 1986.

A pesar de haber sido utilizado inicialmente como agente inductor anestésico, luego se comprobó su utilidad para el mantenimiento de la hipnosis en la anestesia general y se posicionó rápidamente como agente central en las técnicas de TIVA.

El propofol es mucho más que un agente de inducción anestésica; es también útil para la sedación de pacientes en el quirófano y en terapia intensiva, el mantenimiento de la anestesia como parte de la anestesia balanceada o total intravenosa, y también para la inducción y mantenimiento de la anestesia en niños. Un nuevo uso del propofol es para la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos.

### Uso actual del propofol

En los últimos años, el uso del propofol se ha extendido a todas las especialidades médicas y también quirúrgicas.

- **Inducción de la anestesia general:**  
Fue la indicación inicial del propofol que, combinado con agentes inhalatorios y opiáceos, constituye parte de la "anestesia balanceada".
- **Inducción y mantenimiento de la anestesia general:**  
En las técnicas de TIVA asociado a opioides y también a relajantes musculares, si fuera necesario.  
Por su perfil PK, el propofol es el mejor calificado de todos los agentes IV para el mantenimiento de la anestesia. Mientras que el TPS y el MDZ tienden a acumularse en el cuerpo durante las infusiones prolongadas, y el etomidato puede causar supresión adrenal, la recuperación después de muchas horas de infusión de propofol es relativamente rápida.

**TABLA I**

**PROPOFOL EN PEDIATRÍA**

El propofol está aprobado para la inducción anestésica en niños > de 3 años de edad

El propofol está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en lactantes > 2 meses de edad

La dosis que se emplean en estos casos es:  
bolo: 10-20 mg (0,2-0,25 mg/kg) - mantenimiento: 0,6-1,2 mg/kg.h

- **Cuidados anestésicos monitorizados:**

Es la antigua denominación de sedación consciente para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos en adultos.

- Procedimientos fuera del quirófano

- Sedación en pacientes ventilados en UTI:

El propofol está aprobado desde el año 1993 para la sedación de pacientes adultos en UTI, aunque no es recomendado para pacientes menores de 12 años.

- Tratamiento de náuseas y vómitos:

El propofol está indicado para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios, como así también de pacientes medicados con quimioterápicos.

- **Fármaco de elección para cirugía ambulatoria:**

Debido a su rápida y completa recuperación anestésica y menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios, el propofol es el fármaco de elección para la cirugía ambulatoria.

El más rápido retorno de la conciencia (despertar), con mínimo efecto residual sobre el SNC, parecería ser su mayor ventaja frente a otros agentes inductores IV.

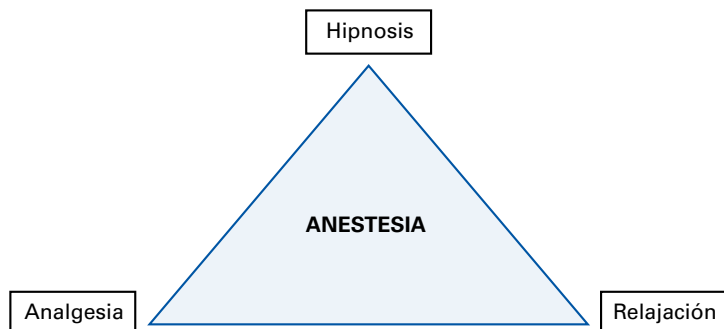
- Otras indicaciones:

El propofol es de utilidad en cirugía ocular (reducción de la presión intraocular y efecto antiemético); terapia electroconvulsiva (reduce las respuestas hipertensivas) y en cardioversiones (rápida recuperación y amnesia).

### Concepto clásico de la anestesia general

Tradicionalmente y desde un punto de vista didáctico, la anestesia se describía como un triángulo en cuyos vértices se encontraban los tres componentes clásicos de la anestesia general: hipnosis, analgesia y relajación muscular. Con la combinación adecuada de estos tres componentes se lograba un estado en el paciente considerado como un "buen plano anestésico para realizar una determinada intervención quirúrgica".

#### ESTADO DE ANESTESIA GENERAL



*Concepto clásico de los componentes de la anestesia*

La anestesia general es un proceso reversible inducido farmacológicamente y que se caracteriza por producir hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular e inmovilidad, y abolición de los reflejos neurovegetativos.

El “estado anestésico” que debe alcanzarse para garantizar la estabilidad del enfermo frente a la agresión que supone la intervención quirúrgica se basa en la administración de diversos fármacos con efectos diferentes.

#### *Concepto de profundidad anestésica*

La expresión “profundidad anestésica” define el estado final que se produce cuando en un paciente anestesiado se logra un estado de hipnosis (inconsciencia y amnesia) y analgesia.

El propósito inicial que inspiró a las primeras investigaciones sobre la aplicación de la anestesia fue la “supresión del dolor”; sin embargo, debido a la evolución muy rápida de las técnicas anestésicas y de los conceptos fisiopatológicos, en las últimas décadas la supresión del dolor es sólo uno de los pilares que constituyen el concepto actual de anestesia general. También es necesario obtener:

- bloqueo muscular e inmovilidad ante el estímulo quirúrgico y
- bloqueo de la respuesta autónoma (SNA),  
este último, frente a las agresiones secundarias a los procedimientos quirúrgicos.

Al ser diferentes estas agresiones, el anestesiólogo tiene que modificar la profundidad anestésica o el plano anestésico de acuerdo con el procedimiento quirúrgico y su transcurso, a fin de adecuarlos a cada caso.

#### *Propofol como componente de la anestesia general*

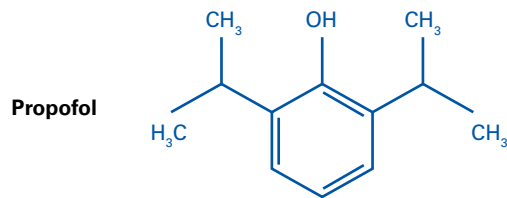
Como el propofol es básicamente un agente hipnótico, es imprescindible usar un narcótico en la TIVA, excepto en aquellos procedimientos que son más molestos que dolorosos –por ejemplo, en las endoscopías– en cuyos casos puede utilizarse sólo dicho fármaco.

Una técnica TIVA estándar presupone el uso de propofol para la inducción y el mantenimiento, acompañado de un narcótico y, si fuera necesario, de un relajante muscular.

#### **Características físicoquímicas del propofol**

El propofol es un fármaco del grupo de los **alquifenoles** (2,6 diisopropilfenol), peso molecular de 178, insoluble en agua pero muy liposoluble, que se presenta en la forma de **emulsión lipídica** con triglicéridos de cadena larga.

La emulsión es ligeramente viscosa y de aspecto lechoso, isotónica con respecto al plasma, de pH 7-8,5 y estable a temperatura ambiente. Debe agitarse antes de usarla y mantenerla a una temperatura entre 4 °C y 25 °C, evitando su congelación.



El vencimiento de las emulsiones de propofol es a los 2 años de fabricadas. Se recomienda usar el medicamento dentro de las 6 horas de abierta la ampolla, y dentro de las 12 horas en caso de que forme parte de una línea de infusión.

El propofol puede diluirse en soluciones de dextrosa al 5% hasta una concentración no menor de 2 mg/ml, aunque algunas emulsiones, como el Fresofol®, que contienen ácido oleico, pueden ser llevadas a 0,9% con solución de cloruro de sodio.

Debido a su escasa solubilidad en agua, para poder administrarlo es necesario usar un agente solvente tipo emulsión lipídica de composición química muy similar al Intralipid® al 10%, usado para nutrición parenteral.

Las emulsiones lipídicas son vehículos efectivos para la administración de fármacos hidrosolubles y se emplean en:

- alimentación parenteral
- vehículos para la administración de fármacos altamente liposolubles (no hidrosolubles)
- como antidotos en intoxicaciones, junto con anestésicos locales.

Es comercializado en la forma de emulsión hidro-oleosa lipídica, con triglicéridos de cadena larga, de composición:

- propofol: 1% y 2%
- aceite de soja: 10%
- glicerol: 2,25%
- lecitina de huevo purificada: 1,2%
- hidróxido de sodio.

La mayoría de las formulaciones de propofol carece de preservativos antimicrobianos, por lo cual, en caso de contaminación accidental extrínseca, puede haber crecimiento microbiano.

Durante la "sedación continua" en UTI, debe tenerse en cuenta que la fórmula lipídica del propofol se sumaría a la *alimentación parenteral grasa*, pudiendo ser excesiva (mayores que 1-3 mg/kg.h) la eliminación de emulsiones grasas, lo que originaría trastornos lipídicos e intolerancia grasa.

Cada mililitro de propofol contiene 0,1 gramo de grasa (aporte calórico de 1,1 caloría por ml), y en la UTI se recomienda usarlo para sedación en concentraciones al 2%, para evitar la sobrecarga de volumen, lipídica y calórica.

Debido a que la emulsión posee lecitina de yema de huevo, los pacientes susceptibles pueden experimentar reacciones alérgicas (evento raro).

### *Aspecto lechoso del propofol*

La explicación de por qué la leche es blanca puede aplicarse para entender el aspecto lechoso del propofol.

Como la densidad de los glóbulos de grasa de la leche es relativamente inferior a la de la fase líquida, en la leche sin homogenizar y sin descremar se forma una capa de crema; para evitar este fenómeno, es común homogeneizarla.

