



## Tiva en neurocirugía con propanidido

### Tiva with propanidido in neurosurgery

Vicente Barraza-Espinoza, Médico Anestesiólogo. Secretaria de Salud de Morelia, Michoacán.

dr\_vibares@hotmail.com

#### Resumen

Propanidido es considerado una droga suave debido a su eliminación plasmática por lo que lo hace estar catalogado como hipnótico de acción ultracorta, con un rápido inicio de acción, buena estabilidad hemodinámica, ligero cronotropismo positivo, hiperventilación inicial que ocurre más frecuentemente cuando es utilizado en bolo directo, apoyados inicialmente con *tecnología BIS*, posterior hemos utilizado monitoreo cerebral con equipos con espectrograma y algunos otros casos con entropía. El principal componente del **Eugenol** es el *aceite de clavo de olor*, y ha sido ampliamente utilizado por su acción anestésica y analgésica en odontología. Se tienen un número importante de casos y pacientes sometidos a cirugía descompresiva intracraneal para tratar la neuralgia del trigémino, manejados con propanidido, y remifentanilo en anestesia total endovenosa. Es indispensable la monitorización cerebral continua para una mejor titulación y evitar exceso de hipnosis o en su defecto despertar intraoperatorio.

**Palabras clave:** TIVA y anestesia, Propanidido.

#### Abstract

Propanidide is considered a mild drug due to its plasma elimination, which is why it is classified as a hypnotic ultra-short acting, with a rapid onset of action, good hemodynamic stability, slight positive chronotropism, initial hyperventilation that occurs more frequently when used in bolus direct, initially supported with BIS technology, later we have used brain monitoring with spectrogram equipment and some other cases with entropy. The main component of Eugenol is clove oil, and it has been widely used for its anesthetic and analgesic action in dentistry. There are a significant number of cases of patients undergoing intracranial decompressive surgery to treat trigeminal neuralgia, managed with propanidide, and remifentanil in total intravenous anesthesia. Continuous brain monitoring is essential for better titration and avoiding excess hypnosis or failing intraoperative awakening.

**Keywords:** TIVA and anesthesia, Propanidido.

Durante los últimos 15 años se han realizado estudios clínicos con Propanidido; Elaborado por *Laboratorios Cryopharma S.A de C.V*, el cual contiene 500 mg de Propanidido al 5% en 10



mL. Frasco ampula con solución inyectable y como solubilizante el soluto HS15.

De estos estudios clínicos quizá el más relevante en la actualidad fue presentado como cartel electrónico en el *XV Congreso Mundial de Anestesiología celebrado en la ciudad de Buenos Aires* que fue celebrado en el año 2012; En donde se demostró en un estudio comparativo que 7 mg/kg de propanidido, es superior a 2 mg/kg de propofol, tiene mayor capacidad hipnótica, la consigue en menos tiempo y su recuperación es más rápida y con mínimos efectos sedativos residuales (1).

Propanidido es considerado una droga *suave* debido a su eliminación plasmática por lo que lo hace estar catalogado como hipnótico de acción ultracorta, con un rápido inicio de acción, buena estabilidad hemodinámica, ligero cronotropismo positivo, hiperventilación inicial que ocurre más frecuentemente cuando es utilizado en bolo directo, por lo contrario cuando se administra propanidido con bomba de infusión y/o perfusores es menos notorio este efecto de la inspiración profunda y aumento de la frecuencia respiratoria muy característico del propanidido, al contrario del propofol propanidido este fármaco no causa dolor al administrarse, y su principal uso es en procedimientos de corta estancia manejados en el esquema de cirugía ambulatoria ya que su principal ventaja es el rápido despertar y con mínimos efectos sedativos residuales (1).

Su uso se extiende no solo como inductor, también se ha postulado su uso en infusión endovenosa para microcirugía de otorrinolaringología, neurocirugía, hemodinamia, procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos, así mismo en intervencionismo para el tratamiento del dolor (2,3).

