

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA  
INHALATORIA EN NIÑOS: VÓMITOS POSTOPERATORIOS

ANA CRISTINA LÓPEZ MUÑOZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 15 de Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Clemente Muriel Villoria
- D. Julio Cortijo Gimeno
- D. Raimundo Carlos García
- D. Roberto Hernández Marco
- D. Alejandro Espí Macias

Va ser dirigida per:

D. José María Palanca Sanfrancisco

D. Rafael Montero Benzo

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ana Cristina López Muñoz

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6509-7

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**Facultat de Medicina i Odontologia**

**Departament de Cirurgia**



**ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA  
INHALATORIA EN NIÑOS: VÓMITOS  
POSTOPERATORIOS**

**TESIS DOCTORAL  
PRESENTADA POR:  
Ana Cristina López Muñoz**

**DIRECTORES:  
Prof. Dr. José María Palanca Sanfrancisco  
Dr. Rafael Montero Benzo**

**Valencia, 2005**



El Prof. Dr. José María Palanca Sanfrancisco, Catedrático de Anestesiología en el Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València, y el Dr. Rafael Montero Benzo, jefe del Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

CERTIFICAN:

Que la licenciada Dña. ANA CRISTINA LÓPEZ MUÑOZ, ha realizado el trabajo:  
**“ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA EN NIÑOS: VÓMITOS POSTOPERATORIOS”**, íntegramente bajo su estricta dirección.

En Valencia a 9 de junio de 2005.

Fdo: Prof. Dr. José María Palanca Sanfrancisco

Fdo: Dr. Rafael Montero Benzo



**A mis seres queridos**





## AGRADECIMIENTOS

A mis familiares y amigos, por lo que me han dado cada día.

A mis maestros, los anesthesiólogos del Hospital La Fe y del Hospital La Paz, por transmitirme sus conocimientos y por su amistad.

A los directores de la tesis: al Prof. Dr. JM Palanca, por su colaboración y apoyo y al Dr. R Montero por la aprobación para realizarla en su Departamento.

A la enfermería de Anestesiología, especialmente a M<sup>a</sup> José Martínez, por su colaboración en la Sala del Despertar.

Al Dr. J Tomás, jefe de Anestesiología del Hospital Infantil, por su apoyo.

Al Dr. A Romar, bioestadístico del Hospital La Fe, por su ayuda en el cálculo estadístico.

A Gema Martínez, bibliotecaria del Hospital Infantil La Fe, por su excelente labor.

A Santiago Pérez, del EVES, por su colaboración.



## **ÍNDICE:**



1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (NVPO).....	11
1.1.1 FISIOLOGÍA.....	11
1.1.1.1 Náusea.....	12
1.1.1.2 Arcadas.....	12
1.1.1.3 Vómito.....	13
1.1.1.4 Fenómenos asociados.....	14
1.1.1.5 Vías neurales.....	15
1.1.2 NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS.....	21
1.1.3 CONSECUENCIAS .....	22
1.1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A NVPO.....	26
1.1.4.1 Relacionados con el paciente.....	30
1.1.4.2 Relacionados con la cirugía.....	32
1.1.4.3 Relacionados con la anestesia.....	34
1.1.4.4 Postoperatorios.....	41
1.1.4.5 Población pediátrica.....	42
1.1.4.6 De NPO versus VPO.....	44
1.1.4.7 Basado en la evidencia.....	44
1.1.4.8 Sistemas para medir el riesgo de NVPO.....	45
1.1.5 MANEJO DE NVPO.....	48
1.1.6 Opciones.....	48
1.1.7 Estrategias para mantener el riesgo basal bajo.....	50
1.1.8 Tratamiento.....	51

1.2 ANESTESIA INTRAVENOSA.....	52
1.2.1 CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS.....	52
1.2.2 METABOLISMO.....	53
1.2.3 FARMACOCINÉTICA.....	53
1.2.4 EFECTOS FARMACODINÁMICOS.....	57
1.2.4.1 Efectos sobre el SNC.....	57
1.2.4.2 Efectos sobre el sistema respiratorio.....	62
1.2.4.3 Efectos sobre el sistema cardiovascular.....	64
1.2.4.4 Efectos musculares.....	67
1.2.4.5 Efectos digestivos, hepáticos y renales.....	67
1.2.4.6 Otros efectos.....	68
1.2.5 INDICACIONES.....	69
1.2.5.1 Inducción y mantenimiento anestésico.....	69
1.2.5.2 Sedación.....	72
1.2.6 EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES....	74
1.3 ANESTESIA INHALATORIA.....	77
1.3.1 SOLUBILIDAD.....	77
1.3.2 FARMACOCINÉTICA.....	79
1.3.3 FARMACODINÁMICA.....	80
1.3.3.1 Concentración alveolar mínima (MAC).....	80
1.3.3.2 Inducción de la anestesia.....	82
1.3.3.3 Respuestas hemodinámicas.....	85
1.3.3.4 Efectos hepáticos.....	87

1.3.3.5 Efectos sobre el SNC.....	88
1.3.1.6 Despertar.....	88
1.3.4 METABOLISMO.....	90
1.3.4.1 In vivo.....	90
1.3.4.2 In vitro.....	94
1.3.5 EFICACIA CLÍNICA.....	96
1.3.6 EFECTOS SECUNDARIOS.....	100
1.3.7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	101
1.4 ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA.....	102
1.5 EL ÓXIDO NITROSO.....	106
1.6 IMPORTANCIA DEL VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO.....	108
1.6.1 FISIOLÓGÍA GÁSTRICA.....	108
1.6.2 DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL POSTOPERATORIA	112
1.6.2.1 Clasificación.....	113
1.6.2.2 Patogénesis.....	113
1.6.2.3 Inducida por manipulación.....	114
1.6.2.4 Inducida por la anestesia.....	114
1.6.2.5 Inducida por la cirugía.....	114
1.6.2.6 Secundaria a trastornos metabólicos o temperatura.....	114
1.6.3 ESTUDIO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO.....	116
1.6.4 ESTUDIO DEL VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO.....	122

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	125
3. OBJETIVOS.....	129
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	133
4.1 MONITORIZACIÓN.....	136
4.2 TÉCNICA ANESTÉSICA.....	137
4.2.1 INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO.....	137
4.2.1.1 Intravenosa.....	137
4.2.1.2 Inhalatoria.....	139
4.2.2 DESPERTAR.....	141
4.2.3 POSTOPERATORIO.....	143
4.3 ESTUDIO DEL VOLUMEN Y PH DEL FLUIDO GÁSTRICO.....	144
4.4 ESTUDIO DE LAS NVPO.....	145
4.5 OTRAS VARIABLES A ESTUDIAR.....	145
4.6 ESTUDIOS ESTADÍSTICOS.....	146
5. RESULTADOS.....	147
5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y PREOPERATORIAS.....	149
5.2 VARIABLES HEMODINÁMICAS.....	156



5.3 VÓMITOS POSTOPERATORIOS.....	159
5.4 VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO.....	162
5.5 OTRAS REACCIONES ADVERSAS O COMPLICACIONES.....	170
6.DISCUSIÓN.....	171
6.1 NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS.....	173
6.2 VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO.....	180
7. CONCLUSIONES.....	187
8. BIBLIOGRAFÍA.....	191



## **1.INTRODUCCIÓN:**



## **1.1 NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (NVPO):**

Desde tiempos inmemoriales el vómito se ha considerado como un acto terapéutico, ya mencionado por Plinio en “Historia Naturalis” y por Galeno en “De Facultae Naturalis”. Según este último, el vómito era análogo a la diarrea: la cantidad o cualidad de aquello que no era aceptado salía fuera. Es la culminación de la náusea, y un reflejo de naturaleza protectora presente en muchos vertebrados y evocado por estímulos diversos: tusígenos, mecánicos, neurológicos, psíquicos, metabólicos , iatrogénicos, etc<sup>1</sup>.

Actualmente el vómito más que una herramienta terapéutica, está considerado como una reacción adversa desagradable asociada a varias prácticas médicas (por ejemplo, radioterapia, quimioterapia ó postoperatorio)<sup>2</sup>.

### **1.1.1 FISIOLOGÍA:**

Aunque las náuseas y vómitos indudablemente tienen algún valor protector, su importancia radica en las condiciones que pueden producirlas o se asociarían con ellas y las posibles consecuencias a que pueden dar lugar.

Se reconocen tres componentes en el acto del vómito: náuseas, arcadas y vómito. La náusea puede ocurrir sin arcada o vómito y la arcada puede ocurrir sin vómito. Se han reconocido cambios invariables en la motilidad gastrointestinal para cada uno de los tres componentes.

### **1.1.1.1 NÁUSEA:**

La náusea es una experiencia psíquica del hombre sin definición precisa, aunque se están realizando intentos para medirla y cuantificarla<sup>3</sup>. Es una sensación desagradable asociada con la necesidad de vomitar. Generalmente se siente en la parte posterior de la garganta y epigastrio<sup>4</sup>.

Se desconocen las vías neurales que la median, pero la evidencia sugiere que son las mismas vías que median el vómito. Una leve activación de esas vías lleva a la náusea y la activación más intensa lleva a la arcada y al vómito.

Durante la náusea, el tono gástrico se reduce y la peristalsis gástrica disminuye o desaparece. Por el contrario, el tono del duodeno y yeyuno proximal tiende a estar aumentado, y es frecuente el reflujo del contenido duodenal a estómago.

Sin embargo, la náusea no está producida por el aumento del tono duodenal y yeyunal, ya que estas anormalidades no siempre están presentes en una persona nauseosa.

### **1.1.1.2 ARCADAS:**

Las arcadas consisten en movimientos de los músculos respiratorios espasmódicos y abortivos con la glotis cerrada, mientras movimientos inspiratorios de la pared torácica y diafragma se oponen por contracciones

expiratorias de la musculatura abdominal. Durante las arcadas se contrae el antro del estómago, mientras se relaja el fundus y cardias. La boca está cerrada.

Se han añadido observaciones experimentales en gatos a nuestros conocimientos de arcadas y vómito. Las arcadas se caracterizaban por herniaciones repetidas del esófago abdominal y cardias en el tórax, coincidiendo con pulsos de presión intratorácica negativa a la vez de pulsos positivos en el abdomen. Estos cambios de presión se asociaban con movimientos del contenido gástrico en el esófago dilatado.

#### **1.1.1.3 VÓMITO:**

El vómito ocurre cuando el contenido gástrico sube y sale de la boca forzadamente, que se abre justo antes de la evacuación gástrica. Esto ocurre gracias a una contracción sostenida forzada de la musculatura abdominal y descenso del diafragma a la vez mientras el cardias es elevado y se abre, y el píloro se contrae. La elevación del cardias sirve para eliminar la porción intraabdominal esofágica, que tendería a prevenir la alta presión intragástrica. El cardias podría ascender tanto como para producir una hernia de hiato temporal. El mecanismo por el cual se abre el cardias durante el vómito no está claro.

El vómito (la expulsión) que empezó con el cardias en el tórax como resultado de una arcada precedente, se asociaba con una reversión de la presión intratorácica de negativa a positiva. Parece, entonces, que la arcada es una maniobra preparatoria

en la cual los mecanismos respiratorios se utilizan para superar las características antirreflujo inherentes del esófago abdominal y cardias antes de la expulsión.

Están frecuentemente presentes contenidos intestinales en el material vomitado y algunos han implicado como causa una peristalsis reversa en intestino delgado. La inyección de apomorfina, morfina o cisplatino produce una actividad eléctrica intensa que se inicia en el intestino delgado distal y migra proximalmente a una velocidad de 2 a 3 cm/sg, alcanzando duodeno y estómago justo antes de la emesis. No se sabe si ocurren acontecimientos similares retrógrados eléctricos y motores en el intestino delgado humano antes del vómito, pero es probable<sup>3</sup>.

La secuencia de episodios en el proceso del vómito es la siguiente:

- 1) la respiración se hace más profunda,
- 2) se elevan el hueso hioides y la laringe y tiran del esfínter cricoesofágico, que se abre,
- 3) se cierra la glotis,
- 4) el paladar blando se levanta para cerrar las fosas nasales posteriores,
- 5) se produce una contracción fuerte hacia abajo del diafragma simultáneamente con la contracción de los músculos abdominales, comprimiendo el esófago entre dos grupos de músculos y aumentando la presión intragástrica hasta un nivel elevado,
- 6) se relaja el esfínter gastroesofágico permitiendo la expulsión del contenido gástrico<sup>5</sup>.



#### **1.1.1.4 FENÓMENOS ASOCIADOS:**

*1) Hipersalivación:* la hipersalivación es debida probablemente a la proximidad de los centros del vómito y salivar.

*2) Alteraciones del ritmo cardíaco:* la náusea habitualmente se acompaña de taquicardia, y la arcada de bradicardia. Las arritmias cardíacas algunas veces ocurren en animales que van a vomitar y esto podría prevenirse con un pretratamiento con atropina. En el hombre, arcadas y vómitos se han asociado con inicio de una taquiarritmia atrial y terminación de una taquicardia ventricular.

*3) Defecación:* ésta podría acompañar al vómito. Se ha sugerido que las vías del vómito y la defecación son adyacentes en el área postrema del bulbo raquídeo y se activan esencialmente por el mismo tipo de estímulo.

#### **1.1.1.5 VÍAS NEURALES:**

El mecanismo del vómito en gatos fue estudiado extensamente por Borrison y Wang en 1953. Aunque hay que ser precavidos al extrapolar sus datos al hombre, los experimentos nunca pueden repetirse en hombres intactos. Lo poco que se conoce sobre la fisiopatología del vómito en el hombre es compatible con la hipótesis de Borrison y Wang.

La fisiopatología del vómito puede ser mejor entendida y apreciada con una breve revisión de cuatro observaciones experimentales:

- 1) El vómito lleva consigo un conjunto complejo y reproducible de actividades que sugieren algún control neurológico a través de un “*centro del vómito*” (CV).
  
- 2) El vómito puede ser inducido por estimulación eléctrica del bulbo raquídeo específicamente en la porción dorsal de la porción reticular lateral en la vecindad del fascículo solitario. Ninguna otra porción del cerebro produce regularmente vómito al estimularlo. La destrucción de esa región con respuesta eléctrica de la formación reticular (CV) hace que los animales se conviertan en altamente refractarios a la acción emética de apomorfina y el sulfato de cobre. Este centro está anatómicamente adyacente a los centros del bulbo raquídeo que controlan la respiración y salivación, y las actividades integradas mediadas por todos estos centros están involucradas en el vómito. Más aún el centro coordina las actividades de otras estructuras del bulbo raquídeo. Aunque la estimulación eléctrica directa del CV lo produce, no hay evidencia de que alguna sustancia emética, actúe estimulando directamente el CV<sup>3</sup>. No se conoce ningún fármaco que actúe directamente dicho centro<sup>6</sup>.
  
- 3) La apomorfina, un agonista opiáceo y dopaminérgico, inyectada intravenosamente induce vómito en minutos. La respuesta emética a este fármaco puede ser eliminada bien por ablación del CV, o por ablación del área postrema, que está localizada en la superficie del cerebro, en la superficie dorsal de la médula oblongata en el suelo del cuarto ventrículo (dejando el CV intacto). El área postrema carece de barrera hematoencefálica y así detecta agentes eméticos tanto de sangre como de líquido cefalorraquídeo.

Lesiones en el área postrema abolen el vómito en respuesta a muchos pero no a todos los eméticos, y se ha utilizado para aliviar vómitos intratables en un pequeño número de pacientes<sup>3,7</sup>.

La aplicación directa de apomorfina a un área postrema intacta produce vómito. Así pues, la apomorfina es un agente emético que actúa centralmente, siendo su lugar de acción el área postrema o también llamada *zona desencadenante quimiorrectora* (ZDQ). Al contrario que el CV, ésta no responde a la estimulación eléctrica pero sí a estímulos químicos, así pues se puede considerar un quimiorreceptor emético.

- 4) El Sulfato de Cobre es un potente emético cuando se ingiere oralmente. La interrupción de los nervios abdominales vago y de los nervios simpáticos hace a los animales altamente refractarios a este fármaco vía oral. Por otra parte, la ablación de la ZDQ que hace a los animales resistentes a la acción emética de la apomorfina, no tiene efecto en la sensibilidad de los animales al sulfato de cobre oral. Estos experimentos indican que el Sulfato de Cobre induce vómito vía *impulsos aferentes* que alcanzan el CV *vía vago y nervios simpáticos* sin atravesar la ZDQ<sup>3</sup>. Y estimulando eléctricamente el vago hay también evidencia directa de que las aferencias vagales abdominales son capaces de activar el reflejo emético y muchos componentes del comportamiento asociados con la emesis<sup>8</sup>.

Estas observaciones indican que el mecanismo emético bulbar consiste en dos unidades separadas anatómicamente y funcionalmente: un CV en la formación

reticular estimulado directamente por impulsos viscerales aferentes desde el tracto gastrointestinal y una ZDQ en el área postrema en el suelo del cuarto ventrículo, que recibe estímulos de la sangre y del líquido cefalorraquídeo. Es el lugar de acción emética no sólo de fármacos como la apomorfina y el sulfato de cobre inyectados intravenosamente, glicósidos cardíacos, opiáceos, derivados ergóticos, quimioterapia, emetina, salicilato y nicotina, sino también de toxinas bacterianas (como la enterotoxina estafilocócica) y alteraciones metabólicas (uremia, hipoxia y quizás cetoacidosis), así como mediará la respuesta a estímulos eméticos no químicos como la radiación. Sin embargo la ZDQ no puede producir el vómito sin la mediación de un CV intacto. Se desconoce cuántas sinapsis existen entre ZDQ y el CV<sup>3,9</sup>.

Sin embargo, los opiáceos administrados intracerebroventricularmente en gatos presentan acciones opuestas eméticas y no eméticas ejercidas en diferentes lugares en el cerebro, pues al administrar naloxona sistémicamente se abolía la actividad antiemética de los opiáceos, produciendo respuestas eméticas. Ello explicaría por qué la naloxona en pacientes pretratados con opiáceos puede provocar vómitos<sup>10</sup>.

La ipecacuana tiene ambas una acción central en la ZDQ y una acción refleja vía la mucosa gastrointestinal estimulando receptores duodenales<sup>11</sup> y de ahí directamente al CV<sup>3</sup>.

Los *receptores dopaminérgicos* en la ZDQ juegan un papel mediando el vómito. Así agentes dopaminérgicos como apomorfina, L-

dihydroxyphenylalanina (L-dopa) y bromocriptina pueden producir vómito, mientras que antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida y domperidona son antieméticos efectivos<sup>3</sup>.

Estudios en perros utilizaron la aplicación de ionoforesis de algunos *transmisores y neuropéptidos* en el área postrema y como se esperaba, apomorfina y dopamina inducían emesis en este modelo, así como serotonina, noradrenalina, glutamato e histamina (pero no acetilcolina). Varios péptidos también inducían emesis (angiotensina II, neurotensina, hormona elevadora de la tirotrópina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina, sustancia P, vasopresina y leucina-enkefalina), pero no somatostatina y colecistoquinina. Había correlación entre la habilidad del péptido en producir emesis al aplicar directamente sobre la ZDQ y su capacidad de producir emesis tras administración intravenosa. Estos estudios muestran que además de responder a fármacos y toxinas, la ZDQ puede responder a ciertos transmisores endógenos y neuropéptidos<sup>3</sup>. Otro estudio con gatos sugiere que en el mecanismo central del vómito están involucradas sustancias alfa-adrenérgicas vía el sistema cerebroventricular<sup>12</sup>.

Además, la activación de la ZDQ por fármacos que producen náuseas o por radiación lleva a un retraso reflejo del vaciamiento gástrico, que podría contribuir al vómito. La ZDQ ha sido involucrada también en aversiones al gusto condicionadas, picas, rumiación y regulación cardiovascular. Finalmente, la activación de la ZDQ con agentes químicos como la apomorfina lleva a un ascenso de oxitocina y vasopresina (hormona antidiurética o ADH) desde la

neurohipófisis, cambios hormonales que pueden llevar a hiponatremia y alteraciones en la función hemostática.

Aparte de las *vías directas aferentes* desde el tracto gastrointestinal al CV, faringe, corazón, peritoneo, vascularización mesentérica y ductus biliar pueden ser una fuente de impulsos eméticos aferentes. Estos receptores periféricos, como los receptores gastrointestinales estimulados por el sulfato de cobre, transmiten impulsos directamente al CV. La distensión del antro gástrico (pero no del fundus), intestino delgado, colon y árbol biliar regularmente lleva al vómito. Tanto el producido por irritación de la mucosa por sulfato de cobre como el producido en respuesta a la distensión son bloqueados por la denervación del órgano en cuestión.

Hay *aferencias corticobulbares* al CV que median el vómito en respuesta a algunos olores, vistas y gustos. Estos receptores supramedulares podrían influenciar la reactividad del CV o la ZDQ y podrían jugar un papel en el vómito psicógeno<sup>3</sup>. Se ha demostrado el desencadenamiento del vómito tras estimulación eléctrica de la amígdala, tubérculo olfatorio, septum, fornix, núcleo talámico ventral anterior y área supraóptica del hipotálamo<sup>7</sup>.

El vómito puede ocurrir incluso en animales decerebrados, indicando que el reflejo del vómito ocurre en ausencia de influencias corticales más altas<sup>3</sup>.

Así pues, el CV estaría estimulado por tres vías:

- 1) vía refleja, por impulsos recibidos del abdomen vía aferente vagal y nervios simpáticos o de otras partes del cuerpo;
- 2) por impulsos de loci más altos en el sistema nervioso central;
- 3) por impulsos mediados por la ZDQ, como en el caso de eméticos químicos<sup>9</sup>.

Tras el estímulo directo o indirecto del CV las *vías eferentes* son principalmente somáticas, estando involucrados los nervios vagos, frénicos y espinales (que inervan la musculatura abdominal). Es probable que cambios en el tono y la motilidad gástrica durante el vómito estén mediados por neuronas eferentes viscerales (probablemente vagales). Así pues, el vómito es un proceso somato visceral integrado<sup>3</sup>.

### **1.1.2 NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS:**

Los fármacos son las causas más comunes de náuseas y vómitos. Muchos actúan en la ZDQ.

Algunos fármacos como aspirina y antiinflamatorios no esteroideos podrían inducir náuseas y vómitos dañando la mucosa gástrica y activando el CV vía reflejos ascendentes desde el estómago. Aunque el alcohol podría inducir el vómito por el mismo mecanismo (gastritis alcohólica), se ha sugerido que podría actuar centralmente en la ZDQ.

Las náuseas y vómitos son frecuentes en pacientes oncológicos, sobretodo aquellos enfermos terminales, y esto puede exacerbarse por quimioterápicos.

Aunque se piensa que dichos agentes actúan directamente en la ZDQ, las náuseas y vómitos generalmente están retrasadas de dos a seis horas después de dar estos agentes, sugiriendo que no actuarían directamente en la ZDQ. Puede ocurrir un síndrome de náuseas y vómitos aprendido en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Esta reacción psicológica puede ser tratada en muchas ocasiones por técnicas de modificación de la conducta.

### **1.1.3 CONSECUENCIAS:**

#### **1.1.3.1 DESHIDRATACIÓN Y ALTERACIONES METABÓLICAS:**

La ingesta deficiente en K, la pérdida de K en el vómito y sobretodo la pérdida renal lleva a una deficiencia en K.

Se desarrolla alcalosis por:

- 1) pérdida de  $H^+$  en el vómito,
- 2) reducción del espacio extracelular sin pérdida de bicarbonato extracelular de este compartimento, y
- 3) entrada de  $H^+$  dentro de las células producido por la deficiencia de  $K^+$ .

La alcalosis si es severa se asocia con una llegada de bicarbonato sódico a los riñones a una velocidad que excede la reabsorción renal máxima tubular de bicarbonato. Por el intercambio  $Na^+/K^+$  en el túbulo distal, se produce una pérdida de  $K^+$  renal (como bicarbonato potásico). La depleción de Na y de volumen



favorecería este intercambio  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  distal por la vía renina-angiotensina-aldosterona.

La depleción de Na se desarrolla por la pérdida en el vómito y en algunos casos por la pérdida renal en asociación con la excreción de bicarbonato (cuando el bicarbonato excede la reabsorción tubular renal máxima ).

#### **1.1.3.2 DAÑOS A ESÓFAGO Y ESTÓMAGO:**

Puede producir laceraciones Mallory-Weiss y sangrado gastro-intestinal superior. Puede producir también laceraciones más profundas involucrando la pared esofágica con desgarro intramural, perforación o transmural esofágica o raramente gástrica o perforación libre (síndrome de Boerhaave)<sup>3</sup>.

#### **1.1.3.3 ASPIRACIÓN PULMONAR :**

Durante el vómito hay riesgo de aspiración pulmonar del contenido gástrico <sup>13-16</sup>, sobretodo si los reflejos de la vía aérea están deprimidos por los efectos residuales de los fármacos anestésicos y analgésicos<sup>4</sup>.

#### **1.1.3.4.PÚRPURA:**

Estas lesiones cutáneas pueden aparecer tras vómitos prolongados y son máculas rojas agudas y evanescentes en cara y parte superior del cuello. Esta erupción está relacionada con un aumento repentino de la presión intratorácica<sup>3</sup>.

#### **1.1.3.5 TENSIÓN DE LÍNEAS DE SUTURA E HIPERTENSIÓN VENOSA<sup>4</sup>:**

Se puede producir dehiscencia de heridas<sup>14,16</sup>; el aumento de presión intracraneal producido por NVPO puede llegar a romper cirugía delicada del ojo precisando posterior cirugía<sup>15</sup>.

#### **1.1.3.6 RETRASO DEL ALTA HOSPITALARIA:**

Importante sobretodo tras cirugía ambulatoria<sup>4,17</sup>. Motivos económicos han llevado a una tendencia hacia la cirugía pediátrica ambulatoria. Por otra parte, ésta es ventajosa para los niños tanto psicológicamente como físicamente, ya que minimiza la separación de la familia y la casa y reduce el riesgo de adquirir una infección intrahospitalaria.

Las NVPO fueron la causa más importante de una estancia hospitalaria prolongada tras cirugía ambulatoria en niños, seguido de las complicaciones respiratorias<sup>18</sup>.

#### **1.1.3.7 READMISIONES HOSPITALARIAS:**

Según BS Gold et al, las causas más frecuentes de readmisiones hospitalarias tras cirugía ambulatoria son el dolor, el sangrado excesivo y el vómito intratable. Éstas estarían más relacionadas con el tipo de anestesia y el procedimiento quirúrgico que con las características clínicas del paciente<sup>19</sup>.

En niños el VPO representa la complicación más frecuente de la anestesia general y la causa más frecuente de readmisiones hospitalarias tras adenotonsilectomía<sup>20</sup> o tras cirugía ambulatoria<sup>21</sup>, aunque en algún centro sean las causas respiratorias o quirúrgicas<sup>18</sup>.

Las NVPO siguen siendo el “gran pequeño problema” de la cirugía ambulatoria<sup>17,22</sup>, y aumenta los costes médicos<sup>23</sup>.

#### **1.1.3.8 MOLESTIA E INSATISFACCIÓN DEL PACIENTE:**

Las NVPO están entre las experiencias más desagradables asociadas con la cirugía y una de las razones más comunes de la baja satisfacción del paciente en el período postoperatorio<sup>23,16</sup>.

En una encuesta de pacientes de cirugía ambulatoria que estaban insatisfechos con el resultado de la intervención el 71% mencionaron las NVPO como el motivo<sup>15</sup>.

Algunos pacientes pagarían la cantidad más alta para evitar las NVPO de un total que gastarían para evitar las experiencias desagradables postoperatorias. Y según Gan et al., los pacientes quirúrgicos pagarían hasta 100 dólares de sus propios gastos para evitar las NVPO<sup>23</sup>.

### 1.1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A NVPO:

A pesar de los avances significativos en el área de las NVPO y la introducción de nuevos agentes antieméticos, la incidencia de NVPO ha permanecido constante en los últimos 30 años<sup>22</sup>; se estima la incidencia de NVPO entre el 20 y 30%. En ciertos pacientes con alto riesgo, esta incidencia es tan alta como del 70%<sup>23</sup>.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de fármacos como el ondansetron para prevenir o manejar las NVPO<sup>24</sup>.

Sin embargo la profilaxis generalizada de las NVPO no es coste-efectiva y pone a los pacientes en un nivel de riesgo innecesario de las *reacciones adversas* relacionadas con los fármacos:

- escopolamina: mareo en adultos, alteraciones visuales, boca seca y agitación;
- metoclopramida: síntomas extrapiramidales, sedación y adormecimiento en adultos y niños; inquietud o movimientos anormales, mareo y dolor de cabeza en adultos;
- ondansetron: dolor de cabeza, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión y estreñimiento;
- droperidol: síntomas extrapiramidales, sedación y adormecimiento en adultos y niños; inquietud o movimientos anormales, mareo y dolor de cabeza en niños<sup>23</sup>.

La metoclopramida actúa en parte facilitando en el receptor 5-HT<sub>4</sub> la transmisión colinérgica gástrica. Pero tiene propiedades antieméticas adicionales antagonizando

los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en estómago y área postrema y antagonizando en el área postrema receptores 5-HT<sub>3</sub><sup>25</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática concluye que la metoclopramida, aunque utilizada como antiemético durante casi 40 años para prevenir NVPO, no tiene efecto antiemético clínicamente importante y no tiene un alto riesgo de reacciones adversas a las dosis corrientemente utilizadas en anestesia<sup>26</sup>.

Los efectos antieméticos de los antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) resultarían de bloquear los efectos de la serotonina a nivel central y periférico<sup>25,27</sup> en la ZDQ, núcleo tracto solitario y aferencias vagales. El dolasetron administrado al final de la intervención disminuye la incidencia y severidad de VPO en niños intervenidos de estrabismo<sup>27</sup>.

El ondansetron demostró controlar la emesis inducida por cis-platino en el 65-75% de pacientes oncológicos, llegando al 78-90% al asociar dexametasona<sup>28-29</sup>. Es bien tolerado y efectivo para prevenir NVPO administrándolo antes de la inducción anestésica<sup>30</sup>, pero parece más efectivo si se administra al final de la intervención quirúrgica, controlando la emesis en un 60-83% tras cirugía laparoscópica ginecológica<sup>31</sup>. Algunos autores afirman que las NVPO tardíos (>4-24 horas) no están influenciados por un tratamiento preoperatorio profiláctico con ondansetron<sup>32</sup>.

Es seguro y efectivo para tratar las NV tras la anestesia general<sup>33</sup>, y disminuye la incidencia de nuevos episodios de NVPO tras cirugía laparoscópica ambulatoria<sup>34</sup> o en niños tras anestesia general<sup>35</sup>.

En niños el ondansetron ha demostrado ser eficaz para reducir NVPO <sup>36-39</sup> comparado con la metoclopramida y el droperidol<sup>40</sup>, pero según Splinter WM y Rhine EJ tiene un efecto similar sobre los VPO tras tonsilectomías que la perfenazina, una fenotiazina con efectos anticolinérgicos moderados<sup>41</sup>. Una dosis profiláctica de dexametasona es también antiemética<sup>42-44</sup>. Pero la perfenazina resultó ser más eficaz que la dexametasona antes del alta hospitalaria<sup>45</sup>. El ondasetrón fue inefectivo al administrar tras la inducción anestésica para prevenir las NVPO tras craniotomías<sup>46</sup>. Sin embargo en niños con alto riesgo de NVPO se considera una opción adecuada como profilaxis de primera línea<sup>47</sup>, teniendo en cuenta que como todos los fármacos, no carece de reacciones adversas<sup>23,48-51</sup>.

Sin embargo, ningún antiemético disponible es totalmente efectivo en todos los pacientes, quizás porque la mayoría actúan bloqueando un receptor y no hay un único estímulo en las NVPO<sup>52</sup>. El vómito ocurre en respuesta a la activación de diferentes sistemas aferentes centrales o periféricos que implican a diferentes neurotransmisores. Ningún fármaco bloquea todas las vías aferentes. Además el vómito probablemente no está producido por un grupo celular circunscrito que representaría un punto bien definido para la acción del fármaco<sup>2</sup>. Por ello algunos autores defienden la combinación de fármacos para alcanzar mayor eficacia con menor frecuencia de reacciones adversas, como el ondansetron más droperidol administrados tras la inducción anestésica<sup>52</sup>. Así como el ondansetron asociado a la dexametasona, que demostró ser efectivo como profilaxis de NVPO en adultos y niños, ya que la dexametasona tiene propiedades antieméticas y una vida media de eliminación de unas 3 horas y una duración de acción de 48 horas<sup>43,53-54</sup>.

Las taquicininas son una familia de péptidos biológicamente activos ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y sistema nervioso entérico. La administración intracerebral de antagonistas NK-1<sup>55</sup>, una nueva clase de antieméticos que actuarían en la vía final desde el centro del vómito<sup>6</sup>, bloquea las fases temprana y tardía del vómito inducido por la radiación y las contracciones gigantes retrógradas de la musculatura lisa intestinal<sup>55</sup>. También protege en modelos animales del estímulo emetógeno del movimiento, cisplatino, morfina, ipepacuana y sulfato de cobre<sup>6</sup>.

El alto coste y las reacciones adversas asociadas a los nuevos antieméticos ha llevado a los investigadores a buscar alternativas coste-efectivas<sup>56-58</sup>. Sin embargo, un metaanálisis encontró que las técnicas no farmacológicas (acupuntura, electroacupuntura, estimulación eléctrica transcutánea, estimulación acupuntura y acupresión) tienen más efecto que el placebo para prevenir NVPO tras las primeras 6 horas de la cirugía en adultos, pero no tienen beneficio en niños<sup>59</sup>.

Dosis bajas de propofol son utilizadas en algunos centros habitualmente para tratar las náuseas y vómitos postoperatorios, pero el mecanismo exacto de la acción del propofol sigue sin resolverse. Se ha hipotizado un efecto directo depresor sobre la zona trigger quimiorreceptora. Estudios previos han demostrado que el propofol no actúa vía una vía antidopaminérgica, pero podría tener un efecto antagonizando los receptores 5-HT<sub>3</sub>. El factor limitante potencial en el uso del propofol como antiemético es la aparición de reacciones adversas significativas, sobretudo la sedación<sup>60</sup>. Sin embargo 10 mg de propofol administrados intravenosamente a

pacientes adultos que padecían importantes náuseas y vómitos en el postoperatorio inmediato apenas produjeron efectos secundarios<sup>61</sup>.

La identificación de los pacientes con riesgo elevado de NVPO permite dirigir la profilaxis hacia aquellos que se beneficiarían más de ésta.

Hay controversia respecto a un número de factores de riesgo considerados previamente<sup>23</sup>.

#### **1.1.4.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE:**

##### ***1.1.4.1.1 Ser mujer:***

Las mujeres sufren NVPO de 2 a 4 veces más que los varones y sus síntomas serían más severos<sup>15,62</sup>.

##### ***1.1.4.1.2 Ciclo menstrual:***

Los resultados de estudios que investigaron la relación de PONV y el estado del ciclo menstrual eran inconsistentes. Mientras algunos estudios registraron una susceptibilidad aumentada a PONV durante los primeros 7 días del ciclo menstrual, esto no se confirmó en otros. Recientemente una revisión sistemática de los resultados de todos los estudios disponibles sugirió que la fase del ciclo menstrual no tenía impacto en la aparición de PONV<sup>23</sup>.



#### ***1.1.4.1.3 Obesidad:***

Otra revisión sistemática reciente también señaló que un índice de masa corporal aumentado no es un factor de riesgo para PONV<sup>23</sup>.

#### ***1.1.4.1.4 Historia de NVPO o de enfermedad del movimiento:***

Las NVPO son hasta tres veces más frecuentes en pacientes que han experimentado emesis tras una intervención previa<sup>15</sup>.

La enfermedad del movimiento fue definida como un sentimiento de enfermedad, náusea, arcada o vómito provocado por un movimiento brusco o movimientos de lanzamiento o de giro, como los que ocurren durante el viaje en coche, tren, barco o avión<sup>14</sup>.

La susceptibilidad a la enfermedad del movimiento está unida también a un riesgo aumentado de NVPO. Por ser una parte de la población particularmente predispuesta a la emesis, la profilaxis de NVPO en este grupo de pacientes es especialmente relevante<sup>15</sup>.

#### ***1.1.4.1.5 Retraso en el vaciamiento gástrico:***

Un retraso en el vaciamiento gástrico per se se ha asociado con náuseas y vómitos. Así pues, se ha demostrado que pacientes con gastroparesis como diabéticos, embarazadas y otras enfermedades sistémicas tendrían un riesgo

aumentado de náuseas y vómitos. También se ha sugerido que la gastroparesis contribuiría a las náuseas y vómitos postquimioterapia<sup>60</sup>.