El color blanco de la leche depende del tamaño de los glóbulos de grasa, que generan un **efecto de dispersión de la luz (reflejan la luz)**, como así también las micelas de la caseína (proteína) y el fosfato de calcio coloidal.

Cuanto menor sea el tamaño de los glóbulos de grasa en suspensión, más intenso será el color blanco; cuando la leche es homogeneizada, su color blanco amarillento inicial cambia para blanco.

Es decir que la grasa y la caseína finamente divididas presentes en la leche en suspensión impiden el paso de la luz y por esa razón la leche parece blanca.

El aspecto lechoso del propofol se explicaría por la dispersión (reflejo) de la luz producida por las pequeñas gotas de grasa (150 nm) que se encuentran en suspensión en la formulación.

### *Vehículos para la administración de fármacos liposolubles*

El propósito de un vehículo para la administración de una fármaco intravenosa no-hidrosoluble es la de dispersar el ingrediente activo en un volumen adecuado que permita su administración IV y con la menor aparición de efectos adversos.

El requisito para mantener las sustancias altamente lipofílicas dispersadas en una solución acuosa es que la formulación contenga **emulsionantes** o **surfactantes** que faciliten la dispersión de las moléculas del fármaco en la fase acuosa.

### *Funciones de los elementos de la emulsión lipídica*

La lecitina de huevo funciona como **emulsionante** reduciendo la tensión superficial entre el aceite y el agua, y estabiliza en pequeñas gotas al propofol y al aceite de soja en una dispersión continua.

El aceite de soja mantiene la masa de este agente en un medio estabilizado y disperso, y el glicerol mantiene a la formulación **isotónica** con respecto al plasma.

El pH de la emulsión se ajusta a 7-8,5 con hidróxido de sodio, para lograr una óptima estabilidad de la emulsión (el TPS tiene un pH de 10,5).

En dicha formulación, el propofol está altamente concentrado en las gotas oleosas de la emulsión (*fase discontinua*), con sólo pequeñas cantidades en la fase acuosa (*fase continua*), la cual constituye el volumen más importante de la emulsión.

El emulsionante (lecitina de huevo) reduce la tensión superficial entre el aceite y el agua, permitiendo que el aceite forme

gotas dispersas estables (fase discontinua) dentro de la fase acuosa (fase continua).

Los principales componentes emulsionantes de la lecitina de huevo son la *fosfatidil-colina* y la *fosfatidil-etanolamina*.

La emulsión es una formulación compleja que presenta algunas dificultades:

- inestabilidad
- dolor durante la inyección (debido a la fase acuosa de la emulsión)
- posibilidad de crecimiento bacteriano
- riesgo de hiperlipidemia

### *Antecedentes históricos del propofol*

James Glen, del laboratorio ICI (Imperial Chemical Industries) en Cheshire, Inglaterra, reportó el descubrimiento de las propiedades anestésicas del 2,6 diiso-propilfenol en enero de 1973.

Los primeros ensayos clínicos en humanos se realizaron en Europa en 1977 (1977-1981) usando propofol al 1% y Cremophor EL al 16% (se estudiaron más de mil pacientes), pero esta formulación no fue clínicamente probada en EE.UU.

En realidad, en los primeros ensayos en humanos se utilizó una formulación de propofol al 2%, Cremophor EL al 16% y etanol al 8%; la concentración de 2% se debió a la subestimación inicial del propofol, y el etanol se incluyó en la fórmula para eliminar la coloración oscura de la formulación.

Posteriormente se determinó que una concentración de 1% era adecuada para la anestesia y que el etanol no era necesario para la clarificación; la inyección de la formulación al 1% y sin etanol era, además, menos dolorosa.

### **Mecanismo de acción del propofol**

El mecanismo de acción del propofol aún no fue dilucidado, aunque se sabe que tiene un efecto inespecífico sobre las membranas *lipídicas* celulares.

- El propofol actuaría sobre el complejo receptor GABA<sub>A</sub> en un sitio diferente que el correspondiente a los barbitúricos y las benzodiazepinas, aumentando la conductancia del cloro. Potencia la acción del neurotransmisor GABA, que inhibe la transmisión sináptica mediante un "*mecanismo de hiperpolarización*" originado por la "*apertura de los canales de cloro*". La acción del propofol sobre el receptor GABA<sub>A</sub> es *presión-reversible*.
- Es también un "*antagonista del glutamato*" a la altura del receptor NMDA
- En la médula espinal, el propofol actuaría como "*antagonista de la glicina*", como lo hace la estriquina, lo cual explicaría los espasmos de opistótonos y las mioclonías que ocasionalmente se observan con su uso

- Tiene efecto antioxidante y neuroprotector (potencial antioxidante del anillo fenol)
- Recientes estudios han sugerido que el “*sistema endo-cannabinóide*” puede contribuir a las acciones anestésicas del propofol
- Tiene efecto bloqueante de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  en la corteza cerebral
- Este último efecto, semejante al del TPS, reduce el voltaje independientemente del tiempo de apertura del canal.
- Produce cambios “*no específicos en la organización citoesquelética de las neuronas y células gliales*”, causadas por un incremento del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular.

### Farmacocinética del propofol

La elevada liposolubilidad del propofol le confiere una buena capacidad para alcanzar rápidamente el SNC, dando lugar a su efecto hipnótico.

Se une entre un 97% y un 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Al igual que otros agentes inductores intravenosos, la hipnosis con propofol, una vez concluida su inyección, se produce generalmente dentro de los 40 segundos en un tiempo de circulación brazo-cerebro, aunque se han observado tiempos de inducción superiores a los 60 segundos.

Propofol	[	Latencia (inicio acción): 30-40 segundos
		Efecto máximo: 2,3 minutos ( $t_{1/2 K_{E0}}$ : 2,4 minutos)
		Duración de la hipnosis: 3-8 minutos

El inicio de la hipnosis habitualmente ocurre entre los 40 y los 60 segundos tras la administración en bolo y dura 3 a 10 minutos, dependiendo de la dosis y la velocidad de administración.

La velocidad de inyección, entre 20 y 120 segundos, influye sobre el inicio de la hipnosis.

La duración de la hipnosis luego de un bolo de 2-2,5 mg/kg es de 5-10 minutos, seguida de una rápida recuperación debido a la veloz redistribución desde el SNC al músculo y a la grasa.

El propofol se comporta según un modelo farmacocinético *tricompartimental*, y su alta liposolubilidad permite una rápida distribución de la sangre a los tejidos periféricos.

Sus diferentes vidas medias son:

- $t_{1/2 \alpha}$ : 2-4 minutos (vida media rápida de distribución)
- $t_{1/2 \beta}$ : 30-60 minutos (vida media lenta de distribución)
- $t_{1/2 \gamma}$ : 4-7 horas (vida media de eliminación o vida media terminal)

El propofol tiene un gran volumen de distribución, como se espera de todo fármaco lipofílico.

TABLA II								
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DEL PROPOFOL								
Dosis inducción (mg/Kg)	Unión a proteínas	t1/2 $\alpha$ (minutos)	t1/2 $\beta$ (minutos)	t1/2 $\gamma$ (horas)	V <sub>c</sub> (l/Kg)	Vd <sub>ss</sub> (l/Kg)	Clearance (l/min) (ml/Kg.min)	Índice extracción hepática
1-2,5	98%	2-4	30-60	4-7	0,3-0,5 20-40 litros	3,5-4,5 170-360 litros	2 l/min 30 ml/Kg.min	casi 1

El flujo sanguíneo hepático es de 1,4 litros/minuto (21 ml/Kg.min)

El volumen central o inicial de distribución (V<sub>c</sub> o V<sub>1</sub>) es de 0,3-0,5 l/kg (20-40 litros).

El volumen de distribución aparente o volumen de distribución a estado constante (Vd<sub>ss</sub>) es de 3,5-4,5 l/kg (170-360 litros).

TABLA III	
VOLÚMENES DE DISTRIBUCIÓN EN ESTADO ESTABLE (Vd <sub>ss</sub> ) DE DROGAS COMÚNMENTE EMPLEADAS EN ANESTESIA	
Drogas	Vd <sub>ss</sub> (l/Kg)
Sufentanilo	4,7 l/Kg
Propofol	4,5 l/Kg (3,5-4,5 l/Kg)
Fentanilo	4 l/Kg (3-5 l/Kg)
Morfina	3 l/Kg
Etomidato	3 l/Kg (2,5-3,5 l/Kg)
Tiopental sódico	2,5 l/Kg
Clonidina	2 l/Kg
Ketamina	1,8 l/Kg (2-3 l/Kg)
Midazolam	1 l/Kg (1-1,5 l/Kg)
Alfentanilo	0,5 l/Kg (0,25-0,75 l/Kg)
Remifentanilo	0,35 l/Kg (0,3-0,4 l/Kg)
Pancuronio	
Vecuronio	0,25 l/Kg (0,2-0,3 l/Kg)
Rocuronio	

### Metabolismo del propofol

El propofol es rápida y ampliamente metabolizado en el hígado, formando conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que son excretados por la orina; dado que sólo un 0,3% de una dosis administrada se excreta sin cambios por la orina, la vía principal de eliminación es la *metabolización*.

La excreción renal es del 88%, la fecal del 1,6% y menos del 0,3% se elimina sin cambios por la orina.



El aclaramiento corporal total del propofol (2 l/min – 30 ml/kg.min) excede el flujo sanguíneo hepático (1,4 l/min – 21 ml/kg.min), y se ha demostrado metabolismo extrahepático, fundamentalmente renal y pulmonar.