Existen escasos datos en la literatura actual del uso de propanidido como bolo único o en perfusión continua, nos dimos a la tarea de realizar infusión continua con propanidido en diferentes escenarios anestésicos para anestesia total endovenosa, apoyados inicialmente con tecnología BIS, posterior hemos utilizado monitoreo cerebral con equipos con espectrograma y algunos otros casos con entropía. Es importante señalar que aún se desconocen algunos parámetros específicos en su farmacocinética y farmacodinamia, lo que nos limita a tener un modelo de perfusión controlado por objetivo, sin embargo debido a su eliminación rápida y nula acumulación, comenzamos a realizar procedimientos anestésicos quirúrgicos en pacientes con diagnóstico de neuralgia del trigémino refractaria tratamiento convencional y donde se demostró, que su etiología era alguna compresión vascular, y su tratamiento compete una craneotomía con mínima invasión con abordaje en región mastoidea, siempre apoyados con neuromonitoreo, y control de la relajación neuromuscular, la perfusión de mantenimiento es de 400 a 600 µg/kg/min, tomando como base su vida media de eliminación de 7 a 10 minutos promedio en bolo de 7 mg/kg. Aunado al remifentanilo, y al cisatracurio los cuales son eliminados por misma vía dependiente de la colinesterasa plasmática.

La dosis y su forma de administración ha sido descrita desde 1965 por varios autores, para procedimientos cortos de dos a tres minutos, un bolo único de 5 a 8 mg/kg es suficiente para conseguir niveles hipnóticos adecuados para manipulación de vía aérea por ejemplo, en promedio un adulto de 70 kg requiere de 8 a 10 mL de solución propanidido al 5%, si el procedimiento se prolonga las dosis



subsecuentes se disminuyen 2/3 de la dosis inicial, y las dosis máximas en 10 minutos han sido de 3.6 gr. Se debe de utilizar una venoclisis de grueso calibre y de preferencia vena grande y larga. Recordar la disminución de la dosis en pacientes ancianos, desnutridos, o con falla cardiaca se recomienda de 3 a 5 mg/kg de peso, 3 a 6 mL de solución al 5% de propanidido para 5 minutos de hipnosis óptima (4).

En 1967 En la Universidad The Quenn's en Belfast, en Irlanda del Norte, los Médicos R.S.J. CLARKE, MD, J.W. DUNDEE, MD, R.C. HAMILTON, publicaron y demostraron un aumento considerable en el tiempo de relajación neuromuscular con diferentes agentes anestésicos endovenosos, utilizando 25 y 50 mg de suxametonio comparando a dos barbitúricos (methohexital, tiopental) contra propanidido. Se midieron los niveles de pseudocolinesterasa plasmática por el método de Michel y demostraron que lo niveles de pseudocolinesterasa plasmática no se modifican durante una hora de anestesia con mantenimiento con propanidido (5,6,7).

Hipotéticamente creemos que el uso de propanidido como inductor, remifentanilo como opioide, y cisatracurio como bloqueador neuromuscular, al ser estos 3 fármacos que se metabolizan por la pseudocolinesterasa plasmática, sus características farmacológicas de metabolismo lo hacen atractivo para el uso de TIVA en neurocirugía.

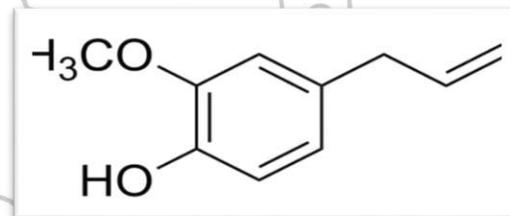
El propanidido salió del mercado y quedo en el olvido, sin embargo en otras ramas de la medicina por ejemplo la odontología, ortopedia, medicina del dolor, intervencionismo, neurociencias. El compuesto activo del propanidido es el Eugenol el cual se identificó como neuroprotector por lo que lo hace interesante en esta tema de

neuroanestesia con propanidido; existen investigaciones in vitro en donde propanidido posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antioxidantes y, antiséptico (8).