Sin embargo, con el método del acetaminofen no se encontró diferencia en el vaciamiento gástrico postoperatorio entre los pacientes que experimentaron NVPO durante las primeras 4 horas del postoperatorio y los pacientes sin síntomas de NVPO<sup>63</sup>.

Un retraso en el vaciamiento gástrico produciría distensión gástrica. Existen mecanorreceptores en la musculatura lisa de la pared gástrica y la estimulación de éstos podría producir náuseas y vómitos vía neuronas aferentes vagales<sup>64</sup>.

#### **1.1.4.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA:**

Mientras se consideraba que ciertos tipos de cirugía estaban asociados con un riesgo aumentado de PONV, otros autores no encontraron que el tipo de cirugía fuera un factor de riesgo independiente para PONV. Sugirieron que la alta incidencia de PONV tras ciertas intervenciones quirúrgicas se debería a la participación de pacientes de alto riesgo<sup>23</sup>.

Se observó la incidencia más alta de NVPO en pacientes ginecológicas<sup>62</sup>.

La manipulación intestinal durante la cirugía y la disección vascular esplácnica asociada resulta en cierta isquemia intestinal. El estrés de la cirugía mayor per se estimula el sistema nervioso simpático y puede reducir sustancialmente el flujo

sanguíneo esplácnico. Incluso una leve isquemia intestinal desencadena un ascenso importante de 5-hydroxytryptamina (serotonina) y otros factores eméticos<sup>65</sup>.

Durante la manipulación intestinal, podría liberarse serotonina de las células enterocromafines de la mucosa, y ésta podría actuar sobre la zona desencadenante quimiorreceptora, tanto a través de la circulación sistémica como estimulando las vías aferentes de los nervios vago<sup>63</sup>.

El neumoperitoneo, requerido para procedimientos laparoscópicos también induce cambios hemodinámicos significativos y ascenso de hormonas vasoactivas que pueden reducir la perfusión intestinal. Sin embargo, la extensión del daño a la perfusión intestinal por la laparoscopia depende de la técnica quirúrgica.

En la cirugía de tiroides la explicación más probable de la causa de náuseas y vómitos es que sea mediado por otro mecanismo. Entre los posibles está la disección intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente que contribuiría porque es una rama del nervio vago que está totalmente involucrado en los reflejos eméticos. Las NVPO tras la tiroidectomía también podría ser resultado de reflejos nociceptivos originados en la faringe y laringe<sup>65</sup>.

El mecanismo que desencadena la emesis tras adenotonsilectomía incluiría la activación de quimiorreceptores y mecanorreceptores en la orofaringe y en estómago por la sangre deglutida, la manipulación intraoperatoria, la estimulación directa de ZDQ en el área postrema, la estimulación del nervio trigémino y vía vestibular al CV<sup>20</sup>.

### **1.1.4.3 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ANESTESIA:**

#### ***1.1.4.3.1 Premedicación:***

Hubo una incidencia de vómito aumentada en pacientes premedicados con papaveretum y hyoscina<sup>16</sup>.

La premedicación con benzodiazepinas aliviaría la ansiedad y disminuiría los VPO. Sin embargo, el uso de opiáceos como parte de la premedicación puede también exacerbar los VPO. El fentanilo oral transmucosa se ha utilizado como analgesia pre-emptiva en cirugía ambulatoria para facilitar la inducción. Pero un aumento en la incidencia de VPO ha disminuido el entusiasmo por esta preparación<sup>66</sup>.

#### ***1.1.4.3.2 Anestesia general:***

Las anestесias en las que se empleó *etomidato* y *ketamina* se acompañaron de más NVPO que las inducidas con *tiopental*. Se demostró que el empleo de *propofol* para el mantenimiento de la anestesia es menos emetógeno que los agentes *inhalatorios*<sup>67</sup>. Pero a pesar de la reducción en los VPO con el uso de *propofol* versus *halotano* y utilizando *óxido nítrico* para el mantenimiento, S Ved et al. no encontraron diferencias en las readmisiones o tiempos de alta. El principal factor que retrasó del alta hospitalaria más allá de 6 horas fue el vómito en las primeras 6 horas<sup>68</sup>.

Los agentes que recibieron el mantenimiento de la anestesia con *propofol* tenían una incidencia significativamente menor de NVPO en comparación con los agentes *inhalatorios*, a pesar del agente de inducción, el agente *inhalatorio* elegido, la presencia o ausencia de *óxido nitroso*, la edad del paciente o el uso de opiáceos en un metaanálisis de 96 publicaciones sobre NVPO tras mantener la anestesia con *propofol* o con agentes *inhalatorios*<sup>69</sup>.

El mecanismo que existe tras el efecto antiemético del *propofol* no está claro. En ratas, el *propofol* produciría sus efectos depleccionando el área postrema (ZDQ) de serotonina y por inhibición directa del ácido gamma-aminobutírico<sup>70</sup>.

El propofol tendría un efecto clínicamente relevante sobre NVPO, pero sólo a corto plazo, cuando se utilizó para mantenimiento de la anestesia y cuando la incidencia de NVPO en el control sin profilaxis es mayor del 20%. En otras situaciones (inducción con propofol, NV tardíos o incidencias sin profilaxis bajas) la diferencia entre propofol y control sería estadísticamente significativa pero no importante clínicamente<sup>71</sup>.

Otro metaanálisis concluía diciendo que la anestesia con *propofol* u omitir el *óxido nitroso* tenían efectos similares en los vómitos tempranos o tardíos<sup>72</sup>.

Algunos no encontraron que la exposición al *óxido nitroso* aumentase las NVPO<sup>73-74</sup>. Sin embargo, tres revisiones sistemáticas concluyen que la omisión del óxido nitroso de una anestesia general disminuye el riesgo de NVPO<sup>75</sup>, sobretodo si ya existe un riesgo basal de vómito alto. Omitir el óxido nitroso no afecta la

náusea. No hay evidencia de que omitir el óxido nitroso sea más efectivo en la anestesia con propofol que con halogenados<sup>76</sup>.

El posible efecto emético del **óxido nitroso** podría ser explicado por su habilidad en aumentar la presión del oído medio, por producir distensión intestinal, por disminuir la motilidad intestinal y a través de efectos en el SNC sobre receptores dopaminérgicos y péptidos opioides<sup>73</sup>.

Y a pesar de los múltiples estudios que reflejan una menor incidencia de NVPO tras anestesia **intravenosa** versus anestesia **inhalatoria**<sup>75-78</sup>, otros estudios recientes no hallaron que estuvieran afectados por la técnica anestésica **inhalatoria** o **intravenosa**<sup>81-82</sup>.

Aunque no parecía existir diferencias en la incidencia de NVPO entre los diferentes anestésicos **inhalatorios**<sup>67,83</sup>, un trabajo sobre anestesia en cirugía ambulatoria comparando el **sevoflurano** con el **isoflurano** concluye diciendo que hubo una incidencia significativamente mayor de complicaciones en el grupo de la anestesia con **sevoflurano**, que incluía náuseas, vómitos y complicaciones cardiovasculares y respiratorias, respecto al grupo de la anestesia con **isoflurano**<sup>84</sup>.

Los **opiáceos** estimulan náusea y vómito actuando sobre la ZDQ en el área postrema. Las incidencias de NVPO fueron similares entre **alfentanilo** y **fentanilo** y mayores tras **bupremorfina** comparado con **morfina** y **petidina**. Aunque algunos estudios no demostraron relación entre náusea y vómito y la dosis de opiáceo, otros

encontraron una incidencia de náuseas y vómitos mayor, a mayor dosis de *opiáceos*<sup>15</sup>.

Respecto a los agentes *volátiles* C.C. Apfel et al. sugirieron que el uso de anestésicos volátiles debe ser considerado como la principal causa de las NVPO tempranos (0-2 horas). Sin embargo, los anestésicos volátiles no tenían impacto en las NVPO retardados (2-24 horas) para los cuales la infancia, las NVPO tempranos y la utilización de opiáceos postoperatorios eran los predictores principales<sup>85</sup>.

Se piensa que los *relajantes musculares* no tienen influencia sobre los vómitos postoperatorios<sup>86</sup>.

Muchos anesthesiólogos utilizan rutinariamente *anticolinesterasas* para antagonizar los efectos residuales de fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Sin embargo, los efectos muscarínicos de las anticolinesterasas pueden potenciar los VPO<sup>66</sup>. También es sabido que por aumentar el tono muscular, la neostigmina podría asociarse con náusea<sup>15</sup>. Una revisión sistemática de estudios concluyó que la administración rutinaria de dosis altas de neostigmina mayor de 2,5 mg aumentaba los VPO<sup>66</sup>.

Según Franz Pusch et al. un marcado descenso en la *presión sistólica sanguínea* mayor del 35% de su valor basal preoperatorio durante la inducción anestésica se asoció con una incidencia elevada de PONV tras cirugía ginecológica con anestesia general<sup>87</sup>.

Se ha especulado que la hipotensión lleva a isquemia intestinal y el ascenso de sustancias eméticas (por ejemplo, serotonina) desde el intestino. Según los autores el tejido intestinal es muy activo metabólicamente y tiene poca tolerancia a períodos breves de hipoxia o isquemia. Una respuesta importante a la isquemia es el ascenso de la serotonina, una sustancia altamente emética. Así el oxígeno suplementario reduciría NVPO disminuyendo la isquemia intestinal, luego el ascenso de sustancias emetógenas del intestino comprometido<sup>88-89</sup>. Pero todavía necesita ser definido el mecanismo que une hipotensión a náusea y vómito y necesitan ser aclarados los procesos que unen la hipotensión y NVPO. Las estrategias para evitar la hipotensión mostraron ser efectivas en reducir la emesis. Muchas de las investigaciones se limitaron a pacientes intervenidas de cesárea, y en la mayoría utilizaron efedrina como un agente presor, que se sospecha que posee actividad antiemética sin relación con su acción hemodinámica<sup>90</sup>.

Respecto a la aspiración gástrica con tubo orogástrico, aunque antiguamente se pensaba que era eficaz para disminuir la incidencia de NVPO, posteriores estudios no demostraron que las disminuya<sup>20</sup>, incluso puede aumentarlas<sup>91</sup>.

#### ***1.4.2.3 Anestesia regional:***

Respecto a la anestesia regional diferentes mecanismos juegan un papel en la causa de NVPO. En un análisis prospectivo, Crocker y Vandam encontraron que la hipotensión (presión arterial sistólica < 80mmHg), un bloqueo mayor del 5° segmento torácico y la mezcla anestésica (por ejemplo, la adición de vasoconstrictores al anestésico local) aumentaba la incidencia de náuseas y vómitos



durante la anestesia espinal. El trabajo prospectivo de Carpenter et al con un marco similar confirmó estos hallazgos.

La *adición de otros fármacos* a los anestésicos locales para la anestesia regional se ha convertido en algo cada vez más popular. Cuando se administraron *intratecalmente* sustancias hidrofílicas (por ejemplo, morfina), éstas tienden a permanecer en el LCR durante períodos prolongados de tiempo y pueden moverse por difusión o movimientos del LCR alcanzando la ZDQ. Se alcanzan niveles significativos en 5-6 horas de concentraciones de morfina en la médula oblongata. Este tiempo coincide con el tiempo pico de náusea observado tras la administración espinal de morfina. Los opiáceos lipofílicos son llevados rápidamente a la médula espinal. Alrededor del 10% de una dosis de fentanilo administrado en el espacio lumbar puede ser recuperado en el LCR cervical tan pronto como 30 minutos tras la inyección, demostrando la rápida ascensión. La baricidad de las soluciones influenciará la cinética del fármaco en el LCR. De hecho, la neostigmina hiperbárica demostró producir menos NVPO que la isobárica, un efecto atribuido a un menor flujo rostral.

La administración *epidural* de los fármacos lleva a un ascenso rápido vascular que llega a la ZDQ vía el torrente sanguíneo. Los picos de concentración plasmática se alcanzarían en 5-10 minutos, y las concentraciones sistémicas a menudo se aproximan a aquellas obtenidas tras una dosis intramuscular similar.

En el caso de la administración *perineural* periférica los fármacos adyuvantes son absorbidos en la circulación sistémica, alcanzando así la ZDQ. Se ha

demostrado el transporte intraneural centrípeto de sustancias como opiáceos, pero este mecanismo se considera insignificante en la distribución los fármacos. La aplicación perineural femoral o la administración intramuscular de morfina lleva a las mismas concentraciones bajas en LCR.

La hipotensión es un acontecimiento común durante la anestesia *neuroaxial*. La presión sanguínea baja llevaría a isquemia cerebral que se piensa que activa los centros circulatorio, respiratorio y CV agrupados juntos en el bulbo raquídeo. Consecuentemente, oxígeno suplementario puede aliviar las náuseas en dichas circunstancias. Así aunque algunos autores afirman que oxígeno suplementario no disminuye la incidencia de NVPO<sup>65-92</sup>, otros hablan de la eficacia del oxígeno para prevenir NVPO<sup>88</sup>, refiriendo incluso que antieméticos como el ondansetron no son más eficaces que el oxígeno suplementario intraoperatorio para prevenir las NVPO<sup>39</sup>. La anestesia *espinal* también cambia la función del tracto gastrointestinal. El bloqueo simpático por anestésicos locales crea una acción vagal que resulta en hiperactividad gastrointestinal. La eficacia de los agentes vagolíticos para aliviar la náusea durante la anestesia espinal se ha tomado como evidencia de este mecanismo<sup>90</sup>.

Según BL Friedberg una adecuada *anestesia local* para cirugía previene la cascada neurohumoral cerebral negativa que ocurre cuando se hiere a un paciente paralizado. El resultado es una casi completa eliminación de NVPO: evitando el uso rutinario de opiáceos y antieméticos, sólo el 0,6% de una serie de 1264 pacientes de cirugía plástica (de los cuales un tercio tenía historia de NVPO) padeció NVPO<sup>93</sup>. Su técnica consistía en administrar glicopyrrolato, midazolam,

perfusión de propofol y bolos de ketamina, seguido de inyección del campo quirúrgico con anestésico local por el cirujano. Para cirugía que precisaba la cabeza en posición neutral se utilizó mascarilla laríngea o una vía nasofaríngea<sup>94</sup>.

#### **1.1.4.4 FACTORES DE RIESGO POSTOPERATORIOS:**

El dolor se ha asociado con NVPO<sup>95</sup>, aunque la náusea y no el vómito tiende a ser el síntoma predominante. El tratamiento del dolor con opiáceos también causa NVPO; de hecho, un control efectivo del dolor puede estar limitado por NVPO<sup>15</sup>. En un estudio con 104 pacientes adultos intervenidos de cirugía abdominal, las náuseas acompañaron a menudo al dolor en el período postoperatorio temprano y fueron aliviadas a la vez con opiáceos intravenosos a dosis adecuadas. Así tras la inyección de opiáceos desaparecieron el 80% de las náuseas, mientras que el alivio del dolor sin alivio de náuseas representó el 9%. Por otra parte, cuando el alivio del dolor no es adecuado, la náusea persiste. Y sufrieron náuseas el 3,4% de pacientes a quienes se administró opiáceos en el postoperatorio inmediato<sup>96</sup>.

El movimiento también es un desencadenante común de NVPO, así como la hipotensión, hipoxemia o la ingesta temprana de fluidos y comida<sup>15</sup>.

También se ha especulado que las NV se asocian a situaciones con concentraciones elevadas de catecolaminas como dolor o hipotensión<sup>86</sup>.

#### **1.1.4.5 POBLACIÓN PEDIÁTRICA:**

En la población pediátrica sólo refieren los vómitos por la dificultad en distinguir las náuseas en el grupo de corta edad<sup>23,97</sup> por su naturaleza subjetiva<sup>14</sup>. Los VPO ocurren en el 13 al 42% de todos los pacientes pediátricos quirúrgicos. Un pico de incidencia del 34 al 51% ocurre en el grupo entre 6 y 16 años. Previo a la pubertad, no se han identificado diferencias de sexo. Intervenciones asociadas con una alta incidencia de VPO en niños incluyen estrabismo, adenotonsilectomía, reparación de hernia, orquidopexia y cirugía peneana<sup>23</sup>.

El nerviosismo alrededor del procedimiento quirúrgico, la presencia de personal hospitalario y un ambiente no familiar se asociarían a hiperventilación, aerofagia y distensión gástrica que desencadenaría NVPO. La ansiedad preoperatoria no sería predictivo de VPO<sup>66</sup>.

Un reciente estudio de morbilidad pediátrica sobre 24.165 anestésias refiere que el vómito fue el acontecimiento adverso más frecuente (el 77% de todos los acontecimientos adversos), aunque bajo comparado con otros estudios, con una incidencia del 6% y fue más frecuente en niños mayores comparado con niños pequeños y lactantes, y más frecuente tras cirugía de otorrinolaringología<sup>13</sup>. Otro estudio de morbimortalidad en un período de 6 años también refiere las NVPO como el problema postoperatorio más frecuente y que un tercio de los niños mayores de 5 años lo experimentaron<sup>98</sup>. Y de una incidencia de NVPO en niños del 28%, el fentanilo las produjo en un porcentaje significativamente mayor de casos<sup>99</sup>.

Igualmente al añadir una pequeña dosis de fentanilo intravenoso a un bloqueo caudal aumento la incidencia de NVPO sin añadir efectos analgésicos<sup>100</sup>. Y los pacientes que recibieron una única dosis de morfina intravenosa como complemento de un bloqueo regional tuvieron más del doble de incidencia de VPO las primeras 24 horas tras la cirugía comparado con pacientes que recibieron el bloqueo regional con o sin terapia de rescate con ketorolaco<sup>21</sup>. Sin embargo, la incidencia de NVPO fue igual en niños tratados con fentanilo o ketorolaco durante una adenoidectomía más tonsilectomía con láser<sup>101</sup>. Y añadiendo ondansetrón o droperidol a la solución de morfina de analgesia controlada por el paciente tras apendicectomías en niños, no se obtuvo ningún beneficio<sup>102</sup>. En niños con riesgo de NVPO (sufrían enfermedad del movimiento o con historia de NVPO) tratados con un bloqueo ilio-inguinal tras la inducción anestésica, la anestesia con propofol y ketamina y con ventilación espontánea fue mejor que la inhalatoria con sevoflurano y mascarilla laríngea para reducir los VPO<sup>14</sup>.

En un estudio realizado por Chhibber et al con niños operados de tonsilectomía con o sin adenotonsilectomía, la reversión del bloqueo neuromuscular con atropina y neostigmina se asoció con una menor incidencia de emesis postoperatoria comparada con glicopirrolato y neostigmina. Este efecto antiemético de la atropina es consistente con su habilidad de atravesar la barrera hematoencefálica y bloquear las vías aferentes colinérgicas implicadas en la emesis<sup>103</sup>.

#### **1.1.4.6 FACTORES DE RIESGO DE NPO VERSUS VPO:**

Un estudio reciente señala que existe diferencias en los factores de riesgo de NPO versus VPO. Los autores concluyeron que ser mujer, no fumador y la anestesia general aumentan ambos PONV, mientras que una historia de migraña y el tipo de cirugía (ginecológica, abdominal, neurológica, oftalmológica y maxilofacial) tienden a influenciar sólo sobre las náuseas<sup>23,104</sup>.

#### **1.1.4.7 FACTORES DE RIESGO BASADO EN LA EVIDENCIA:**

La última revisión sobre el manejo de PONV basado en la evidencia identifica factores de riesgo relacionados con el paciente, la anestesia y la cirugía:

##### ***1.1.4.7.1 Factores de riesgo relacionados con el paciente:***

- ser mujer,
- historia de PONV o de enfermedad del movimiento,
- no fumador.

##### ***1.1.4.7.2 Factores de riesgo relacionados con la anestesia:***

- agentes volátiles,
- óxido nitroso,
- opiáceos intraoperatorios y postoperatorios,

-altas dosis de neostigmina.

#### ***1.1.4.7.3 Factores de riesgo relacionados con la cirugía:***

-procedimientos quirúrgicos largos (cada 30 minutos de aumento de duración, aumenta el riesgo de PONV un 60%),

-ciertos tipos de cirugía, por ejemplo intraabdominal, cirugía mayor ginecológica, laparoscópica, mama, otorrinolaringología y estrabismo.

#### **1.1.4.8 SISTEMAS PARA MEDIR EL RIESGO DE NVPO:**

Se han desarrollado varios sistemas para medir el riesgo de NVPO. En 1993, Palazzo y Evans estudiaron prospectivamente 147 pacientes intervenidos de cirugía ortopédica menor. Utilizando un análisis de regresión logística, concluyeron que la probabilidad de emesis postoperatoria en las primeras 24 horas tras la cirugía puede ser estimada utilizando una ecuación:

$$\text{Logit emesis postoperatoria} = -5.03 + 2.24(\text{opiáceos postoperatorios}) + 3.97(\text{historia de emesis previa}) + 2.4(\text{si mujer}) + 0.78(\text{historia de enfermedad del movimiento}) - 3.2(\text{si mujer con historia de emesis previa}).$$

Más recientemente en un estudio sobre 2722 pacientes, Apfel et al desarrollaron una escala de riesgo simplificada con cuatro predictores: ser mujer, historia de enfermedad del movimiento o NVPO, no fumador y uso de analgesia postoperatoria con opiáceos. Si ninguno, uno, dos, tres o cuatro de esos factores de riesgo estaban presentes, las incidencias de NVPO eran del 10, 21, 39, 61 y 79%

respectivamente<sup>23,105</sup>. Como consecuencia, se debería considerar una modificación o cambio de la técnica anestésica si dos o más factores de riesgo están presentes. Una sería el tratamiento profiláctico antiemético, pues un reciente metaanálisis subraya que la eficiencia (en términos del número necesario para tratar) sólo sería razonable en pacientes de alto riesgo. Otro sería evitar los anestésicos volátiles totalmente, utilizando una técnica anestésica intravenosa, que ha demostrado que se asocia con menos NVPO significativamente. Finalmente, esta escala sería útil para la selección de pacientes en ensayos de antieméticos<sup>10</sup>. Posteriormente el mismo autor compara su modelo simplificado predictivo para NVPO con otros cinco modelos concluyendo que la escala de riesgo simplificada da mejores propiedades de discriminación y calibración comparada con escalas de riesgo más complejas<sup>106</sup>.

Koivuranta estudió 1107 pacientes ingresados y utilizó un modelo de regresión logística para generar una escala basada en cinco predictores más fuertes para NVPO:

Escala= 0.93 (si mujer)+0.82 (si NVPO previos)+ 0.75 (si duración de la cirugía > 60 minutos)+ 0.61 (si no fumador)+ 0.59 (si historia de enfermedad del movimiento)<sup>23,62</sup>.

Al administrar profilácticamente ondansetrón a los pacientes con alto riesgo de emesis basado en una escala simplificada se puede reducir la incidencia de NVPO. Sin embargo, sigue siendo el doble que en el grupo de bajo riesgo, y al que no se administró ondansetrón<sup>107</sup>.



Al comparar cinco escalas de riesgo de NVPO en adultos con respecto a su habilidad para predecir VPO en niños, LHT Eberhart et al concluyen que ningún modelo discrimina suficientemente, luego se necesitan escalas especializadas para niños. Estos futuros modelos de riesgo deberían considerar como factores de riesgo potencialmente muy relevantes: la historia de VPO y de enfermedad del movimiento, cirugía de estrabismo, duración de la anestesia mayor o igual a 45 minutos ( la duración de la anestesia es incluso un factor de riesgo de VPO más fuerte en niños), edad mayor o igual a 5 años y la administración de opiáceos postoperatorios. Y más aún, se debería prestar atención a otros factores ambientales y genéticos, por ejemplo, ser fumador pasivo y susceptibilidad de NVPO de familiares cercanos<sup>108</sup>.

No todos los pacientes quirúrgicos se benefician de la profilaxis antiemética. Así pues, la identificación de los pacientes con alto riesgo es importante. El primer paso es disminuir el riesgo de NVPO disminuyendo los factores de riesgo basales entre los pacientes de riesgo. Se deben considerar fármacos para prevenir NVPO en monoterapia o en combinación en pacientes con moderado riesgo de NVPO. Hay evidencia de que la combinación de varios factores beneficiosos potencialmente mejoraría el resultado (manejo multimodal)<sup>109</sup>. La combinación de 2 y 3 antieméticos se recomienda para pacientes con riesgo alto de NVPO. Toda profilaxis en niños con riesgo moderado o alto debe ser combinando antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y otro fármaco.

## **1.1.5 MANEJO DE LAS NVPO**

### **1.1.5.1 OPCIONES PARA EL MANEJO DE NVPO:**

#### *1.1.5.1.1 Técnicas farmacológicas:*

##### A) Monoterapia:

###### A.1 Antieméticos de antigua generación:

1. Fenotiazinas: -alifáticas: prometazina, clorpromazina,  
-heterocíclicas: perfenazina, proclorperazina.
2. Buterfenonas: droperidol, domperidona.
3. Benzamidas: metoclopramida, domperidona.
4. Anticolinérgicos: escopolamina.
5. Antihistamínicos: -etanolaminas (dimenhidrinato, difenidramina),  
-piperazinas (ciclizina, hidroxicina, meclizina).

###### A.2 Antieméticos de nueva generación:

1. Antagonistas de receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>3</sub>): ondansetron, granisetron,  
dolasetron, tropisetron.
2. Antagonistas de receptores NK-1.

###### A.3 Antieméticos no tradicionales: dexametasona, propofol.

B) Combinación de dos o más de los anteriores antieméticos:

B.1 Antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> + droperidol.

B.2 Antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona.

B.3) Otras combinaciones.

**1.1.5.1.2 Técnicas no farmacológicas:** Acupuntura, acupresión, estimulación con láser del punto P6, estimulación eléctrica acupunto transcutánea, hipnosis.

**1.1.5.1.3 Medidas adicionales con efectos potenciales antieméticos:** Efedrina, oxígeno, benzodiazepinas, hidratación, alivio del dolor, alfa-2 adrenérgicos.

**1.1.5.1.4 Multimodal**

## **1.1.5.2 ESTRATEGIAS PARA MANTENER EL RIESGO BASAL DE NVPO**

### **BAJO:**

1.1.5.2.1 Utilizar anestesia regional.

1.1.5.2.2 Evitar estímulos emetógenos: -óxido nitroso,

-agentes inhalatorios,

-etomidato y ketamina.

1.1.5.2.3 Minimizar:

A) Opiáceos intra y postoperatorios. Adecuar la analgesia incorporando anestésicos locales, antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos según requiera.

B) Dosis de neostigmina. Considerar la dosis hasta un máximo de 2.5 mg en adultos.

1.1.5.2.4 Considerar:

A) Anestesia iv total (TIVA) con propofol.

B) Hidratación adecuada, especialmente con coloides.

C) Oxígeno suplementario intraoperatorio ( $FiO_2 = 0.8$ ).

D) Ansiolíticos, por ejemplo, benzodiazepinas.

E) Técnicas no farmacológicas, por ejemplo, acupuntura.

F) Alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos agonistas, por ejemplo, clonidina.

### **1.1.5.3 TRATAMIENTO:**

#### ***1.1.5.3.1 Si no recibió profilaxis o dexametasona:***

- A) Dosis baja de antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> : ondansetron, dolasetron, tropisetron.
- B) Dexametasona, prometazina, droperidol.

#### ***1.1.5.3.2 Si recibió anti 5-HT<sub>3</sub> y un segundo agente:***

Antieméticos de diferente clase.

#### ***1.1.5.3.3 Si recibió triple terapia con anti 5-HT y otros dos agentes, si tiene NVPO en las primeras 6 horas:***

- A) No repetir la terapia inicial.
- B) Utilizar antieméticos de diferente clase.
- C) Propofol en la unidad de cuidados postanestésicos en adultos.

#### ***1.1.5.3.4 Si recibió triple terapia con anti 5-HT<sub>3</sub> y otros dos agentes, si tiene NVPO tras las primeras 6 horas:***

- A) Repetir anti 5-HT<sub>3</sub> y droperidol a dosis baja, no dexametasona o escopolamina.
- B) Utilizar un antiemético de diferente clase.

## **1.2 ANESTESIA INTRAVENOSA:**

El propofol es el anestésico intravenoso más reciente introducido en la práctica clínica. Los trabajos realizados a principios de los años 70 con derivados sustituidos del fenol que poseían propiedades hipnóticas condujeron al desarrollo del 2,6-di-isopropofol. El primer ensayo clínico, realizado por Kaly y Rolly, confirmó en 1977 el potencial del propofol como agente de inducción anestésica. El propofol es insoluble en agua, por ello fue inicialmente preparado con Cremophor EL (BASF A.G.). Debido a las reacciones anafilácticas asociadas con el Cremophor EL en esta primera formulación, el propofol fue reformulado en forma de emulsión. Se ha utilizado el propofol en la inducción y el mantenimiento de la anestesia, así como para la sedación durante períodos cortos (como complemento de la anestesia regional) o más prolongados (en pacientes de UCI).

### **1.2.1 CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS:**

El propofol forma parte de un grupo de alquifenoles con propiedades hipnóticas en los animales. Los alquifenoles son aceites a temperatura ambiente y son insolubles en solución acuosa, pero muy liposolubles. La formulación más utilizada es al 1% (peso/vol) de propofol, 10% de aceite de soja, 2,25% de glicerol y 1,2% de fosfátido purificado de huevo. Su pH es de 7 y su apariencia es la de una sustancia lechosa, ligeramente viscosa. La presentación del propofol es en forma de solución al 1% en ampollas de cristal transparente de 20 mL y al 1 ó 2% en viales

de 50 mL. Es estable a temperatura ambiente y no es sensible a la luz. Si se precisa una solución diluída de propofol, es compatible con dextrosa al 5% en agua<sup>110</sup>.

### **1.2.2 METABOLISMO:**

El propofol está estrechamente ligado a las proteínas humanas (97-98%), en particular a la albúmina y a los eritrocitos<sup>111</sup>. Es rápidamente metabolizado por el hígado mediante su conjugación con glucurónidos y sulfatos, produciendo compuestos hidrosolubles, que son excretados por el riñón. Menos del 1% del propofol es excretado por la orina y sólo un 2% con las heces. Se cree que los metabolitos del propofol no son activos. Dado que el aclaramiento del propofol supera al flujo sanguíneo hepático, se ha sugerido un metabolismo extrahepático o una eliminación extrarrenal. Se ha confirmado el metabolismo extrahepático durante la fase anhepática en los pacientes que reciben un trasplante hepático. Este metabolismo extrahepático parece tener lugar en los pulmones.

### **1.2.3 FARMACOCINÉTICA:**

Numerosos investigadores han estudiado la farmacocinética del propofol tras la administración de dosis muy diferentes, así como tras las infusiones continuas, y han descrito modelos bi y tricompartmentales. Tras la inyección de un bolo, los niveles sanguíneos totales de propofol disminuyen de una forma muy rápida a consecuencia de la redistribución y la eliminación. La vida media de distribución inicial del propofol es de 2-8 minutos. En estudios realizados con modelos bicompartimentales, la vida media de eliminación ha oscilado entre 1-3 horas. En

estudios tricompartmentales se han descrito vidas medias de distribución inicial y lenta de 1-8 minutos y 30-70 minutos, y una vida media de eliminación de 4-23,5 horas. Esta vida media de eliminación más prolongada indica que existe un compartimento profundo con perfusión limitada, desde el cual el propofol regresa de forma lenta al compartimento central. Debido al rapidísimo aclaramiento del propofol del compartimento central, el lento paso de propofol desde ese compartimento profundo apenas modifica la rápida disminución inicial de las concentraciones del propofol<sup>110</sup>.

Existe un intervalo para obtener un equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y las cerebrales. Dicho intervalo se denomina histéresis y se resume mediante el parámetro farmacocinético  $T_{1/2ke0}$  (2,9 min). Así tras una inyección por bolo intravenoso, el pico de la curva del efecto cerebral se observa entre el segundo y el tercer minuto.

La farmacocinética del propofol administrado en perfusión continua y con las dosis habitualmente utilizadas es lineal: la meseta de concentración media (steady-state) es proporcional al flujo de la perfusión<sup>111</sup>.

La vida media influida por el propofol para infusiones de hasta 8 horas es menor de 40 minutos. Dado que la disminución de la concentración necesaria para el despertar tras la anestesia o la sedación con propofol es de forma habitual menor del 50%, la recuperación será rápida incluso después de infusiones prolongadas.



El volumen de distribución del compartimento central se ha calculado en 20-40 L y el volumen de distribución en la fase de equilibrio en 150-700 L. El aclaramiento del propofol es extremadamente rápido: 1,5-2,2 L/min. Esto es superior al flujo sanguíneo hepático y, además, se ha demostrado la existencia del metabolismo extrahepático.

Diversos factores pueden alterar la farmacocinética del propofol ( p. ej. sexo, peso, enfermedades preexistentes, edad y medicación concomitante). Las mujeres poseen un volumen de distribución mayor y tasas de aclaramiento superiores, pero la vida media de eliminación es similar en varones y mujeres. Los ancianos presentan tasas de aclaramiento menores, pero también un compartimento central de menor volumen.

Los niños poseen un compartimento central de mayor volumen (50%) y un aclaramiento más rápido (25%)<sup>110</sup>. La farmacocinética del propofol en niños de 1 a 3 años difiere de la de niños mayores y adultos, pues el hígado representa el 4-5% del peso corporal en lactantes y niños pequeños comparado con un 2% en adultos; ello hace que el aclaramiento en menores de 3 años sea un 20-55% mayor que en mayores de 3 años, por el flujo sanguíneo hepático relativamente aumentado en este grupo de edad. Y un volumen del compartimento central del 30-80% mayor que en niños mayores y al menos el doble que el de los adultos, explica la menor concentración plasmática tras administrar una dosis de propofol según el peso<sup>112</sup>.

La concentración en el lugar de acción en el sistema nervioso central es el valor clínicamente importante más que la concentración arterial o venosa. La barrera

hematoencefálica es inmadura en el neonato y en muchos casos, neonatos a término y pretérmino son muy sensibles a los efectos depresores en el sistema nervioso central de todos los agentes intravenosos<sup>113</sup>.

Las hepatopatías parecen aumentar el volumen del equilibrio y del compartimento central; el aclaramiento no varía, pero la vida media de eliminación se prolonga ligeramente<sup>110</sup>.

Respecto a la obesidad, existe una correlación positiva entre el peso, el aclaramiento metabólico y los volúmenes de distribución en caso de obesidad mayor. El volumen inicial de distribución y la vida media de eliminación final no cambian. Estas modificaciones farmacocinéticas explican que la dosis de inducción sea similar a la de un paciente de peso normal, pero que las dosis de mantenimiento deban ser aumentadas<sup>111</sup>.

El efecto de la administración de fentanilo sobre los parámetros farmacocinéticos del propofol es controvertido. Algunos estudios sugieren que el fentanilo puede disminuir tanto la tasa de aclaramiento intercompartimental como la corporal total, así como los volúmenes de distribución. En otro estudio, el fentanilo no modificó la farmacocinética del propofol tras la administración de una dosis única de ambos fármacos. En estudios realizados in vitro sobre hepatocitos humanos, el propofol inhibió de una forma dependiente de la dosis la degradación enzimática del sufentanilo y del alfentanilo. La insuficiencia renal no modifica la cinética del propofol<sup>110</sup>.

## **1.2.4 EFECTOS FARMACODINÁMICOS:**

### **1.2.4.1 EFECTOS SOBRE EL SNC:**

#### ***1.2.4.1 Efectos hipnóticos:***

El propofol es principalmente un hipnótico. No se ha elucidado completamente el mecanismo preciso de su acción; sin embargo, todos los datos sugieren que actúa favoreciendo la función del canal del cloro activado por el GABA. Aunque el propofol actúa a través del receptor del GABA, su acción es reversible por la presión y muestra la misma correlación que otros anestésicos generales entre la potencia anestésica y el coeficiente de distribución octanol/agua. A diferencia de los barbitúricos, el propofol no es antianalgésico. El comienzo de la hipnosis tras una dosis de 2,5 mg/kg es rápido ( una circulación brazo-encéfalo). La DE<sub>50</sub> del propofol es de 1-1,5 mg/kg tras la administración de un bolo. La duración de la hipnosis es dependiente de la dosis, siendo de 5-10 minutos tras una dosis de 2-2,5 mg/kg. La edad afecta de una forma marcada a la dosis de inducción DE<sub>95</sub> del propofol, que es máxima en menores de 2 años (DE<sub>95</sub> 2,88 mg/kg), y disminuye con la edad<sup>110</sup>.

La pérdida de conciencia fue más rápida con propofol 2% comparado con propofol 1% probablemente por la mayor concentración de propofol, en niños intervenidos de cirugía de otorrinolaringología<sup>114</sup>.