Precisamente fue confirmado el metabolismo extrahepático del propofol durante la fase anhepática de pacientes en un trasplante de hígado, y si bien los pulmones pueden tomar parte en el metabolismo formando 2,6 di-isopropil-1,4 quinol, no parecen ser el sitio primario de metabolismo extrahepático. En varios estudios se demostró que los *microsomas* presentes en los riñones y en el intestino delgado forman glucuronidos de propofol.

En un interesante estudio realizado en Japón en el 2005 se pudo demostrar que el 60-70% del metabolismo total del propofol ocurre en el hígado, el 30% tendría lugar en los riñones y el 10% restante en órganos como los pulmones y el intestino delgado.

TABLA IV			
Aclaramiento del propofol	Flujo sanguíneo hepático y renal		Índice extracción hepática
Aclaramiento del propofol	2 litros/minuto	30 ml/Kg.min	1
Flujo sanguíneo hepático	1,4 litros/minuto	21 ml/Kg.min	
Flujo sanguíneo renal	1-1,2 litros/minuto	18 ml/Kg.min	
Metabolismo del propofol	60% nivel hepático		
	30% nivel renal	Glucuronidación	
	10% otros sitios*		

\*Otros sitios de metabolización extrahepática del propofol son los pulmones y el intestino delgado

#### *Insuficiencia renal y hepática*

El propofol es eliminado por conjugación hepática y extrahepática (fundamentalmente renal) formando metabolitos inactivos que son excretados por el riñón; no se requieren ajustes especiales en las dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Pertenece al grupo de fármacos que tienen una *cinética lineal o de primer orden*, siendo su tasa de eliminación proporcional a su concentración plasmática. Como su coeficiente de extracción hepático es muy alto –próximo a 1, al igual que el etomidato y la ketamina–, el paso limitante en su metabolismo es el flujo hacia el hígado, por lo cual se dice que este tipo de fármaco es “*limitado por el flujo*”. Cualquier reducción en el VMC, como usualmente ocurre durante la anestesia, reducirá el metabolismo; sin embargo, los cambios moderados en la función metabólica del hígado tienen poco impacto en el clearance, dado que la capacidad metabólica hepática excede en gran medida a la demanda.

TABLA V							
PERFIL FARMACOCINÉTICO DE LOS HIPNÓTICOS INTRAVENOSOS							
Droga	Unión proteínas	VC (l/Kg)	VdSS (l/Kg)	Clearance (l/min) (ml/Kg.min)		Índice extracción hepática	$t_{1/2}^{**}$
Tiopental	85%	0,5	2,5	<b>0,24</b>	<b>3,4</b>	0,15	11-12 horas
Propofol	98%	0,3	4,5	<b>2</b>	<b>30</b>	1	4-7 horas
Etomidato	75%	0,15	3	1,2	20	0,9	3-5 horas
Ketamina	12%	0,25	2	1,4	17	1	2,5-2,8 horas
Midazolam	94%	0,17	1	0,4	7,5	0,5	1,7-2,6 horas
Diazepam	98%	0,3	1,1	0,02	0,4	0,03	20-50 horas

El flujo sanguíneo hepático es de 1,4 l/min o de 21 ml/Kg.min

### Propofol –Vd – y fármacos liposolubles

En general, en aquellos fármacos con gran Vd se podrán mantener concentraciones plasmáticas estables a expensas de la "acumulación temporal" (por ejemplo, el Vd del fentanilo es de 3-5 l/kg, es decir, unos 320 litros) y "tiempos de despertar prolongados", excepto que tengan una "altísima depuración" (como el caso del propofol, etomidato y sufentanilo).

Precisamente, debido al rápido aclaramiento del compartimiento central ( $V_1$ ), el propofol que retorna lentamente desde los compartimientos profundos ( $V_2$  y especialmente  $V_3$ ) contribuye muy poco al aumento o mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de dicho agente.

Con respecto al clearance o eliminación, ocurre que el mantenimiento de *concentraciones estables* de los fármacos con "mayor depuración" es de lo más difícil, razón por la cual deben administrarse en forma de "infusiones continuas" (el propofol debería siempre administrarse en forma de infusión).

Diferencia entre el tiopental sódico y el propofol cuando se emplean en infusión:

Cuando se emplean en dosis únicas o en infusiones cortas, no se observa mayormente una diferencia en el tiempo de despertar, pero si la infusión se prolonga en el tiempo, la gran diferencia es la lenta eliminación del barbitúrico.

Los mecanismos responsables de la diferente farmacocinética de estos compuestos son:

- 1) *La alta tasa metabólica del propofol comparada con el TPS*  
Como puede apreciarse en la TABLA V, el aclaramiento metabólico del propofol (2 l/min – 30 ml/kg.min) es casi 10 veces mayor que el del TPS (0,24 l/min – 3,4 ml/kg.min).
- 2) *El lento retorno del propofol desde los compartimientos periféricos ( $V_2$  y  $V_3$ ) al central ( $V_1$ )*
- 3) *Cambio en la cinética del TPS de primer orden a orden cero.*  
El TPS usado en la dosis requerida para inducción anestésica

(3-5 mg/kg) se elimina de acuerdo con una cinética de primer orden, pero a altas dosis la eliminación se produce según una cinética de orden cero, cuyo resultado es una prolongación inesperada del tiempo de recuperación luego de una dosis alta, o si se hace en infusión, comparado con lo que sucede luego de una dosis única estándar.

En realidad, debería pensarse en la "cinética de 1<sup>er</sup> orden" como la capacidad de un sistema enzimático de aumentar su actividad a medida que aumenta la concentración del sustrato; cuando se agota la capacidad enzimática (las concentraciones del sustrato son demasiado elevadas), las enzimas operan a una tasa fija, y este proceso se denomina "cinética de orden cero". Un ejemplo típico de cinética de orden cero es el metabolismo del etanol; en el caso de la aspirina y la fenitoína, tienen una mezcla de cinética de 1<sup>er</sup> orden y cinética de orden cero.

#### *Terminación del efecto hipnótico*

En los clásicos estudios farmacocinéticos sobre el TPS se demostró que la *redistribución* del fármaco desde el cerebro hacia otros órganos menos perfundidos es el principal mecanismo del fin de los efectos hipnóticos de la mayoría de los agentes inductores anestésicos luego de una rápida administración IV.

Aunque nunca como factor principal, el clearance de eliminación (metabolismo) es muy importante en la terminación de los efectos de los fármacos con *extracción hepática intermedia o alta*, y casi no tiene influencia en aquellos con bajo coeficiente de extracción hepática, como el TPS o el diazepam.

La distribución acontece luego de un bolo de propofol a casi el 50% de la declinación plasmática; sin embargo, ella no es constante a lo largo del tiempo, sino que disminuye a medida que los tejidos corporales se equilibran con el plasma y se tornan saturados. Cuando llega el equilibrio, finaliza la transferencia entre los tejidos y el plasma.

#### *Variaciones farmacocinéticas en el anciano*

El envejecimiento está asociado

- Disminución de la masa corporal magra
- Aumento del tejido graso
- Disminución del agua corporal total

Como en los pacientes ancianos el contenido graso es mayor que en los jóvenes, los fármacos lipofílicos se acumulan en los tejidos periféricos (volúmenes periféricos de distribución), lo que aumenta la duración de los efectos de muchos fármacos anestésicos.

Con el aumento de la edad, disminuye progresivamente el volumen de distribución, especialmente el  $V_1$  y el del clearance, lo que produce picos plasmáticos más altos.

Los pacientes ancianos son más sensibles a los *efectos cardiorrespiratorios del propofol*, incluyendo hipotensión, apnea, obstrucción de la vía aérea o desaturación de O<sub>2</sub>. Un hallazgo clínico importante es que el tiempo necesario para alcanzar el efecto pico hemodinámico del propofol es menor que el requerido para llegar al efecto pico hipnótico; esto significa que aunque la titulación del fármaco por medio de TCI sea lenta y cuidadosa es probable, particularmente en el anciano, que el efecto pico hemodinámico se presente más tardíamente.

Por lo tanto, en los ancianos es conveniente reducir sustancialmente la dosis de inducción del propofol (y también la de mantenimiento), con lo cual seguramente se prolongará el tiempo para conseguir la hipnosis. Esto hace que dicho fármaco sea menos favorable para una secuencia rápida de inducción.

Si bien los cambios en la farmacocinética (PK) del propofol en pacientes ancianos explican en parte su menor requerimiento para producir hipnosis, los efectos de la edad en su farmacodinamia (PD) son aún más importantes.

Varios autores demostraron que las dosis de inducción de propofol eran hasta un 40% más bajas en ancianos que en individuos jóvenes, y en 1999 Schnider demostró que la edad incrementaba la sensibilidad cerebral a ese agente.

### *Variaciones farmacocinéticas en los niños*

Especialmente los niños menores de 3 años de edad presentan un volumen de distribución y clearance aumentados, lo que determina que los requerimientos de propofol para inducción y mantenimiento sean mayores en este grupo etario; esto fue demostrado por Kataria y colaboradores en 1994.

TABLA VI			
FARMACOCINÉTICA PROPOFOL EN DIFERENTES GRUPOS ETÁRIOS			
	Niños (1-3 años)	Niños (3-10 años)	Adultos
V <sub>d<sub>ss</sub></sub>	9,5 l/Kg	7,2 l/Kg	3,5-4,5 l/Kg
Clearance	53 ml/Kg.min	32 ml/Kg.min	28 ml/Kg.min
t <sub>1/2</sub> γ	3,1 horas	3,6 horas	4-7 horas

Por otro lado, los niños son menos sensibles a los efectos hipnóticos del propofol, y mientras su despertar ocurre a niveles plasmáticos < 2,3 mcg/ml, en los adultos suele producirse con niveles < 1,5 mcg/ml.