Aunque existe poca literatura actual del Propanidido, es un hecho que lo que sí ha estudiado es su componente el Eugenol.

**Eugenol** (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>) es guaiacol con una cadena alil sustituida. i.e. 2 metoxi-4-(2-propenil) fenol. El Eugenol es un miembro de los compuestos de la clase alilbencenos. Es un líquido oleoso de color amarillo pálido extraído de ciertos aceites esenciales, especialmente del clavo de olor, la nuez moscada, y la canela. Es difícilmente soluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Tiene un agradable olor a clavo (8).

Figura 1: Formula química del propanidido.



Experimentalmente se puede obtener Eugenol realizando una mezcla de alcohol etílico y de clavos de olor (*Syzygium aromaticum*) y posterior destilación.

- Es usado en perfumes, saborizantes, aceites esenciales y como antiséptico y anestésico local.
- Era usado en la producción de isoeugenol para la manufactura de vainillina pero actualmente es desplazado por el uso de petroquímicos.
- En Odontología se utilizaba como Eugenato de zinc, obtenido al



mezclarlo con óxido de zinc. Se usa como cemento dental para obturaciones temporales o provisionales (popularmente, por su olor característico es el clásico "olor a dentista").

- Derivados del Eugenol o del metoxifenol son ampliamente usados en perfumería y saborizantes, para formular atrayentes de insectos y absorbentes de radiación UV, analgésicos, biocidas y antisépticos.
- También son usados para la manufactura de estabilizantes y antioxidantes para plásticos y hules.
- También son usados como insecticidas
- Son mencionados como principales componentes de los cigarros de clavo al Eugenol y a la nicotina.
- Se usa como fuente de carbono en *Pseudomonas* y *Bacillus* (isoeugenol en el caso de *Bacillus*) para la obtención de Vainilla (vainilla artificial) (8).

El principal componente del Eugenol es el aceite de clavo de olor, y ha sido ampliamente utilizado por su acción anestésica y analgésica en odontología. Se revisaron e identificaron las siguientes acciones farmacológicas concluyendo que el eugenol posee propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y cardiovasculares, además de la actividad analgésica y anestésico local. El metabolismo y la farmacocinética del compuesto en seres humanos han sido estudiadas ampliamente en Canada y Europa. Es un candidato muy prometedor para el tratamiento del dolor crónico neuropático. (8,9,10,11)

El principio activo del eugenol es el aceite de clavo (*Eugenia aromática*), ha sido utilizado durante décadas en odontología por sus importantes propiedades analgésicas (*Ohkubo*

y *Shibata, 1997*). Incorporado en diferentes tratamientos dentales, se mostró también del eugenol propiedades anti-inflamatorias (*Reddy y Lokesh, 1994*), así como actividades antibacterianas (*Laekeman et al. 1990*). Además, se demostró que el eugenol inhibe la biosíntesis de tromboxano (*Laekeman et al 1990*) y también otras actividades farmacológicas, tales como neuroprotector (*Wie et al 1997*), contra el Cáncer (*Atsusane 1991*), anti-isquémico (*Atsusana, 1991*), efectos antihistamínicos (*Nishijima et al., 1998*) (*Jadhay et al., 2004*) (12).

La eficacia anestésica entre eugenol y el propofol también se evaluaron en ranas leopardo (*Lafortune et al. 2001*). En condiciones controladas de laboratorio, la inmersión en el Eugenol a concentraciones de 310 a 318 mg / l para 15 min anestesia inducida por hasta 65 minutos en todas las ranas, mientras que el propofol, al mismo nivel de dosis no induce la anestesia (*Lafortune et al 2001*)