A dosis subhipnóticas, el propofol proporciona sedación y amnesia. Fueron necesarias infusiones de propofol de al menos 2 mg/kg/h para conseguir la anestesia en voluntarios no estimulados. Se ha descrito conciencia durante la cirugía con velocidades de infusión más elevadas. Durante las intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias velocidades de infusión muy elevadas para evitar la conciencia si se emplea el propofol como único anestésico. El propofol altera el estado de ánimo tras la cirugía en menor medida que el tiopental. Además tiende a producir un estado general de bienestar.

La  $C_{p50}$  del propofol para la pérdida de respuesta a las órdenes verbales es de 3,5 microgramos/mL. La  $C_{p50}$  del propofol (concentración sanguínea arterial total) para la prevención de movimientos durante la incisión cutánea es de 16 microgramos/mL. Esta concentración disminuye mucho a medida que aumentan las concentraciones de fentanilo. La concentración de propofol (combinado con óxido nitroso al 66%) necesaria durante la cirugía menor oscila entre 1,5-4,5 microgramos/mL y durante la cirugía mayor entre 2,5-6 microgramos/mL. El despertar suele producirse a concentraciones inferiores a 1,6 microgramos/mL y la orientación por debajo de 1,2 microgramos/mL. La edad influye en la concentración de propofol necesaria para proporcionar una anestesia adecuada<sup>110</sup>. Así entre 5 y 10 microgr/ml sería un rango adecuado para niños sanos<sup>113</sup>.

Datos clínicos y parámetros del Índice Biespectral (BIS) demostraron que niños que precisaron múltiples sesiones de radioterapia bajo anestesia con propofol no desarrollaron tolerancia al fármaco<sup>115</sup>.

#### ***1.2.4.1.2 Efectos electrofisiológicos:***

El efecto del propofol sobre el EEG, valorado tras la administración de 2,5 mg/kg seguidos por una infusión, demuestra un incremento inicial del ritmo alfa seguido por un cambio de frecuencia delta a theta. Las tasas de infusión elevadas producen supresión de las salvas. El análisis del EEG indica que aumenta la amplitud tras la inducción, pero permanece sin cambios a concentraciones sanguíneas de propofol entre 3-8 microgramos/mL. A concentraciones de propofol superiores a 8 microgramos/mL, la amplitud disminuye de una forma marcada, con períodos de supresión de las salvas. Existe una estrecha correlación entre el logaritmo de la concentración sanguínea del propofol y el porcentaje de actividad delta, y una correlación inversa con el porcentaje de actividad beta<sup>110</sup>. Así, para una posología responsable de una sedación clínica con conservación de la conciencia, el ritmo normal alfa se transforma en un ritmo rápido beta. Durante la pérdida de la conciencia aparecen ondas lentas y amplias (ritmo delta), entrecortadas con períodos de silencio eléctrico (burst suppression)<sup>111</sup>.

#### ***1.2.4.1.3 Efectos convulsivantes:***

El efecto del propofol sobre la actividad epileptógena en niños y en adultos es controvertido<sup>110,116</sup>. Los primeros estudios con ratones indicaron que el propofol ni inducía convulsiones ni poseía actividad anticonvulsivante. Varios estudios recientes han demostrado en diversos modelos el efecto anticonvulsivante directo del propofol, que es dependiente de la dosis. En algunos trabajos se ha utilizado el propofol como tratamiento de las crisis epilépticas. El propofol también provoca

una duración más corta de la actividad convulsiva y motora en el EEG tras la terapia electroconvulsivante, en comparación con el metohexital. También se ha asociado con crisis de gran mal y ha sido utilizado para el mapeo cortical de los focos epileptógenos. Se han descrito en varias ocasiones convulsiones tras la administración del propofol varios días después de la anestesia (hasta 6 días). No todos los pacientes presentaban antecedentes de convulsiones previas. La incidencia de este efecto adverso es rara (aproximadamente 1 de cada 50.000 administraciones). Se ha descrito la aparición de tolerancia al propofol tras anestесias repetidas o una infusión prolongada (días)<sup>110</sup>.

Una reciente revisión sistemática concluye diciendo que pacientes epilépticos o no que reciben propofol, pueden sufrir fenómenos tipo convulsión sobretodo durante la inducción y el despertar o posteriores, casi nunca durante el mantenimiento, lo que sugiere que un cambio en la concentración de propofol cerebral sería la causa<sup>117</sup>.

El propofol produce una disminución de la amplitud de los componentes precoces de los potenciales evocados somatosensoriales, además de un pequeño aumento no significativo de la latencia de los componentes P<sub>40</sub> y N<sub>50</sub>.

Al igual que otros anestésicos intravenosos, el propofol no modifica los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo. Sin embargo produce una prolongación dependiente de la dosis de la latencia y una reducción de la amplitud de la latencia cortical media de los potenciales auditivos, que son dependientes de la concentración<sup>110</sup>.

Son frecuentes los movimientos anormales como mioclonías e hipertonías (pudiendo llegar al opistótonos), sobre todo en el niño y durante una inducción lenta (en perfusión continua). Estos fenómenos son observados más raramente en el momento del despertar. Los registros electroencefalográficos no demuestran sustrato epiléptico en estas manifestaciones. Su origen parece pues, subcortical, incluso medular, y pondría en juego diversos mecanismos (alteración de la transmisión de la glicina y del GABA responsable de una disminución de la actividad inhibitoria medular)<sup>111</sup>.

#### ***1.2.4.1.4 Efectos sobre la hemodinámica cerebral:***

El propofol disminuirá la PIC en los pacientes con PIC normal o elevada. En los pacientes con PIC normal, la reducción de la PIC (+/- 30%) se asocia con una pequeña disminución de la presión de perfusión cerebral (+/- 10%). La adición de pequeñas dosis de fentanilo y de dosis suplementarias de propofol anula la elevación de la PIC secundaria a la intubación endotraqueal. La reactividad cerebral normal frente al dióxido de carbono y su autorregulación se mantienen durante la infusión del propofol. En aquellos pacientes con la PIC aumentada, la disminución de ésta (30-50%) se asocia con reducciones importantes de la presión de perfusión cerebral y, por tanto, puede no ser beneficiosa. El propofol disminuye el consumo cerebral de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>) un 36%. Añadido al enflurano al 0,5%, el propofol reduce la CMRO<sub>2</sub> un 18% más, sin modificar el metabolismo del lactato y de la glucosa.

El propofol proporcionará efectos protectores cerebrales tras una lesión isquémica aguda en el mismo grado que el halotano o el tiopental. También reduce de forma brusca la presión intraocular un 30-40%. En relación al tiopental, el propofol produce una disminución mayor de la presión intraocular y, tras una segunda dosis pequeña, es más eficaz para prevenir el incremento de la presión intraocular producido por la succinilcolina y la intubación endotraqueal.

#### **1.2.4.2 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO:**

El propofol afecta al sistema respiratorio de una forma similar a la de los barbitúricos. Tras una dosis de inducción de propofol se produce apnea; la incidencia y la duración de la apnea dependen de la dosis, la velocidad de inyección y la premedicación concomitante. Una dosis de inducción de propofol produce una incidencia de apnea del 25-30%. La apnea inducida por el propofol, sin embargo, puede prolongarse hasta más de 30 segundos. La incidencia de apnea prolongada (superior a 30 segundos) es aún mayor si se añade un opiáceo como premedicación o inmediatamente antes de la inducción, y es más elevada con el propofol que con los demás agentes de inducción intravenosa utilizados de forma habitual. El comienzo de la apnea suele ir precedido por una gran reducción del volumen corriente y de taquipnea. Tras una dosis de inducción de propofol de 2,5 mg/kg, la frecuencia respiratoria se reduce de forma significativa durante 2 minutos, y el volumen minuto disminuye también de forma significativa durante 4 minutos, lo que indica que el efecto del propofol sobre el volumen corriente es mayor que sobre la frecuencia respiratoria.



Una infusión de mantenimiento de propofol ( 100 microgramos/kg/min) produce una disminución del 40% del volumen corriente y un incremento del 20% de la frecuencia respiratoria, sin que pueda predecirse la modificación de la ventilación minuto. Al duplicar la velocidad de infusión de 100 a 200 microgramos/kg/min se produce una disminución moderada del volumen corriente ( 455 a 380 mL), sin alteración de la frecuencia respiratoria. La respuesta ventilatoria al dióxido de carbono también se reduce durante la infusión de mantenimiento con el propofol. A 100 microgramos/kg/min se produce una reducción del 58% de la pendiente de la curva de respuesta al dióxido de carbono. Al duplicar la velocidad de infusión ( y presumiblemente el nivel sanguíneo) del propofol se produce sólo una reducción mínima de la respuesta al dióxido de carbono. El propofol al 1,5-2,5 mg/kg produce un incremento agudo (13-22%) de la PaCO<sub>2</sub> y una disminución del pH. La PaO<sub>2</sub> no se modifica de forma significativa. Estas modificaciones son similares a las observadas tras la administración de una dosis de inducción de tiopental. Durante una infusión de mantenimiento del propofol ( 54 microgramos/kg/min), la PaCO<sub>2</sub> aumenta de forma moderada de 39 a 52 mmHg. Al duplicar esta velocidad de infusión no se produce un incremento mayor de la PaCO<sub>2</sub> . El propofol ( 50-120 microgramos/kg/min) también deprime la respuesta ventilatoria frente a la hipoxia<sup>110</sup>. Sin embargo, se mantiene la vasoconstricción pulmonar hipóxica, propiedad que es importante en el marco de la cirugía pulmonar<sup>111</sup>.

El propofol induce broncodilatación en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, no parece poseer propiedades broncodilatadoras tan eficaces como el halotano<sup>110</sup>.

El propofol suprime los reflejos laríngeos y es posible realizar la intubación endotraqueal sin relajantes musculares utilizando propofol como agente único o junto con alfentanilo<sup>116</sup>.

#### **1.2.4.3 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR:**

El efecto más llamativo del propofol es una disminución de la presión arterial durante la inducción anestésica. De forma independiente a la presencia de patología cardiovascular, una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg reduce la presión arterial sistólica, un 25-40%. Se observan alteraciones similares en la presión media y diastólica. La reducción de la presión arterial se asocia con una reducción del gasto cardíaco/índice cardíaco (aproximadamente del 15%), del valor del volumen de eyección (aproximadamente del 20%) y de la resistencia vascular sistémica (15-25%). También se reduce el valor del trabajo de eyección del ventrículo izquierdo (casi un 30%). La reducción de la presión sistémica tras la administración de una dosis de inducción de propofol parece deberse tanto a la vasodilatación como a depresión miocárdica. El efecto depresor miocárdico y la vasodilatación parecen depender de la dosis y de la concentración plasmática. El efecto vasodilatador del propofol parece deberse tanto a una reducción de la actividad simpática como a un efecto directo sobre la movilización del  $Ca^{++}$  intracelular en el músculo liso.

La frecuencia cardíaca no se modifica de forma significativa tras la administración de una dosis de inducción de propofol. Se ha sugerido que el propofol reajusta o inhibe el barorreflejo, disminuyendo la respuesta taquicárdica frente a la hipotensión.

Durante el mantenimiento de la anestesia mediante la infusión de propofol, la presión sistólica se mantiene entre el 20 y el 30% por debajo de los niveles preinducción. Al aumentar la velocidad de infusión del propofol de 54 a 108 microgramos/kg/min (concentración sanguínea de 2,1 a 4,2 microgramos/mL), la presión arterial disminuye sólo ligeramente más (un 10%). Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas tras la administración de una dosis en bolo son sustancialmente más elevadas que las observadas con la infusión continua. Puesto que los efectos depresores miocárdicos y vasodilatadores dependen de la concentración, la disminución de la presión arterial provocada por el propofol durante la fase de infusión es mucho menor que la observada tras un bolo de inducción<sup>112</sup>.

En niños la presión arterial sistólica, media y diastólica disminuye un 5-25% tras la inducción con propofol. El tiopental produjo el mismo descenso y la inducción inhalatoria con halotano produjo menor cambio en la presión arterial. La presión arterial aumentó tras la intubación pero menos tras la inducción con propofol que con tiopental<sup>118</sup>.

Se han descrito incrementos, reducciones y ausencia de modificaciones de la frecuencia cardíaca al mantener la anestesia con el propofol<sup>110</sup>. Sin embargo, la mayoría de estudios muestra que tras la inducción con propofol en niños la frecuencia cardíaca tiende a aumentar un 5-10% y vuelve gradualmente a la basal o inferior tras 5-10 minutos de mantenimiento con halotano. La frecuencia cardíaca aumenta un 10-20% tras la intubación con propofol o inducción con tiopental<sup>116</sup>.

La infusión de propofol provoca una reducción significativa del flujo sanguíneo miocárdico y del consumo de oxígeno miocárdico, lo que sugiere que se conserva el cociente aporte/demanda de oxígeno miocárdico<sup>110</sup>.

En adultos operados bajo circulación extracorpórea, el propofol produce un descenso en la resistencia vascular periférica, aunque en un más reciente estudio en niños estos hallazgos no han sido confirmados<sup>116</sup>.

Sin embargo, tras la administración de propofol a niños con cardiopatías congénitas, la presión arterial sistémica media y la resistencia vascular sistémica disminuyeron significativamente y el flujo sanguíneo sistémico aumentó en 30 niños sedados con propofol durante un cateterismo cardíaco. No se modificaron la frecuencia cardíaca, la presión arterial media pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Aumentó el ratio de resistencia pulmonar a sistémica. Así, en pacientes con shunt cardíaco se redujo el flujo izquierda a derecha aumentando el flujo derecha a izquierda. Y el ratio del flujo pulmonar a sistémico, se redujo significativamente. Ello sugiere precaución en pacientes cuya disminución de la postcarga puede ser perjudicial ( por ejemplo, estenosis aórtica severa o cardiopatía hipertrófica obstructiva ) y en cardiopatías congénitas cianóticas cuyo flujo sanguíneo pulmonar depende del balance entre resistencia vascular sistémica y pulmonar ( por ejemplo, tetralogía de Fallot y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico tras cirugía de Norwood ). En éstos últimos, el descenso del ratio del flujo sanguíneo pulmonar a sistémico puede llevar a desaturación arterial<sup>118</sup>.

#### **1.2.4.4 EFECTOS MUSCULARES:**

El propofol (como el tiopental) no potencia el bloqueo neuromuscular producido por los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y despolarizantes. No influye sobre el electromiograma evocado ni sobre la tensión de respuesta contráctil; sin embargo, se han descrito condiciones adecuadas para realizar la intubación solamente con la administración de propofol. El propofol no desencadena hipertermia maligna y probablemente sea el anestésico de elección en los pacientes con esta enfermedad.

#### **1.2.4.5 EFECTOS DIGESTIVOS, HEPÁTICOS Y RENALES:**

El propofol posee actividad antiemética significativa a dosis bajas (subhipnóticas). Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de náuseas postoperatorias a dosis de 10 mg en bolo. La infusión de propofol a 1 mg/kg/h ha mostrado también una excelente actividad antiemética tras la quimioterapia.

Se ha descrito que el propofol a dosis subhipnóticas alivia el prurito colestático, así como el prurito inducido por los opiáceos medulares<sup>110</sup>.

El propofol disminuye el reflejo de la deglución, pero la recuperación es rápida. No disminuye el tránsito digestivo y disminuye de manera modesta las funciones hepáticas y renales en el animal. En el hombre, las pruebas hepáticas postoperatorias no se ven modificadas.

La literatura médica muestra que el propofol ha sido utilizado con éxito para la inducción y el mantenimiento de la anestesia de varios pacientes portadores de una porfiria hepática asintomática, y es posible considerar que este agente puede ser utilizado en todo paciente portador de porfiria asintomática.

La función renal no se altera. Durante las perfusiones de larga duración, puede aparecer una coloración verde de la orina, provocada por uno de los metabolitos del propofol (derivado quinol). También han sido señaladas coloraciones rosadas y blancas<sup>111</sup>.

#### **1.2.4.6 OTROS EFECTOS:**

El propofol no altera la síntesis de los corticoides ni altera la respuesta normal al estímulo de la ACTH ni en dosis única ni en infusión prolongada. El propofol formulado en emulsión no altera la función hepática, ni la hematológica ni la fibrinólisis. Sin embargo, la emulsión lipídica reduce por sí sola la agregación plaquetaria in vitro. Se han descrito reacciones anafilácticas; en algunos de estos pacientes, la respuesta inmune se debió únicamente al propofol y no a la emulsión lipídica. Un alto porcentaje de pacientes que desarrollaron la respuesta anafiláctica frente al propofol tenían antecedentes previos de respuestas alérgicas. En aquellos pacientes con respuestas alérgicas múltiples, el propofol debe utilizarse con precaución.

## **1.2.5 INDICACIONES:**

### **1.2.5.1 INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA:**

El propofol es adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. La dosis de inducción oscila entre 1,0-2,5 mg/kg y la DE<sub>95</sub> en pacientes adultos no premedicados fluctúa entre 2,25-2,5 mg/kg. La premedicación con un opiáceo o con una benzodiazepina tiende a disminuir bastante la dosis de inducción. A medida que avanza la edad, también se reduce la dosis de propofol necesaria para inducir la anestesia. Se recomienda una dosis de 1 mg/kg (con premedicación) a 1,75 mg/kg (sin premedicación) para la inducción de la anestesia en aquellos pacientes mayores de 60 años. La DE<sub>95</sub> (2,0-3,0 mg/kg) para la inducción es mayor en los niños, debido fundamentalmente a las diferencias farmacocinéticas.

Cuando se utiliza el propofol como inductor de la anestesia en las intervenciones breves, la recuperación es mucho más rápida y el retorno de las funciones psicomotoras es más precoz que con el tiopental o el metohexital, sea cual fuere el agente empleado para el mantenimiento de la anestesia. La incidencia de náuseas y vómitos cuando se utiliza el propofol para la inducción es también mucho menor que con los demás agentes de inducción intravenosa, debido probablemente a las propiedades antieméticas del propofol.

Debido a su farmacocinética, proporciona una recuperación rápida y es, por tanto, superior a los barbitúricos en el mantenimiento de la anestesia, aunque parece equivalente al enflurano y al isoflurano. La recuperación con el desflurano es

ligeramente más rápida que con el propofol. Para el mantenimiento el propofol se puede administrar con bolos intermitentes o mediante infusión continua. Tras una dosis de inducción satisfactoria, es necesario un bolo de 10-40 mg cada pocos minutos para mantener la anestesia. Dado que estas dosis deben administrarse con frecuencia, es más conveniente aplicarlo en forma de infusión continua.

Se han utilizado diversas pautas de infusión con el fin de lograr concentraciones plasmáticas adecuadas del propofol. Tras la dosis de inducción suele ser necesario infundir 100-200 microgramos/kg/min. Posteriormente, la velocidad de infusión se ajusta según las necesidades individuales y el estímulo quirúrgico. La morfina, el fentanilo o el alfentanilo, combinados con el propofol, reducen la velocidad de infusión y la concentración necesaria.

A medida que aumenta la edad se produce una disminución de las necesidades del propofol en infusión; dichas necesidades son más elevadas en los niños.

Los niveles sanguíneos de propofol necesarios para lograr la pérdida de conciencia son de 2,5-4,5 microgramos/mL y las concentraciones sanguíneas (combinado con el óxido nitroso) necesarias para la cirugía son de 2,5-8 microgramos/mL<sup>110</sup>.

Una dosis de carga de 2,5 mg/kg de propofol seguido por una velocidad de infusión de 15 mg/kg/h durante los primeros 15 minutos, 13 mg/kg/h de 15 a 30 minutos, 11 mg/kg/h de 30 a 60 minutos, 10 mg/kg/h de 1 a 2 horas y 9 mg/kg/h de



2 a 4 horas, produjo una concentración sanguínea de 3 microgr/ml de propofol en niños de 3 a 11 años<sup>119</sup>.

En los niños permanece más fármaco en el cuerpo para cualquier concentración que en adultos. Esto implica que la recuperación de una infusión de propofol en niños será más lenta que en adultos<sup>119</sup>.

En más de 100 países se está utilizando en adultos un sistema de infusión de propofol controlado para inducción y mantenimiento de la anestesia, el 'Diprifusor'; sin embargo en niños las concentraciones sanguíneas de propofol eran significativamente menores que las predecidas por el modelo<sup>120</sup>, luego no está recomendado para pacientes menores de 16 años<sup>119</sup>. Así se creó un nuevo modelo específico para niños, por ser la farmacocinética del propofol diferente entre niños y adultos, el 'Paedfusor', el cual se puede utilizar con buen juicio clínico, teniendo en cuenta sus aceptables limitaciones, por ejemplo, al interaccionar farmacocinéticamente el propofol con los opiáceos (un ejemplo sería el aumento del 50% en la concentración de propofol que produjo 100 microgramos de fentanilo)<sup>120</sup>.

En las intervenciones breves (< 1hora) sobre la superficie corporal, las ventajas de la recuperación rápida y de la menor incidencia de náuseas y vómitos son evidentes. Sin embargo, cuando se utiliza propofol en intervenciones más largas o importantes, la velocidad de recuperación y la incidencia de náuseas y vómitos es similar a las de la anestesia con tiopental-isoflurano.

### **1.2.5.2 SEDACIÓN:**

La infusión continua del propofol proporciona un nivel de sedación rápidamente ajustable y una pronta recuperación una vez suspendida la infusión e independiente de la duración de la infusión. En un estudio realizado con pacientes sedados en la UCI durante 4 días con propofol, la recuperación de la conciencia fue rápida (unos 10 minutos). La velocidad de recuperación y la disminución de la concentración plasmática fueron similares a las 24 y 96 horas, cuando se suspendió la infusión. Además, la concentración plasmática necesaria para la sedación y el despertar fueron también similares a las 24 y 96 horas, lo que implica que no se produjo tolerancia al propofol. Sin embargo, se ha descrito tolerancia en estudios realizados recientemente.

La velocidad de infusión necesaria para la sedación complementaria de la anestesia regional en pacientes sanos es la mitad o menos de la mitad de la necesaria para la anestesia general ( es decir, de 30-60 microgramos/kg/min).

En los pacientes ancianos (mayores de 65 años) y en los más graves disminuye en gran medida la velocidad de infusión necesaria.

Un estudio realizado en 1992 ha relacionado el propofol con varias muertes ocurridas en niños que precisaron sedación para la ventilación mecánica secundaria a infecciones de vías respiratorias superiores. Se ha cuestionado la posibilidad de que el propofol sea la causa principal<sup>110</sup>. Los niños desarrollaron acidosis metabólica severa, lipemia, hepatomegalia y fallo multiorgánico tras varios días de

infusión de propofol. Con éstos y otros casos de reacciones adversas serias en cuidados intensivos con niños se describió el `Síndrome de infusión del propofol<sup>121</sup>, en niños críticos con perfusiones de propofol durante más de 48 horas y a dosis mayores a 4 mg/kg/h<sup>122</sup>, aunque también se ha descrito con 5 horas de perfusión<sup>123</sup>, así como una lactoacidosis tras 2,5 horas de perfusión en un niño con osteogénesis imperfecta<sup>124</sup>. Se ha explicado así la patogénesis del síndrome:

- el propofol afecta la oxidación de ácidos grasos indirectamente inhibiendo el transporte dentro de la mitocondria de ácidos grasos de cadena larga;
- los ácidos grasos de cadena media y corta continúan penetrando en la mitocondria por difusión, pero una inhibición secundaria en el complejo II de la cadena respiratoria inhibe su metabolismo;
- la falta de sustrato resultante y la formación de ácidos grasos produce la clínica característica<sup>122</sup>.

Wolf et al describen cómo un niño de 2 años fue tratado con éxito, al igual otro caso previamente publicado, de un Síndrome de infusión de propofol con hemofiltración. Según los autores, el síndrome es similar a las miopatías mitocondriales produciendo alteraciones en el metabolismo lipídico en músculo cardíaco y esquelético. Un aporte de 6-8 mg/kg por minuto de hidratos de carbono aportaría las calorías adecuadas para suprimir el metabolismo graso en niños enfermos críticos, previniendo el síndrome que es más raro en adultos por tener éstos mayores reservas de hidratos de carbono y requerir dosis menores de propofol<sup>125</sup>.

Sin embargo en un grupo de aproximadamente 100.000 pacientes pediátricos sedados o anestesiados con propofol no se produjo ningún caso de Síndrome del propofol<sup>126</sup>.

No obstante, no se ha aprobado todavía el empleo del propofol para la sedación de niños en UCI y no debería utilizarse con este fin hasta que se completen los estudios definitivos sobre su seguridad en esta población<sup>110,127</sup>. Otra posible ventaja del propofol en la sedación de los pacientes de la UCI es que parece poseer propiedades antioxidantes.

Habitualmente, con tasa de infusión superiores a 30 microgramos/kg/min se obtiene amnesia.

### **1.2.6 EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES:**

La inducción de la anestesia con propofol se asocia con varios efectos secundarios. Entre ellos se encuentran dolor en el lugar de la inyección, mioclonías, apnea, disminución de la presión arterial<sup>110</sup> o crecimiento microbiano rápido<sup>122</sup>; actualmente existen diferentes preparados de propofol, cada uno con diferentes agentes antimicrobianos<sup>128</sup>; y en raras ocasiones tromboflebitis de la vena en la que se inyecta el propofol.

El dolor en el lugar de la inyección es menor o igual que con el etomidato, igual que con el metohexital y mayor que con el tiopental. Este dolor disminuye

utilizando una vena grande, evitando venas del dorso de la mano y añadiendo lidocaína a la solución del propofol<sup>110</sup>.

Existen diversos preparados nuevos de propofol, pero tanto los que contienen el 50% menor de cantidad de aceite de soja y emulsión de lecitina de huevo, es decir, las emulsiones bajas en lípidos<sup>129</sup>, como las que contienen mayor contenido de lípidos en el solvente, es decir, con un 10% de emulsión grasa de triglicéridos de cadena larga y de cadena media<sup>130</sup>, producen más dolor a la inyección que el propofol standard previa administración de lidocaína.

La administración de lidocaína al propofol desestabiliza la emulsión y puede reducir la potencia anestésica. Sin embargo, una mezcla de propofol 1%/lidocaína 1% en un porcentaje 10:1 no afectó significativamente la dosis de propofol o el tiempo requerido para inducir la anestesia comparado con la administración de propofol separada tras la de lidocaína<sup>131</sup>.

Las mioclonías son más frecuentes con el propofol que con el tiopental, pero menos que con el etomidato o el metohexital<sup>110</sup>.

Ocurren movimientos espontáneos en el 12-37% de adultos tras la inducción con propofol. Ocurre algún tipo de movimiento en el 10-33% de niños, algunos debidos al dolor de la inyección, pero son transitorios, relacionados con la profundidad del nivel de anestesia y no interfieren con la inducción<sup>116</sup>.

La apnea es frecuente tras la inducción con propofol. La incidencia de apnea puede ser similar a la producida por el tiopental o el metohexital; sin embargo, con el propofol es mayor la incidencia de apnea de duración mayor de 30 segundos. La adición de un opiáceo aumenta la incidencia de apnea, especialmente de apnea prolongada.

El efecto secundario más significativo durante la inducción es la disminución de la presión arterial sistémica. La adición de un opiáceo inmediatamente antes de la inducción de la anestesia parece favorecer la reducción de la presión arterial. Quizás la administración lenta y las dosis menores puedan rebajar la disminución de la presión arterial en los pacientes hidratados adecuadamente. Por el contrario, los efectos de la laringoscopia y la intubación endotraqueal y los aumentos de la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica son menores con el propofol que con el tiopental<sup>110</sup>.

La ruptura del propofol forma fenol, que está clasificado como número 2 en una lista de daño ambiental con una escala de 0-3<sup>122</sup>.

### **1.3 ANESTESIA INHALATORIA:**

El sevoflurano fue sintetizado a finales de los 60, pero tras unos pocos ensayos clínicos, no se continuó su desarrollo para competir con anestésicos inhalatorios como el isoflurano o el desflurano, por tener el sevoflurano dos características “no-ideales” que no tenían los otros: el metabolismo que produce el ión fluorido y su inestabilidad basal, que lo convierte en químicamente activo en presencia de cal sodada. En 1988 una firma japonesa se interesó por el sevoflurano y se reinició la investigación clínica, demostrando los ensayos clínicos que era un fármaco seguro y rápido. Ello llevó a la aprobación clínica del anestésico en Japón en 1990. Actualmente el sevoflurano es el anestésico inhalatorio halogenado más popular en Japón, considerándose seguro<sup>132</sup>.

El sevoflurano es el primer anestésico inhalatorio que compite con el halotano como el anestésico de elección para lactantes y niños. Entre sus características, la combinación de no ser irritante para la vía aérea y la baja solubilidad en sangre y tejidos pone al sevoflurano aparte de otros anestésicos inhalatorios. Desafortunadamente no llega a ser el “anestésico ideal” al ser metabolizado in vivo y degradado in vitro en la presencia de absorbentes de dióxido de carbono.

#### **1.3.1 SOLUBILIDAD:**

La solubilidad del sevoflurano en sangre es baja, 0,69 en adultos y 0,66 en recién nacidos. El valor del adulto es intermedio entre el del desflurano (0,42) y el del

isoflurano (1,38). La solubilidad tejido/gas también es baja, aproximadamente la mitad de la del isoflurano<sup>133</sup>.

Un descenso en la solubilidad aumentaría la velocidad de la inducción anestésica, siempre y cuando el agente anestésico no irrite la vía aérea, lo que ocurre con el desflurano y por lo que está limitado su uso como agente de inducción. Sin embargo, las inducciones anestésicas pueden realizarse segura y fácilmente con sevoflurano. Comparado con halotano, los tiempos de inducción con sevoflurano son menores, y la incidencia de acontecimientos adversos en vía aérea es baja. Además, las inducciones anestésicas y el mantenimiento con sevoflurano se asocian con menor bradicardia y menor depresión miocárdica que con halotano.

La baja solubilidad sangre-gas se traduce también en una recuperación más rápida de la anestesia. La recuperación anestésica clásicamente se ha dividido en tres etapas, aunque sin límites claros. La fase más temprana de la recuperación ha sido clásicamente definida como despertar de la anestesia, es el tiempo desde que cesa el anestésico hasta que se recuperan las habilidades cognitivas del paciente. Las otras dos fases de la recuperación se denominan Fase I y Fase II. En pacientes de cirugía ambulatoria, la Fase I generalmente ocurre en la Unidad del Despertar. En esta fase generalmente hay que mantener la estabilidad hemodinámica del paciente, así como proteger su vía aérea y controlar el dolor. Una vez cumplidos los objetivos, el paciente puede pasar a una sala más tranquila donde se acabará de recuperar antes de ser enviado a casa (cuando el dolor y las náuseas y vómitos se hayan atenuado, por ejemplo)<sup>134</sup>.



### 1.3.2 FARMACOCINÉTICA:

La velocidad de ascenso de alveolar a presión parcial inspirada de sevoflurano en adultos es intermedia entre la del desflurano y la del isoflurano. Esta captación relativamente rápida de sevoflurano sería atribuido en parte a su baja solubilidad en sangre y tejidos. La edad es un determinante importante en la captación de halotano en lactantes y niños; se demostró que en ellos la captación de halotano era más rápido que en adultos. Esta diferencia se ha atribuido a cuatro factores: 1) mayor ventilación alveolar; 2) mayor gasto cardíaco hacia el grupo rico en vasos; 3) menor solubilidad tisular; y 4) menor solubilidad sanguínea.

La ventilación alveolar representa la mayor diferencia en la captación de halotano entre niños y adultos. Si cambios en la ventilación alveolar afectan a los anestésicos más solubles más que a los anestésicos menos solubles, la captación del sevoflurano sería tan rápido en niños como en adultos. Si esto fuera verdad, la administración de anestésicos menos solubles como el sevoflurano dará un margen de seguridad durante las inducciones inhalatorias en lactantes.

La eliminación del sevoflurano es rápido y similar al del desflurano, y la eliminación de ambos es más rápido que el del isoflurano o halotano. En lactantes y niños, ratios  $F_A/F_{AO}$  mayores (donde  $F_A$  es la fracción alveolar de anestésico y  $F_{AO}$  es la fracción alveolar de anestésico al inicio de la fase de eliminación) de 2 a 5 minutos tras el sevoflurano indican una eliminación más lenta que tras el desflurano. Sin embargo, la diferencia en la eliminación de esos dos anestésicos es pequeña e improbable que sea clínicamente significativa. Estos datos indican que

descensos en la concentración inspirada de sevoflurano producirán descensos rápidos en su concentración alveolar, una respuesta más rápida que con isoflurano y halotano.

Un shunt derecha-izquierda ( a nivel de corazón o de pulmones) retrasa la velocidad de ascenso de la presión parcial de un anestésico inhalado en sangre arterial. En perros, shunts derecha-izquierda retrasan la captación de los anestésicos menos solubles en mayor medida que los anestésicos más solubles. Esto se atribuiría al rápido equilibrio de las presiones parciales alveolar a inspirada de los anestésicos menos solubles y del mayor efecto de la ventilación alveolar sobre la captación de los anestésicos más solubles.

### **1.3.3 FARMACODINAMICA:**

#### ***1.3.3.1 Concentración anestésica alveolar mínima(MAC):***

La relación entre la MAC del sevoflurano y la edad es importante para entender la farmacología y las respuestas fisiológicas al sevoflurano. La MAC del sevoflurano fue medida primero en cerdos recién nacidos y resultó ser 2.12%. La MAC del sevoflurano en lactantes y niños entre el nacimiento y los 12 años es 3.3% en neonatos, 3.2% en lactantes entre 1 y 6 meses y 2.5% en lactantes y niños entre 6 meses y 12 años<sup>133</sup>.

Sesenta por cien de óxido nitroso disminuye la MAC del sevoflurano en niños de 1 a 3 años de edad un 25% (de 2,6% a 2%). Sin embargo, este efecto sólo es la

mitad del efecto del óxido nitroso al 60% sobre la MAC del halotano e isoflurano en niños; su efecto sobre el sevoflurano estaría entre sus efectos sobre el isoflurano y el desflurano. No está clara la explicación de esto, pero estos datos sugieren que el efecto del óxido nitroso como reductor de la MAC está atenuado en los anestésicos inhalatorios menos solubles. Es importante reconocer este efecto del óxido nitroso para conseguir niveles adecuados de sevoflurano en lactantes y niños<sup>133,135</sup>.

La MAC de sevoflurano para intubación endotraqueal en niños de 1 a 9 años es 2.7% y la MAC para la incisión de la piel es 2%; ésta última es el 25% menor que la comunicada en estudios previos en niños. La diferencia en la MAC de sevoflurano para la incisión de la piel entre estudios debería ser explicada en parte por el uso de incrementos del 0.5% en la concentración inspirada de sevoflurano entre pacientes en lugar del 0.2% como se comunicó previamente. Pero se necesitan más estudios para explicar estas diferencias<sup>133</sup>.

Para comparar la potencia de los anestésicos volátiles la medida más común es la MAC, definida como la concentración a la cual el 50% de los pacientes responden a la incisión de la piel con movimiento. Sin embargo, la MAC está más relacionada con los efectos anestésicos sobre la médula espinal que con los efectos hipnóticos sobre el cerebro. Utilizando parámetros de electroencefalogramas procesados, se compararon curvas concentración-respuesta de diferentes anestésicos en términos de potencia del anestésico ( valor  $C_{50}$  ) y forma ( pendiente) de la curva concentración-respuesta. Así se demostró que las curvas concentración-respuesta para el isoflurano, sevoflurano y desflurano tienen la misma pendiente y el ratio

$C_{50}$  (  $SEF_{95}$  ) / MAC es el mismo para los tres anestésicos. Luego la MAC y múltiplos de MAC para estos tres agentes son representaciones válidas de la curva concentración-respuesta para la supresión anestésica de  $SEF_{95}$  ( potencia límite espectral en el percentil 95 del spectrum de poder)<sup>136</sup>.

### ***1.3.3.2.Inducción de la anestesia:***

Aunque la inducción de la anestesia con sevoflurano es rápida, la velocidad de inducción no sería más rápida que con otros anestésicos inhalatorios. La baja solubilidad del sevoflurano produce un rápida captación de alveolar a presión parcial inspirada más rápida que con halotano. Sin embargo, los factores que determinan la velocidad de inducción de la anestesia no sólo dependen de la captación del anestésico, sino también del valor de la MAC, la concentración inspirada máxima (basada en el diseño del vaporizador) y la velocidad de incremento de la concentración inspirada. Para una inducción rápida de la anestesia con un anestésico inhalado como halotano, se aumenta la concentración inspirada a valores hasta siete veces mayores que la MAC para el grupo de edad. Es la técnica de sobrepresión. Si esta técnica fuera aplicada a todos los anestésicos de forma similar, la velocidad de inducción de la anestesia sería similar para todos los anestésicos inhalatorios. Sin embargo, el tiempo de pérdida del reflejo eyelash fue menor con la anestesia con sevoflurano que con halotano<sup>133</sup>.