### *Variaciones farmacocinéticas en el obeso*

Hay trabajos que indican que la farmacocinética del propofol no se modifica mayormente con la obesidad, indicando la idoneidad del índice de masa corporal; en realidad, sería necesario

utilizar el “*peso magro corporal*” o ajustar la “*variable peso según fórmula en obesos*” para la dosis de inducción y realizar el mantenimiento según el peso real, ya que el propofol tiende a depositarse en el tejido adiposo.

Luego de un bolo, este fármaco se distribuye inicialmente por el  $V_1$ , el que menos se modifica en la obesidad, y se deposita en el tejido graso durante la infusión. Por ende, en la inducción no es necesario considerar los compartimientos periféricos, aunque sí se los debe tener en cuenta durante el mantenimiento.

Variable peso según fórmula en obesos:

Una fórmula práctica para calcular el peso ideal es:

Hombres: altura en cm – 100      Mujeres: altura en cm – 105

Ejemplo: 1,70 metros =  $\pm 70$  Lg      Ejemplo: 1,50 metros =  $\pm 45$  Lg;

Fórmula para calcular el peso en obesos mórbidos:

Peso corregido: (estatura en cm – 100) + 40% de la diferencia entre el peso real y el ideal

Peso ideal + 40% de la diferencia entre el peso real e ideal

Ejemplo: 1,70 metro y 140 Lg     $(170 - 100) = 70$  Lg + 40%  $(170 - 70)$   
 $70 + 40\% (100)$   
 $70 + 40 = 110$  Lg

A diferencia del propofol –cuya dosificación se modifica poco en los casos de obesidad (excepto para la dosis de inducción)–, la dosificación del remifentanilo debe reducirse en forma importante en pacientes obesos y emplearse siempre la fórmula para el cálculo del peso.

El remifentanilo no alcanza a pasar al  $V_3$  y pasa muy poco al  $V_2$ , (se comporta como un modelo bicompartimental), de manera que si dosificamos a los pacientes obesos de acuerdo con su peso real, esa dosis mayor de fármaco sólo incrementará al  $V_1$ , que es el que menos se modifica con la obesidad.

#### *Variaciones farmacocinéticas en el sexo femenino*

La declinación de la concentración plasmática de propofol al terminar una infusión en las mujeres es más rápida que en los hombres, y por ende se despiertan más rápido.

Las diferencias de sexo explican el despertar más rápido, pero también podrían influir las diferencias de PK (sensibilidad), ya que se ha demostrado que las mujeres requieren de mayor cantidad de propofol para alcanzar la misma profundidad anestésica, monitorizada por el BIS o el Narcotrend®.

Explicación farmacocinética:

- Las mujeres tienen clearance más altos y metabolizan más rápidamente el propofol
- En ellas los volúmenes de distribución son mayores
- La redistribución de este fármaco del plasma a los tejidos

periféricos que aún no se saturan con el propofol es más rápida en las mujeres

- En ellas es más lenta la redistribución desde los compartimientos periféricos saturados
- con propofol hacia el compartimiento central (sangre) en la fase inmediata post-infusión.

Por estas razones, y a partir de este estudio, se enfatiza la necesidad de considerar al "género" como covariable en los regímenes de dosificación con TCI.

### *Variaciones farmacocinéticas en el paciente alcohólico*

En los pacientes que consumen mucho alcohol, se requieren dosis mayores de propofol. Un estudio muestra que en estos pacientes la dosis de inducción debe ser más alta que en aquellos que son bebedores sociales.

### **Indicaciones y dosificación del propofol**

El propofol se utilizó inicialmente como agente inductor anestésico, pero su uso luego se extendió a todas las especialidades médicas y quirúrgicas.

La calidad en la recuperación es probablemente el factor más importante que distingue al propofol de otros agentes inductores IV; la recuperación de las funciones cognitivas superiores y de las habilidades motoras es rápida y de buena calidad, y no es infrecuente que el enfermo refiera sueños agradables e incluso que reporten sensaciones de euforia y bienestar.

TABLA VII
INDICACIONES ACTUALES DEL USO DEL PROPOFOL
Inducción de la anestesia general
Inducción y mantenimiento de la anestesia general en técnicas de TIVA
Cuidados anestésicos monitorizados
Procedimientos fuera del quirófano (gastroscopías y colonoscopías)
Sedación en pacientes ventilados en UTI
Otros usos (tratamiento de náuseas y vómitos, terapia electroconvulsiva, cardioversión)
El propofol es una alternativa segura en pacientes susceptibles de hipertermia maligna.

### *Dosis de inducción*

En adultos sanos menores de 55 años se requieren dosis de 2-2,5 mg/kg para la inducción anestésica; en pacientes ancianos, debilitados y ASA III-IV las dosis son de 1-1,5 mg/kg; las dosis necesarias para neurocirugía son similares (1-2 mg/kg), y en la cirugía cardíaca son menores (0,5-1,5 mg/kg).

Los niños requieren dosis de inducción mayores que los adultos (2,5-3,5 mg/kg)

TABLA VIII	
DOSIS DE INDUCCIÓN PROPOFOL	
Anestesia cardíaca	0,5-1,5 mg/Kg
Ancianos/debilitados/ASA III/IV	1-1,5 mg/Kg
Neurocirugía	1-2 mg/Kg
Adultos > 55 años	2-2,5 mg/Kg
Pacientes pediátricos > 3 años	2,5-3,5 mg/Kg

Dosis de mantenimiento:

El mantenimiento de la anestesia se realiza mediante perfusión continua, tratando de mantener una tasa titulada para alcanzar el efecto clínico deseado.

TABLA IX	
MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA CON PROPOFOL	
Anestesia cardíaca	3-6 mg/Kg.h
Ancianos/debilitados/ASA III/IV	3-6 mg/Kg.h
Neurocirugía	6-12 mg/Kg.h
Adultos > 55 años	6-12 mg/Kg.h
Pacientes pediátricos > 2 meses	8-18 mg/kg.h
Pacientes adultos intubados y ventilados	0,3-3 mg/Kg.h

#### *Dosis de inducción en pacientes pediátricos*

Para la inducción de la anestesia general en estos pacientes, se debe individualizar su dosificación y graduarla.

La mayoría de los niños de 3 o más años requieren dosis de 2,5-3,5 mg/kg y 8-18 mg/kg.h para el mantenimiento.

No se recomienda su uso para la sedación de pacientes menores de 12 años intubados que están en UTI.

#### *Contraindicaciones para el uso del propofol*

Las contraindicaciones para el uso del propofol pueden ser absolutas o relativas (TABLA X).

### **Efectos farmacológicos del propofol**

#### *Efectos sobre el SNC:*

El propofol es un agente sedante-hipnótico, sin propiedades analgésicas, que produce una depresión del SNC dosis dependiente que va desde la sedación, a concentraciones plasmáticas bajas (0,5-2 mcg/ml<sup>1</sup>), a la hipnosis plena, a concentraciones plasmáticas > 3 mcg/ml.

TABLA X	
CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DEL PROPOFOL	
<b>Absolutas</b>	hipersensibilidad al propofol o emulsión*
	contraindicación para la sedación o la AG
	enfermedad cardíaca o respiratoria grave
	¿epilepsia o convulsiones?
<b>Relativas</b>	ancianos debilitados y pacientes ASA III-IV
	no se recomienda mujeres obstétricas
	inducción en niños < 3 años
	mantenimiento en lactantes < 2 meses
	sedación en < 12 años ventilados en UTI

\*Tener especial cuidado en pacientes alérgicos a la yema del huevo

El efecto amnesiante del propofol se produce con concentraciones plasmáticas > 1mcg/ml.

La duración de la hipnosis (5-8 minutos) es dosis dependiente luego de un bolo de 2-2,5 mg/kg.

Reduce el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana, y produce una disminución dosis-dependiente de la tasa metabólica cerebral global para el O<sub>2</sub>.

El propofol "no afecta la autorregulación cerebral" y conserva la reactividad al CO<sub>2</sub>.

También se le atribuyen *efectos neuroprotectores*, especialmente luego de episodios isquémicos agudos, en un grado similar al producido por el halotano y el TPS, que podrían deberse parcialmente a los *efectos antioxidantes* del "anillo fenol" de su estructura química.

El propofol también disminuiría la presión intraocular entre 30% y 40% (en mayor medida que el TPS).

Se han comunicado también casos de efectos euforizantes y de desinhibición sexual, y efecto excitatorios del tipo de movimientos espontáneos, tirones, temblores e hiperclonus.

### *Efectos cardiovasculares*

Los efectos depresores cardiovasculares del propofol son más profundos que los producidos por otros agentes inductores IV; el más evidente es una disminución de la presión arterial que se debería tanto a la *vasodilatación* como a la *depresión cardíaca*. Ambos fenómenos son dosis dependiente y concentración-plasmática dependiente.

Independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular, una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg produce una reducción entre el 20% y el 40% de la presión arterial, y durante el mantenimiento de la anestesia, la presión arterial permanece entre un 20% y un 30% por debajo de los niveles de preinducción.