El mecanismo exacto de la acción responsable de la actividad anestesia y analgesia de *Eugenol* está todavía en grandes estudios, pero hace poco, interesantes avances se habían realizado en este campo en particular. Se planteó la hipótesis de que las propiedades de analgesia de eugenol pueden estar mediados por un efecto antagonista en el receptor vainilloide 1 (VR1), porque la estructura - fenol como de eugenol es similar a la constituyente principal de la pimienta caliente, la capsaicina (*Szallasi y Blumberg, 1999; Yang et al, 2003*). Además, el eugenol también demostró afinidad con ácido gamma-aminobutírico (GABA) y (*glutamato*), los receptores *N - metil-D - aspartato (NMDA)*, que ambos están implicados en la sensibilidad al dolor y la anestesia (*Wie et al, 1997; Aoshima y Hamamoto 1999*) (13).



Se ha postulado al eugenol para tratamiento de las crisis epilépticas y dolor de cabeza. (11,13).

En anestesiología su uso principal es como hipnótico de acción ultracorta (1).

Aún se desconoce con precisión su comportamiento farmacológico, no existe ningún estudio en la actualidad donde se avalúen las concentraciones plasmáticas de un bolo, o de infusión continua, esto no ha sido limitante alguna para realizar anestesia total endovenosa con propanidido siempre usando monitoreo cerebral

Dentro de los fármacos opioides utilizados en esta técnica anestésica hemos empleado casos con fentanilo, sufentanilo y remifentanilo, particularmente con la disponibilidad actual de este último opioide en nuestro país lo hace ideal para este tipo de procedimientos de neurocirugía mínima invasiva y de corta estancia ya que no contiene metabolitos activos y se obtiene una emersión más rápida y completa, los pacientes sometidos principalmente en este tipo de procedimientos ya han sido previamente multitrados con diferentes drogas neuromoduladores, opioides vía oral, subcutánea, anticonvulsivantes, analgésicos no esteroideos, incluso con esteroides, lo que hace muchas veces enfrentarnos a pacientes con hiperalgesia por opioides, y cannabinoides, y en cierta medida estos pacientes cuentan ya con cierta tolerancia a diferentes drogas incluyendo opioides, es por ello que nos apoyamos con la infiltración con anestésico local como lo es la ropivacaina a una concentración de 5% en el sitio de incisión quirúrgica esto una vez que el paciente es inducido, esto nos permite a tener un mejor control de dolor postoperatorio y disminución de la tasa de infusión de opioides e inductor; en algunos otros casos hemos

realizado Bloqueo del Nervio Occipital Mayor ecoguiado con buenos resultados sobre todo cuando se realizan intervenciones neuroquirúrgicas más complejas.

Cuando se utiliza como relajante neuromuscular el cisatracurio se debe de tener disponible monitoreo neuromuscular continuo ya que suele aumentar el tiempo de la relajación, esto ya descrito anteriormente con el uso de succinilcolina que al igual que cisatracurio es eliminado por esterasas plasmáticas principalmente la pseudocolinesterasa (14,15).

La medicación con benzodiazepinas no está contraindicada, se recomienda el midazolam.

Se tienen un número importante de casos de pacientes sometidos a cirugía descompresiva intracraneal para tratar la neuralgia del trigémino, manejados con propanidido, y remifentanilo en anestesia total endovenosa y es indispensable la monitorización cerebral continua para una mejor titulación y evitar exceso de hipnosis o en su defecto despertar intraoperatorio. La tasa de infusión de propanidido promedio es de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ .

## Referencias

1. Heberto Muñoz-Cuevas JH. TIVA: Papel en la anestesia moderna. Revista Mexicana de Anestesiología. 2006; 29:S141-S147.
2. Rodríguez de la Fuente-Mora F, Mora-Arévalo S. Empleo del nuevo anestésico endovenoso Ester N-Propílico del Ácido 3-Metoxi-4-N-N-Dietil-Carbamido-Metoxi-Fenilácetico Bayer 1420. Reporte Preliminar. Instituto Mexicano del Seguro Social 1980;2004; 167-1978.
3. Yáñez-Cortés E. *Anestesia endovenosa. Hipnosedantes*. Revista Mexicana de Anestesiología 2004; 27 (Supl 1): 93-94.