Aumentos progresivos en la concentración inspirada de sevoflurano así como la inducción inhalatoria rápida con una respiración de capacidad vital, utilizando una concentración de sevoflurano inspirada alta han sido bien tolerados en pacientes

pediátricos. La última parece tener la ventaja de ser una inducción más rápida, la transición entre la inducción a la fase de mantenimiento es suave y tiene una incidencia menor de fenómenos excitatorios.

La inducción inhalatoria con la técnica de la doble respiración de capacidad vital con sevoflurano al 8% se tolera tan bien como la técnica de una respiración, pero el inicio de la anestesia es todavía más rápido<sup>137</sup>.

El sevoflurano produce menor irritación de la vía aérea que otros anestésicos inhalatorios<sup>138</sup>.

El sevoflurano es bien tolerado por lactantes, niños y adultos administrado con mascarilla. No es frecuente la tos durante la anestesia inhalatoria con sevoflurano y el laringoespasma y el broncoespasmo son raros. La inducción de la anestesia con sevoflurano con o sin óxido nitroso es bien tolerado en niños no premedicados, con una incidencia de complicaciones en vía aérea similar o menor que con halotano.

Aunque el sevoflurano no irrita la vía aérea superior, puede producir movimientos involuntarios (excitación) y agitación durante la inducción de la anestesia. Estos movimientos involuntarios varían entre movimientos de una extremidad ( más frecuentes) a movimientos de flexión de las cuatro extremidades , más raros. Los episodios de agitación se han considerado como acontecimientos adversos menores o moderados. La incidencia de agitación durante la anestesia con sevoflurano parece depender de la presencia de óxido nitroso. Cuando la anestesia se induce con sevoflurano con 95% de oxígeno, la incidencia de agitación es del

20-25%, cinco veces más que la incidencia del 5-7% con sevoflurano con 66% de óxido nitroso.

Se han comunicado episodios aislados de apnea transitoria durante la anestesia con sevoflurano en niños. El sevoflurano, como todos los anestésicos inhalatorios es un potente depresor respiratorio y en ausencia de dolor u otro estímulo, la anestesia profunda con sevoflurano produciría hipoventilación y apnea. En adultos, la respuesta al dióxido de carbono con concentraciones de MAC de sevoflurano mayores de 1.4 está atenuada comparada con la respuesta a concentraciones similares de halotano. Sin embargo, por la eliminación rápida de sevoflurano, la depresión respiratoria desaparece más rápidamente tras sevoflurano que tras halotano<sup>133</sup>.

El sevoflurano parece ser efectivo en revertir el broncoespasmo. Esto no es sorprendente considerando que el halotano, enflurano e isoflurano son efectivos para prevenir y revertir la broncoconstricción inducida por el reflejo vagal. Se ha demostrado en perros que la atenuación de la broncoconstricción con anestésicos inhalatorios no es un efecto directo. El halotano e isoflurano sólo atenúan levemente la broncoconstricción en galgos tratados con metacolina. Y se ha demostrado que la anestesia con sevoflurano a 1 MAC atenúa el ascenso en la resistencia pulmonar que ocurre durante la anafilaxis inducida. No se encontró diferencia en la atenuación entre sevoflurano e isoflurano. Se desconoce el mecanismo de atenuación de la broncoconstricción inducida por la histamina, si es por efecto directo o el resultado de la inhibición de reflejos vagales como con otros inhalatorios<sup>138</sup>.

### ***1.3.3.3.Respuestas hemodinámicas:***

Las respuestas hemodinámicas a 0,5-1,5 MAC del sevoflurano se compararon en primer lugar con concentraciones equipotentes de halotano e isoflurano en el cerdo recién nacido. La presión arterial sistólica y el índice cardíaco a 1,0 y 1,5 MAC disminuyeron menos durante la anestesia con sevoflurano que con halotano e isoflurano<sup>138</sup>. Un estudio sobre 38 niños encontró un descenso en la presión arterial media y un ascenso en la frecuencia cardíaca pero no encontró diferencias en las variables hemodinámicas entre los grupos con sevoflurano y halotano excepto en la frecuencia cardíaca, donde el incremento en la frecuencia cardíaca en los grupos 2 MAC de sevoflurano fue mayor que el grupo con 2 MAC de halotano, atenuando el descenso del índice cardíaco<sup>139</sup>. Otros autores encontraron en la etapa temprana de la inducción anestésica, más niños que experimentaron incrementos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial con sevoflurano al compararlo con halotano<sup>140</sup>. La presión arterial sistólica disminuye un 20 a 30% a 1 MAC de sevoflurano en todos los grupos de edad comparado con los valores despierto; no se ha requerido reposición hídrica o soporte inotrópico. Las respuestas de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca durante las inducciones inhalatorias con concentraciones inspiradas de hasta 7 % de sevoflurano no han sido importantes<sup>133</sup>.

Al aumentar progresivamente las concentraciones de sevoflurano la presión arterial desciende de forma similar a otros anestésicos volátiles, y en voluntarios no estimulados, este descenso sería algo menor que con isoflurano a una MAC superior.

El sevoflurano no se asoció con aumentos en la frecuencia cardíaca en adultos y voluntarios, mientras aumentos de la MAC de isoflurano y desflurano e incrementos rápidos en las concentraciones inspiradas de estos dos anestésicos se han asociado con taquicardias. El sevoflurano parece ofrecer mayor estabilidad en la frecuencia cardíaca que el isoflurano o el desflurano<sup>141</sup>.

La frecuencia cardíaca a 1 MAC de sevoflurano no varía comparado con los valores despiertos en lactantes y niños de hasta 3 años pero aumenta un 10% o más sobre los valores despiertos en niños mayores a 3 años. Tras sevoflurano con oxígeno al 95% y sevoflurano con óxido nitroso al 66% se produce un aumento de la frecuencia cardíaca del 15 al 25% de los valores basales, pero esto dura sólo 2-5 minutos y se resuelve espontáneamente. No son frecuentes las arritmias durante la anestesia con sevoflurano. La incidencia de ritmo nodal durante la inducción anestésica con sevoflurano es del 0,5-3%. Ocurren contracciones ventriculares prematuras de más de una hora en 1 de 250 niños anestesiados con sevoflurano (0,4%). Todas las arritmias se resolvieron espontáneamente<sup>133</sup>.

En animales el sevoflurano produce algo menos vasodilatación coronaria que el isoflurano, y en perros el sevoflurano no se ha asociado con redistribución del flujo coronario (“robo”). El sevoflurano disminuye la contractilidad miocárdica de manera similar a concentraciones equianestésicas de isoflurano y desflurano y no potencia las arritmias inducidas por epinefrina. El sevoflurano también reduce el barorreflejo de forma similar a otros anestésicos volátiles<sup>141</sup>.



El sevoflurano produce menor descenso en el gasto cardíaco que el halotano en lactantes. La contractilidad miocárdica estudiada con ecocardiografía disminuyó significativamente con todas las concentraciones de sevoflurano, pues éste parece tener un efecto depresor miocárdico directo, pero no llegó a un rango anormal a ninguna concentración. El menor descenso de la contractilidad fue compensado con un mayor descenso en la resistencia vascular sistémica, de manera que no varió la frecuencia cardíaca comparado con el efecto del halotano en lactantes<sup>142</sup>.

#### ***1.3.3.4 Efectos hepáticos:***

Todos los anestésicos inhalatorios reducen la perfusión hepática general en relación a la dosis<sup>143</sup>.

En perros el sevoflurano redujo el flujo sanguíneo portal a 1,2 y 2 MAC un 14% y 33% respectivamente. Sin embargo, incrementó el flujo sanguíneo arterial a 2 MAC.

Un estudio en voluntarios demostró que una anestesia prolongada con sevoflurano no producía cambios clínicamente significativos en los marcadores bioquímicos de disfunción renal o hepática. Sin embargo, la degradación del sevoflurano a compuesto A por la cal sodada ha demostrado producir daño hepático y renal en ratas.

El sevoflurano, isoflurano y desflurano no producen cambios en la función hepatocelular, hepática o sintética y no afecta el consumo de oxígeno<sup>144</sup>.

#### ***1.3.3.5 Efectos sobre el SNC:***

Los efectos neurohemodinámicos del sevoflurano son similares a los producidos por otros anestésicos inhalatorios. Así, el efecto cerebrovasodilatador del sevoflurano fue similar al del halotano.

El sevoflurano, al igual que otros agentes anestésicos halogenados es un vasodilatador cerebral que aumenta el flujo sanguíneo cerebral con un descenso paralelo en el consumo de oxígeno metabólico cerebral. Datos de adultos no han aclarado si el sevoflurano mantiene el flujo sanguíneo cerebral en respuesta a cambios en la tensión de CO<sub>2</sub> media arterial o de la presión arterial sanguínea media<sup>145</sup>.

#### ***1.3.3.6 Despertar:***

La rápida eliminación de los anestésicos inhalatorios se asocia con una rápida recuperación en animales y hombres. El despertar tras una anestesia con sevoflurano breve (menor o igual a 1 MAC hora: MAC-h) o prolongada (2,5 MAC-h) es más rápido que tras una anestesia con halotano. Un test psicométrico (Trieger test) a niños de 5 a 12 años una hora después de una anestesia con sevoflurano también refleja una recuperación más rápida comparada con halotano. Sin embargo, como en el caso de otros anestésicos de corta duración, el despertar rápido de la anestesia con sevoflurano no lleva a un alta más temprana del hospital.

No son frecuentes complicaciones en la vía aérea durante el despertar de la anestesia con sevoflurano. La incidencia de laringoespasmo tras la anestesia con sevoflurano es aproximadamente del 0,3% comparado con una incidencia del 1-10% tras la anestesia con halotano. Estos datos sugieren que el despertar rápido de la anestesia con sevoflurano se asoció con una incidencia baja de complicaciones en vía aérea similar a las que se producen tras la anestesia con desflurano en lactantes y niños.

La incidencia de vómitos durante la recuperación es similar a la que se produce tras la anestesia con halotano<sup>133</sup>. Y según M Rice et al el sevoflurano no tiene un perfil de recuperación mejor que el isoflurano en cuanto al tiempo de alta y produce más problemas respiratorios y cardiovasculares, así como náuseas postoperatorias<sup>146</sup>.

El delirium del despertar tras la anestesia con agentes inhalatorios se ha asociado con el empleo de sevoflurano o desflurano, la edad preescolar y un despertar rápido, aunque la evidencia reciente no asoció éste último. Se han investigado estrategias para atenuarlo que incluyen propofol, fentanilo, midazolam y clonidina<sup>147</sup>.

### **1.3.4 METABOLISMO:**

#### **1.3.4.1 IN VIVO:**

Estudios in vivo han demostrado que el metabolismo del sevoflurano en el hombre es realizado por el citocromo P-450 2E1 y ocurre predominantemente en el hígado. Una pequeña cantidad de defluorinación se ha demostrado in vitro por el citocromo renal humano P-450, pero es mínima comparada con el metabolismo hepático por el citocromo P-450 hepático humano o el metoxiflurano por el citocromo P-450 renal humano<sup>148</sup>.

El sevoflurano se metaboliza in vivo por el citocromo P-450 2E1 a hexafluoroisopropanol y fluorido inorgánico. El primer metabolito es conjugado rápidamente y sólo ha sido detectado en orina de adultos; sin embargo, el fluorido inorgánico ha sido cuantificado en lactantes, niños y adultos.

La concentración plasmática pico del fluorido inorgánico ocurre aproximadamente 1 hora tras acabar una anestesia con sevoflurano y rápidamente disminuye. La concentración pico media de fluorido tras 0.82 MAC-h de sevoflurano en seis grupos de edad de neonatos, lactantes y niños estudiados fue 13,0+/-3,6 microM. Entre los seis grupos de edad, la concentración plasmática pico media del fluorido inorgánico más baja la tuvieron lactantes entre 1-6 meses (8,8 +/-2,5 microM) y la más alta en niños de 3-5 años (15,8+/-4,1 microM). Tras una anestesia prolongada con sevoflurano (hasta 4,5 MAC-h), la concentración plasmática pico aumenta en paralelo con la duración de la anestesia, alcanzando la

concentración plasmática máxima (27microM) tras 7 MAC-h. Las concentraciones plasmáticas pico de fluorido inorgánico son similares a las que ocurren tras anestesia con enflurano en niños con valores similares MAC pero menos importantes que las que se alcanzan tras anestesia con metoxyflurano y bastante por debajo de la concentración nefrotóxica de 50 microM<sup>149</sup>.

Sin embargo niveles de fluorido inorgánico plasmático mayores de 50 microM son evidentes en pacientes que reciben anestesia prolongada con sevoflurano, pero esto no parece resultar en nefrotoxicidad clínica o subclínica. Probablemente esto sea atribuido a la baja solubilidad tisular del sevoflurano y/o a su relativamente bajo metabolismo por el citocromo P-450 renal. Por su baja solubilidad, el sevoflurano es rápidamente eliminado una vez la anestesia es interrumpida; sólo se mantienen niveles altos de fluorido inorgánico un período corto de tiempo (horas). Esto contrastaría con la solubilidad tisular ( y baja velocidad de eliminación) y toxicidad del metoxyflurano. Por ser el metabolismo del sevoflurano por el citocromo P-450 renal mínimo y menor que el metabolismo renal del metoxyflurano, no se forman niveles elevados de fluorido inorgánico en las células tubulares renales en pacientes anestesiados con sevoflurano<sup>148</sup>.

El metabolismo del sevoflurano que produce concentraciones de fluorido inorgánico mayores de 50 microM ha sido de particular interés. Anteriores investigaciones con metoxyflurano demostraron que la incidencia y severidad de la disfunción renal postoperatoria se correlacionaba positivamente con el pico sérico de las concentraciones de fluorido inorgánico, observándose toxicidad subclínica con picos de concentraciones de fluorido sérico de 50-80 microM, toxicidad clínica

media con picos de 90-120 microM y clara toxicidad asociada con picos de 90-175 microM. El papel potencial del fluorido inorgánico en la patogénesis de la insuficiencia renal ha sido generalizado a todos los anestésicos fluorados, y la hipótesis clásicamente aceptada sobre la toxicidad anestésica es que ocurre.

Luego aunque el metabolismo del sevoflurano y metoxyflurano produce concentraciones plasmáticas que superan 50 microM, hay diferencias significativas en el metabolismo de estos fármacos. Estas diferencias se asocian con las diferencias en los efectos renales del sevoflurano y metoxiflurano<sup>150</sup>.

La eliminación de fluorido inorgánico de la sangre es muy rápida. Tras 0,82 MAC-h de sevoflurano, la concentración plasmática de fluorido inorgánico disminuye a < 7,5 microM a las 4 horas de haber acabado la anestesia. Incluso después de una exposición mayor a sevoflurano (2.5 MAC-h), la concentración plasmática de fluorido disminuye a <10microM a las 24 h de acabada la anestesia. La eliminación rápida de fluorido inorgánico de la sangre es consistente con la eliminación rápida de sevoflurano.

Aunque estudios previos sugerían una relación entre la concentración pico plasmática de fluorido inorgánico y el riesgo de nefrotoxicidad, parecería más probable desde un punto de vista farmacológico que cualquier nefrotoxicidad del fluorido inorgánico generado por el hígado dependería de la exposición total del riñón al fluorido inorgánico (cuando está presente en concentraciones altas), por ejemplo, el área bajo la curva o concentración-tiempo, y/o a un efecto directo local de la concentración. En niños tras 2.5 MAC-h de anestesia con sevoflurano el área

bajo la curva 0-24h fue aproximadamente un quinto que tras una exposición similar a metoxiflurano. Si la exposición renal al fluorido inorgánico plasmático (como medido por el área bajo la curva) predice el riesgo de nefrotoxicidad, entonces la rápida eliminación de sevoflurano sería una característica importante. Datos recientes sugieren que la nefrotoxicidad del fluorido se deba probablemente a derivados locales, no derivados hepáticos del ión fluorido.

La actividad del citocromo P-450 2E1 aumenta tras tratamiento con isoniacida y en presencia de obesidad pero no tras tratamiento con barbitúricos o fenitoína, éstas dos últimas son utilizadas en niños para tratar convulsiones. No es de esperar que el metabolismo del sevoflurane varíe significativamente o se alcancen concentraciones plasmáticas elevadas de fluorido inorgánico en niños para cirugía electiva, con la posible excepción del niño obeso<sup>133</sup>.

Se han comunicado casos de daño hepático postoperatorio en pacientes anestesiados con sevoflurano. Pero por tener el daño hepático postoperatorio muchas causas posibles, sería precipitado concluir que el sevoflurano puede ser hepatotóxico en el hombre. Sin embargo, estas comunicaciones de casos insisten en que los posibles mecanismos del daño hepático inducido por el sevoflurano necesita ser investigado y evaluado.

Experimentos realizados con animales de experimentación han indicado que ni el sevoflurano ni sus metabolitos son directamente hepatotóxicos, así como estudios in vitro con cortes de hígado cultivado. Sin embargo, se comunicó daño hepático en un estudio con cerdos de guinea anestesiados con sevoflurano, pero el tipo de

lesión producida indicaba isquemia/hipoxia, lo que implica que el daño hepático ocurrió como consecuencia de la depresión cardiocirculatoria.

Dosis elevadas de hexafluoroisopropanol producen depresión del sistema nervioso central en el ratón in vivo (dosis letal media 300-600 mg/kg) y también producen citotoxicidad en cortes hepáticos cultivados de cerdo de guinea in vitro (0.3 M y por encima). Sin embargo, estas dosis tóxicas exceden la concentración sanguínea máxima precedida de hexafluoroisopropanol en pacientes anestesiados con sevoflurano (30-50 microM).

El sevoflurano quizás podría producir daño hepático en el hombre vía mecanismos inmunoalérgicos como los descritos con el halotano. Un requisito de esa toxicidad es que el anestésico por bioactivación reactive especies que se unan covalentemente a proteínas hepáticas. Esto parece improbable porque se piensa que el metabolismo del fármaco no procede vía metabolitos reactivos<sup>260</sup>.

#### **1.3.4.2 IN VITRO:**

El sevoflurano es degradado por hidrólisis alcalina en presencia de cal sodada para producir cinco componentes. De ellos, sólo el Compuesto A está presente en cantidades suficientes en los circuitos anestésicos para considerarlo en ratas. La degradación de sevoflurano en presencia de absorbentes depende de la temperatura, el contenido de agua y el tiempo del absorbente y la concentración de sevoflurano<sup>133</sup>.



El compuesto A es un éter vinilo producido cuando el sevoflurano es calentado en presencia de cal sodada, así como niveles bajos de otros 4 productos de degradación (compuesto B,C,D y E). La rotura del sevoflurano a compuesto A ocurre durante la anestesia con circuitos cerrados con bajos flujos. En esas condiciones, la degradación no enzimática de sevoflurano por el absorbente del dióxido de carbono (cal sodada o Baralyme<sup>R</sup>) produce concentraciones de Compuesto A en el circuito anestésico que alcanzarían un pico aproximado de 30 ppm con cal sodada y 40 ppm con Baralyme.

Dosis altas de compuesto A eran letales en ratas ( LC<sub>50</sub> aproximadamente 1000 ppm tras exposición inhalatoria de 1 hora) y que los animales que morían tenían degeneración y necrosis de los túbulos renales. Otros autores comunicaron que ratas macho Wistar sufrían necrosis tubular renal corticomedular 1 día después de la exposición al compuesto A durante 3 horas a concentraciones mayores a 50 ppm. Los cambios histológicos observados en los últimos estudios dependían de la concentración del compuesto A y la duración de la exposición.

En vista de estos y otros hallazgos, la posibilidad de que el compuesto A pudiera dañar el riñón a hombres que se someten a una anestesia con bajos flujos con sevoflurano es a considerar. La experiencia con circuitos con bajos flujos es más limitada que con circuitos abiertos. Sin embargo, estudios con hombres voluntarios y estudios clínicos no han dado evidencia de toxicidad orgánica clínica o subclínica en pacientes anestesiados con sevoflurano durante períodos prolongados con circuitos de bajos flujos. Luego no hay evidencia directa de que el compuesto A sea

un problema en el hombre a las concentraciones alcanzadas durante la anestesia quirúrgica. Pero se precisa más investigaciones sobre la potencial nefrotoxicidad del compuesto A<sup>148</sup>.

En un estudio de la producción del compuesto A durante la anestesia con sevoflurano en lactantes y niños que utilizaban 2 L/min de flujo de gas fresco y 1.1MAC de sevoflurano, la producción del compuesto A aumentó en paralelo con la temperatura de la cal sodada y el área de superficie corporal de los niños. La concentración media máxima inhalada de Compuesto A fue 5.4+/-1.0 ppm, y la concentración máxima observada en el circuito anestésico de cualquier paciente fue de 15 ppm; no se observó ninguna evidencia de toxicidad hepatorenal. Sigue siendo desconocida la nefrotoxicidad del Compuesto A en hombres, y más específicamente en niños<sup>133</sup>.

Aunque no se ha informado de toxicidad renal en hombres que pueda atribuirse directamente al Compuesto A, incluso tras una administración prolongada, la FDA americana no recomienda el uso de sevoflurano con flujos menores de 2 litros/min. Se necesitan más estudios para justificar o modificar la resticción de la FDA<sup>151</sup>.

### **1.3.5 EFICACIA CLÍNICA:**

#### **1.3.5.1 ANESTESIA PARA CIRUGÍA AMBULATORIA**

El sevoflurano tiene propiedades que lo hacen una alternativa atractiva a los anestésicos disponibles para anestesia ambulatoria. La relativa baja solubilidad del

sevoflurano, así como la ausencia de irritación de la vía aérea, lo convierten en un anestésico muy útil para la inducción inhalatoria de la anestesia. Esta característica hace al sevoflurano una elección popular para la anestesia ambulatoria pediátrica.

Para la anestesia ambulatoria de adultos, la relativa baja solubilidad del sevoflurano permite alteraciones rápidas en la concentración alveolar durante el período de mantenimiento ( incluso cuando se administra con flujos relativamente bajos de 2-3 L/min), y de esta forma mejora el control de la profundidad de la anestesia. La baja solubilidad permitiría un despertar más predecible de la anestesia (versus isoflurano), facilitando el despertar del paciente en un centro ocupado de cirugía ambulatoria<sup>152</sup>.

#### **1.3.5.2 ANESTESIA PARA CIRUGÍA NO AMBULATORIA:**

El tiempo para la inducción, extubación y despertar de la anestesia fue menor con el sevoflurano que con el halotano en cirugía ambulatoria menor o igual a 5 horas, aunque no todos los ensayos demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos.

El tiempo para la inducción fue mayor con sevoflurano más oxígeno que con sevoflurano o halotano más oxígeno/protóxido. Sin embargo, los tiempos de intubación no diferían entre los grupos.

### **1.3.5.3 INDUCCIÓN INHALATORIA RÁPIDA:**

Los tiempos de inducción para diversas pautas de sevoflurano estuvieron entre 0,62 y 1,4 minutos en ensayos que sólo examinaban este parámetro. El tiempo de inducción con sevoflurano disminuía significativamente con concentraciones progresivas de sevoflurano, el uso de altas concentraciones versus inducción progresiva y la adición de protóxido.

### **1.3.5.4 INTUBACIÓN TRAQUEAL E INSERCIÓN DE MASCARILLA LARÍNGEA:**

Muchos estudios clínicos demuestran que a los niños se les puede realizar la intubación traqueal utilizando una inducción con sevoflurano y sin relajante muscular<sup>145</sup>.

En un 80% de niños, utilizando sevoflurano inspirado al 8% fue posible intubar sin relajante muscular en 137 segundos a niños de 1 a 4 años y en 187 segundos a niños de 4 a 8 años. La persistencia de ventilación espontánea durante la laringoscopia se asoció a condiciones pobres de intubación<sup>153</sup>.

La inserción de mascarilla laríngea es cada vez más frecuente en cirugía pediátrica ambulatoria. Aunque no se precisa relajante muscular, la anestesia debe ser adecuada para su inserción. El sevoflurano se ha utilizado con éxito para la inserción de la mascarilla laríngea en niños a una concentración menor que la requerida para la intubación traqueal, y generalmente con similares condiciones

para la inserción que con el halotano, aunque el tiempo para la inserción fue menor con el sevoflurano que con el halotano y algunos pacientes tratados con halotano sufrieron tos y laringoespasma que precisaron intubación<sup>145</sup>.

#### **1.3.5.5 ACEPTABILIDAD DE LA ANESTESIA CON SEVOFLURANO:**

Según algunos estudios, más niños que recibieron sevoflurano que de los que recibieron halotano o sus padres, calificaron la inducción como agradable y repetirían el mismo anestésico de nuevo. Sin embargo, otro ensayo amplio no encontró diferencias entre el sevoflurano y el halotano y el porcentaje de pacientes o padres que solicitarían el mismo anestésico, o que recordaban la técnica o el olor.

La aceptación de la mascarilla fue buena en el 100% de 20 pacientes a los que se administró una concentración elevada de sevoflurano con oxígeno/protóxido, comparada con el 87% en el grupo de concentración elevada de sevoflurano más oxígeno y 95,5% en el grupo de concentración de sevoflurano progresiva más oxígeno.

La cooperación en la inducción fue similar para el sevoflurano y el halotano.

## **1.3.6 EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES**

### **FARMACOLÓGICAS:**

#### **1.3.6.1 GENERALES:**

Tos, laringoespasma, apnea y agitación o excitación. Estos acontecimientos pueden ocurrir tanto durante la inducción como durante el despertar.

La excitación postoperatoria fue significativamente más frecuente con sevoflurano que con halotano, o no hubo diferencias según estudios. Más niños que recibieron sevoflurano que halotano precisaron fármacos para tratar la agitación postoperatoria.

El delirium durante la recuperación fue más frecuente con sevoflurano que con halotano en niños de 3 a 5 años, aunque no hubo diferencias entre ambos fármacos en niños mayores ( de 6 a 10 años ).

La diferencia de NVPO fue similar o menor con sevoflurano que con halotano.

#### **1.3.6.2 MOVIMIENTOS CONVULSIVOS Y EFECTOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS:**

Se han comunicado casos de movimientos convulsivos durante la inducción anestésica en niños, pero la asociación entre la inducción con sevoflurano y el movimiento observado está por determinar.

Pueden ocurrir anomalías en el electroencefalograma durante la inducción con sevoflurano sin movimientos convulsivos. Son diferentes los patrones electroencefalográficos durante la inducción anestésica con sevoflurano y con halotano a 1 MAC<sup>145</sup>.

### **1.3.6.3 HIPERTERMIA MALIGNA:**

Todos los anestésicos inhalatorios incluyendo el sevoflurano pueden desencadenar reacciones de hipertermia maligna en niños y adultos. Se han descrito posibles reacciones de hipertermia maligna en niños que recibieron sevoflurano<sup>133</sup>.

Los niños que desarrollaron este síndrome durante la anestesia con sevoflurano fueron tratados con éxito con dantroleno sódico intravenoso.

### **1.3.6.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:**

El sevoflurano, al igual que otros anestésicos volátiles prolonga la duración del bloqueo neuromuscular inducido por relajantes no despolarizantes, dependiendo de la dosis y duración de la exposición. El bloqueo neuromuscular fue potenciado un 50% y fue mayor con sevoflurano que con halotano o isoflurano en varios estudios. Aunque las dosis de relajante neuromuscular deben reducirse al utilizar sevoflurano, los niños precisan dosis mayores de estos fármacos que los adultos.

Opiáceos, protóxido y clonidina reducen la MAC del sevoflurano.

El metabolismo del sevoflurano puede estar aumentado con agentes que inducen el CYP2E1 como la isoniazida y el alcohol, pero no está afectado por los barbitúricos<sup>145</sup>.

## **1.4 ANESTESIA INTRAVENOSA VERSUS ANESTESIA INHALATORIA:**

-La inducción inhalatoria es ideal para los niños que temen las agujas y tiene ventajas en los pacientes con un acceso venoso difícil<sup>137</sup>.

-La inducción anestésica fue significativamente más lenta en el grupo del sevoflurano-protóxido que en el grupo del propofol-protóxido, y los pacientes del primer grupo experimentaron NVPO más frecuentemente que los del segundo<sup>154</sup>.

-La anestesia con propofol-óxido nitroso produjo menor incidencia de VPO, aunque una mayor incidencia significativamente de reflejo oculocardíaco en niños intervenidos de estrabismo que la anestesia con sevoflurano-óxido nitroso<sup>80</sup>.

-La anestesia con propofol se asoció con menos NVPO que la anestesia con halotano o sevoflurano, sin embargo esta reducción sólo es significativa durante las primeras 12 horas<sup>155</sup>.



-No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes anestesiados con propofol o con sevoflurano ambos con oxígeno 30% y aire respecto al temblor, dolor, demanda de analgesia y NVPO<sup>156</sup>.

-En aspectos de función cognitiva la recuperación fue más rápida tras la anestesia con sevoflurano/fentanilo que tras la anestesia con remifentanilo/propofol<sup>157</sup>.

-Aunque los tiempos para la extubación y recuperación fueron similares entre ambos, la incidencia de agitación al despertar fue significativamente mayor en el grupo anestesiado con sevoflurano que en el grupo anestesiado con propofol<sup>158</sup>.

-Ambos disminuyen la presión intraocular igualmente<sup>159</sup>.

-El sevoflurano aumenta la duración de la repolarización miocárdica en niños en mayor medida que el propofol<sup>160</sup>.

-El propofol reduce el tono parasimpático en menor grado que el tono simpático resultando una dominancia parasimpática. Así, la inducción de la anestesia con propofol disminuye la presión arterial, entropía y frecuencia cardíaca de manera BIS dependiente indicando que el propofol reduce el tono parasimpático dependiendo de la profundidad de la hipnosis. El sevoflurano no mostró reducir de manera BIS dependiente la frecuencia cardíaca, la presión arterial y entropía, indicando que el sevoflurano tiene poco o no tiene efecto sobre el tono parasimpático cardíaco<sup>161</sup>.

-La inducción con sevoflurano resultó ser más costosa que con propofol sólo pero considerablemente menos caro que con propofol más lidocaína<sup>145</sup>.

-Los tiempos de intubación y condiciones fueron similares en niños que recibieron propofol/succinilcolina o sevoflurano<sup>145</sup>.

-En 56 niños menores de 3 años, el propofol fue tan bien tolerado como el sevoflurano, con efectos similares respecto a tiempos de despertar, perfil hemodinámico, SpO<sub>2</sub>, frecuencia respiratoria y reacciones adversas. Y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre propofol y sevoflurano con respecto a los niveles de calcio y de magnesio ionizado. Se ha asociado reducciones en los niveles de calcio ionizado durante la anestesia con apnea en neonatos y con un despertar retrasado en lactantes que fueron hiperventilados<sup>128</sup>.

-Una reciente revisión sistemática comparando propofol versus sevoflurano encontró 11 estudios que incluían un total de 821 pacientes. No se encontró diferencias en el tiempo de apertura ocular entre propofol y sevoflurano, pero el tiempo para obedecer órdenes fue más rápido en el grupo del sevoflurano, con significativa heterogeneidad entre los anestésicos. El tiempo de alta a casa fue menor con el propofol comparado con el sevoflurano. La incidencia de NVPO fue significativamente mayor con sevoflurano comparado con propofol pero con significativa heterogeneidad . Y se precisó más antieméticos en el postoperatorio con el sevoflurano<sup>149</sup>.

-No hubo diferencias en NVPO, dolor o tiempos de inducción y de despertar o costes entre utilizar sevoflurano-remifentanilo o propofol-fentanilo para cirugía laparoscópica<sup>162</sup>.

-Parece existir similares tiempos de recuperación de la anestesia con sevoflurano comparado con propofol intravenoso en niños intervenidos de tonsilectomía o de cirugía urológica<sup>145</sup>.

-La agitación postoperatoria fue más frecuente con sevoflurano que con propofol en niños no premedicados<sup>145</sup>.

-El sevoflurano parece ser una alternativa útil al propofol para la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia general durante la cirugía ambulatoria<sup>163</sup>.

-Aspectos ambientales con los agentes volátiles como los efectos mutagénicos o teratogénicos sobre el personal sanitario, contaminación por los gases y los efectos de los hidrocarburos fluorados y éteres sobre la capa de ozono son importantes y evitables cuando se utiliza una TIVA.

-En pacientes susceptibles de hipertermia maligna, la TIVA será la técnica de elección<sup>113</sup>.

-Pocos estudios clínicos<sup>156-157,159,160</sup> o experimentales<sup>164</sup> comparan dos grupos de pacientes anestesiados con sevoflurano y con propofol sin protóxido en ninguno de los dos.

## 1.5 EL ÓXIDO NITROSO:

Una encuesta a miembros de la asociación de anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda concluyó que el 49% de ellos había disminuído su uso debido a indicaciones médicas, el incremento de la disponibilidad de aire medicinal y el incremento en el uso del TIVA, más que por temas de salud y de contaminación<sup>165</sup>.

El óxido nitroso deprime los megaloblastos de la médula ósea y produce neuropatías centrales y periféricas tras exposiciones largas (días) a dosis altas por interacción entre el óxido nitroso y la vitamina B<sub>12</sub> inhibiendo la enzima metionina sintetasa. Éste es el único efecto tóxico conocido del óxido nitroso y fue descrito hace más de 30 años. En los últimos años se ha estudiado la interacción de la vitamina B<sub>12</sub>, el ciclo del folato y el metabolismo de la metionina y cómo el óxido nitroso interfiere con él.

Desde el punto de vista clínico se extraen dos consecuencias: la utilización del óxido nitroso para sedación durante largo tiempo en UCI ha desaparecido; la inhalación de óxido nitroso durante más de 6 horas es o debería evitarse.

El uso rutinario de sistemas de absorción de gases junto con la utilización de técnicas anestésicas con bajos flujos o con flujos mínimos redujo la exposición ocupacional al óxido nitroso y a otros anestésicos inhalatorios, reduciendo el riesgo de reacciones adversas sobre el personal de anestesia ya que se sugirió una reducción de la fertilidad o mayor incidencia de abortos en trabajadores sanitarios

expuestos a dosis bajas de óxido nítrico, manteniéndose esto según la medicina basada en la evidencia.

Se está investigando sobre la asociación del óxido nítrico con hiperhomocistinemia postoperatoria y un riesgo elevado de isquemia miocárdica postoperatoria, así como evaluar un tratamiento preoperatorio con vitamina B<sub>12</sub> y/o folato para prevenir la toxicidad del óxido nítrico y evaluar su efectividad, a qué dosis y cuánto tiempo<sup>166</sup>.

## **1.6 IMPORTANCIA DEL VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO:**

### **1.6.1 FISIOLOGÍA GÁSTRICA:**

El vaciamiento gástrico ha sido estudiado con diferentes técnicas<sup>167-170</sup>. No se vacían igualmente los líquidos que los sólidos:

**1. El vaciamiento gástrico de líquido** puede ser dividido al menos en dos fases: una rápida inicial, seguida por una más lenta con declinación monoexponencial<sup>171</sup>. Así son vaciados exponencialmente con una vida media para su vaciamiento entre 10 y 20 minutos<sup>172</sup>, y muchos otros estudios han confirmado que los líquidos claros son vaciados rápidamente del estómago<sup>173,174</sup>.

Dos horas después de beber un líquido claro, los estómagos de la mayoría de individuos no contendrán nada de la bebida consumida<sup>175</sup>, ya que éstos, a diferencia de los productos lácteos o de los sólidos, no requieren contracciones antrales activas para el paso del estómago al intestino delgado<sup>176</sup>. El vaciamiento de líquidos del estómago se cree que es principalmente una función del estómago proximal que ejerce presión sobre el volumen de líquido mediante contracciones sostenidas. El papel del píloro regulando el vaciamiento de líquidos es de pequeña importancia<sup>177</sup>.

El vaciamiento de líquidos está determinado por la función del fundus y cuerpo gástrico. El ritmo de vaciamiento gástrico del componente líquido se enlentece significativamente por la ingesta simultánea de sólidos; sin embargo, el ritmo de vaciamiento de sólidos no está afectado por los líquidos. En pacientes con síntomas sugerentes de obstrucción gástrica, se demostró un retraso selectivo en el vaciamiento de líquido<sup>178</sup>.

**2. El vaciamiento gástrico de leche humana** sigue un modelo bifásico con una fase inicial rápida de unos 15 minutos seguida por otra más lenta.

**3.El vaciamiento gástrico de fórmulas para lactantes** sigue un modelo de vaciamiento lineal o un retraso del vaciamiento gástrico inicial<sup>171</sup>.