El propofol altera el “*mecanismo baro-reflejo*” resultando en un menor aumento de la FC en respuesta a una determinada disminución de la presión arterial, y ese menor aumento de la FC podría ser la causa de la mayor caída en la TA cuando se compara el propofol con una dosis equipotente de TPS.

A mayor edad se intensifican los efectos cardiodepresores de este agente, siendo necesario ajustar las dosis. Un hallazgo clínico importante es que el tiempo hasta alcanzar el efecto pico hemodinámico del propofol está retrasado con respecto al tiempo para llegar al efecto pico hipnótico. Este fenómeno se acentúa en los pacientes de edad avanzada (los efectos hemodinámicos del propofol aparecen con más intensidad alrededor de 5 minutos después de su inyección IV).

TABLA XII				
CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS DEL PROPOFOL				
Latencia	Duración hipnosis	Efecto máximo	$t_{1/2} K_{E0}$	Efecto máximo hemodinámico*
30-40 seg	3-8 minutos	2,3 minutos	2,4 minutos	4-5 minutos

*\*Un hallazgo clínico importante es el retraso en el efecto pico hemodinámico y esto se acentúa con el aumento de la edad*

Los pacientes con reserva cardíaca limitada pueden tolerar la depresión cardíaca y la vasodilatación cuando se usan dosis de inducción tituladas y menores dosis de mantenimiento. Esto se aplica cada vez más en cirugía de derivación cardíaca cuando se desea una extubación temprana.

La hipotensión arterial no es significativa en pacientes normales, pero es importante en pacientes:

- ancianos
- con patología cardíaca y/o fallo de bomba
- hipovolémicos
- ansiosos
- hipertensos, medicados o no
- pacientes con  $\beta$ - bloqueantes
- premedicación con opioides.

La premedicación con opioides “*potencia los efectos hemodinámicos*” con reducciones de hasta un 40% en la presión arterial sistólica; la dosis del opiáceo no parece influir sobre la magnitud de la respuesta hipotensora, que alcanza su máximo con dosis relativamente bajas (2 mcg/kg fentanilo); esto podría deberse a que el propofol tiene cierta acción bradicardizante de origen central que se potencia con el agregado de opioides.

El agregado de midazolam en dosis bajas no provoca mayores descensos de la presión arterial.

TABLA II

EL PROPOFOL PRODUCE

**1. Reducción de la actividad simpática en nivel central:**

Esto determina que la FC permanezca estable o tienda a una ligera bradicardia, a pesar de la presencia de hipotensión arterial (alteración del mecanismo baro-receptor).

**2. Vasodilatación del lecho de capacitancia:**

Este efecto se traduce en una disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

**3. Efecto vasodilatador arterial:**

Este efecto se traduce en una disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS).

La relajación del músculo liso vascular se debería a la *movilización intracelular de Ca<sup>++</sup>*, como así también a un *aumento de la producción de óxido nítrico*.

**4. Depresión miocárdica por alteración en la contractilidad:**

El efecto inotrópico negativo del propofol se manifiesta con concentraciones plasmáticas > 4,5-5 mcg/ml

La acción depresora miocárdica del propofol estaría relacionada con una disminución en la disponibilidad del Ca<sup>++</sup> intracelular secundario a una inhibición de su flujo a través del sarcolema.

Aunque el propofol reduce el flujo sanguíneo coronario, también disminuye el trabajo cardíaco y el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico; por lo tanto, se mantiene el balance entre el aporte y la demanda de O<sub>2</sub>.

Efectos respiratorios:

El propofol afecta al sistema respiratorio en una manera cualitativamente similar a la acción de los barbitúricos.

Luego de una dosis habitual de inducción de propofol, se produce apnea en 25-30% de los casos, generalmente precedida por un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente.

La incidencia y duración de la apnea depende:

- de la dosis
- de la rapidez de la inyección
- del uso concomitante de premedicación.

La incidencia de apnea prolongada (> 30 segundos) aumenta con el agregado de un opioide, como premedicación o utilizado justo antes de la inducción, y es mayor con propofol que con otros agentes IV; la incidencia de apnea en niños < 3 años es mayor que con TPS.

*El propofol produce una mayor relajación de la musculatura faríngea y reducción de los reflejos de la vía aérea superior en un grado mayor que el TPS; es el agente de elección para la colocación de dispositivos supraglóticos.*

El propofol, en menor grado que el halotano, induciría "broncodilatación" en pacientes con EPOC, y a diferencia de

los agentes anestésicos inhalatorios, “*no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica*”, lo que resulta de gran utilidad para la cirugía de tórax.

El uso de aminofilina contrarresta los efectos depresores de la ventilación del propofol.

#### *Acciones no hipnóticas del propofol*

Se distinguen dos tipos de efectos:

- a) Efectos corticales: responsables de la hipnosis
- b) Efectos subcorticales: responsables de las acciones no hipnóticas.

Estos últimos aparecen a concentraciones más bajas y tienen una mayor duración que las acciones corticales (hipnóticas).

En un excelente artículo publicado por Borgeat y colaboradores en 1994, se describen las acciones no hipnóticas del propofol, que incluyen su acción antiemética, antiprurítica, anti-epiléptica, sedante-ansiolítica-amnésica, acciones musculares, efectos neuroprotectivos y antioxidantes, y un efecto eufórico, con cambios en el humor y riesgo potencial de abuso.

#### *Efecto antiemético*

El propofol tiene un perfil de depresión del SNC que difiere significativamente del de otros agentes inductores IV. A diferencia del TPS, por ejemplo, deprime en forma uniforme las estructuras del SNC, entre ellas los “*centros subcorticales*”.

Tiene “*mayor potencia subcortical*” que otros anestésicos, y este efecto puede persistir a “*dosis sub-hipnóticas*” en centros subcorticales.

La mayoría de los fármacos con eficacia antiemética ejercen sus efectos terapéuticos vía estructuras subcorticales (droperidol, metoclopramida).

La inducción con propofol reduce en un 45% la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios, y si se suma el mantenimiento de la anestesia, la reducción alcanza al 75%.

TABLA XIII

#### FISIOLOGÍA DEL VÓMITO

El centro del vómito se encuentra localizado en el piso del 4° ventrículo y tiene 4 aferentes principales

1. **Zona quimiorreceptora gatillo:** Es rica en serotonina (5-HT<sub>3</sub>), dopamina, histamina, receptores muscarínicos y opioides.
2. **La corteza cerebral:** Es estimulada por ansiedad, olores desagradables, estrés y estímulos visuales.
3. **Centro laberíntico-vestibular:**  
Los movimientos pueden estimular las náuseas y los vómitos a través de fibras que viajan por el 8° par craneal
4. **Sistema neurovegetativo:**

Los estímulos responsables son: irritación gastrointestinal, distensión gástrica, parálisis intestinal (íleo), los cuales viajan vía nervio vago (neumogástrico –X par craneal-).

Entre los efectos antieméticos del propofol se mencionan:

- actividad anti-dopaminérgica
- efecto depresor en la zona quimiorreceptora gatillo y en el núcleo vagal
- disminución de la liberación de glutamato y aspartato en la corteza olfatoria
- disminución de la concentración de serotonina en el área postrema.

### *Efecto antipruríticos*

La administración de dosis sub-hipnóticas de propofol es efectiva para el alivio del prurito inducido por opioides neuroaxiales en aproximadamente un 80% de los pacientes.

También ha sido efectivo para el tratamiento del prurito asociado a enfermedad hepática, especialmente colestasis.

En general, se recomienda una dosis de carga de 10 mg (0,2 mg/kg), que puede continuarse con una infusión continua de 0,5-1 mg/kg.h.

Efectos subcorticales del propofol:

Los efectos antieméticos y antipruríticos duran mucho más que los efectos hipnóticos, lo que se explicaría porque se ejercen en "*nivel subcortical*", contrariamente al breve efecto hipnótico, que se ejerce en nivel cortical y desaparece rápidamente.

### *Efecto anti-migrañoso*

Algunas pro-drogas del propofol y el propio propofol podrían tener acción anti-migrañosa, debido tal vez a los *efectos agonistas GABA<sub>A</sub>* y a la *vasoconstricción cerebral*.

### *Propiedades pro-convulsivantes y anti-convulsivantes*

Algunos autores sostienen que la actividad pro-convulsivante del propofol tiene un "*origen subcortical*" que podría deberse a una "*inhibición*" de ciertas áreas inhibitorias subcorticales o a un "*antagonismo de la glicina a la altura de la médula espinal*".

Los centros subcorticales son afectados por concentraciones más bajas de propofol y durante períodos más prolongados que los centros corticales, que son los responsables de la sedación y la hipnosis de este agente (TABLA XIV).

Estos movimientos anormales, también denominados *mio-clonías no epileptiformes*, tienen un origen subcortical y son más frecuentes durante la inducción y el despertar anestésico, períodos que coinciden con niveles plasmáticos y a sitio efector más bajos del propofol. Son involuntarios, más frecuentes

TABLA XIV		
EFECTOS CORTICALES Y SUBCORTICALES DEL PROPOFOL		
Centro nervioso	Efecto	Cp
Centros corticales	Sedación	0,5-2 µg/ml
	Hipnosis	2,3-3,5 µg/ml
Centros subcorticales	Anti-emético	0,343 µg/ml
	Anti-prurítico	
	Anti-migrañoso	vasoconstricción cerebral
	Proconvulsivante	a dosis bajas
	Anticonvulsivante	a dosis altas

en niños y en jóvenes, y se producirían por depresión de las estructuras inhibitorias subcorticales, resultando en movimientos distónicos excitatorios (cerebro medio) y el opistótonos (médula espinal).