4. Criollo-Muñoz FH, Muñoz-Cuevas JH. *Perfusiones intravenosas en modo manual: una estrategia simplificada mediante sistemas de gravedad TIVA*. Revista Mexicana de Anestesiología 2014; 37: S299-S304.
5. Barraza-Espinoza V. Abstracts of the 15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists. BJA 2012;108(S2): ii1–ii36 (2012) doi:10.1093/bja/aer472.
6. *Hypnotic depth and duration measured by bispectral index with propanidid versus propofol during the curettage in abortions*. La Rural, Predio Ferial de Buenos Aires, Argentina. 2012;25–30: ii34- ii35.
7. Casillas B, Ayala- Mendoza EI, Sánchez-Orozco M. *Uso de Propanidido en procedimientos gineco-obstetricos de corta estancia*. Hospital Centro Médico de Occidente. IMSS. Guadalajara Jalisco. México. Anestesia en México 2003;34-40.
8. Christmas D. *Inmune reaction to propanidid. Case Reports; Journal Article. Anaesthesia*. 1984;39(5):470-403.
9. Deschodt J, Lubrano JF, Peschaud JL, Eledjam JJ, du Cailar. *Comparison of propofol and propanidid administered at a constant rate. du Cailar. J. Ann French Anesth Reanim*. 1988;7(6):459-63.
10. Abhijit A, Date, MS, Nagarsenker, Kalina, Santacruz. *Mini review parenteral micro emulsions: An overview*. Department of Pharmaceutics. International Journal of Pharmaceutics 2008;355:19–30. <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-HS-15.html>.
11. John W. Dundee, Salvat Editores, Anestésicos Intravenosos. SA. 1982. Mallorca, 41 Barcelona. Pp. 1- 2, 17-23.
12. Ball C, Westhorpe R. *Intravenous Induction Agents-propanidid. Anaesth & Care*. 2002; 30(3):261.
13. Toque Y, Fortaine MR, Delloue M, Lephay A, Khuury A, Ossart M. *Intravenous anaesthesia for cesarean section. Comparasion of propanidid and methohexital. Agressologie* 1991; 32(4):246-249.
14. Deschodt J, Lubrano JE, Peschaud JL, Eledjam JJ, du Cailar J. *Ann. Comparasion of propofol and propanidid administered at a constant rate. Fr Anaesth Reanim*. 1988; 7(6); 459-763.
15. Bertrand D, taron F, Manel J, Laxenaire MC. *Propofol versus propanidid for the conduction of suspension laryngoscopy. Ann Fr Anaesth Reanim*. 1987;6(4);289-292.
16. Gastelain PY, Piriou A. *Contact dermatitis due to propanidid in an anesthetist. Contact Derm*. 1980.
17. Wisborg K, Saphthavichaiikul S, Skovsted P. *The effects of propanidid on arterial pressure, pulse rate, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes in the cat. Canadian Anaesthetists' Society journal* 1977.
18. Mahomed MC, Downing JW, Jeal DE, Coleman AJS. *Propanidid for anaesthetic induction at Caesarean section. Afr. Med. J*. 1975.
19. Kirkness EF, Turner AJ. *The gamma-aminobutyrate/benzodiazepine receptor from pig brain. Enhancement of gamma-aminobutyrate-receptor binding by the anaesthetic propanidid. Biochem. J*. 1986.
20. Sweetman AJ, Lovett GS, Markham A, Cameron I. *Effect of the general anaesthetic propanidid on oxidative phosphorylation and calcium transport in the liver mitochondria. Biochem. Pharmacol*. 1981.
21. Meraz- Suarez R, Gómez- Fuentes S, Soto-River B. *Estudio Comparativo con Propanidido y Propofol en endoscopias. Revista del Anestesiólogo Moderno, ZZZ*. 2003;47-54.