La velocidad del vaciamiento gástrico y digestión intraluminal está influenciada por la osmolalidad, densidad calórica y composición grasa y proteínica de las comidas. Pero al existir pocas diferencias en la composición de los macronutrientes de leche humana y fórmula en dos estudios, sugiere que la leche humana contiene un factor que acelera el transporte o digestión de contenidos intraluminal o que la fórmula contiene un factor que los retrasa. Tomomasa et al. compararon las diferencias en la motilidad gastrointestinal entre neonatos alimentados con leche humana y otros con fórmulas para lactantes, concluyendo que el complejo mioeléctrico migratorio, que señala el retorno al estado interdigestivo (ayuno), aparecía en el 75% de los lactantes alimentados con leche humana, pero sólo en el 17% de los alimentados con fórmula en la tercera hora del registro. Concluyen diciendo que otros factores diferentes a las contracciones antroduodenales no

propagadas eran los responsables de las diferencias en el vaciamiento gástrico entre leche materna y fórmula, ya que no hallaron diferencias en estas contracciones entre neonatos alimentados con leche humana o con fórmula<sup>179</sup>.

**4.El vaciamiento gástrico de sólidos** sigue un modelo lineal<sup>171</sup> y está regulado por el estómago distal y la unión gastroduodenal<sup>177</sup>, estando determinado por la función motora antropilórica<sup>178</sup>.

El estómago no se puede considerar vacío de partículas sólidas durante las primeras 4 horas después de una comida ligera<sup>177</sup>. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a volumen de contenido gástrico o pH entre un grupo que ayunó durante la noche y otro al que se le permitió un desayuno ligero la mañana de la cirugía, operándose por la tarde<sup>180</sup>.

Cuando se ingiere simultáneamente dos sólidos, la diferente vida media de vaciamiento, probablemente refleja la influencia de los componentes de la otra comida en la motilidad gástrica. Se ha confirmado la importancia de factores físicos como el tamaño de las partículas y la facilidad de fragmentación sobre el vaciamiento de diferentes alimentos sólidos<sup>181</sup>.

Se ha demostrado que el sexo tiene mayor influencia que el peso en el vaciamiento gástrico. Así, las mujeres vacían el estómago más lentamente que los hombres a pesar de la edad, peso, altura o superficie corporal. Y en fumadores se encontró un vaciamiento más rápido del componente líquido<sup>182</sup>.



Durante el ayuno, la actividad gástrica y del intestino delgado es un fenómeno cíclico propagado en períodos de actividad contráctil alternando con períodos sin actividad. El término complejo de motilidad interdigestiva implica el ciclo entero de actividad, cuya duración está entre 80y 120 minutos. Los frentes de actividad vacían el estómago y el intestino delgado de los contenidos residuales y del ayuno.

El patrón de motilidad ha sido dividido en tres fases:

-durante la fase I ocurren pocas contracciones esporádicas o ninguna. La duración es de 30-40 minutos aunque con variaciones interindividuales (5-60 minutos);

-la fase II tiene contracciones intermitentes y duran entre 30-90 minutos con grandes variaciones ( de 10 a 190 minutos). La frecuencia media es de 0-12 cada 5 minutos en el antro y 3-38 cada 5 minutos en duodeno, y las amplitudes son de 15-180 mmHg y 15-100 mmHg respectivamente. La incidencia de las contracciones incrementa durante la fase II, culminando en el inicio de la fase III;

-la fase III se caracteriza por una propagación regular de contracciones, durando de 5 a 15 minutos, con un componente antral en el 50%, y el resto empezando en el duodeno proximal. Es de mayor duración cuando tiene componente antral<sup>183</sup>.

Así pues, son muchos los factores que afectan la velocidad del vaciamiento gástrico. El determinante primario del vaciamiento de líquidos del estómago es el volumen. La eliminación es un proceso exponencial en relación con el volumen; esto es, el volumen de líquido vaciado por unidad de tiempo es directamente proporcional al volumen presente en el estómago. Otro factor que influye en la velocidad de vaciamiento gástrico es la composición del contenido gástrico: su

acidez, osmolaridad y presencia de contenidos grasos y aminoácidos. El vaciamiento de soluciones neutras, isoosmolares y calóricas inertes es rápido. Soluciones hipertónicas o con contenido ácido, grasa o ciertos aminoácidos retardan el vaciamiento gástrico por la acción de receptores específicos en intestino delgado sobre vías neurales u hormonales. Así concentraciones de soluciones más ácidas producen una mayor inhibición del vaciamiento que concentraciones menos ácidas<sup>184</sup>.

Un retraso del vaciamiento gástrico es importante en los pacientes quirúrgicos por 3 razones:

1. Aumenta el riesgo de aspiración del contenido gástrico.
2. Retrasa la ingesta de líquidos y comida.
3. Altera la absorción de fármacos<sup>185</sup>.

## **1.6.2 DISFUNCIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL POSTOPERATORIA:**

Tras la cirugía, la disfunción del tracto gastrointestinal postoperatoria (DGIP) es común y se asocia a un incremento en el sufrimiento del paciente, morbimortalidad, descenso de la supervivencia y una prolongación de la estancia hospitalaria.

Entre las complicaciones del tracto gastrointestinal las NVPO son muy comunes, hasta el 80%, son inmediatas y transitorias.

### **1.6.2.1 CLASIFICACIÓN DE DGIP:**

#### A) SEGÚN EL INICIO:

- Inmediato: < 6 horas
- Temprano: 7-48 horas
- Tardío: 2-7 días

#### B) SEGÚN LA DURACIÓN:

- Transitoria: <72 horas
- Persistente: > 72 horas

#### C) SEGÚN LA SEVERIDAD:

- Menor: tolerancia a una dieta enteral adecuada
- Moderada: intolerancia a una dieta enteral adecuada
- Severa: manifestaciones sistémicas, prolongación de la estancia hospitalaria o amenaza para la vida.

### **1.6.2.2 PATOGÉNESIS DE DGIP:**

Una buena digestión y absorción de nutrientes depende de las actividades coordinadas motora y secretora. El tracto gastrointestinal es un único tubo largo muscular. Los movimientos peristálticos y segmentarios mueven el alimento desde el extremo oral al anal y facilitan la mezcla de los nutrientes ingeridos con enzimas y fluidos digestivos.

Las actividades del tracto gastrointestinal motoras y secretoras están controladas por una serie de sistemas neurales y hormonales. Muchas de las actividades están controladas por reflejos luminales como distensión, osmolaridad, pH y las concentraciones de productos digestivos específicas. Estos estímulos actúan sobre receptores de la pared del tracto gastrointestinal y desencadenan reflejos sobre la musculatura lisa y las glándulas endocrinas y exocrinas.

El control neural puede ser excitatorio o inhibitorio, local o central, y parasimpático (predominantemente excitatorio) o simpático (principalmente inhibitorio). De forma similar, el control hormonal de las actividades motoras y secretoras puede ser excitatorio o inhibitorio. Las hormonas pueden actuar localmente o pueden ejercer sus efectos remotamente vía torrente sanguíneo.

La patogénesis de DGIP es multifactorial. Los mecanismos pueden ser directos o indirectos y locales o sistémicos. La interrupción de los reflejos neurales que determinan la motilidad intestinal coordinada y/o la inflamación de la capa muscular intestinal se piensa que es la causa central de la patogénesis del íleo inducido por manipulación. Sin embargo, estas posibles causas de DGIP inducido sin manipulación son más extensas.

#### **1.6.2.3 DGIP INDUCIDA POR LA MANIPULACIÓN:**

La evidencia en humanos demuestra la relativa reducción de la DGIP al reducir o evitar la manipulación intestinal.

#### **1.6.2.4 DGIP INDUCIDA POR LA ANESTESIA:**

Todos los fármacos anestésicos y analgésicos potencialmente pueden contribuir a la DGIP. Aunque el óxido nitroso se acumula en las cavidades del cuerpo contribuyendo así a la distensión intestinal, los analgésicos opiáceos son los primeros sospechosos.

#### **1.6.2.5 DGIP INDUCIDA POR LA CIRUGÍA:**

De estudios sobre animales y humanos está claro que estímulos proinflamatorios pueden producir daño y/o disfunción intestinal. La hipercapnia relativa intestinal luminal durante la cirugía medida con un tonómetro es un predictor sensitivo de bajo gasto, el cual a menudo se asocia a DGIP y está bien descrita en cirugías sin manipulación intestinal (por ejemplo, cardíaca).

#### **1.6.2.6 DGIP SECUNDARIA A TRASTORNOS METABÓLICOS, TEMPERATURA O BALANCE HÍDRICO:**

Cualquier alteración ácido-base, glucosa o electrolítica así como la hipotermia e hipertermia pueden producir DGIP. Un balance hídrico positivo puede producir edema intersticial que contribuya a la DGIP. Pero la deshidratación y/o hipovolemia también puede asociar DGIP.

La administración de fármacos prokinéticos, las sondas nasogástricas y evitar la ingesta temprana de líquidos y/o sólidos no es beneficioso. Sin embargo, la administración de grandes volúmenes de fluidos intravenosos para aumentar el gasto cardíaco mejora la perfusión intestinal y disminuye la incidencia de disfunción del tracto gastrointestinal<sup>186</sup>.

### **1.6.3 ESTUDIO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO:**

Pocos estudios existen y poco se conoce sobre la acción de fármacos anestésicos sobre el vaciamiento gástrico, la motilidad gastroduodenal, y sobre su acción sobre la acidez gástrica.

Una disminución de la motilidad y un incremento en el volumen del contenido gástrico podría aumentar el riesgo de aspiración pulmonar en el período perioperatorio<sup>187-189</sup>.

Los conocimientos sobre los efectos de la anestesia general sobre la motilidad antroduodenal y el vaciamiento gástrico son importantes ya que volúmenes altos de contenido gástrico presumiblemente aumenten la frecuencia de NVPO retrasando la restitución de la ingesta y de la farmacoterapia oral<sup>183</sup>.

Schurizek BA estudió la motilidad antroduodenal con manometría, el pH gástrico con un microelectrodo gástrico y el vaciamiento gástrico utilizando la absorción de paracetamol como índice. Encontró conexión entre la actividad antral y la

velocidad de vaciamento gástrico con cuatro métodos diferentes de anestesia general, y concluyó que todos reducían la duración del complejo de motilidad interdigestiva sobretodo la fase II; así la anestesia con halotano y enflurano deprimían la motilidad antral, retrasando el vaciamento gástrico<sup>183</sup>.

El mismo autor en otro trabajo encontró correlación entre la concentración de halotano inhalado y el acortamiento de la fase II del complejo de motilidad interdigestiva. Las amplitudes de las contracciones antrales disminuían durante la anestesia, pero aumentaban tras la intervención. Demostró que la anestesia general con halotano retrasa la velocidad de vaciamento gástrico afectando la motilidad gastroduodenal sobretodo la fase II, y aumenta el pH gástrico durante y tras la intervención. El halotano deprime el sistema nervioso simpático y el tono vagal. La depresión del tono vagal sería responsable del aumento del pH gástrico por ser el tono vagal el primer regulador de la secreción ácida gástrica. El incremento de las catecolaminas plasmáticas tras la anestesia con halotano sería responsable del aumento de las amplitudes y la disminución en la frecuencia en el antro<sup>189</sup>.

La anestesia con enflurano redujo la velocidad de vaciamento gástrico aboliendo la motilidad en antro, aunque recuperándose rápidamente en el período postoperatorio. También disminuyó la acidez gástrica aumentando el pH gástrico durante la anestesia y postoperatoriamente<sup>188</sup>.

El diazepam parece tender a aumentar la velocidad de vaciamento gástrico favoreciendo la amplitud de las contracciones y el índice de motilidad durante la fase II y aumenta el pH gástrico<sup>183,190</sup>.

Las acciones del diazepam sobre la motilidad antroduodenal probablemente estén mediadas por sus acciones sobre estructuras reguladoras superiores en el sistema nervioso central, a través de fibras vagales colinérgicas que favorecen las contracciones. La acidez del contenido gástrico disminuye tras el diazepam, probablemente por un mecanismo similar<sup>190</sup>.

La anestesia con barbitúrico y petidina o fentanilo redujo la duración de los complejos de motilidad interdigestiva acortando principalmente la fase II. La petidina redujo la frecuencia y amplitud de las contracciones antrales durante la fase II, mientras que el fentanilo sólo afectó las amplitud. El pH gástrico aumentó en ambos grupos durante y tras la intervención. La velocidad de vaciamiento gástrico fue normal en el 82% con fentanilo y en el 60% con petidina. La motilidad en el período de recuperación se aproximó pero no alcanzó los valores preoperatorios. Luego la anestesia balanceada con petidina y fentanilo parece tener una mínima influencia sobre la motilidad gastroduodenal y la velocidad de vaciamiento gástrico<sup>187</sup>.

La disminución de la motilidad tras dosis hipnóticas de barbitúricos probablemente sea debida a una depresión del vago. Los opiáceos disminuirían la concentración de catecolaminas vía mecanismos analgésicos o aumentarían las concentraciones activando vías distintas del SNC. Los efectos de los opiáceos sobre la motilidad gastrointestinal se explicarían parcialmente por la última acción, ya que las sustancias dopaminérgicas se sabe que inhiben la motilidad gástrica y retrasan el vaciamiento gástrico. Durante la anestesia barbitúrica, se previene el



ascenso en la concentración de catecolaminas, y ello explicaría por qué la petidina y el fentanilo no retrasaron el vaciamiento gástrico durante la anestesia.

La disminución de la secreción de ácido clorhídrico durante la anestesia, sobretodo en el grupo del fentanilo, podría ser debido a que los opiáceos podrían afectar la sensibilidad de la célula parietal directa o indirectamente, inhibiendo el ascenso de acetilcolina del nervio vagal. Pero es más probable que la inhibición de la secreción ácida fuera resultado de efectos centrales, pues la motilidad apenas se afectaba, un efecto más pronunciado con fentanilo<sup>187</sup>.

Con la técnica de absorción del paracetamol, el cual se absorbe en intestino delgado y se correlaciona con la velocidad de vacimientto gástrico midiendo los niveles plasmáticos del mismo, se comparó dos técnicas anestésicas con propofol y con enflurane no encontrando diferencias en la velocidad de vaciamiento gástrico entre los dos grupos, aunque en el grupo del propofol la recuperación fue más rápida<sup>191</sup>.

Otros autores demostraron con el método del paracetamol que existe un retraso en el vaciamiento gástrico con propofol sólo o asociado a los opiáceos fentanilo y alfentanilo. Aunquel dolor retrasa el vaciamiento gástrico, en ese estudio los pacientes se quejaron poco de dolor. El retraso podría deberse al tipo de cirugía, en este caso ginecológica. El estudio demostró que el uso de 1,4 microgr/kg de fentanilo o 4,5 microgr/kg de alfentanilo no se asoció a ninguna desventaja en cuanto a vaciamiento gástrico al compararlo con propofol sólo tras cirugía ginecológica menor<sup>64</sup>.

Se ha demostrado que las dosis subhipnóticas de propofol utilizadas como antiemético no inhiben el vaciamiento gástrico. Ello sugiere que las propiedades antieméticas del propofol no son periféricas y el propofol no puede considerarse como un procinético.

Una dosis hipnótica de propofol no altera la motilidad gastrointestinal más que una anestesia estándar con isoflurano. El retraso en el vaciamiento gástrico para líquidos fue similar entre el propofol sólo comparado con propofol-enflurano o propofol-fentanilo. En voluntarios sedados, el vaciamiento gástrico para líquidos no estuvo influenciado por el propofol en un período de 30 minutos<sup>192</sup>.

El tiempo de tránsito orocecal estuvo ligeramente prolongado durante la sedación suave con propofol<sup>193</sup>. Los mismos autores concluían en otro estudio sobre vaciamiento y el tono gástrico, que el propofol no abolía el retraso del vaciamiento gástrico inducido por la morfina incluso aunque el propofol aboliese el descenso del tono gástrico inducido por la morfina<sup>194</sup>.

El antagonista colinérgico atropina reduce el vaciamiento gástrico proximal, reduce la contractilidad antral y enlentece notablemente el vaciamiento gástrico<sup>195</sup>. La administración de atropina y neostigmina para abolir el bloqueo neuromuscular al final de la anestesia, no alteró el patrón de motilidad antroduodenal. Esto podría explicarse por la habilidad de la neostigmina en contrarrestar los efectos de la atropina, ya que ésta se sabe que produce relajación gástrica, mientras la neostigmina favorece las contracciones gástricas. La mezcla cuantitativa de

neostigmina y atropina así como sobre los efectos cronotrópicos sobre el corazón, parece producir el mismo grado de antagonismo sobre la motilidad antroduodenal<sup>183</sup>.

Dosis terapéuticas de ranitidina, famotidina y omeprazol, los cuales suprimen la secreción gástrica ácida, afectan la motilidad gástrica y el vaciamiento gástrico. Todos retrasan el vaciamiento gástrico a pesar de aumentar la contractilidad antral postprandial, como se ha observado utilizando manometría antral, electrogastrografía y escintigrafía antral dinámica. Estos agentes también estimulan significativamente la fase III antral de los complejos motores migratorios durante el ayuno<sup>196</sup>.

Alteraciones en la motilidad gastrointestinal pueden producir náuseas y vómitos, pero las náuseas también pueden influir sobre el vaciamiento gástrico<sup>197</sup>. Un estudio experimental con voluntarios encontró una correlación significativa entre el vaciamiento gástrico y la intensidad de las náuseas, pero M Wattwil et al no encontraron relación entre el vaciamiento gástrico postoperatorio estudiado con el método del acetaminofen y las NVPO, luego según los autores, el vaciamiento gástrico no parece ser un predictor de NVPO<sup>63</sup>.

#### **1.6.4 ESTUDIO DEL VOLUMEN Y PH DEL FLUÍDO GÁSTRICO:**

El volumen y la acidez del contenido gástrico han sido estudiados por anestesiólogos en múltiples trabajos científicos que comparaban diferentes pautas de ayuno preoperatorio y riesgo de aspiración pulmonar durante la inducción anestésica<sup>198-204</sup>, otros lo estudiaron sobre grupos más específicos de pacientes como en niños programados para cirugía cardíaca<sup>205</sup>, o en niños que eran intervenidos tras sufrir traumatismos en cara o miembros<sup>206</sup> o previo a cirugía de emergencia<sup>207</sup>.

Otros trabajos en los que se midió el volumen y el pH del contenido gástrico estudiaban el efecto de fármacos antiácidos para prevenir la lesión pulmonar en caso de aspiración durante la inducción anestésica<sup>208</sup>; otros estudiaban el efecto de otras premedicaciones ( con benzodiazepinas, opiáceos...) sobre el volumen y pH del contenido gástrico tras la intubación<sup>209-212</sup>.

La aspiración perioperatoria de contenido gástrico es una rara pero importante causa de mortalidad anestésica y de morbilidad. Si una técnica prolonga la velocidad de vaciamiento gástrico, el riesgo potencial de aspiración pulmonar aumentaría, mientras la eficacia de analgésicos orales postoperatorios disminuiría<sup>191</sup>.

La ansiedad preoperatoria no parece variar el volumen y/o acidez gástrica en niños<sup>213-215</sup>, pero sí en adultos<sup>216</sup>.

Pero hasta la fecha, no había sido estudiado el volumen y pH del contenido gástrico al finalizar la anestesia en cirugía programada, es decir, midiendo ambos parámetros previo a la extubación, ni había sido comparado el efecto de dos técnicas anestésicas diferentes (inhalatoria pura e intravenosa pura), en cuanto al volumen y pH gástrico al inicio y al final de la intervención ( es decir, tras intubación y previo a la extubación).



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO:**





La utilización de una técnica de anestesia general inhalatoria con sevoflurano, oxígeno, aire y fentanilo, no presenta mayor incidencia de VPO que la utilización de una técnica de anestesia general intravenosa con propofol, oxígeno, aire y fentanilo, en niños sanos y cirugía de duración menor a 2 horas.



### **3.OBJETIVOS:**



1. Estudiar el volumen y pH del fluido gástrico en niños ASA I-II sometidos a anestesia general intravenosa con propofol, oxígeno y aire.
2. Estudiar la incidencia de VPO en niños ASA I-II sometidos a anestesia general intravenosa con propofol, oxígeno y aire.
3. Estudiar las reacciones adversas y complicaciones de la técnica de anestesia general intravenosa con propofol, oxígeno y aire en niños ASA I-II.
4. Estudiar el volumen y pH del fluido gástrico en niños ASA I-II sometidos a anestesia general inhalatoria con sevoflurano, oxígeno y aire.
5. Estudiar la incidencia de VPO en niños ASA I-II sometidos a anestesia general inhalatoria con sevoflurano, oxígeno y aire.
6. Estudiar las reacciones adversas y complicaciones de la técnica de anestesia general inhalatoria con sevoflurano, oxígeno y aire en niños ASA I-II.



## **4.MATERIALES Y MÉTODOS:**





Con el consentimiento del Comité de Ética Asistencial Hospitalario y el consentimiento escrito informado de los padres, se ha estudiado el efecto de la anestesia intravenosa con propofol y el efecto de la anestesia inhalatoria con sevoflurano sobre las náuseas y vómitos postoperatorios y sobre el volumen y pH del fluido gástrico en niños.

Se ha estudiado un total de 114 pacientes pediátricos con un estado físico preoperatorio ASA<sup>217</sup> I y II (Tabla 1) y edades comprendidas entre 1 y 12 años, distribuidos en dos grupos en función de la técnica anestésica.

Han sido niños programados para diferentes tipos de cirugía electiva (traumatología, urología, plástica, oftalmología y cirugía general), y con una duración menor o igual a 2 horas, excluyendo aquellos procedimientos en los que pudiera variar el contenido gástrico por sangrado bucal o faríngeo, así como a pacientes que tomaran medicaciones o que tuviesen enfermedades conocidas que retrasasen el vaciamiento gástrico o que aumentasen o disminuyesen la producción de ácido, como obesos; también se ha excluido a aquellos pacientes con probable vía aérea difícil y con antecedentes personales o familiares de emesis espontánea o postoperatoria.

En la sala de quirófano, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo, unos para la técnica anestésica intravenosa y otros para la técnica anestésica inhalatoria.

**TABLA 1. Estado físico preanestésico según la American Society of Anesthesiologists<sup>217</sup>**

Estado físico preanestésico	ASA
Normal, sano, sin alteraciones físicas ni metabólicas	I
Con alteración leve a moderada, que no interfiere en su actividad diaria	II
Con trastornos físicos o metabólicos severos que interfieren en su actividad diaria	III
Con trastornos severos con peligro constante para la vida	IV
Moribundo, con pocas expectativas de vida en las próximas 24 horas sea o no intervenido	V
Cirugía no programada, con carácter urgente: añadir	E

#### **4.1 MONITORIZACIÓN:**

- Electrocardiograma continuo.
- Tensión arterial no invasiva cada 5 minutos.
- Saturación arterial de oxígeno continua mediante pulsioximetría.
- pCO<sub>2</sub> espirado mediante capnografía continua.
- FiO<sub>2</sub> inspirado, volumen corriente inspirado y el espirado, presiones media y pico en vía aérea continuas.
- Concentraciones inspirada y espirada de oxígeno y sevoflurano continuas.
- Temperatura corporal continua.

## **4.2 TÉCNICA ANESTÉSICA:**

### **4.2.1 INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO:**

#### **4.2.1.1 INTRAVENOSA:**

Fueron asignados 59 pacientes a este grupo. A todos se les había administrado una crema anestésica (EMLA<sup>R</sup> de Astra: mezcla eutéctica de dos anestésicos locales, lidocaína y prilocaína) en el lugar de la punción antes de ser trasladados a quirófano.

Una vez en la mesa de quirófano y sobre una manta de agua caliente, el paciente fue monitorizado con el electrocardiograma continuo, manguito de tensión arterial y pulsioxímetro. Entonces se obtuvo una vía venosa periférica con un catéter venoso del calibre G22 (cánula iv Vasocan Baunüll, BIBraun<sup>R</sup>) y se procedió al inicio de la inducción anestésica.

En primer lugar, se administró una dosis de 0,02 mg/kg de atropina para evitar la producción de más secreciones bucales y respiratorias, seguido de 3 mg/kg de propofol para conseguir la hipnosis; en ese momento se inició la oxigenación del paciente con una mascarilla facial adecuada al peso del niño y un circuito anestésico de Mapleson tipo F. Seguidamente se administró 0,9 mg/kg de rocuronio para conseguir la relajación muscular suficiente para poder intubar la tráquea. Tras la administración de estos fármacos, los pulmones fueron ventilados con oxígeno al 100% durante 1 minuto, tras lo cual la tráquea fue intubada.

Tras comprobar auscultando los pulmones que el tubo endotraqueal estaba situado por encima de la carina, se ventilaron los pulmones con una mezcla de oxígeno al 35% y aire al 65%, y tras dejar fijo el tubo endotraqueal con esparadrapo a las comisuras bucales, se interrumpió la ventilación manual y se conectó al paciente al respirador.

Durante la intervención quirúrgica los pacientes fueron ventilados con un respirador Ohmeda de la serie 7900. Se utilizaron flujos de gas fresco mayores a 2 litros/minuto, y el volumen corriente y la frecuencia respiratoria administrada por el respirador fueron ajustados previo a la conexión del paciente según la edad y el peso de cada uno.

Se monitorizó la fracción inspiratoria y la espiratoria de oxígeno, así como el volumen corriente inspirado y el espirado, la presión media y pico en la vía aérea y el CO<sub>2</sub> espirado, ajustando los parámetros ventilatorios para mantener un CO<sub>2</sub> espirado entre 30 y 35 mmHg. Se colocó una sonda nasal para monitorizar la temperatura, ajustando la temperatura de la manta de agua caliente para mantener una temperatura corporal entre 36'5° y 37'5° C.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con una perfusión de propofol de 5 a 10 mg/kg/h, variando la dosis en función del momento de la intervención quirúrgica y en función de parámetros hemodinámicos del paciente como la frecuencia cardíaca y tensión arterial para mantener al paciente lo más hemodinámicamente posible.

Para mantener la relajación muscular se utilizó una perfusión de rocuronio a 0,7 mg/kg/h, que permitiera la ventilación mecánica e inmovilidad durante la cirugía.

La analgesia se realizó con el opiáceo de vida media intermedia fentanilo de 1 a 3  $\mu$ gr/kg, con una media de 1,5  $\mu$ /kg.

#### **4.2.1.2 INHALATORIA:**

Fueron asignados 55 pacientes a este grupo. A éstos, el día de la intervención y una vez dentro del quirófano y monitorizados de la misma manera que para la técnica intravenosa ( electrocardiograma continuo, manguito de tensión arterial y saturación de oxígeno continua) y sobre una manta de agua caliente, se les realizó una inducción inhalatoria con un circuito anestésico de Mapleson tipo F con una mezcla de oxígeno, aire y sevoflurano con mascarilla facial adecuada al peso del niño, utilizando dosis progresivas de sevoflurano al 2, 4 y 6% hasta conseguir la hipnosis e inmovilidad del paciente mientras se controlaba la ventilación manualmente. En ese momento se disminuyó la concentración del sevoflurano administrado al 2%. En los casos en los que el paciente se quedaba en apnea se ventilaba manualmente, pero si se mantenía la ventilación espontánea se asistía administrando presión continua en la vía aérea.

Una vez dormidos se obtenía una vía venosa periférica con un catéter venoso idéntico del calibre G22, tras lo cual se administraba 0,02 mg/kg de atropina buscando los efectos antisialógosos y 0,8mg/kg de rocuronio para intubar la tráquea tras 1 minuto de ventilación manual. Con la técnica inhalatoria se redujo la

dosis de relajante muscular por potenciar los inhalatorios, en este caso el sevoflurano, el efecto de los relajantes musculares.

Una vez intubado se comprobaba la correcta posición del tubo endotraqueal mediante auscultación pulmonar, se ventilaba con un 35% de oxígeno y un 65% de aire y sevoflurano a una concentración al 2%, y se fijaba el tubo endotraqueal a las comisuras bucales con esparadrapo, tras lo cual se procedía a la conexión del paciente al respirador Ohmeda de la serie 7900 utilizando más de 2 litros/minuto de gas fresco, y ajustando previo a la conexión del paciente el volumen corriente y la frecuencia respiratoria según la edad y peso de cada uno.

Se monitorizó la fracción inspiratoria y la espiratoria de oxígeno y sevoflurano, el volumen corriente inspirado y el espirado y la presión media y pico en vía aérea, así como el CO<sub>2</sub> espirado, ajustando los parámetros ventilatorios para mantenerlo entre 30 y 35 mmHg. La temperatura se monitorizó mediante una sonda nasal, ajustando la temperatura de la manta caliente para mantener la temperatura corporal entre 36'5° y 37'5° C.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con sevoflurano entre 0.5 y 3 % ajustando la dosis según el momento de la cirugía y según los parámetros hemodinámicos frecuencia cardíaca y tensión arterial para mantener a los pacientes estables.

El mantenimiento de la relajación muscular se realizó con una perfusión de 0,6 mg/kg/h de rocuronio, y como analgésico se utilizó el opiáceo de vida media intermedia fentanilo de 1 a 3 $\mu$ /kg, con una media de 1,5  $\mu$ /kg.

#### **4.2.2 DESPERTAR:**

##### **4.2.2.1 EN QUIRÓFANO:**

Al ir finalizando la intervención quirúrgica, se fue disminuyendo progresivamente las dosis de propofol y de sevoflurano, así como las dosis de rocuronio, hasta la suspensión total de todos los fármacos tras dar el cirujano el último punto.

En ese momento se suspendió también la administración de aire medicinal en ambos grupos, para administrar oxígeno al 100%.

Seguidamente se interrumpió la ventilación mecánica y se ventilaron los pulmones manualmente con el mencionado circuito de Mapleson, hasta que el paciente mostró signos clínicos de inicio de decurarización. En ese momento e independientemente de la técnica anestésica utilizada, se revirtió el bloqueo muscular con el anticolinesterásico neostigmina a 0,07 mg/kg con un máximo de 2 mg, junto a una dosis de atropina a 0,02 mg/kg con un máximo de 1 mg, para contrarrestar el efecto vagal bradicardizante de la neostigmina.

Progresivamente se fue disminuyendo la frecuencia respiratoria administrada manualmente, dejando respirar al paciente, pero administrando en todo momento presión continua en la vía aérea.

Posteriormente y una vez el paciente demostró capacidad para realizar un volumen corriente y una frecuencia respiratoria adecuados a su edad y peso para poder mantener una ventilación espontánea una vez extubado, se procedió a la extubación de la tráquea administrando de forma continua presión positiva espiratoria (PEEP), tras lo cual se administró oxígeno con mascarilla facial y con presión continua en vía aérea siempre y cuando el paciente lo tolerara sin rechazar la mascarilla o hasta tener la seguridad de que tras la extubación seguía manteniendo una buena dinámica ventilatoria.

Una vez extubado y con buena dinámica respiratoria si todavía no había abierto los ojos se estimulaba al paciente llamándolo por su nombre, y posteriormente se trasladaba a la sala del despertar.

#### ***4.2.2.2 EN LA SALA DEL DESPERTAR:***

Se acompañaba al paciente desde el quirófano a la sala del despertar y se comprobaba, una vez monitorizada la saturación arterial de oxígeno continua ( $SO_2$ ), que mantenía una  $SO_2 > 94\%$ . En caso de ser menor, se administraba oxígeno suplementario el tiempo suficiente hasta conseguir una  $SO_2 > 94\%$  espontáneamente.



Una vez el paciente consciente y orientado y con una  $SO_2$  continua y espontánea entre 98 y 100% se daba de alta de la sala del despertar y se trasladaba a la planta donde había pasado la noche anterior, o a la unidad de cirugía sin ingreso, desde donde se iría a casa al cabo de unas horas.

#### **4.2.3 POSTOPERATORIO:**

Una vez dados de alta los niños de la Sala del Despertar, fueron trasladados a la Sala de Hospitalización al menos 24 horas antes de darles el alta a casa, o a la Sala de UCSI (Unidad de Cirugía sin ingreso), desde fueron dados de alta unas horas después cuando cumplían los criterios establecidos para el alta a casa (ausencia de hallazgo respiratorio, hemodinámico, sangrado quirúrgico u otro en relación con la cirugía o la anestesia que se considere complicación, ausencia de dolor, de NVPO y de retención urinaria).

La analgesia postoperatoria se realizó con metamizol intravenoso 40 mg/kg/8 h en los hospitalizados y metamizol rectal 250 mg/8 h de 1 a 3 años y 500mg/8 horas de 4 a 12 años, en los ambulatorios. De rescate se utilizó paracetamol 30 mg/kg/8 h intravenoso en los hospitalizados y rectal en los ambulatorios a 150 mg/8h de 1 a 3 años y 300 mg/8h de 4 a 12 años, alternando con el metamizol.

## **4.3 ESTUDIO DEL VOLUMEN Y PH DEL LÍQUIDO GÁSTRICO:**

### **4.3.1 TRAS LA INTUBACIÓN:**

Una vez intubado y estabilizado el paciente y conectado a la ventilación mecánica, con una sonda orogástrica de aspiración 10 ó 12 Fr (Vigon<sup>R</sup>), la cual era verificada auscultando sobre el epigastrio mientras se inyectaban de 5 a 10 ml de aire, se obtenía el fluido gástrico con una suave aspiración manual y con una jeringa de 60 ml, mientras se aplicaba presión sobre el epigastrio con el paciente en decúbito supino, decúbito lateral derecho e izquierdo.

### **4.3.2 PREVIO A LA EXTUBACIÓN:**

Al final de la intervención quirúrgica y previo a la extubación, se volvía a aspirar el estómago de la misma manera.

Se cuantificaban los volúmenes aspirados y se determinaba inmediatamente el pH de los fluidos gástricos obtenidos tras la intubación y al final de la intervención, con un PH550 Radiometer pHmeter. El volumen total del fluido aspirado se consideraba como el volumen fluido gástrico. Un observador ciego recogía el fluido gástrico y otro analizaba del pH

## **4.4 ESTUDIO DE LAS NVPO:**

### **4.4.1 EN LA SALA DEL DESPERTAR:**

Durante la estancia en dicha sala, es decir, en el postoperatorio más inmediato, se cuantificó el número de VPO, por ser las náuseas un síntoma subjetivo y difícil de valorar en niños.

### **4.4.2 EN LA SALA DE HOSPITALIZACIÓN, UNIDAD DE CIRUGÍA SIN INGRESO O EN CASA:**

Una vez dados los pacientes de alta de la sala del despertar, del mismo modo se cuantificó el número de VPO acontecidos en la sala de hospitalización, o en la UCSI, o en su casa una vez dados de alta de dicha unidad.

## **4.5 OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS:**

-Edad, sexo, peso, talla, anestésicos previos, estado físico preanestésico según escala ASA, ingresado o programa de cirugía ambulatoria, horas de ayuno preoperatorio y ansiedad preoperatoria según escala de Visintainer y Wolfer<sup>189</sup> (Tabla 2).

-Tiempo de cirugía.

-Número de alteraciones cardiovasculares o respiratorias durante la inducción anestésica o al despertar que precisaron tratamiento con ambas técnicas.

-Disminución de la tensión arterial tras la inducción anestésica >30%.

-Vómito y/o aspiración pulmonar durante la inducción anestésica o el despertar.

**TABLA 2. Escala de ansiedad preoperatoria según Visitainer y Wolfer<sup>189</sup>**

Estado de ansiedad preoperatoria	Valor
Relajado, sonriente, calmado, no ansioso	0
No fácil, pequeña protesta, expresión facial tensa, lágrimas en ojos	1
Protesta verbal media, llora pero no se resiste	2
Resistente, llorando, protesta verbal pronunciada	3
Resistencia vigorosa, llanto general	4
Incapaz de escuchar, comportamiento de escape, llanto fuerte	5

#### **4.6 ESTUDIOS ESTADÍSTICOS:**

Los análisis estadísticos aplicados son análisis de varianza para variables cuantitativas y la prueba Chi-cuadrado para el análisis de variables cualitativas.

Se consideraron diferencias significativas valores de  $p < 0.05$ .

Para un tamaño de muestra del orden de 100 individuos, diferencias de porcentajes observados del orden del 50% tienen un intervalo de aceptación entre el 40 y el 60% (IC 95%). Con 60 individuos en cada grupo tendríamos un poder del 70% para encontrar diferencias entre un 10% y un 30%.