Es bien conocido que las *estructuras inhibitorias del SNC* de todos los agentes hipnóticos son “*más sensibles*” que las estructuras excitatorias, lo que evita los *efectos pro-excitatorios* del propofol si se emplea un régimen de dosis adecuado; por ejemplo, es posible reducir la incidencia de estos movimientos involuntarios durante la inducción anestésica en niños, si se incrementa la dosis de propofol de 3 mg/kg a 5 mg/kg.

Si se inhibe normalmente un foco cortical epileptiforme por una actividad subcortical, la administración de propofol puede provocar convulsiones en pacientes susceptibles.

A la altura de la médula espinal, el propofol actuaría como un “*antagonista de la glicina*”, como lo hace la *estricnina*, lo cual explicaría la aparición de espasmos y mioclonías observados ocasionalmente.

A pesar de lo citado previamente, este fármaco tiene una profunda actividad anticonvulsivante que con ciertos recaudos puede emplearse en pacientes con epilepsia conocida y controlada. Además, se lo ha usado con éxito en caso de convulsiones que no responden al tratamiento convencional.

#### *Sedación-ansiólisis-amnesia*

En comparación con las benzodiazepinas, hay una mínima evidencia de sedación residual, somnolencia, confusión y alteraciones en la motricidad, lo que se debería a su alta tasa de depuración (metabolismo).

Una de las ventajas de su perfil farmacológico es la facilidad con que puede modificarse el perfil de sedación. De esta manera, infusiones bajas de propofol de 1-3 mg/kg.h (concentraciones plasmáticas de 0,5-2 mcg/ml) tienen efectos ansiolíticos y sedantes comparables a los producidos por las BDZ, con la ventaja de menos efectos adversos y un alta más temprana.

### *Acciones musculares*

El propofol es el agente de elección para la colocación de los dispositivos supraglóticos por:

- la mayor relajación de la musculatura faríngea
- la disminución de la actividad faríngea y laríngea
- la supresión de los reflejos de la vía aérea.

### *Efectos neuroprotectivos y antioxidantes*

En el SNC, el propofol reduce el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral así como la presión intracraneana, sin afectar la autorregulación cerebral.

Se ha demostrado que la anestesia con este agente incrementa los niveles plasmáticos de antioxidantes, efecto que estaría relacionado con el "*anillo fenol de la estructura química del propofol*", el cual actuaría como buffer o depurador de los radicales libres<sup>2</sup>, disminuyendo la peroxidación lipídica.

Además, disminuiría la producción de factor de necrosis tumoral.

### *Efecto euforizante-desinhibición sexual*

Debido a que el propofol produce un estado subjetivo de *bienestar* e incluso de *euforia*, su empleo en forma abusiva es un riesgo.

El despertar suele ser calmo y no es infrecuente que los pacientes refieran sueños agradables, comportamientos amorosos, desinhibición sexual y alucinaciones al recuperarse de la anestesia.

Los cambios en el humor son bastantes distintivos en pacientes a quienes se administran *dosis sub-hipnóticas* de propofol; en mujeres programadas para recibir QMT, se observó un cambio de comportamiento de introvertido a extrovertido luego de una infusión del fármaco de 1 mg/kg.h durante 4 horas.

### *Potencial abuso*

Desde un punto de vista psicofarmacológico, cualquier sustancia química que lleva rápidamente a un estado de euforia y favorece un comportamiento comunicativo facilita, en general, las vías auto-estimuladoras, lo que puede conducir a potencial abuso (toxicomanía); sin embargo, el uso del propofol se encuentra limitado en cierta extensión por su modo de administración (IV) y sus características PK-PD (duración de acción muy corta).

El abuso de consumo recreacional de este fármaco ha sido reportado entre el personal médico, especialmente anestesiólogos y técnicos en anestesia, por la facilidad de acceso al mismo; a pesar de la ausencia de propiedades analgésicas, los efectos sedativos del propofol producirían acciones eufóricas.

La rápida curva de dosis-respuesta hace riesgoso su uso sin un adecuado control, habiéndose reportado varios casos fatales.

### *Co-inducción anestésica*

**Consiste en la administración simultánea de dos o más fármacos para facilitar la inducción anestésica y disminuir los efectos adversos.**

En realidad, el término “*co-inducción*” surgió en 1986 para describir la *inducción anestésica no intencional* producida por personal no adecuadamente entrenado (técnicos anestésicos o enfermeros registrados) que pretendiendo obtener *sedación*, terminaban produciendo anestesia general al combinar los efectos sinergistas de las BDZ y los opioides, siendo este hecho responsable de muchas muertes en su momento.

Actualmente, la co-inducción se refiere a un “*proceso planeado*” (intencional) en el que los anestesiólogos aprovechan las interacciones, especialmente el “*sinergismo*”, de fármacos como BDZ, opioides (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo) y el propofol para mejorar la inducción anestésica, aunque este proceso también puede extenderse a todas las etapas (fases) del estado anestésico, como la inducción, el mantenimiento y la recuperación anestésica.

Cuando en la facultad nos hablaban de sinergia generalmente era para referirse a los efectos adversos de los fármacos; en cambio, la TIVA se usa para beneficio del paciente, y de esa manera la asociación sinérgica y estratégica de fármacos tiene por finalidad “*minimizar los efectos secundarios*”.

### *Sinergismo entre MDZ y propofol*

El sinergismo entre las BDZ en general y el propofol es mayor que el que ocurre con la combinación propofol + opioide, y depende de la dosis empleada de la BDZ.

El sinergismo entre MDZ y propofol ha sido evidenciado por numerosos estudios en los que se probó una reducción del 20% al 55% de los requerimientos de propofol para inducir anestesia (hipnosis) cuando el MDZ se empleaba en dosis de 0,04-0,05 mg/kg administrados 5-8 minutos antes del propofol.

### *Sinergismo entre opioides y propofol*

Los opioides asociados a hipnóticos del tipo del propofol son especialmente sinergistas para la “*abolición de la respuesta motora*”, aunque no tanto para el efecto hipnótico; por ejemplo, el agregado de fentanilo reduce sólo un 19% el requerimiento de propofol para producir hipnosis.

Debe destacarse que la premedicación con opioides “*potencia los efectos hemodinámicos*” del propofol, con reducciones de hasta un 40% en la presión arterial sistólica.

La dosis del opiáceo no parece influir sobre la magnitud de la respuesta hipotensora, que alcanza su máximo con dosis relativamente bajas (2 mcg/kg fentanilo); esto podría deberse a que el propofol tiene cierta acción bradicardizante de origen central que se potencia con el acrecimiento de opioides.

El agregado de midazolam en dosis bajas no provoca mayores descensos de la presión arterial.

Cuando el propofol se emplea como único agente anestésico, se precisan concentraciones plasmáticas de 10-15 mcg/ml para suprimir la respuesta al estímulo quirúrgico de la incisión de piel, la IOT o la manipulación intra-abdominal.

La respuesta hemodinámica a la laringoscopia y a la IOT se suprime en forma variable con una dosis de fentanilo de 4-5 mcg/kg, con lo que se lograrían concentraciones plasmáticas de 2-2,5 ng/ml.

La concentración analgésica mínima del fentanilo es de 0,6 ng/ml, pero varía entre 0,2 y 2 ng/ml.

### *Sinergismo entre propofol-opioides-MDZ*

El sinergismo entre el propofol y los opiáceos para producir hipnosis es moderado y tiene un efecto techo. En contraste, el sinergismo entre las BDZ y el propofol es mucho más importante, resultando en una apreciable reducción de la dosis requerida para lograr la hipnosis con este fármaco<sup>iii-iv</sup>.

En un interesante trabajo de Olmos Rodríguez y colaboradores (Bilbao, España) publicado en el año 2000, los autores analizan los efectos combinados de la edad y las interacciones medicamentosas sobre la dosis de propofol necesaria para lograr la hipnosis.

Los requerimientos de propofol para lograr la pérdida de la conciencia dependen de:

- la variabilidad interindividual
- la edad: en los pacientes mayores de 60 años es mayor la sensibilidad a la dosis de inducción y de mantenimiento del propofol, y también a los efectos hemodinámicos de éste
- la interacción con otros fármacos administrados

### *Características farmacocinéticas del propofol de importancia en la práctica clínica:*

El propofol es un agente hipnótico que luego de un bolo IV tiene una latencia de 30-40 segundos para producir la pérdida de la conciencia (tiempo de circulación brazo-cerebro). La duración de la hipnosis varía entre 3 y 8 minutos (según la dosis empleada), el efecto pico se produce a los 2,3 minutos y el efecto hemodinámico máximo entre los 4 y 5 minutos, siendo éste más pronunciado en los pacientes de edad avanzada y también más tardía su aparición (TABLA XII).

La vida media sensible al contexto del propofol ( $t_{1/2CS}$ ) es de 15-20 minutos, indicando que es fármaco con un perfil PK adecuado para infusión IV (TABLA XV).

Su variabilidad farmacocinética determina que una dosis de inducción de 2 mg/kg resulte en una concentración plasmática que varía entre 5 y 8 mcg/ml.



Cuando se realiza el mantenimiento de la anestesia con propofol + remifentanilo, generalmente conviene mantener fija la infusión de propofol (o en su defecto la  $C_p$ , si se emplea TCI) y variar la de remifentanilo, según lo requiera el curso clínico del procedimiento quirúrgico.

TABLA XV

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS · FARMACODINÁMICAS DEL PROPOFOL

Efecto máximo	$t_{1/2 K_{E0}}$	$t_{1/2CS}$ (1 min)	$t_{1/2CS}$ (1 h)	$t_{1/2CS}$ (3 h)	$t_{1/2CS}$ (8 h)	$t_{1/2 \gamma}$	$Vd_{ss}$ (l/kg)
2,3 min	2,4 min	2 min	10 min	15 min	35 min	4-7 h	3,5-4,5 l/kg

La  $t_{1/2CS}$  promedio del propofol es de 25 minutos (tiempo requerido para que la  $C_p$  de un fármaco se reduzca en 50% al suspender su infusión)

TABLA XVI

## REGÍMENES DE INFUSIÓN DE PROPOFOL PARA SEDACIÓN-ANESTESIA

	Bolo	Bolo	Infusión	Concentración plasmática
Antiemético				<b>0,343 µg/ml</b>
Antiprurítico	10-20 mg	0,2-0,3 mg/kg	0,5-1 mg/kg/h	
Sedación	20-40 mg	0,2-0,5 mg/kg	1-3 mg/kg/h	0,5-2 µg/ml
Amnesia				> 1-1,2 µg/ml
Piso de la ventana terapéutica de la hipnosis (aún en presencia de opioides)				<b>0,8-1,2 µg/ml</b>
Ventilación espontánea				< 2 µg/ml
Despertar (adultos)				<b>&lt; 1,5 µg/ml</b>
Despertar (niños)				<b>2,3 µg/ml</b>
Orientación				< 1,2 µg/ml
Hipnosis (adultos)				2,3-3,5 µg/ml
Hipnosis (niños)				3,8-4,5 µg/ml
<b>Esquema de Roberts (Anaesthesia 1988; 43:14-17)</b>				
Bolo	Infusión 1 <sup>ros</sup> 10 min	Infusión 2 <sup>ros</sup> 10 min	Infusión resto Cx	<b>3,4 µg/ml</b>
1 mg/Kg	10 mg/kg/h	8 mg/kg/h	6 mg/kg/h	
	Bolo	Bolo	Infusión	
Cierre de piel				1-3 µg/ml
Incisión de piel		1-2 mg/kg	6 mg/kg/h	2-6 µg/ml
Cirugías menores				
Cirugías mayores		1-2 mg/kg	9 mg/kg/h	3-8 µg/ml
Cuando el propofol se emplea como agente único			incisión piel IOT	<b>10-15 µg/ml</b>

### Otros efectos adversos del propofol

#### *Dolor a la inyección IV*

Entre el 28% y el 90% de los pacientes manifiestan dolor a la inyección de propofol, especialmente si se utilizan las venas del dorso: En general, cuanto más pequeños son los niños, mayor es la incidencia de dolor (por el menor diámetro de las venas), aunque también se debería a la activación de la cascada de las quininas y liberación de bradiquininas.

El propofol, por una acción indirecta en el endotelio de los vasos sanguíneos, activa al sistema de *quininas I-kallicreínas* y libera *bradiquinina*, la cual produce *venodilatación* y un *aumento de la permeabilidad*, que a su vez incrementa el contacto entre la fase acuosa del propofol y las terminaciones nerviosas libres, resultando en dolor a la inyección.

Es un potente agente anestésico lipofílico, perteneciente al grupo de los alquifenoles, que por su escasa solubilidad en agua debe ser formulado en forma de una emulsión lipídica que permita su administración IV. El propofol está altamente concentrado en las gotas oleosas de la emulsión (definida como la *fase discontinua*), con sólo pequeñas cantidades en la fase acuosa (*fase continua*); esta última constituye el *volumen más importante de la emulsión*, y se piensa que las pequeñas cantidades de fármaco presentes en la fase acuosa de la emulsión son las responsables de dolor durante la inyección<sup>IV</sup>.

#### *Estrategias para la reducción del dolor a la inyección IV del propofol*

- Dilución del propofol con dextrosa al 5% o con solución fisiológica al 0,9
- La dilución debería ser a una concentración no menor que 2 mg/ml (debido a que es una emulsión), y suficiente para reducir en forma significativa el dolor a la inyección
- Inyectar en venas de mayor calibre (> incidencia dolor en niños más pequeños)
- Administración previa de opioides
- El uso de fentanilo en dosis de 100 mcg o de alfentanilo en dosis de 5 mcg/kg reduciría la incidencia de dolor a un 5%
- Enfriar el propofol a 4-5 °C
- Inyectar previamente solución salina a 4 °C
- Usar lidocaína en dosis de 0,5 mg/kg ( $\pm$  40 mg)

Se debe aplicar un torniquete antes de inyectar la lidocaína y mantenerlo después durante 30-120 segundos (para aumentar el tiempo de acción local del anestésico).

Otros autores recomiendan inyectar la lidocaína 30 segundos antes del propofol o mezclada con éste en la jeringa. El agregado de lidocaína permite reducir hasta en un 60% la incidencia de dolor a la inyección.

Inyección previa de TPS en dosis de 0,5 mg/kg. Se recomienda

aplicar un torniquete y liberarlo 1 minuto después de la inyección de TPS, a fin de aumentar el tiempo de acción local del TPS y prevenir la liberación de bradiquinina.

El mecanismo por el cual el TPS reduce la incidencia de dolor a la inyección de propofol es desconocido, pero las posibilidades son:

1. Algunas propiedades físicas del TPS, como su alcalinidad (pH 10,5) o liposolubilidad, pueden afectar la concentración del propofol en la fase acuosa (fase continua), responsable del dolor a la inyección.
2. La coadministración de una dosis subanestésica de TPS (0,5 mg/kg) y luego el propofol, puede inhibir la percepción del dolor.
3. El TPS puede ejercer su efecto al impedir la liberación de la bradiquinina (responsable de la venodilatación y del aumento de la permeabilidad capilar); de esa manera, permite un mayor contacto entre la fase acuosa del propofol y las terminaciones nerviosas libres.

#### *Lípidos y sedación en UTI*

Durante la "sedación continua" en UTI, debe tenerse en cuenta que la fórmula lipídica del propofol se sumaría a la *alimentación parenteral grasa*, pudiendo ser excesiva (mayores que 1-3 mg/kg/h) la eliminación de emulsiones grasas, lo que originaría trastornos lipídicos e intolerancia grasa.

Las emulsiones de propofol al 2% se han empleado para inducción y mantenimiento anestésico de moderada duración con buenos resultados, con la misma seguridad y perfil farmacocinético que la fórmula al 1%; también probó ser una excelente opción en las unidades de cuidados intensivos.

#### *Orina verde durante infusiones prolongadas de propofol*

Un interesante efecto secundario de las infusiones prolongadas de propofol es la posibilidad de "coloración verde en la orina". Este hallazgo, poco habitual, fue notado el tercer día de una infusión hecha a un paciente asmático que requería de ventilación artificial.

El color persistió hasta la suspensión de la infusión, comprobándose que la orina contenía "fenoles". Los fenoles ya habían sido identificados en la orina verde de pacientes que recibieron otros medicamentos. El cambio en la coloración de la orina no afectó la función renal.

### **Síndrome de infusión de propofol**

El síndrome de infusión de propofol es una complicación rara pero potencialmente letal que afecta tanto a adultos como a niños, aunque sería más frecuente en estos últimos.

La primera descripción clínica de este síndrome fue en el año 1992, en 5 niños en edades comprendidas entre 1 mes y 6 años,

que recibieron infusiones de propofol mayores que 5 mg/kg/h durante un período superior a las 48 horas.

El denominador común en este síndrome parecería ser el uso de dosis superiores a 5 mg/kg/h y no la infusión prolongada.

Posteriormente se conocieron dos casos: el de un adulto que desarrolló el síndrome en una neurocirugía de 3 horas de duración en la que recibió una infusión alta (9 mg/kg/h), seguida de otra de 2,3 mg/kg/h durante 20 horas en el posoperatorio; y el de un lactante de 6 meses que recibió durante 4 horas una infusión de dosis accidental de 44,7 mg/kg/h en una cirugía de craneosinostosis.

Este síndrome se caracteriza por la presencia de acidosis láctica, rabdomiolisis, insuficiencia renal y colapso cardiovascular.

En la patofisiología del síndrome de infusión de propofol habría que considerar "*factores de predisposición*" y "*factores desencadenantes*".

El factor de predisposición más importante es la presencia de enfermedades graves, como la aguda del SNC, sepsis, grandes quemaduras, pancreatitis, trauma y estado de mal asmático, todos ellos factores de riesgo, dado que conducen a una respuesta sistémica inflamatoria.

La respuesta sistémica inflamatoria produce un aumento de las citocinas pro-inflamatorias y de la respuesta catabólica del organismo, con incremento de las catecolaminas y los glucocorticoides que tienen acción anti-inflamatoria y de inmunosupresión.

Con el organismo en esta situación, las dosis altas de propofol, usualmente acompañadas por la administración de corticoides y/o catecolaminas (fenilefrina, noradrenalina, adrenalina), conducen a la falla cardíaca y al daño muscular, seguidos de acidosis metabólica e insuficiencia renal.