## **5. RESULTADOS:**



## 5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y PREOPERATORIAS:

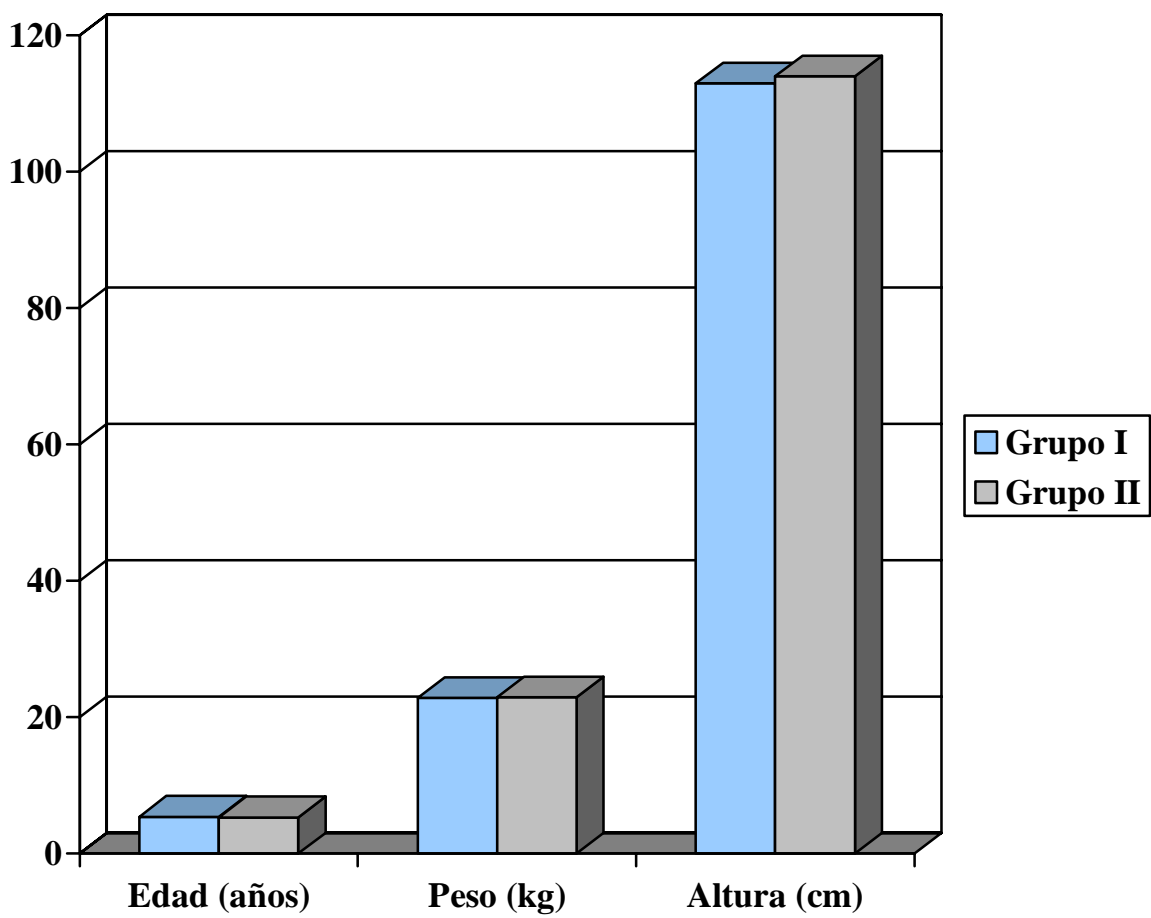
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables demográficas y preoperatorias entre los dos grupos ( $p>0,05$ )(tabla 3 y gráficas 1-6).

**Tabla 3. Datos demográficos**

Parámetro	Grupo I (n=59)	Grupo II (n=55)
Edad (años)	5,4±2,8	5,3±3,2
Peso ( kg)	22,8±9,5	22,9±10,1
Altura ( cm)	113,5±19,5	114,6±20,7
Sexo V/M (n)	41/18	33/22
ASA I/II (n)	40/19	35/20
Nº anestésias previas <2 (n)	46	47
Ambulatorio/Hospitalizado (n)	27/32	25/30
Ayuno preoperatorio (h)	10,6±1,8	10,2±1,4
Ansiedad preoperatoria <2 (n)	45	46
Duración de anestesia (min)	48,7±24	55±26,6
Tipo de cirugía (n): General	24	20
Urología	12	15
Oftalmología	15	9
Traumatología	3	7
Plástica	5	4

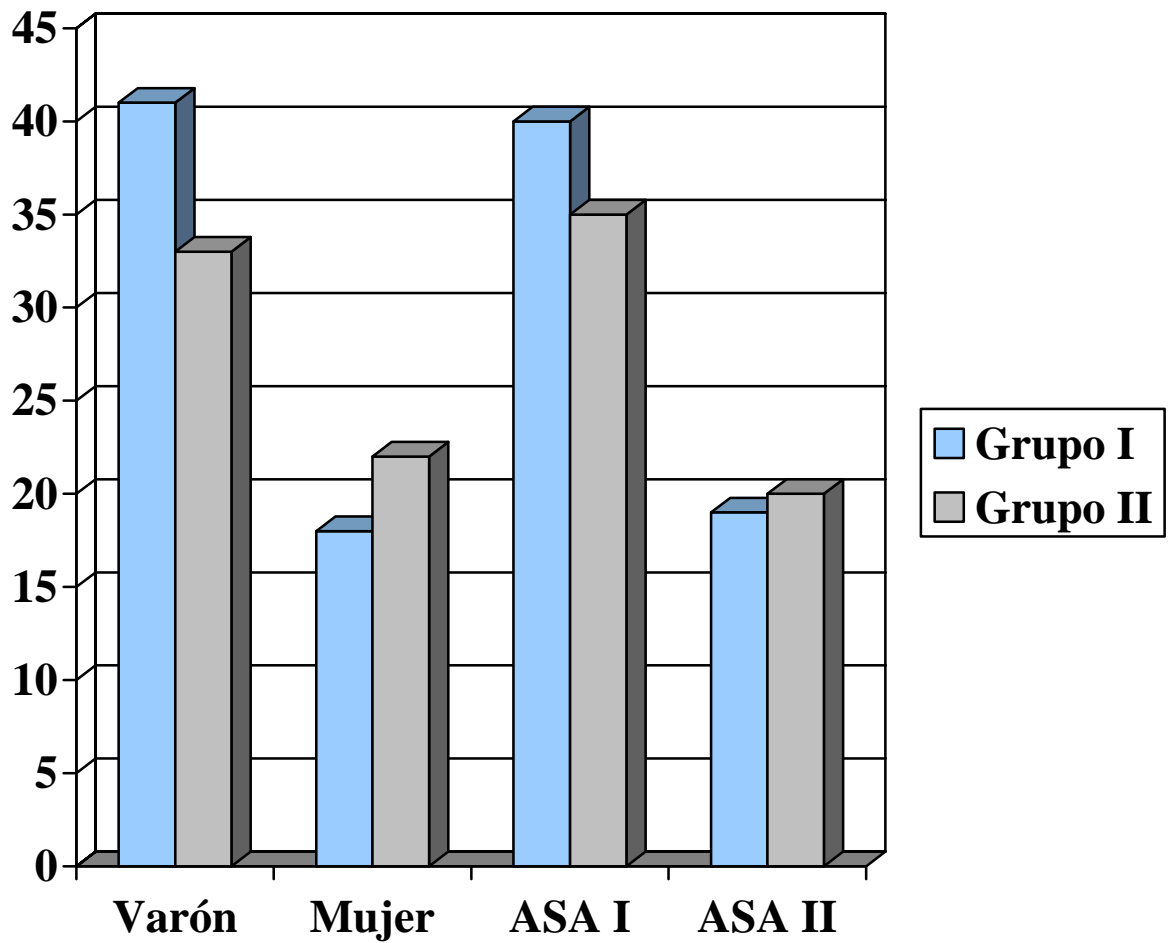
Los datos están presentados como medias  $\pm$  DE o número de niños.

**Gráfica 1. Datos Demográficos I**



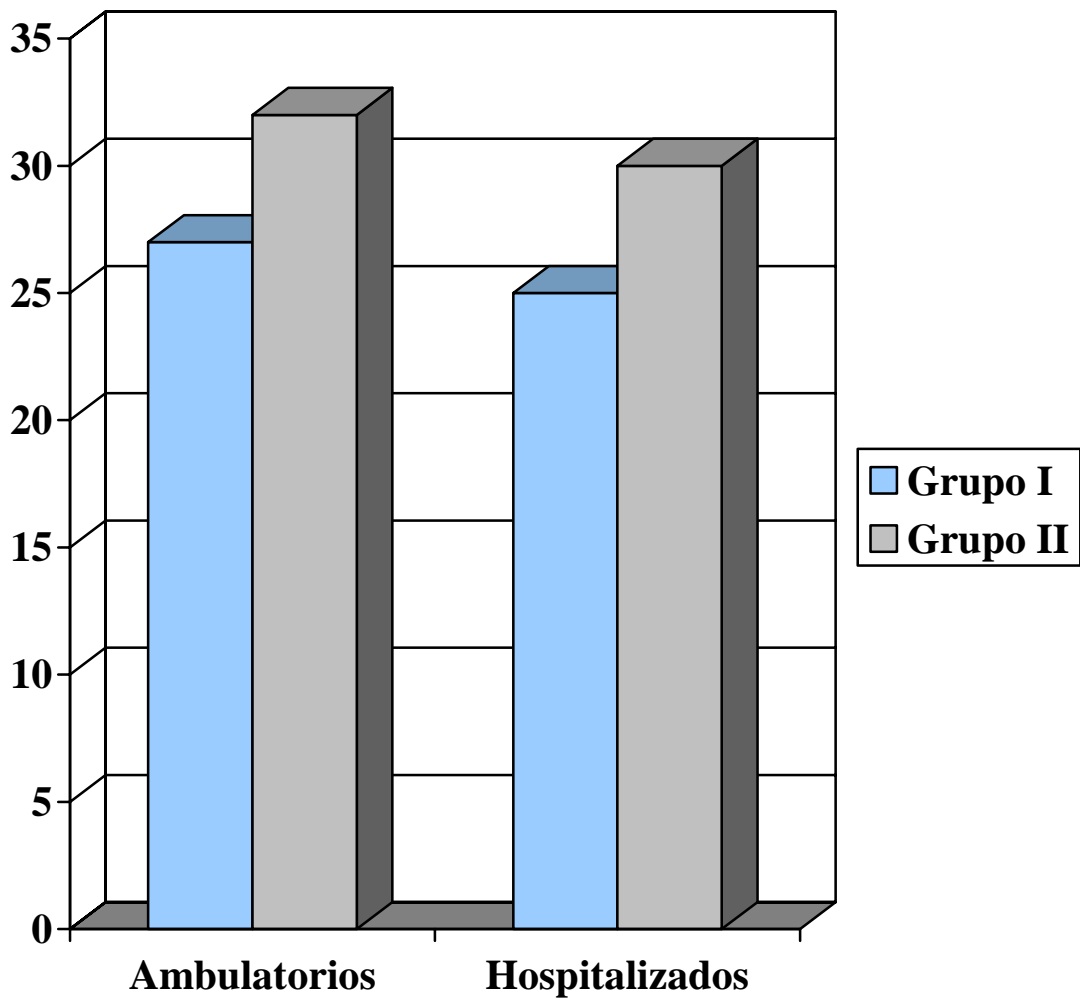


**Gráfica 2. Datos Demográficos II**



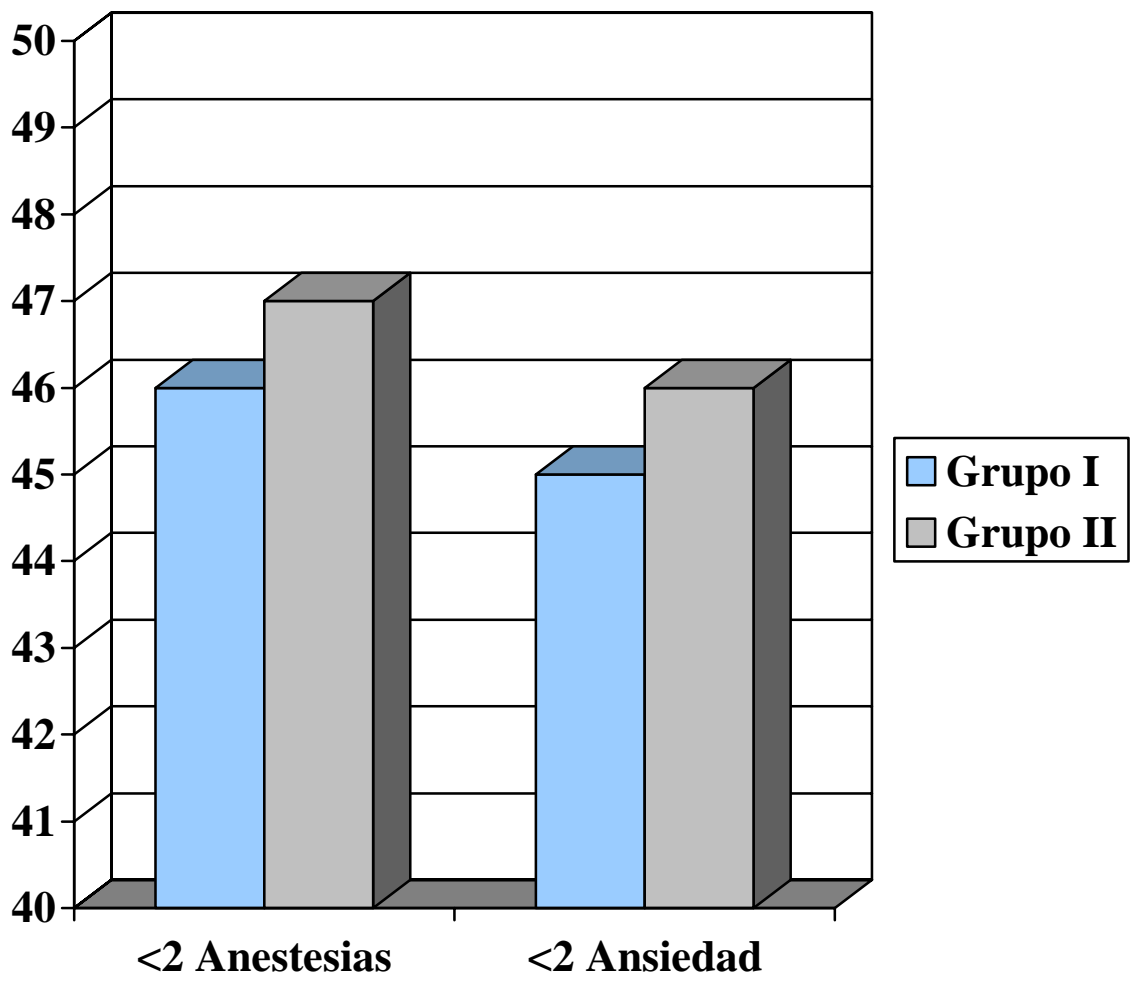
Datos representados en n.

**Gráfica 3. Ambulatorios/Hospitalizados**



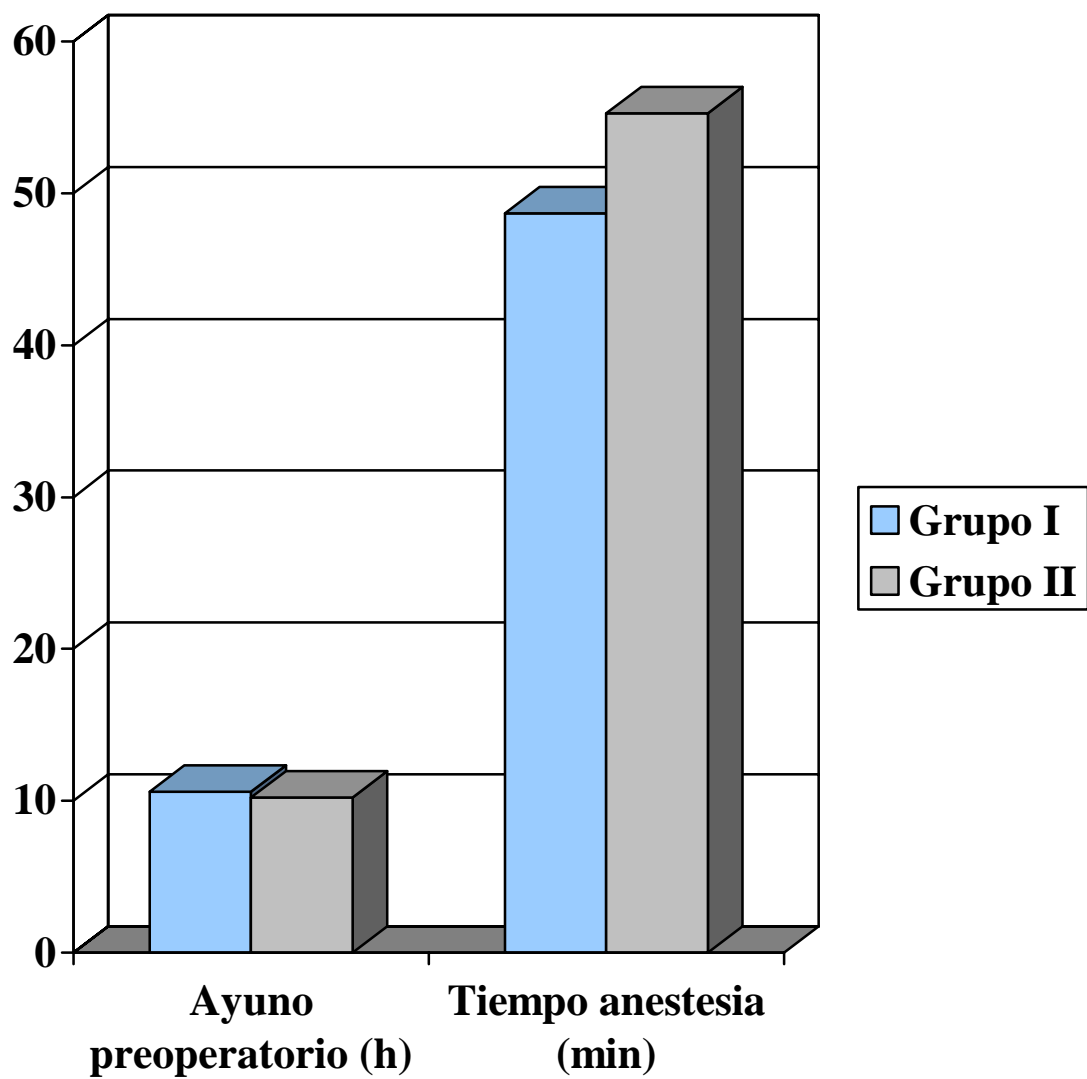
Datos representados en n.

**Gráfica 4. Anestesiás previas y ansiedad preoperatoria**

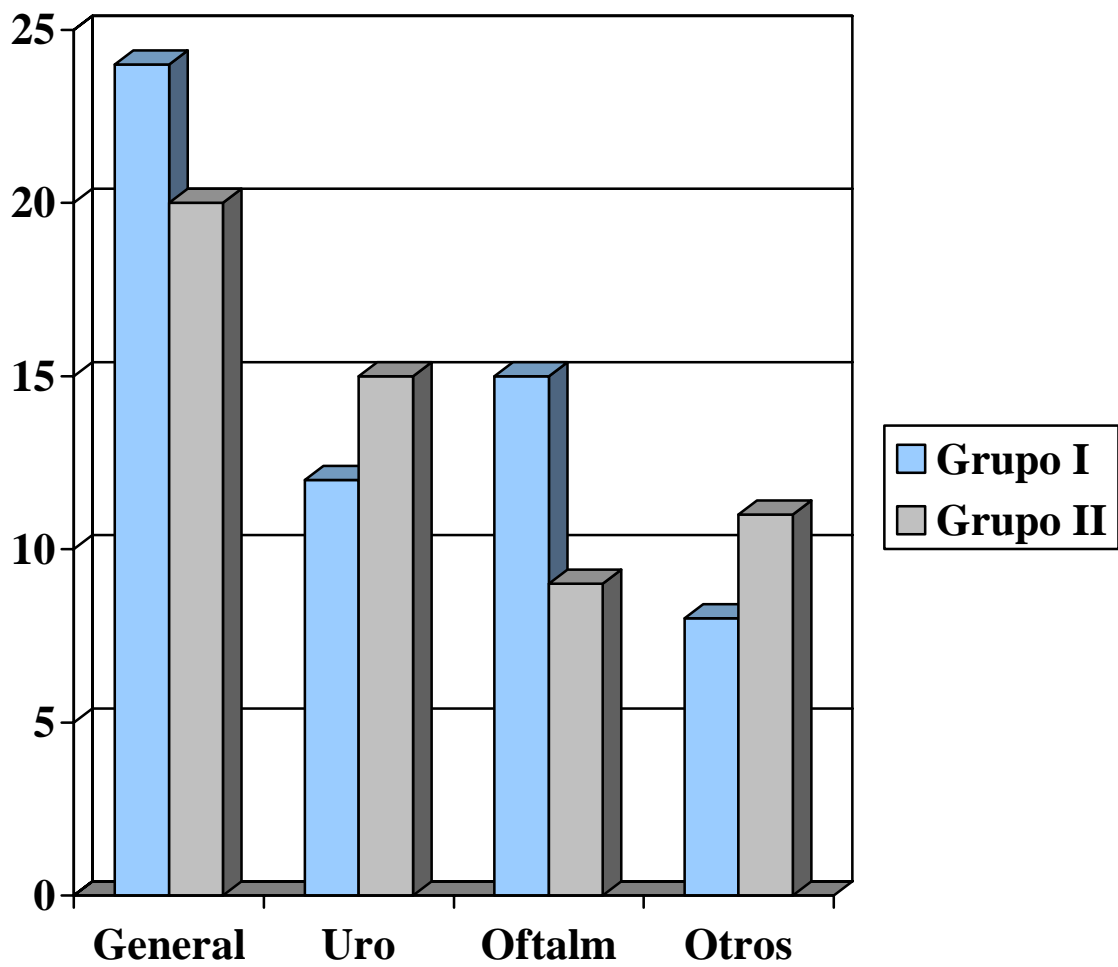


Datos representados en n.

**Gráfica 5. Ayuno preoperatorio y tiempo de anestesia**



**Gráfica 6. Intervenciones quirúrgicas**



Datos representados en n. Uro= urología; oftalm= oftalmología.

## 5.2 VARIABLES HEMODINÁMICAS:

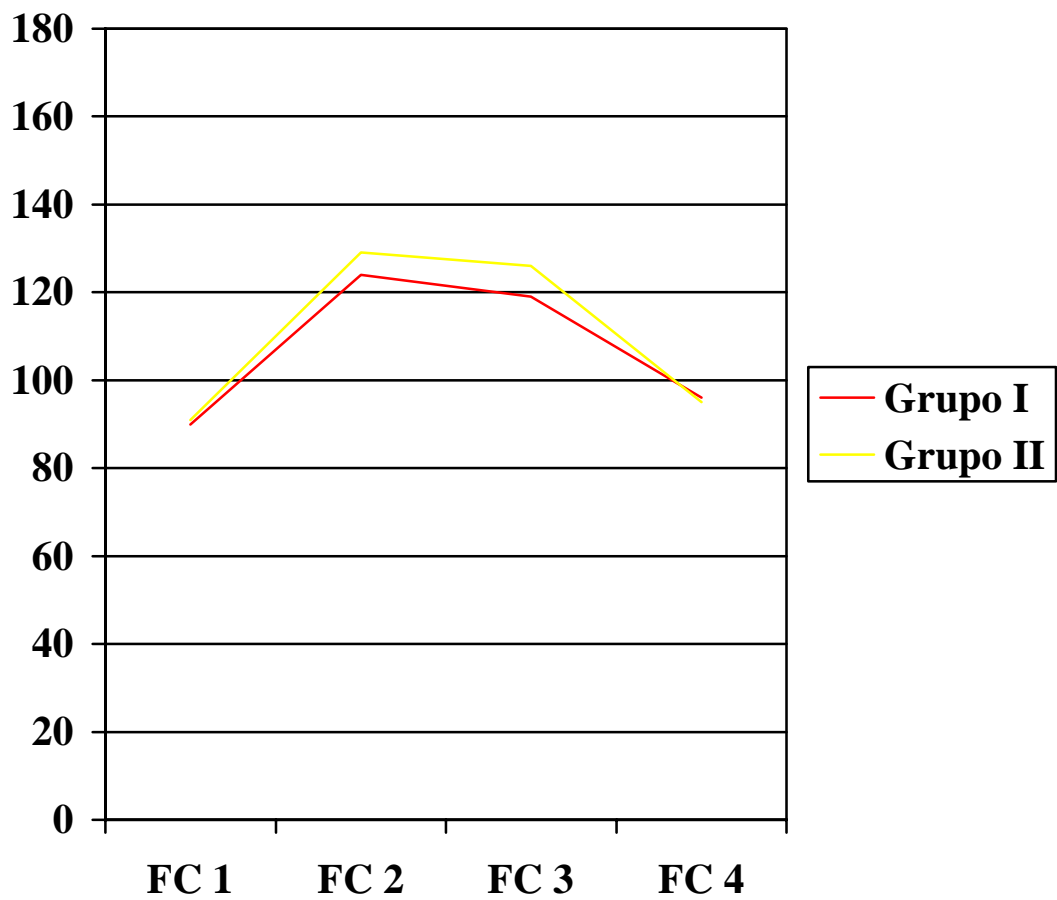
Hubo diferencia estadísticamente significativa en la presión arteria media tras la intubación traqueal entre ambos grupos ( $p=0,02$ ). En el resto de variables hemodinámicas, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) (tabla 4 y gráficas 7 y 8).

**Tabla 4. Datos hemodinámicos**

Parámetros	Grupo I (n= 59)	Grupo II (n=55)
FC1 (lpm)	90±13	91±13
FC2 (lpm)	124±22	129±16
FC3 (lpm)	119±22	126±17
FC4 (lpm)	96±18	95±16
PAM1 (mmHg)	72±10	70±8
PAM2 (mmHg)	79±12	74±10
PAM3 (mmHg)	78±11	77±12
PAM4 (mmHg)	74±11	73±9

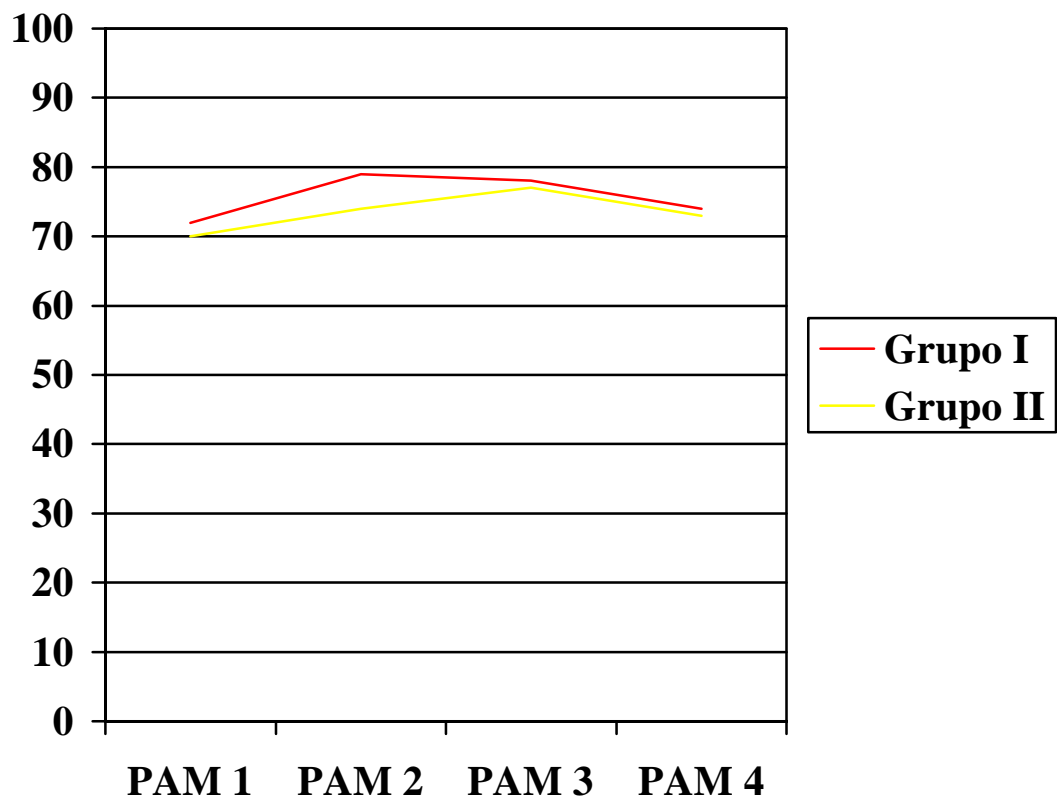
Valores en media±DE. FC1= frecuencia cardíaca preoperatoria; FC2= frecuencia cardíaca tras intubación traqueal; FC3= frecuencia cardíaca previo extubación traqueal; FC4= frecuencia cardíaca postoperatoria; PAM1= tensión arterial media preoperatoria; PAM2= tensión arterial media tras intubación traqueal; PAM3= tensión arterial media previo extubación; PAM4= tensión arterial media postoperatoria.

**Gráfica 7. Datos Hemodinámicos I**



Datos representados en latidos por minuto. FC1= frecuencia cardíaca preoperatoria; FC2= frecuencia cardíaca tras intubación traqueal ; FC3= frecuencia cardíaca previo a extubación; FC4= frecuencia cardíaca postoperatoria.

**Gráfica 8. Datos hemodinámicos II**



Datos representados en mmHg. PAM 1= Presión arterial media preoperatoria;  
PAM 2= Presión arterial media tras intubación traqueal; PAM 3= Presión arterial  
media previo a extubación; PAM 4= Presión arterial media postoperatoria.



### 5.3 Vómitos postoperatorios (VPO):

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de VPO entre los dos grupos (tabla 5 y gráfica 9). Un paciente del grupo I sufrió un episodio de VPO en la UCSI y otro en la planta, y un paciente del grupo II sufrió dos episodios en la Sala del Despertar y uno en la planta. Los pacientes del grupo II sufrieron con mayor frecuencia episodios recurrentes de VPO ( 2 ó 3 episodios) que los del grupo I. Y sufrieron VPO el 9% de los varones y el 7% de las mujeres.

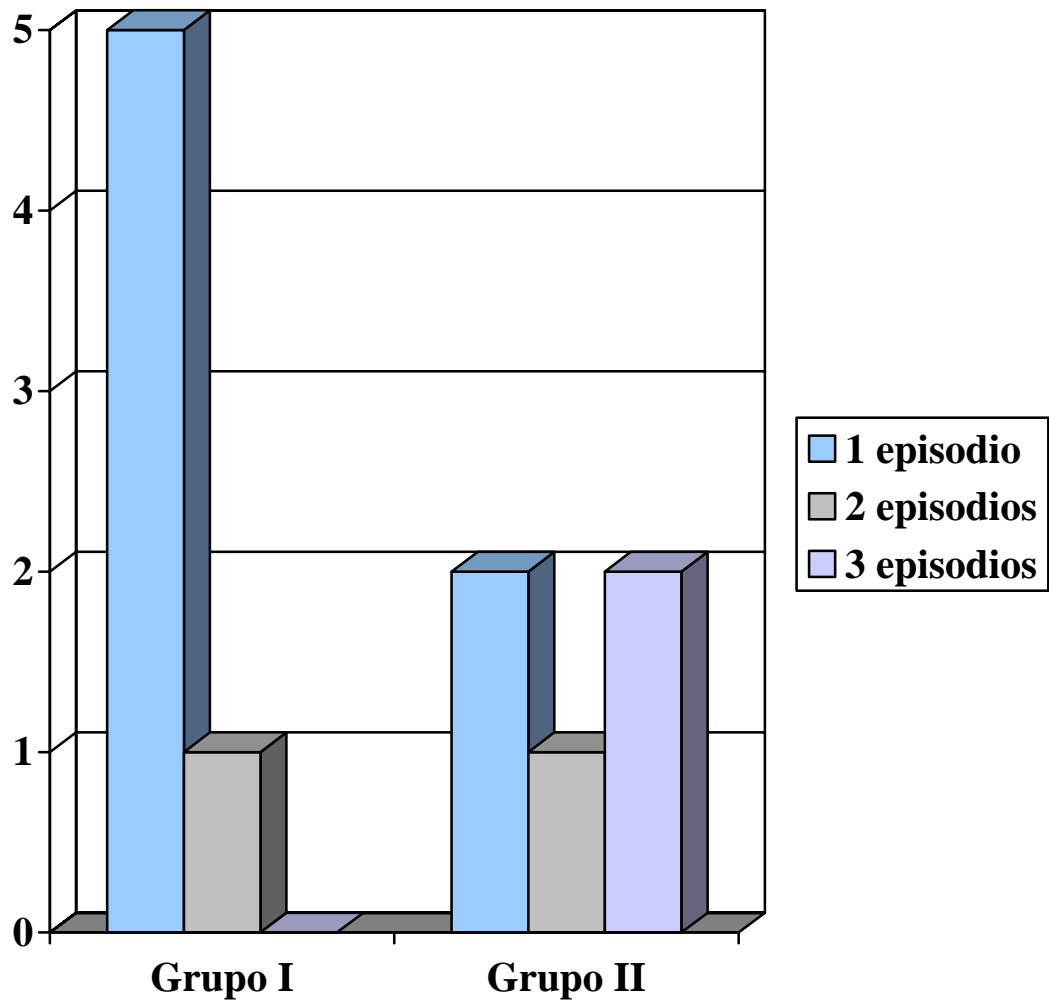
**Tabla 5. Incidencia de vómitos postoperatorios (VPO)**

VPO	Grupo I (n=59)	Grupo II (n=55)
1 episodio: Sala de Despertar A/H	1/0	0/0
UCSI/planta	0/4	2/1
Casa	0	0
2 episodios: Sala de Despertar A/H	0	0/1
UCSI/planta	1/0	0/1
Casa	0	0
3 episodios: Sala de Despertar A/H	0	0
UCSI/planta	0	1/0
Casa	0	0
Total	6 (10%)	5 (9%)

Datos representados en n y porcentajes.

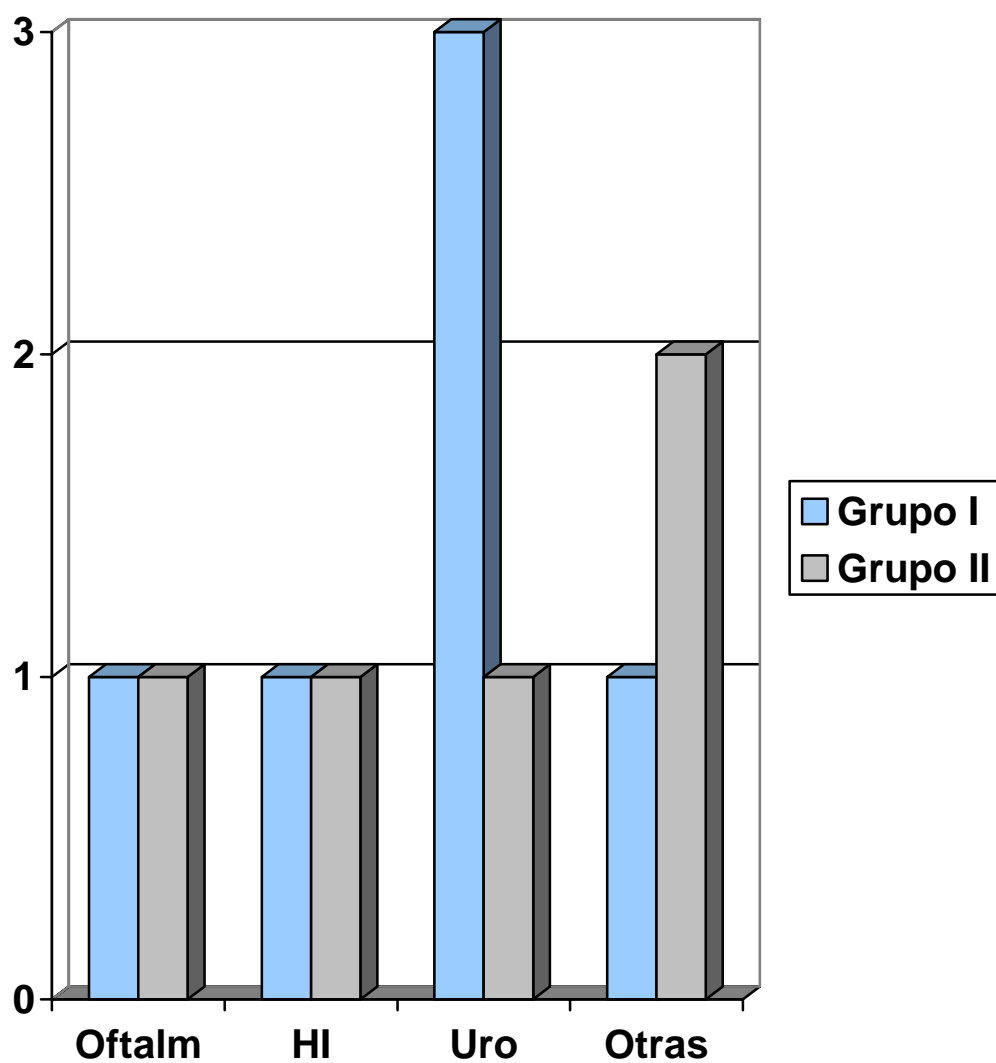
UCSI= Unidad de Cirugía sin ingreso; A= Ambulatorio; H= Hospitalizado.