El propofol no es una catecolamina ni un corticoide, pero contribuiría al desarrollo del síndrome de infusión del propofol por dos mecanismos:

- a) Los efectos adversos cardiovasculares del fármaco incluyen la hipotensión y la bradicardia, que podrían contribuir al deterioro cardíaco que se produce en este síndrome.
- b) El propofol se prepara como una emulsión de aceite de soja y triglicéridos de cadena larga, y esta preparación podría afectar el equilibrio entre el metabolismo graso y el metabolismo de carbohidratos, elevándose la producción de ácidos grasos libres (que son pro-arritmógenos), además de tener un efecto directo en nivel mitocondrial inhibiendo la respiración.

Durante infusiones prolongadas de propofol aumenta la producción de ácidos grasos libres (especialmente en estados de baja ingestión de carbohidratos y en niños); precisamente éstos son más susceptibles al desarrollo del síndrome de infusión de

propofol debido a la baja cantidad de glucógeno almacenado y a la alta dependencia del metabolismo graso.

Se identificó que el aumento de ácidos grasos libres circulantes causa arritmias, las cuales también contribuirían al colapso cardiovascular; especialmente en los lactantes, la glucosa es el mayor suministro de energía para el miocardio, y la hipoglucemia puede contribuir a la depresión cardíaca. Por esta razón, y para suprimir este metabolismo graso, se recomienda iniciar una infusión de carbohidratos de 6-8 mg/kg/min.

Las dosis altas de propofol *inhibirían* la respiración mitocondrial conduciendo a acidosis metabólica (láctica); en realidad, dicho fármaco inhibiría la oxidación de los ácidos grasos en el interior de la mitocondria, produciendo un desequilibrio entre oferta y demanda. Como consecuencia, habría una mayor incidencia de acidosis láctica y la posibilidad de fallo mutiorgánico. Si a esto sumamos que los ácidos grasos son pro-arritmogénos y que el propofol interactúa con el  $Ca^{++}$  y los receptores  $\beta$  del miocardio, podría explicarse, en parte, la aparición de arritmias y el fallo cardíaco.

Es probable que muchos pacientes que desarrollan el síndrome de infusión de propofol tengan *formas subclínicas de enfermedad mitocondrial* que afectarían la cadena respiratoria o el metabolismo de los ácidos grasos, los cuales serían desmascarados por la infusión de propofol.

El espectro de desórdenes mitocondriales es muy amplio, comprendiendo desórdenes primarios (genéticos) y desórdenes secundarios (hiper o hipotiroidismo sin tratamiento, diabetes mellitas, o fármacos empleados para el tratamiento del Sida, estatinas y aspirinas, entre otras).

En líneas generales, durante la anestesia de un paciente con sospecha de enfermedad mitocondrial, los objetivos son el mantenimiento de la normoglucemia y la normotermia; además, deberían controlarse la glucemia y los niveles de ácido láctico y, de ser necesario, suplementar con dextrosa.

#### *Pacientes en riesgo mayor para el desarrollo de síndrome de infusión de propofol: (SIP)*

1. Los pacientes con trauma cerebral severo que reciben infusiones de propofol a dosis  $\geq 5$  mg/kg.h tienen el doble de riesgo de desarrollar el síndrome. En estos casos, no es recomendable usar dosis altas del fármaco.
2. En los pacientes con quemaduras severas, trauma, sepsis, pancreatitis o estado de mal asmático, se debería evitar el uso de dosis altas y tiempo prolongado de propofol.

El uso concomitante de corticoides o catecolaminas incrementa el riesgo de SIP. En caso de usar propofol en este grupo de pacientes, debería realizarse un cuidadoso monitoreo de los niveles plasmáticos de CPK, mioglobina y troponina para

detectar manifestaciones tempranas de rotura muscular (rabdomiolisis), y los niveles de ácido láctico<sup>63</sup>.

En caso de sospecha de SIP, debería discontinuarse la infusión de propofol y estabilizar la función cardíaca como objetivo principal. Para suprimir el metabolismo lipídico que contribuye a la inestabilidad cardiovascular, se aconseja suministrar una infusión de dextrosa a 6-8 mg/kg/min.

### Bibliografía

- Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15:339-342.
- Chassard D, Berrada K, Bryssine Bet al. Influence of body compartments of propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:889-891.
- Chassard D, Berrada K, Bryssine Bet al. Influence of body compartments of propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:889-891.
- Davidowicz A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93:992-997.
- Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85:1399-1403.
- Drummond-Lewis J, Scher C. Propofol: A new treatment strategy for refractory migraine headache. *Pain Med* 2002; 3:366-369.
- Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg* 2005; 101:1060-1062.
- Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC. Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 1986; 41:482-485.
- Fassoulaki A, Farinotti R, Servin F et al. Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans. *Anesth Analg* 1993; 77:553-556.
- Fassoulaki A, Farinotti R, Servin F et al. Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans. *Anesth Analg* 1993; 77:553-556.
- Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, et al. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new Propofol prodrug GPI15715 in volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99:303-313.
- Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, et al. Influences of soy-bean oil emulsion on stress response and cell mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18:235-240.
- Gibiansky E, Struys MM, Gibiansky L, et al. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol as a bolus injection: a phase I dose-escalation comparison with DIPRI-VAN (part 1): pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2005; 103:718-729.
- Haruhiko Hiraoka, Koujirou Yamamoto, Soutarou Miyoshi, Toshihiro Morita, Katsunori Nakamura, Yuuji Kadoi et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:176-182.
- Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, et al. Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:213-220.
- Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* 2005; 95:627-633.
- Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* 2005; 95:627-633.
- Iwersen-Bergmann S, Rosner P, Kuhnau HC, Junge M, Schmoltdt A. Death after excessive propofol abuse. *International Journal of Legal Medicine* 2001; 114(4-5):248-251.
- Kelbel I, Koch T, Weber A, et al. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:71-76.
- Kent EA, Bacon DR, Harrison P et al. Sexual illusions and propofol sedation. *Anesthesiology* 1992; 77:1037-8
- Kranioti EF, Mavroforou A, Mylonakis P, Michalodimitrakis M. Lethal

- administration of propofol (Diprivan). A case report and review of the literature. *Forensic Science International* 2007 March 22; 167(1):56-58
- Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, et al. Propofol infusion syndrome associated short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005; 100:1804-1806.
  - McClune S, McKay AC, Wright PMC, et al. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1992;69:240-5.
  - McKenzie AJ, Couchman KG, Pollock N. Propofol is "safe" anesthetic agent in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intens Care* 1992; 20:165-168.
  - Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61:62-63.
  - Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61:62-63.
  - Okamoto MP, Kawaguchi DL, Amin AN. Evaluation of propofol infusion syndrome in pediatric intensive care. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:2007-2014.
  - Olmos M, Ballester JA, Vidarte MA, Elizalde JL, Escobar A. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by TCI. *Anesth Analg* 2000; 90:1157-1161.
  - Oxorn D, Orser B, Ferris LE, Harrington E. Propofol and thiopental anesthesia: A comparison of the incidence of dreams and perioperative mood alterations. *Anesth Analg* 1994; 79:553.
  - Raoof AA, Van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J et al. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:91-96.
  - Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, et al. Propofol in an emulsion of long and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93:382-384.
  - Scheepstra GL, Booij LHDJ, Rutten CLG, Coenen LGJ. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth* 1989; 62:54.
  - Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90:1502-1516.
  - Servin F, Desmots JM, Farinotti E et al. Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. *Anaesthesia* 1988; 43:23-24.
  - Servin F, Desmots JM, Farinotti E et al. Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. *Anaesthesia* 1988; 43:23-24.
  - Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Anaesth* 1991;67:539-45.
  - Stokes DN, Robson N, Hutton P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 1989; 62:202-203.
  - Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F et al. Extra-hepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992; 68:183.
  - Wanten GJ, Geijtenbeek TB, Raymakers RA, et al. Medium-chain, triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil beta2 integrin expression, adhesion, and degranulation. *J Parenter Nutr* 2000; 24:228-233.
  - Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002; 97:1401-1408.
  - Chassard D, Berrada K, Bryssine B et al. Influence of body compartments of propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:889-891.
  - Kent EA, Bacon DR, Harrison P et al. Sexual illusions and propofol sedation. *Anesthesiology* 1992; 77:1037-8.
  - Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Anaesth* 1991;67:539-45.
  - McClune S, McKay AC, Wright PMC, et al. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1992;69:240-5.
  - Stokes DN, Robson N, Hutton P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 1989; 62:202-203.
  - Okamoto MP, Kawaguchi DL, Amin AN. Evaluation of propofol infusion syndrome in pediatric intensive care. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:2007-2014.
  - Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, et al. Propofol infusion syndrome associated short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005; 100:1804-1806.
  - Kelbel I, Koch T, Weber A, et al. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:71-76.
  - Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, et al. Influences of soy-bean oil emulsion on stress response and cell mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18:235-240.
  - Wanten GJ, Geijtenbeek TB, Raymakers RA, et al. Medium-chain, triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil

- beta2 integrin expression, adhesion, and degranulation. *J Parenter Nutr* 2000; 24:228-233.
- Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, et al. Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:213-220.
  - Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002; 97:1401-1408.
  - Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85:1399-1403.
  - Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, et al. Propofol in an emulsion of long and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93:382-384.
  - Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg* 2005; 101:1060-1062.
  - Gibiansky E, Struys MM, Gibiansky L, et al. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol as a bolus injection: a phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 1): pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2005; 103:718-729.
  - Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, et al. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new Propofol prodrug GP115715 in volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99:303-313.

**Aceptado:** 14/08/09

**E-mail:** Dr. Miguel Angel Paladino: paladinomiguel@yahoo.com.ar  
Dra. Mónica Pantanali: mpantanali@yahoo.com.ar