**Gráfica 9. Vómitos postoperatorios**



Datos representados en n.

**Gráfica 10. Tipo de cirugía y VPO**



Datos en n. Oftalm= estrabismo; HI= herniorrafias; Uro=testicular y peneana

#### 5.4 Volumen y pH del fluido gástrico:

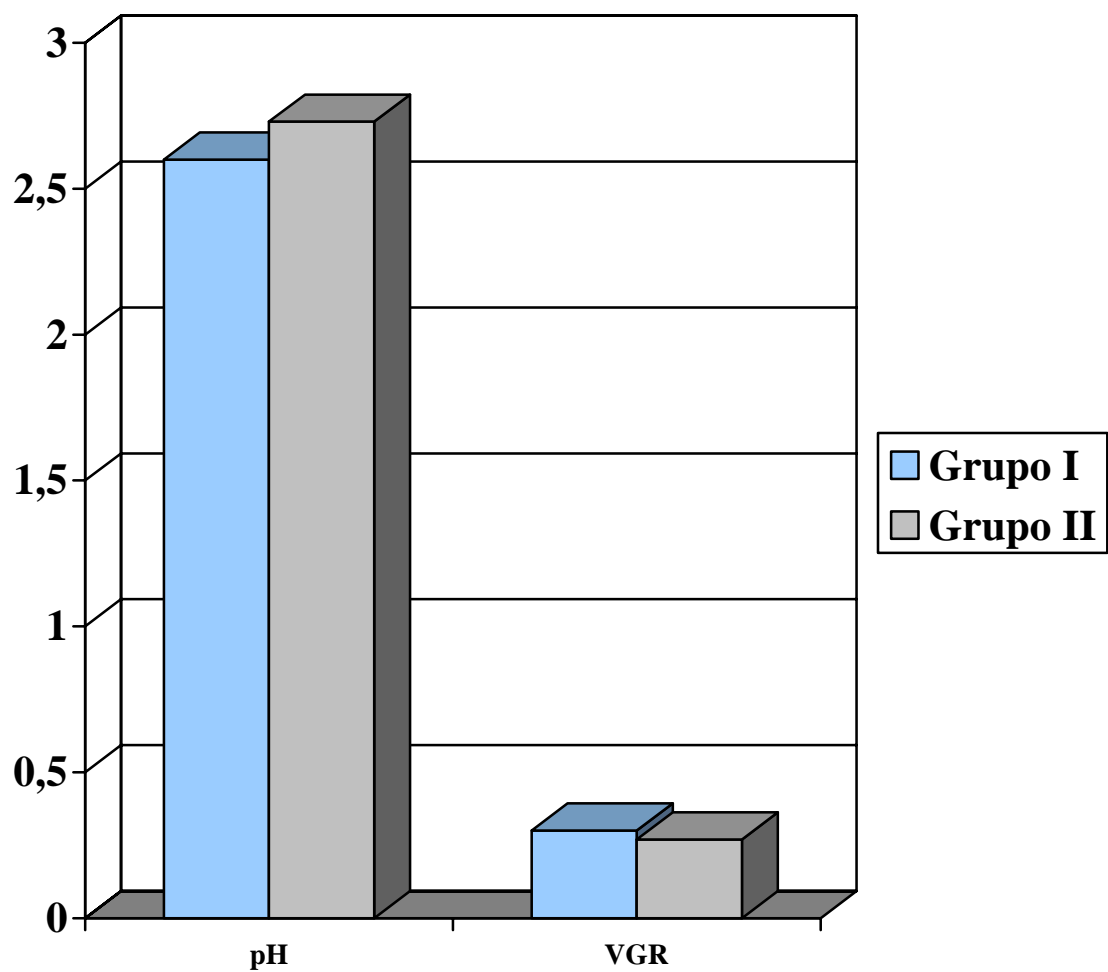
En 19 pacientes en el grupo I y 24 en el grupo II tras la intubación, y en 16 pacientes en el grupo I y 23 en el grupo II previo a la extubación, el volumen del aspirado gástrico fue  $< 0,1$  ml/kg. En el resto, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables volumen y acidez gástrica entre ambos grupos al inicio de la anestesia tras la intubación o al final de la anestesia previo a la extubación ( $p>0,05$ ) (tabla 6 y gráficas 11-17).

**Tabla 6. Volumen y acidez gástrica tras intubación y previo a extubación**

Parámetros	Grupo I (n=59)	Grupo II (n=55)
A) Tras intubación:		
VGR $< 0,1$ ml/kg	19	24
pH gástrico	2,60 $\pm$ 1,30	2,73 $\pm$ 1,50
VGR (ml/kg)	0,30 $\pm$ 0,27	0,27 $\pm$ 0,17
B) Previo a extubación:		
VGR $< 0,1$ ml/kg	16	23
pH gástrico	3,47 $\pm$ 1,67	3,01 $\pm$ 1,46
VGR (ml/kg)	0,21 $\pm$ 0,11	0,22 $\pm$ 0,11

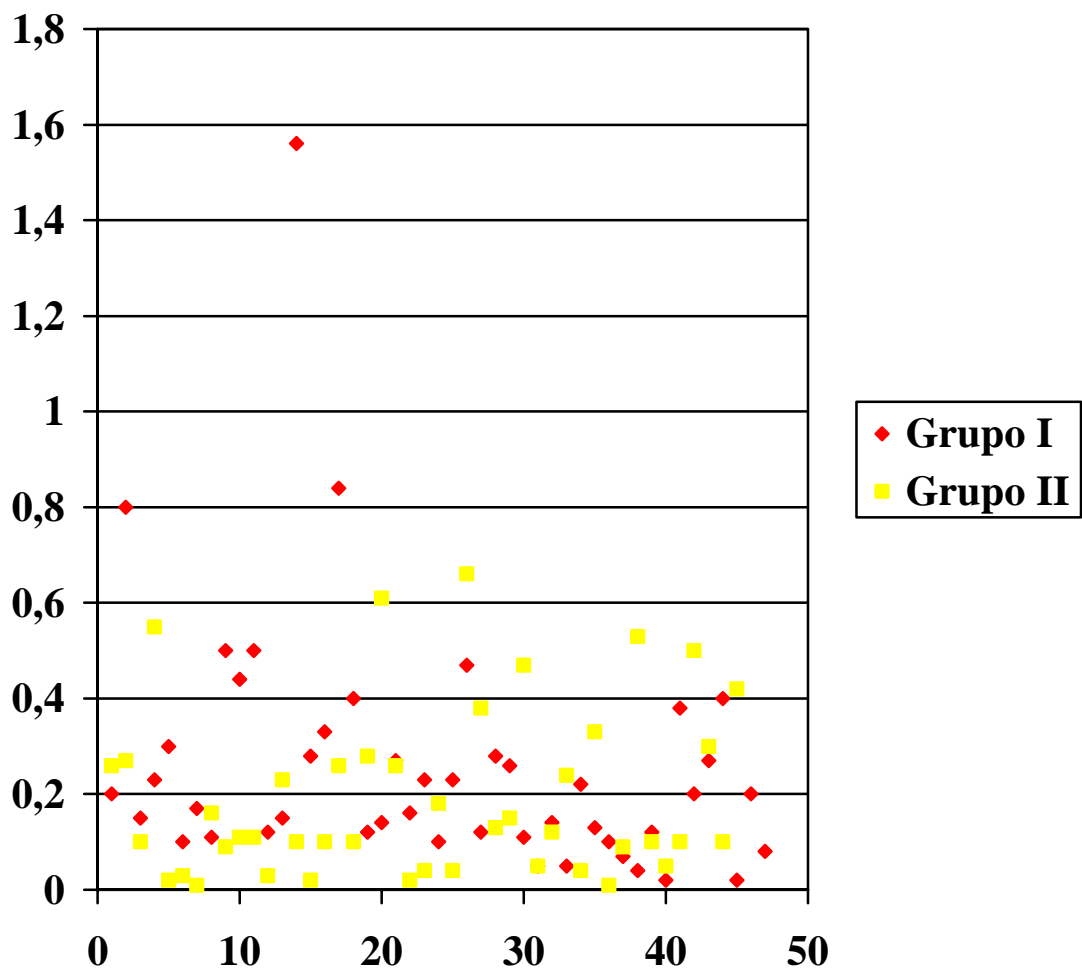
Datos en n y medias  $\pm$  DE. VGR= volumen gástrico residual

**Gráfica 11. Volumen y acidez gástrica tras intubación**



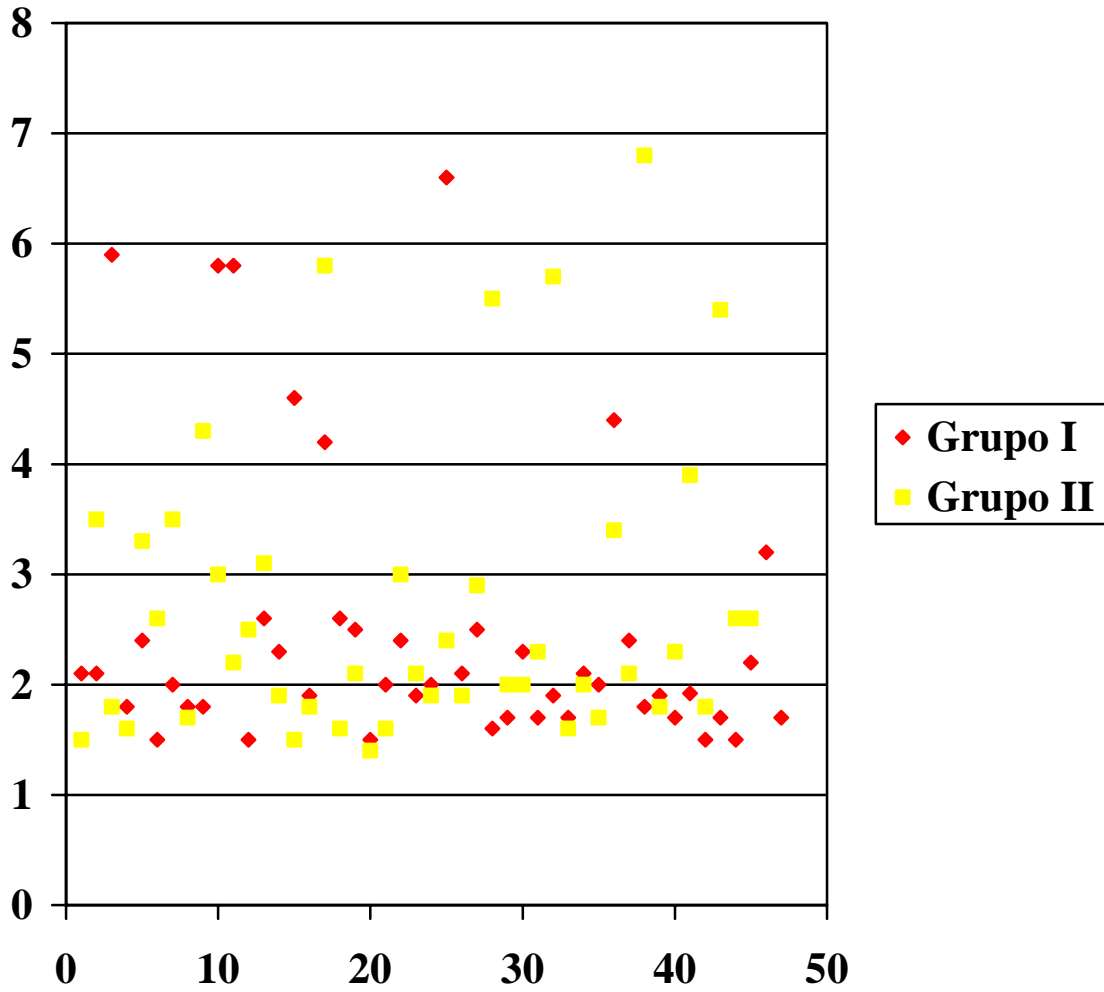
VGR= volumen gástrico residual (en ml/kg).

**Gráfica 12. Volumen gástrico tras intubación**



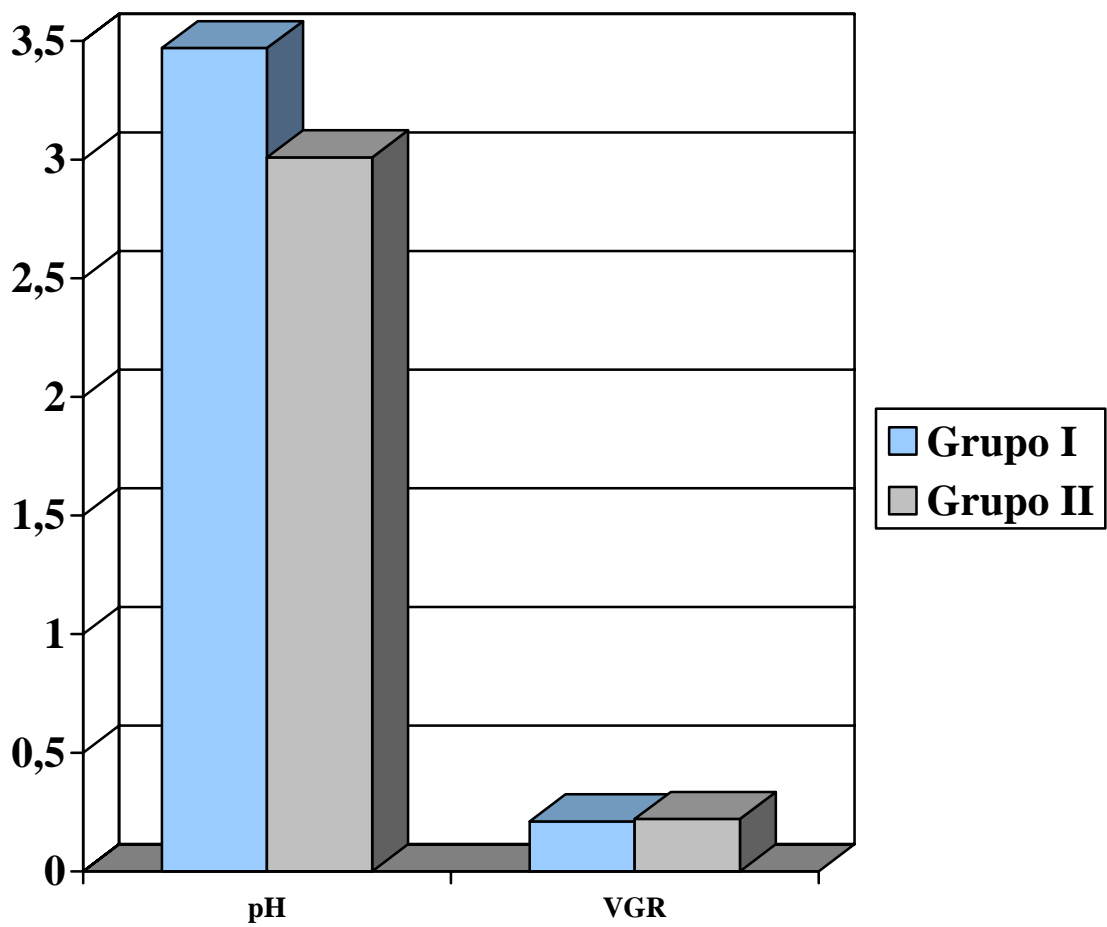
Datos representados en n (eje abcisas) y en ml/kg (eje ordenadas).

**Gráfica 13. pH gástrico tras intubación**



Datos representados en n (eje abcisas) y pH (eje ordenadas).

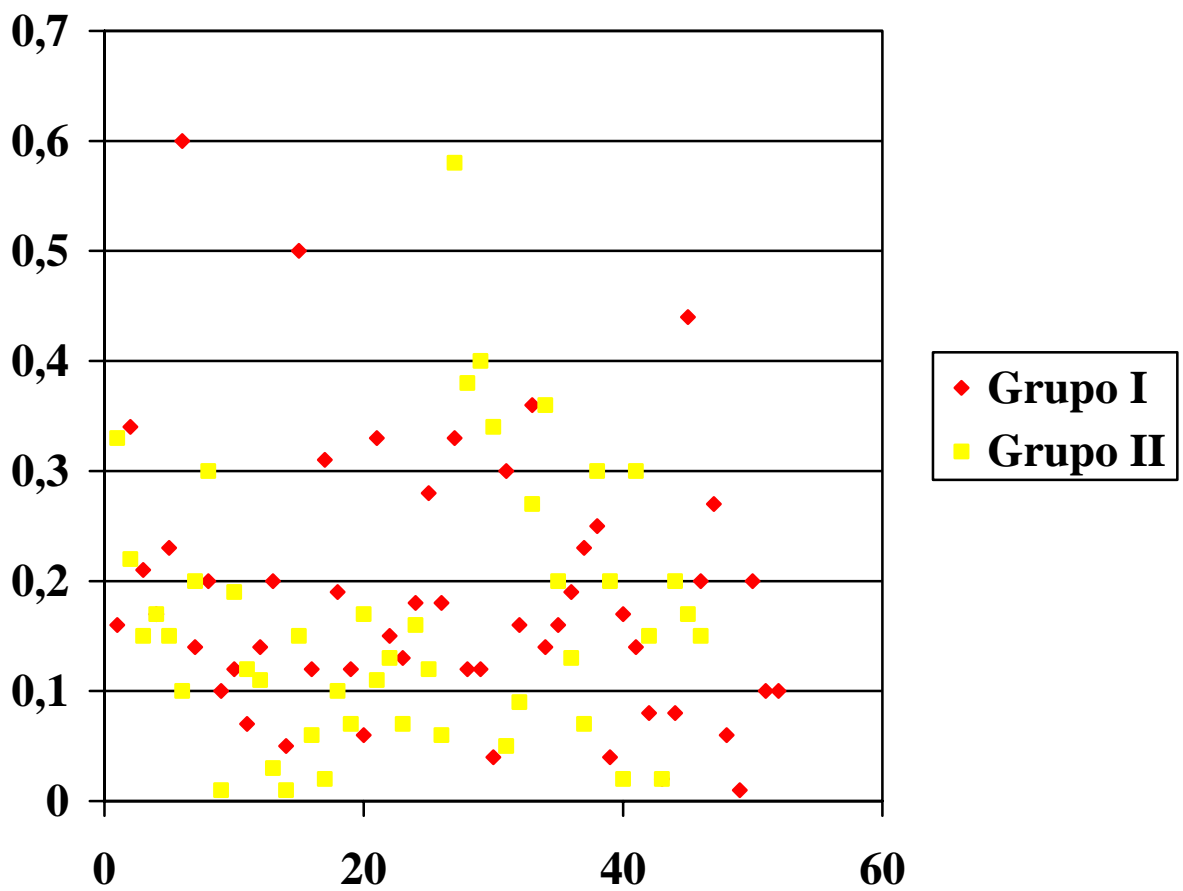
**Gráfica 14. Volumen y acidez gástrica previo a extubación**



VGR= volumen gástrico residual (en ml/kg).

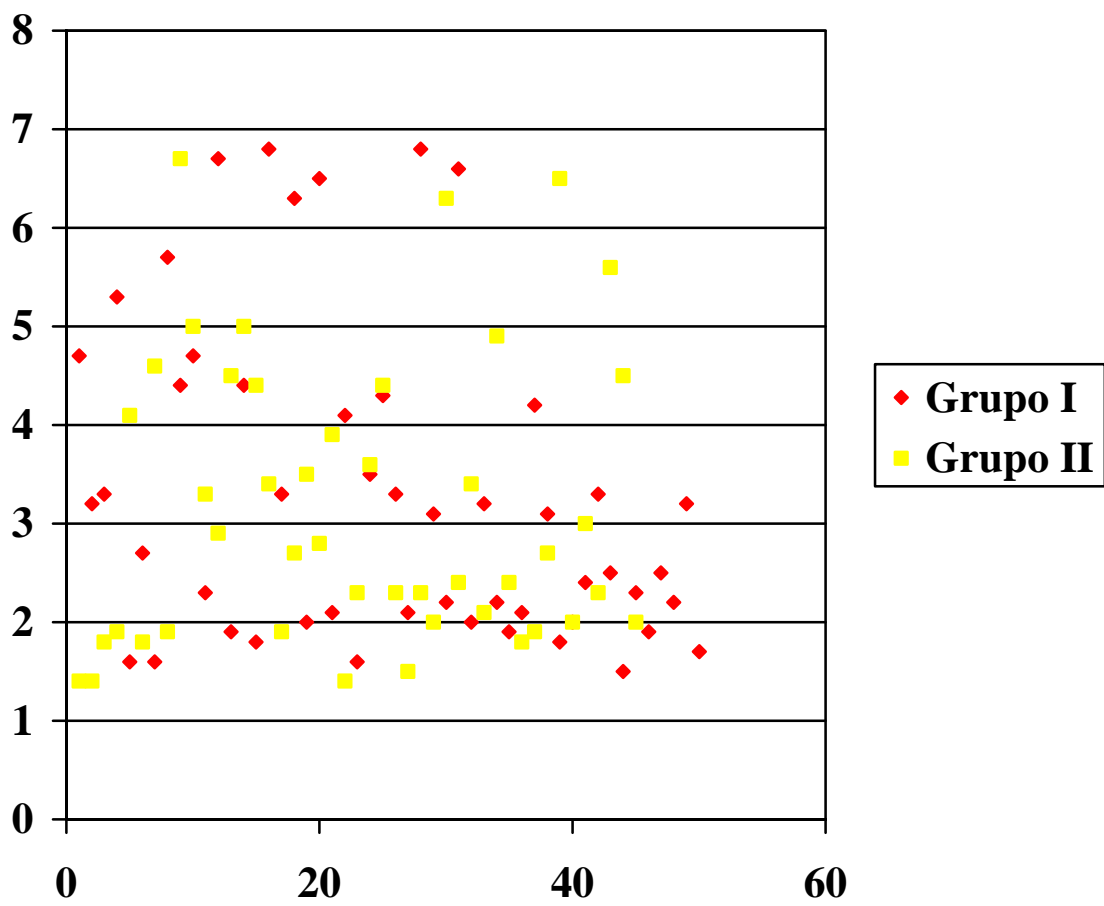


**Gráfica 15. Volumen gástrico previo a extubación**



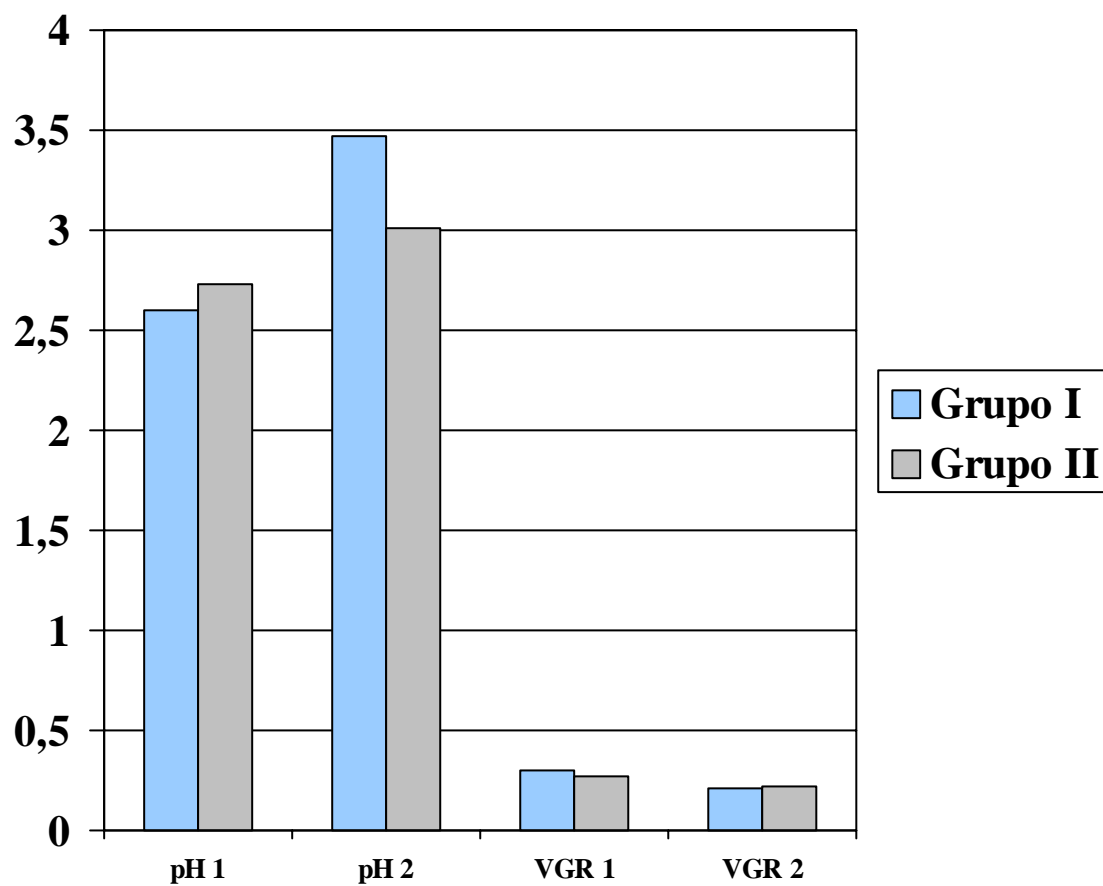
Datos representados en n (eje abcisas) y ml/kg (eje ordenadas).

**Gráfica 16. pH gástrico previo a extubación**



Datos representados en n (eje de abscisas) y pH (eje de ordenadas).

**Gráfica 17. pH y VGR tras intubación y previo a extubación en  
ambos grupos**



Datos representados en medias. pH 1= pH tras intubación traqueal; pH 2= pH previo a extubación; VGR 1= volumen gástrico residual tras intubación traqueal; VGR 2= volumen gástrico residual previo a extubación.

## **5.5 OTRAS REACCIONES ADVERSAS Y COMPLICACIONES:**

1.No hubo ningún caso de aspiración pulmonar ni ninguna complicación hemodinámica o respiratoria que precisara tratamiento durante la inducción, mantenimiento o despertar de la anestesia en ninguno de los grupos.

2.No se produjo ningún episodio de vómito durante la inducción o durante el despertar de la anestesia, dentro del quirófano, en ninguno de los grupos.

3.En un paciente del grupo II la PAM tras la intubación y previo a la extubación disminuyó  $> 30\%$  respecto a la preoperatoria, recuperándola espontáneamente en el postoperatorio, y sin presentar VPO.

4. En la Sala del Despertar: un paciente del grupo II precisó oxigenoterapia para mantener una  $SO_2$  arterial  $> 94\%$ , retirándose ésta una vez recuperado, y otro paciente del grupo I con estridor respiratorio precisó metilprednisolona 2 mg/kg.

5. Tres niños de cirugía ambulatoria pasaron a una planta de hospitalización: uno por intolerancia oral y VPO, otro por retención urinaria y fiebre, y el tercero para administración de antibioticoterapia postoperatoria.

6. Un paciente del grupo II precisó analgesia postoperatoria ya en la Sala del Despertar con metamizol 40mg/kg. Y precisaron analgesia de rescate 8 pacientes del grupo I y 7 del grupo II.

## **6. DISCUSIÓN:**



## 6.1 NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (NVPO):

Con las nuevas técnicas anestésicas las complicaciones que amenazan la vida en anestesia hoy en día son menos frecuentes; ello ha hecho que los anestesiólogos focalicen su atención en morbilidad menor. De estos síntomas, las NVPO se han definido como el `gran pequeño problema´ tras la anestesia general<sup>108</sup>. Pueden considerarse como el acontecimiento adverso más frecuente tras la anestesia. En base a ello podemos considerar que:

1.Las NVPO pueden tener consecuencias graves y amenazantes para la vida del paciente tras la cirugía, como la aspiración pulmonar en el postoperatorio inmediato cuando los reflejos faringolaríngeos no están del todo recuperados y pueden producir una significativa morbilidad ( por ejemplo, dehiscencia de suturas o ruptura esofágica)<sup>218</sup>.

2.Es desagradable para el paciente, y más en el caso de los niños ya que éstos, la mayoría de veces no entienden el por qué de la cirugía y anestesia y donde las NVPO las sufren también los padres.

3.Puede hacer que quede infravalorada una anestesia bien hecha, disminuyendo la satisfacción del paciente<sup>108</sup>, dejando un mal recuerdo del acto anestésico. En algunas ocasiones puede ser el único recuerdo del acto anestésico, y ello generalmente aumenta la ansiedad o el temor ante una nueva anestesia.

4. Incrementan el uso de otros recursos incluyendo cuidados médicos y de enfermería, fluidos intravenosos, fármacos y otros.

5. Dado el incremento de la cirugía ambulatoria, hay que considerar que las NVPO pueden retrasar el momento del alta hospitalaria o ser causa de reingreso, incrementando también los costes hospitalarios<sup>108</sup>.

En el presente estudio, hemos pretendido evaluar los datos clínicos relativos a dos técnicas anestésicas para intentar lograr una optimización en la clínica anestésica por correcta elección técnica. El proceso, como ya destacamos en el apartado de materiales y métodos se ha realizado eliminando la administración de óxido nitroso.

Teóricamente, el óxido nitroso es emético y generalmente se piensa que está asociado con NVPO. Penetra fácilmente en espacios cerrados como el intestino o el oído medio, activa el sistema medular dopaminérgico e incrementa los péptidos opioides cerebrospinales. El efecto del óxido nitroso sobre la incidencia de NVPO es controvertido<sup>73-74,76</sup> pero se ha comunicado que la anestesia con propofol u omitir el óxido nitroso tenían efectos similares sobre los vómitos tempranos y tardíos<sup>72</sup>. Un manejo de las NVPO reciente basado en la evidencia señala al óxido nitroso como un factor anestésico para las NVPO, que hay que evitar para mantener el riesgo basal de NVPO bajo<sup>23</sup>.



Muchos anestesiólogos han reducido el uso de óxido nitroso debido al incremento en el uso de la TIVA (anestesia total intravenosa). Pero hay riesgos potenciales para la salud asociados con la exposición ocupacional al óxido nitroso. También se ha comunicado un problema de adicción. El óxido nitroso tiene un límite de exposición ocupacional (LEO) de 100 partes por millón (ppm) sobre 8 horas media de tiempo. Esto está basado en la exposición personal. Hay varios límites de exposición en el mundo: en Estados Unidos el límite para el óxido nitroso es tan bajo como de 25 ppm e internacionalmente, no hay un acuerdo standard<sup>223</sup>.

La depresión de los megaloblastos de la médula ósea y la neuropatía central y periférica que sigue a la exposición prolongada (días) a niveles elevados de óxido nitroso son los síntomas que se producen por la interacción entre el óxido nitroso y la vitamina B<sub>12</sub> que resulta en inhibición de la enzima metionin sintetasa. Éste es el único efecto tóxico conocido del óxido nitroso y fue descrito hace más de 30 años. La inhalación de óxido nitroso durante más de 6 horas durante la anestesia se evita o al menos debería evitarse.

Mientras estudios iniciales sugerían una reducción de la fertilidad y aumento de los abortos en trabajadores sanitarios expuestos a óxido nitroso, esto se sostuvo sobre la base de los standards de la medicina basada en la evidencia. Sin embargo, el uso rutinario de sistemas de extracción de gases junto con la utilización de técnicas anestésicas de bajos flujos o de flujos mínimos, disminuyó significativamente la exposición ocupacional al óxido nitroso y a otros anestésicos

inhalatorios, reduciendo el riesgo de cualquier efecto adverso sobre el anesthesiólogo<sup>224</sup>.

Hemos estudiado la incidencia de NVPO con dos técnicas anestésicas diferentes eliminando el óxido nitroso. De esta manera, se ha podido analizar la incidencia de NVPO con ambas técnicas eliminando ya un importante estímulo emetógeno que pudiera alterar los resultados. Sólo dos estudios previos compararon la técnica inhalatoria y la intravenosa sin aplicar óxido nitroso en ninguna de las dos, y utilizando el propofol y el sevoflurano.

Al aspirar el estómago antes de la extubación, se tienen las mismas condiciones en cuanto a volumen gástrico al finalizar la anestesia, es decir se ha valorado el porcentaje de NVPO partiendo de tener el estómago vacío. De esta manera se ha podido ver si se mantiene una menor incidencia de NVPO con un agente intravenoso, el propofol, que con uno inhalatorio, el sevoflurano, tal y como afirman la mayoría de estudios pero vaciando previamente el estómago, cosa que no se había hecho previamente.

En la población pediátrica sólo se comunican los vómitos debido a la dificultad en valorar las náuseas en este tipo de población. Los vómitos postoperatorios ocurren en el 13 a 42% de todos los pacientes pediátricos quirúrgicos con un pico de incidencia del 35 al 51% en el grupo de 6 a 16 años.

La incidencia de NVPO es multifactorial. Previo a la pubertad, no se ha identificado diferencias de sexo<sup>23</sup>. En nuestro estudio los pacientes pertenecen a la

edad prepuberal y tampoco hemos encontrado diferencia de sexo, pues sufrieron VPO el 9% de los varones y el 7% de las mujeres. Intervenciones asociadas con una alta incidencia de VPO en niños incluyen estrabismos, adenotonsilectomías, herniorrafias, orquidopexias y cirugía peneana<sup>23</sup>. En nuestro estudio no se incluyó la cirugía bucal o faríngea que pudiera alterar el valor del pH gástrico por la sangre deglutida, y de los niños que padecieron VPO, 2 habían sido intervenidos de estrabismo, 2 de herniorrafia, 4 de cirugía testicular y/o peneana, y los otros 3 de otro tipo de cirugía ( quiste de uraco, fístula preesternal y orejas en asa ).

Un manejo basado en la evidencia de NVPO indica como factores anestésicos para NVPO: agentes volátiles, óxido nitroso, opiáceos intra y postoperatorios y altas dosis de neostigmina<sup>23</sup>. En nuestro estudio hemos utilizado el opiáceo intraoperatorio fentanilo a la misma dosis en ambos grupos para que el efecto del opiáceo sobre el vaciamiento gástrico fuera similar en ambos. También hemos utilizado dosis de neostigmina a 0,07 mg/kg con un máximo de 2mg, luego no se han utilizado dosis altas, y como ya se ha mencionado, no se utilizó el óxido nitroso. El único factor de anestésico para NVPO entre ambos grupos sería el agente volátil sevoflurano que se ha utilizado en uno de los grupos.

Sin embargo, hay que destacar que en esa mayoría de estudios que encuentran una mayor incidencia de NVPO con sevoflurano que con propofol incluyen óxido nitroso en ambos grupos<sup>149,23,85,48,42,78-80,220-221</sup> o en el grupo del sevoflurano<sup>218,77</sup>, luego se sumarían los efectos eméticos del óxido nitroso a los del sevoflurano.

En la revisión bibliográfica realizada solo encontramos tres estudios que comparaban el sevoflurano con el propofol sin encontrar diferencia significativa en la incidencia de VPO a pesar de utilizar el óxido nitroso en ambos grupos<sup>128,162</sup> o solo en el grupo del sevoflurano<sup>222</sup>.

CC Apfel et al describieron los anestésicos volátiles como la causa principal de los vómitos postoperatorios tempranos. No hay diferencias en la incidencia de VPO con halotano, enflurano e isoflurano y no se han comunicado diferencias clínicamente relevantes en las NVPO entre el isoflurano, enflurano y sevoflurano. Aunque algunos estudios no han encontrado una incidencia menor de NVPO con sevoflurano en comparación con isoflurano, enflurano<sup>85</sup> or halotano<sup>219</sup>, al menos un estudio si lo ha asociado con una menor incidencia de VPO en comparación con el halotano<sup>42</sup>.

Hasta ahora los agentes inhalatorios se consideran como un factor anestésico para las NVPO<sup>23</sup>. El sevoflurano es un metilisopropileter fluorado con un coeficiente de partición sangre:gas de 0,68<sup>151</sup> similar al del óxido nitroso de 0,47<sup>133</sup>, dándoles capacidad para inducción y recuperación rápida. El efecto MAC-sparing del óxido nitroso es significativamente menor para el sevoflurano y desflurano que para los agentes más solubles<sup>151</sup>. La solubilidad del sevoflurano en sangre es baja, 0,69 en adultos y 0,66 en neonatos<sup>225</sup>.

Cuando el óxido nitroso y el sevoflurano se administran a la vez, debido a la baja solubilidad y gran difusión del sevoflurano, éste podría penetrar también en

espacios cerrados como el intestino, pudiendo tener efectos aditivos a los del óxido nitroso, produciendo una mayor incidencia de NVPO, que al administrar sevoflurano con aire.

Sólo en dos estudios previos al nuestro se ha comparado propofol y sevoflurano con oxígeno y aire medicinal, es decir, sin aplicar óxido nitroso, y concluyen con los mismos resultados que nosotros, no hubo diferencias significativas en la incidencia de VPO, a pesar de que en uno de los estudios se realizó una inducción intravenosa en ambos grupos<sup>81</sup>, y en el otro se inició la inducción intravenosa o inhalatoria tras un minuto del inicio de la infusión de remifentanilo<sup>82</sup>.

Al utilizar aire medicinal en lugar de óxido nitroso, la incidencia de VPO con sevoflurano es similar a la del propofol. Ésta técnica con sevoflurano y aire con oxígeno sería una alternativa para intentar reducir la incidencia de VPO en niños.

Se ha comparado dos técnicas de anestesia general diferentes con propofol y con sevoflurano desde el inicio de la anestesia sin óxido nitroso en ningún grupo, algo no estudiado hasta ahora. No se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de VPO en niños ASA I-II programados para cirugía electiva entre ambas técnicas, aunque es posible que no hubiéramos tenido suficiente poder para encontrarlas, precisando para ello ampliar la muestra.

Todo ello nos sugiere que la incidencia de NVPO tras la anestesia con sevoflurano podría disminuir al prescindir del óxido nitroso, y la haría equiparable a la anestesia total intravenosa.

## 6.2 VOLUMEN Y PH DEL FLUIDO GÁSTRICO

Poco o nada se sabe de los efectos gastrointestinales de la mayoría de los hipnóticos, entre ellos el propofol y el sevoflurano. Con este estudio se ha comparado la cantidad de volumen y el pH del fluido gástrico obtenido mediante aspiración ciega tras la anestesia con dichos fármacos, algo que no se había hecho hasta ahora.

La importancia de conocer estos efectos radica en que:

1. Está demostrado que al asociarse factores predisponentes (enfermedad esofágica, edades extremas, cirugía de emergencia, alteraciones neurológicas, obesidad, historia de úlcera péptica o gastritis) hay mayor probabilidad de padecer un síndrome de Mendelson en caso de aspiración pulmonar de ese fluido<sup>226</sup>. Tras la extubación, cuando los reflejos faringolaríngeos no están del todo recuperados, hay mayor incidencia de aspiración pulmonar incluso que previo a la intubación<sup>227</sup>.

Así, por ejemplo, los lactantes tienen factores de riesgo predisponentes, ya que la regurgitación tras la ingesta es normal durante los primeros 6 meses de vida. Esto es consecuencia de una relativa falta de esfínter intra-abdominal que lleva a un esfínter esofágico inferior anormal. La mayoría de lactantes con reflujo gastroesofágico sintomático mejora espontáneamente a los 18 meses de vida, pero hasta un 30% permanecería sintomático hasta los 4 años. La incidencia de

regurgitación durante la anestesia en niños es desconocida. La regurgitación silente probablemente carezca de importancia durante la anestesia a menos que el material regurgitado alcance la faringe aumentando el riesgo de aspiración<sup>229</sup>.

Entre el 1 de enero del 2000 y el 30 de junio del 2002 se comunicaron 19 episodios de aspiración en el Hospital Infantil Armand Trousseau de Paris, produciéndose 10 de ellos intraoperatoriamente durante la anestesia y 9 en la Sala del Despertar tras la anestesia. Esta incidencia es similar a la comunicada en la Clínica Mayo y en Hospital Infantil de Pittsburgh<sup>13</sup>.

Es sabido que demostrar la relación entre cantidad de volumen gástrico y riesgo de aspiración pulmonar es improbable sino imposible hoy en día<sup>228</sup>. En este trabajo se ha estudiado con qué técnica anestésica se produce menor volumen gástrico y éste es menos ácido, de manera que en caso de aspiración pulmonar postoperatoria, bien postextubación o tras VPO, bien por depresión de los reflejos faríngeolaríngeos o bien por otros factores predisponentes, por tener el estómago menor contenido o ser éste menos ácido al finalizar la anestesia, el daño pulmonar sería menor.

2. Un mayor volumen del contenido gástrico haría sospechar que se ha producido un retraso del vaciamiento gástrico durante la anestesia y que podría durar hasta que ésta dejara de ejercer sus efectos, con el subsiguiente retraso en la ingesta de líquidos y comida, prolongando el momento del alta hospitalaria y aumentando la insatisfacción del paciente o de los padres.

Del mismo modo un retraso del vaciamiento gástrico alteraría la absorción de fármacos, aumentando el sufrimiento de los pacientes y de los padres.

Cualquier fármaco anestésico o analgésico potencialmente puede producir disfunción gastrointestinal postoperatoria (DGIP). Pero está claro que tanto el óxido nitroso como los analgésicos opiáceos pueden producirla<sup>186</sup>. En nuestro estudio hemos suprimido el óxido nitroso en ambos grupos y se ha utilizado el fentanilo como analgésico con una dosis media similar en los dos grupos, de manera que en caso de producirse un efecto gastrointestinal aditivo al opiáceo con el propofol o con el sevoflurano, este efecto pudiera apreciarse. Los únicos fármacos distintos en ambos grupos son el sevoflurano y el propofol.

Se ha utilizado el método de la aspiración gástrica ciega del contenido gástrico, el cual es el método más comúnmente utilizado para medir el volumen gástrico. Éste ya había sido utilizado previamente en múltiples estudios relacionados con factores de riesgo del síndrome de aspiración gástrica<sup>215</sup>, pautas de ayuno preoperatorio<sup>198,220-232</sup>, o influencia de diferentes premedicaciones o fármacos sobre el contenido gástrico<sup>210-212,233</sup>. SD Cook-Sather et al. validaron la precisión de esta técnica en pacientes pediátricos en ayunas con gastroscopia afirmando que el contenido gástrico de la aspiración ciega estima con precisión el volumen del fluido gástrico en pacientes paediátricos que ayunaron para cirugía<sup>234</sup>.

Buscando el método de anestesia general con menor influencia sobre el volumen y pH gástrico, se ha estudiado el volumen y pH del fluido gástrico tras una anestesia inhalatoria con sevoflurano y el volumen y pH del fluido gástrico tras



una anestesia intravenosa con propofol y se han comparado, cosa que previamente no se había estudiado. Pero antes se ha medido y estudiado el contenido gástrico tras la intubación para comprobar que previamente no había diferencias en cuanto a volumen y pH gástrico entre ambos grupos, y así resultó, hallando resultados comparables a los de G Meakin<sup>231</sup>, RI Patel<sup>215</sup> y J Riva<sup>212</sup>, probablemente debido a la similitud en el número de niños estudiados, los datos demográficos de los grupos, la falta de adolescentes, la similitud en los períodos de ayuno preoperatorio o la ausencia de premedicación.

Hemos cuantificado el número de niños con menos de dos anestесias previas y aquellos con menos de 2 en la escala de ansiedad preoperatoria, así como el número de pacientes ambulatorios y hospitalizados pues, si bien estas variables podrían hacer variar más el VGR y pH en adultos que en niños<sup>213-216</sup>, hemos querido comprobar que los dos grupos eran homogéneos.

Se ha estudiado el fluído gástrico tras una anestesia corta de máximo 2 horas de duración. Los efectos de algunos fármacos anestésicos o analgésicos (propofol, diazepam, fentanilo, alfentanilo, enflurano, halotano, petidina) sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad han sido estudiados con diferentes métodos como la absorción de Paracetamol<sup>64,191-193</sup>, la oxidación de C-octanoico<sup>192</sup> o manometría<sup>183</sup>, pero los efectos de anestésicos sobre el contenido gástrico con aspiración ciega no habían sido estudiados previamente.

La inhalación perioperatoria del contenido gástrico es una rara pero sin embargo importante causa de mortalidad y morbilidad anestésica. Si una técnica anestésica

prolonga el ritmo de vaciamiento gástrico, el riesgo potencial de aspiración aumentaría<sup>191</sup>. Dosis subhipnóticas de propofol no inhiben el vaciamiento gástrico<sup>192</sup>, y una sedación suave con propofol tampoco influye sobre el vaciamiento gástrico de forma negativa<sup>193</sup>. Sin embargo, se ha demostrado un retraso en la absorción de paracetamol en pacientes sometidos a anestesia con propofol y óxido nitroso para cirugía menor ginecológica con o sin alfentanilo y fentanilo<sup>64</sup>. La velocidad del vaciamiento gástrico medida indirectamente con la técnica de absorción del paracetamol no fue significativamente diferente entre el grupo del propofol/oxígeno/óxido nitroso y el del enflurano/oxígeno/óxido nitroso, pero la recuperación en el grupo del propofol fue más rápida que en el grupo del enflurano<sup>191</sup>.

Barbitúricos, halothano, enflurano, pethidina y fentanilo reducen la duración del complejo de motilidad interdigestiva sobretodo reduciendo la fase II y elevan el pH gástrico. La anestesia con halothano y enflurano deprimen la motilidad antral, retrasando el vaciamiento gástrico. El pH gástrico persistió aumentado en el período de recuperación<sup>183</sup>.

Es sabido que la atropina disminuye la secreción ácida gástrica y reduce la motilidad del tracto gastrointestinal<sup>183</sup>. En este estudio se ha utilizado dicho fármaco en ambos grupos y con las mismas dosis como antisialógogo en la inducción anestésica y junto con la neostigmina en la decurarización para prevenir una bradicardia desencadenada por esta última, de manera que el efecto de la atropina lo produciría por igual en ambos grupos.

Nosotros hemos medido tras unas 10 horas de ayuno preoperatorio al inicio de la anestesia, un VGR de  $0,30 \pm 0,27$  en el grupo del propofol y de  $0,27 \pm 0,17$  en el grupo del sevoflurano, con un pH de  $2,60 \pm 1,30$  y de  $2,73 \pm 1,50$  respectivamente. Tal y como esperábamos hemos comprobado que entre los grupos no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a volumen y pH del fluido gástrico al inicio de la anestesia.

Y tras menos de una hora de media de anestesia en ambos grupos, encontramos un VGR en el grupo del propofol de  $0,20 \pm 0,11$  con un pH de  $3,47 \pm 1,67$  y un VGR en el grupo del sevoflurano de  $0,22 \pm 0,11$  con un pH de  $3,01 \pm 1,46$ , resultados que sugieren que se ha producido un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico, por la pequeña diferencia obtenida entre el VGR tras 10 horas de ayuno preoperatorio y el VGR obtenido tras menos de una hora de anestesia en ambos grupos, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. El aumento del pH concuerda con el aumento del pH al que se refiere la bibliografía tras barbitúricos, opiáceos, halothano y enflurano, por carecer de estudios con sevoflurano o propofol<sup>185</sup>.

Al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en el volumen y acidez del fluido gástrico entre los niños anestesiados con sevoflurano y los anestesiados con propofol, con los datos obtenidos no podemos afirmar que ninguna de las dos técnicas anestésicas produce más o menos retraso en el vaciamiento gástrico o mayor o menor disfunción gastrointestinal postoperatoria tras una hora aproximada de anestesia. Sin embargo, es posible que no hubiéramos tenido suficiente poder para encontrarlas, precisando para ello ampliar la muestra.

Tampoco podemos sugerir que alguna de las dos técnicas anestésicas sea más segura por producir menos volumen o menor acidez del contenido gástrico en cuanto a prevención de lesión pulmonar en caso de aspiración pulmonar al final de la anestesia o incluso en la Sala del Despertar, sobretodo en pacientes con factores predisponentes asociados como puede ser la edad menor a 4 años o aquellos que padezcan reflujo gastroesofágico, ya que ninguna produce de manera estadísticamente significativa, menor volumen gástrico o mayor pH al finalizar la anestesia en niños sanos y anestesia <2h.

## **7. CONCLUSIONES:**



1. Presentaron un VGR medio de  $0,21 \pm 0,11$  ml/kg y un pH medio de  $3,47 \pm 1,67$  los niños sometidos a anestesia general con propofol, oxígeno y aire.

2. Presentaron VPO el 10% de los niños sometidos a anestesia general con propofol, oxígeno y aire.

3. No hubo ningún caso de aspiración pulmonar ni ninguna alteración hemodinámica o respiratoria que precisara tratamiento en el grupo del propofol durante la inducción, mantenimiento o despertar de la anestesia.

4. Presentaron un VGR medio de  $0,22 \pm 0,11$  ml/kg y un pH medio de  $3,01 \pm 1,46$  los niños sometidos a anestesia general con sevoflurano, oxígeno y aire.

5. Presentaron VPO el 9% de los niños sometidos a anestesia general con sevoflurano, oxígeno y aire.

6. No hubo ningún caso de aspiración pulmonar ni ninguna alteración hemodinámica o respiratoria que precisara tratamiento en el grupo del sevoflurano durante la inducción, mantenimiento o despertar de la anestesia.

No se encontraron diferencias, estadísticamente significativas, en cuanto al volumen y pH gástrico, ni en la incidencia de VPO, así como de complicaciones, entre ambos grupos, aunque es posible que no hubiéramos tenido suficiente poder para encontrarlas.





## **8. BIBLIOGRAFÍA:**



1. Camici M. Il vomito. *Minerva Med* 2002; 93: 295-302.
2. Grélot L, Miller AD. Vomiting-its ins and outs. *News In Physiological Sciences* 1994; 9: 142-147.
3. Feldman M. Nausea and vomiting. En Sleisenger MH y Fordtran JS: *Gastrointestinal disease*. 4ª ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989, pp 222-238.
4. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 162-184.
5. Gibbs y Modell. Aspiración pulmonar del contenido gástrico: fisiología, prevención y tratamiento. En Miller R: *Anestesia*. 4ª ed. Madrid, Harcourt Brace, 1998, pp 1406-1407.
6. Rose JB Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83(1): 104-117.
7. Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (suppl 8): 39S-43S.
8. Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, Davidson HIM, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68: 325-345.

9. Clearfield HR, Roth JLA. Anorexia, nausea and vomiting. En Berk JE: Gastroenterology. 4ª ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1985, pp 48-58.
10. Costello DJ, Borison HL. Naloxone antagonizes narcotic self-blockade of emesis in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203 (1): 222-230.
11. Berne RM, Levy MN. Motilidad del tubo digestivo. En Fisiología. 3ª ed. Madrid, Elsevier Science, 2002, pp 365-366.
12. Jenkins LC, LaHay D. Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: anesthetic implication. *Canad Anaesth Soc J* 1971; 18 (4): 434-441.
13. Murat I, Constant I, Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24165 anaesthetics over a 30-month period. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 158-166.
14. Sarti A, Busoni P, Dell'oste C, Bussolin L. Incidence of vomiting in susceptible children under regional analgesia with two different anaesthetic techniques. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 251-255.
15. Kenny GNC. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 (suppl): 6-10.

16. Rowley MP, Brown TCK. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intens Care* 1982; 10: 309-313.
17. Shaikh S, Chung F, Imarengiaye Ch, Yung D, Berstein M. Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdissectomy. *Can J Anesth* 2003; 50: 514-518.
18. D'Errico C, Voepel-Lewis TD, Siewert M, Malviya S. Prolonged recovery stay and unplanned admission of the pediatric surgical outpatient: an observational study. *J Clin Anesth* 1998; 10: 482-487.
19. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262 (21): 3008-3010 .
20. Jones JE, Tabae A, Glasgold R, Gomillion MC. Efficacy of gastric aspiration in reducing posttonsillectomy vomiting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 980-984.
21. Weinstein MS, Nicolson SC, Schreiner MS. A single dose of morphine sulfate increases the incidence of vomiting after outpatient inguinal surgery in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 572-577.
22. Dennis F. The "Big little problem" of postoperative nausea and vomiting: Do we know the answer yet? *Anesthesiology* 1997; 87 (6): 1271-1273.

23. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51: 326-341.
24. Sennaraj B, Shende D, Sadhasivam S, Ilavajady S, Jagan D. Management of post-estrabismus nausea and vomiting in children using ondansetron: a value-based comparison of outcomes. *Br J Anaesth* 2002; 89 (3): 473-478.
25. Harler W. Serotonin receptor physiology. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (8 suppl): 108S-113S.
26. Henzi I, Walder B, Tràmèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review or randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83 (5): 761-771.
27. Wagner D, Pandit U, Voepel-Lewis T, Weber M. Dolasetron for the prevention of postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 522-526.
28. Tonato M. Ondansetron plus dexamethasone: an effective combination in high-dose cisplatin therapy. *Eur J Cancer* 1991; 27 (suppl 1): S 12-S 14.
29. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS, Begent RHJ, Howells N, McQuade B, Bagshawe KD. Comparison of ondansetron and ondansetron plus

- dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 487-490.
30. Rust M, Cohen LA. Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Anaesthesia* 1994; 49 (suppl): 16-23.
31. Tang J, Wang B, Qi J, Wender RH, White PF. Effect of the timing of ondansetron administration on postoperative nausea and vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology* 1996; 85 (3A): A9.
32. Ummenhofer W, Frei FJ, Urwyler A, Kern C, Drewe J. Effects of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 804-810.
33. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, Minassian S. Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg* 1991; 73: 246-249.
34. Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991; 73: 250-254.
35. Khalil S, Rodarte A, Weldon BC, Weinstein M, Grunwald Z, Ginsberg B, Kaye R, Otto A, Wheeler M, Lawhorn CD, Prillaman BA, Creed M, the S3A-381 Study Group. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 270-276.

36. Patel RI, Davis PJ, Orr RJ, Ferrari LR, Rimar S, Hannallah RS, Cohen IT, Colingo K, Donlon JV, Haberkern ChM, McGowan FX, Prillaman BA, Parasuraman TV, Creed MR. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. *Anesth Analg* 1997; 85: 538-545.
37. Splinter WM, Rhine EJ. Prophylactic antiemetics in children undergoing tonsillectomy: high-dose vs low-dose ondansetron. *Paediatric Anaesthesia* 1997; 7: 125-129.
38. Watcha MF, Bras PJ, Cieslak GD, Pennant JH. The dose-response relationship children undergoing of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 47-52.
39. Sadhasivam S, Shende D, Madan R. Prophylactic ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting following pediatric strabismus surgery. *Anesthesiology* 2000; 92: 1035-1042.
40. Furst SR, Rodarte A. Prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994; 81: 799-803.



41. Splinter WM, Rhine EJ. Prophylaxis for vomiting by children after tonsillectomy: ondansetron compared with perphenazine. *Br J Anaesth* 1998; 80: 155-158.
42. Busoni P, Crescioli M, Agostino R, Sestini G. Vomiting and common paediatric surgery. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 639-643.
43. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexametasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186-194.
44. Pappas ALS, Sukhani R, Hotaling AJ, Mikat-Stevens M, Javorski JJ, Donzelli J, Shenoy K. The effect of preoperative dexametasone on the immediate and delayed postoperative morbidity in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1998; 87: 57-61.
45. Splinter W, Roberts DJ. Prophylaxis for vomiting by children after tonsillectomy: dexametasone versus perphenazine. *Anesth Analg* 1997; 85: 534-537.
46. Furst SR, Sullivan LJ, Soriano SG, McDermott JS, Adelson PD, Rockoff MA. Effects of ondansetron on emesis in the first 24 hours after craniotomy in children. *Anesth Analg* 1996; 83: 325-328.

47. Culy CR, Bhana N, Plosker GL. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs* 2001; 3 (6): 441-479.
48. Hack HA. Ondansetron-falsely accused? *Paed Anaesth* 2000; 10: 343-347.
49. Frigerio C, Buchwalder PA, Spertini F. Ondansetron: reasons to be restrictive. *Lancet* 1996; 347: 1484-1485.
50. Stonell C. An extrapyramidal reaction to ondansetron. *Br J Anaesth* 1998; 81: 658.
51. Tolan MM, Fuhrman TM, Tsueda K, Lippmann SB. Perioperative extrapyramidal reactions associated with ondansetron. *Anesthesiology* 1999; 90: 341-342.
52. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, García-Pedrajas F, Saez A. Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996; 83: 117-122.
53. Splinter WM, Rhine EJ. Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology* 1998; 88: 72-75.

54. López-Olaondo L, Carrascosa F, Pueyo FJ, Busto N, Sáez A. Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996; 76: 835-840.
55. Sarna SK. Tachykinins and in vivo gut motility. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (8 suppl): 114S-118S.
56. Wang SM, Kain ZN. P6 Acupoint injections are as effective as droperidol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology* 2002; 97:359-366.
57. Rusy L, Hoffman G, Weisman S. Acupuncture for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: where's the point? *Anesthesiology* 2002; 97(4): 1039.
58. Agarwal A, Pathak A, Gaur A. Acupressure wristbands do not prevent postoperative nausea and vomiting after urological endoscopic surgery. *Can J Anesth* 2000; 47: 319-324.
59. Lee A Done ML. The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88: 1362-1369.

60. Chassard D, Lansiaux S, Duflo F, Mion F, Bleyzac N, Debon R, Allaouchiche B. Effects of subhypnotic doses of propofol on gastric emptying in volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97: 96-101.
61. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-541.
62. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-449.
63. Wattwil M, Thörn S-E, Löqvist A, Wattwil L, Klockhoff H, Larsson L-G, Näslund I. Perioperative gastric emptying is not a predictor of early postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002; 95: 476-479.
64. Mushambi MC, Rowbotham DJ, Bailey SM. Gastric emptying after minor gynaecological surgery. *Anaesthesia* 1992; 47: 297-299.
65. Joris JL, Poth NJ, Djamadar Am, Sessler DI, Hamoir EE, Defêchereux TR, Meurisse MR, Lamy ML. Supplemental oxygen does not reduce postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 2003; 91: 857-861.

66. Olutoye O, Watch MF. Management of postoperative vomiting in pediatric patients. *International Anesthesiology Clinics* 2003; 41 (4): 99-117.
67. Figueredo E. Náuseas y vómitos postoperatorios. Controversias, evidencias y nuevos fármacos. *Rev Esp Anestesiología* 2000; 47: 81-89.
68. Ved S, Walden T, Montana J, Lea D, Teff M, Kataria B, Pudimat MA, Nicodemus H, Milmoie GJ. Vomiting and recovery after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: Comparison of four anesthetic techniques using nitrous oxide with halothane or propofol. *Anesthesiology* 1996; 85 (1): 4-10.
69. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski JT. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesth* 1998; 15: 433-445.
70. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 934-942.
71. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78: 247-255.
72. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol

anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total iv anaesthesia with propofol.  
Br J Anaesth 1997; 78: 256-259.

73. Splinter WM, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. Anesth Analg 1997; 84: 506-508.

74. Pandit UA, Malviya S, Lewis IH. Vomiting after outpatients tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. Anesth Analg 1995; 80: 230-233.

75. Tramèr MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 4-13.

76. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. Br J Anaesth 1996; 76: 186-193.

77. Ozkose Z, Ercan B, Unal Y, Yardim S, Kaymaz M, Dogulu F, Pasaoglu A. Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation: comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and costs. J Neurosurg Anesthesiol 2001; 13: 296-302.

78. Nelskyla K, Korttila K, Yli-Hankala A. Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and propofol-alfentanil-nitrous oxide anaesthesia for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1999; 83: 576-579.
79. Dashfield AK, Birt DJ, Thurlow J, Kestin IG, Langton JA. Recovery characteristics using single-breath 8% sevoflurane or propofol for induction of anaesthesia in day-case arthroscopy patients. *Anaesthesia* 1998; 53: 1062-1066.
80. Gurkan Y, Kilickan L, Tocker K. Propofol-nitrous oxide versus sevoflurane-nitrous oxide for strabismus surgery in children. *Paediatr Anaesth* 1999; 9 (6): 495-499.
81. Watson KR, Shah MV. Clinical comparison of "single agent" anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000; 85: 541-546.
82. Schmidt J, Fechner J, Fritsch B, Schmitz B, Carbon R, Rosch W, Albrecht S. Propofol-remifentanil versus sevoflurane-remifentanil for anaesthesia for pediatric procedures in infants, children and adolescents. *Anaesthesist* 2001; 50: 757-766.
83. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of Sevoflurane,

- Desflurane and Halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 917-920.
84. Elcock DH, Sweeney BP. Sevoflurane vs Isoflurane: a clinical comparison in day surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 44-81.
85. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88 (5): 659-668.
86. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31(2): 178-187.
87. Pusch F, Berger A, Wildling E, Tiefenthaler W, Krafft P. The effects of systolic arterial blood pressure variations on postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2002; 94: 1652-1655.
88. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickel R, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91 (5): 1246.
89. Goll V, Akça O, Greif R, Freitag H, Arkiliç CF, Scheck T, Zoeggeler A, Kurz A, Krieger G, Lenhardt R, Sessler DI. Ondansetron is no more



effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2001; 92: 112-117.

90. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 530-547.

91. Trepanier CA, Isabel L. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 325-328.

92. Purhonen S, Turunen M, Ruohoaho UM, Niskanen M, Hynynen M. Supplemental oxygen does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 2003; 96:91-96.

93. Friedberg BL. Another perspective on postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1999; 89: 1585-1592.

94. Friedberg BL. Propofol-ketamine technique: dissociative anesthesia for office surgery (A 5-year review of 1264 cases). *Aesth Plast Surg* 1999; 23: 70-75.

95. Harmon D, Bajwa S. Supplemental oxygen for the prevention of nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 93: 584.

96. Andersen R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Canad Anaesth Soc J* 1976; 23 (4): 366-369.
97. Gan TJ, Meyer T, Apfel ChC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
98. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 160-167.
99. Kokinsky ET, Thomberg E, Östlund AI, Larsson LE. Postoperative comfort in paediatric outpatient surgery. *Paediatr Anaesth* 1999; 9 (3): 243-251.
100. Kokinsky E, Nilsson K, Larsson LE. Increased incidence of postoperative nausea and vomiting without additional analgesic effects when a low dose of intravenous fentanyl is combined with a caudal block. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 334-338.
101. Keidan I, Zaslansky R, Eviatar E, Segal S, Sarfaty SM. Intraoperative ketorolac is an effective substitute for fentanyl in children undergoing outpatient adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 318-323.
102. Munro FJ, Fisher S, Dickson U, Morton N. The addition of antiemetics to the morphine solution in patient controlled analgesia syringes used by

- children after an appendectomy does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(7): 600-603.
103. Chhibber A, Lustik SJ, Thakur R, Francisco DR, Fickling KB. Effects of anticholinergics on postoperative vomiting, recovery, and hospital stay in children undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Anesthesiology* 1999; 90 (3): 697-700.
104. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Differences in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98: 46-52.
105. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
106. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88(2): 234-240.
107. Biedler A, Wermelt J, Kunitz O, Müller A, Wilhelm W, Dethling J, Apfel CC. A risk adapted approach reduces the overall institutional incidence of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2004; 51: 13-19.

- 108.Eberhart LHJ, Morin AM, Guber D, Kretz D, Schäuffelen A, Treiber H, Wulf H, Geldner G. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth* 2004; 93 (3): 386-392.
- 109.Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2004; 99: 77-81.
- 110.Reves JG, Glass PSA, Lubarsky. Anestésicos intravenosos no barbitúricos. En: Miller R, *Anestesia 3ª ed.* Madrid, Harcourt Brace, 1998, pp 260-280.
- 111.Viviand X. Propofol. *Encycl Méd Chir: Anesthésie-Réanimation* ,Paris. Elsevier 1998; 36-305-A-10: 1-12.
- 112.Murat I, Billard V, Venois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R, Farinotti R. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns: comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* 1996; 84 (3): 526-532.
- 113.Morton NS. Total intravenous anaesthesia (TIVA) in paediatrics: advantages and disadvantages. *Paediatr Anaesth* 1998; 8:189-194.

114. Pellégrini M, Lysakowski C, Dumont L, Borgeat A, Tassonyi E. Propofol 1% versus propofol 2% in children undergoing minor ENT surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90 (3): 375-377.
115. Keidan I, Perel A, Shabtai EL, Pfeffer RM. Children undergoing repeated exposures for radiation therapy do not develop tolerance to propofol. *Anesthesiology* 2004; 100: 251-254.
116. Morton NS, Johnston G, White M, Marsh BJ. Propofol in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1992; 2: 89-97.
117. Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. *Neurology* 2002; 58: 1327-1332.
118. Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1999; 89: 1411-1416.
119. McFarlan ChS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 209-216.

120. Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GNC. Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003; 91 (4) : 507-513.
121. Hatch DJ. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999; 353 (3):1117-1118.
122. Eyres R. Update on TIVA. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 374-379.
123. Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999; 354 (4): 866-867.
124. Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lacticacidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 823-826.
125. Wolff A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357 (24): 606-607.
126. Crawford MW, Dodgson BG, Holtby HHK, Roy WL. Propofol syndrome in children. *CMAJ* 2003; 168(6): 669.
127. Murdoch SD, Cohen AT. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999; 353 (12): 2074-2075.

128. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Goodale DB. Clinical and biochemical effects of propofol EDTA vs sevoflurane in healthy infants and young children. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 135-142.
129. Song D, Hamza M, White PF, Klein K, Recart A, Khodaparast O. The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: a comparison with the standard emulsion. *Anesth Analg* 2004; 98: 687-691.
130. Schaub E, Kern C, Landau R. Pain on injection: a double-blind comparison of propofol with lidocaine pretreatment versus propofol formulated with long- and medium-chain triglycerides. *Anesth Analg* 2004; 99: 1699-1702.
131. Tan L-H, Hwang N-C. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 461-464.
132. Brown JrB. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesth Analg* 1995; 81: S1-3.
133. Lerman J. Sevoflurane in pediatric anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81: S4-10.

134. Davis PJ. Newer inhaled pharmacologic agents in pediatric anesthesia and their effects on recovery. En: Schwartz AJ, ASA. Philadelphia,° Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 31 (3): pp21-24.
135. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994; 80: 814-824.
136. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A. Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowness effect of isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 397-405.
137. Ho K-Y, Chua W-L, Lim SS, NG AS. A comparison between single and double breath vital capacity inhalation induction with 8% sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 457-461.
138. Green WB. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S23-6.
139. Kawana S, Wachi J, Nakayama M, Namiki A. Comparison of haemodynamic changes induced by sevoflurane and halothane in paediatric patients. *Can J Anaesth* 1995; 42: 603-607.



140. Kern C, Erb T, Frei FJ. Haemodynamic responses to sevoflurane compared with halothane during inhalational induction in children. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 439-444.
141. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995; 81: S11-22.
142. Wodey E, Pladys P, Copin C. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. *Anesthesiology* 1997; 87: 795-800.
143. Edward J, Frink Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S46-50.
144. Green DW, Ashley EMC. The choice of inhalation anaesthetic for major abdominal surgery in children with liver disease. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 665-673.
145. Goa KL, Noble S, Spencer CM. Sevoflurane in paediatric anaesthesia. A review. *Paediatr Drugs* 1999; 1(2): 127-153.
146. Rice M, Butler S, Wood M. Sevoflurane usage. *Anaesthesia* 2002; 57:926-943.
147. Lerman J. Inhalational anesthetics. *Paediatr Anaesth* 2004; 14; 380-383.

148. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81: S51-66.
149. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004; 98: 632-641.
150. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S27-38.
151. Hatch DJ. New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83(1): 42-49.
152. Smith I, Nathanson MH, White PF. The role of sevoflurane in outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81: S67-72.
153. Politis GD, Frankland MJ, James RL, ReVile JF, Rieker MP, Petree BC. Factors associated with successful tracheal intubation of children with sevoflurane and no muscle relaxant. *Anesth Analg* 2002; 95: 615-620.
154. Lien CA, Hemmings HC, Belmont MR, Abalos A, Hollmann C, Kelly RE. A comparison: the efficacy of sevoflurane-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Anesth* 1996; 8: 639-643.

155. Moore EW, Pollard BJ, Elliott RE. Anaesthetic agents in pediatric day case surgery: do they affect outcome? *Eur J Anaesth* 2002; 19: 9-17.
156. Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A. TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl for laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthesist* 1999; 48 ( 11): 807-812.
157. Biedler A, Juckenhofel S, Feisel C, Wilhelm W, Larsen R. Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanyl-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist* 2000; 49 (4): 286-290.
158. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 63-67.
159. Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Dolezal S, Michalek-Sauberer A, Grubmüller R, Heinze G, Wedrich A. Sevoflurane and propofol decrease intraocular pressure equally during non-ophthalmic surgery and recovery. *Br J Anaesth* 2002; 89 (5): 764-766.
160. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 2005; 100: 71-77.

161. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003; 98 (1): 34-40.
162. Yang H, Choi PTL, McChesney J, Buckley N. Induction with sevoflurane-remifentanyl is comparable to propofol-fentanyl-rocuronium in PONV after laparoscopic surgery. *Can J Anesth* 2004; 51: 660-667.
163. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, Wang J, Klein K, White PF. Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. *Anesth Analg* 1995; 81: 823-828.
164. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Pape M, Blobner M, Hutzler P, Kochs E. Sevoflurane and propofol influence the expression of apoptosis-regulating protein cerebral ischaemia and reperfusion in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21 (7): 530-537.
165. Henderson KA, Raj N, Hall JE. The use of nitrous oxide in anaesthetic practice: a questionnaire survey. *Anaesthesia* 2002; 57: 1155-1158.
166. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2003; 17 (1): 47-61.
167. Fisher RS, Malmud LS, Bandini P, Rock E. Gastric emptying of a physiologic mixed solid-liquid meal. *Clin Nucl Med* 1982; 7: 215-221.

168. Marzio L, Giacobbe A, Conoscitore P, Facciorusso D, Frusciante V, Modoni S. Evaluation of the use of ultrasonography in the study of liquid gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 496-500.
169. Moore JG, Christian PE, Coleman RE. Gastric emptying of varying meal weight and composition in man. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 16-22.
170. Weiner K, Graham S, Reedy T, Elashoff J, Meyer JH. Simultaneous gastric emptying of two solid foods. *Gastroenterology* 1981; 81: 257-266.
171. López AC, Tomás J, Montero R. Pautas de ayuno preoperatorio y premedicación para reducir el riesgo de aspiración pulmonar. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002; 49: 314-323.
172. McClelland GR, Sutton JA. Epigastric impedance: a non-invasive method for the assessment of gastric emptying and motility. *Gut* 1985; 26: 607-614.
173. Hunt JN, MacDonald M. The influence of volume on gastric emptying. *J Physiol* 1954; 126: 459-974.
174. Côté CJ. Preoperative preparation and premedication. *Br J Anaesth* 1999; 83: 16-28.

- 175.Schreiner MS, Nicolson SC. Pediatric ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1995; 7: 589-596.
- 176.Schreiner Ms, Triebwasser A, Keon TP. Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 74: 593-597.
- 177.Brock-Utne JG. Clear fluids, not breakfast, before surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 507-508.
- 178.Fisher RS, Malmud LS, Bandini P, Rock E. Gastric emptying of a physiologic mixed solid-liquid meal. *Clin Nucl Med* 1982; 7: 215-221.
- 179.Tomomasa T, Hyman PE, Itoh K, Koizumi T, Itoh Z, Kuroume T. Gastroduodenal motility in neonates: response to human milk compared with cow's milk formula. *Pediatrics* 1987; 80: 434-438.
- 180.Miller M, Wishart HY, Nimmo WS. Gastric contents at induction of anaesthesia. Is a four-hour fast necessary?. *Br J Anesth* 1983; 55: 1185-1187.
- 181.Weiner K, Graham LS, Reedy T, ElashoffJ, Meyer JH. Simultaneous gastric emptying of two solid foods. *Gastroenterology* 1981; 81; 257-266.

182. Novitol R, Carrio I, Cano L, Estorch M, Vilardell F. Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy young subjects. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 1107-1113.
183. Schurizek BA. The effects of general anaesthesia on antroduodenal motility, gastric pH and gastric emptying in man. *Dan Med Bull* 1991; 38(4): 347-365.
184. Minami H, Mc Callum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984;86: 1592-1610.
185. Nimmo WS. Pharmacology of agents that affect gastric secretion, emptying, and vomiting. *Can J Anaesth* 1990; 37: 896-906.
186. Mythen MG. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth Analg* 2005; 100: 196-204.
187. Schurizek BA, Willacy LH, Kraglund K, Andreasen F, Juhl B. Antroduodenal motility, pH and gastric emptying during balanced anaesthesia: comparison of pethidine and fentanyl. *Br J Anaesth* 1989; 62 (6): 674-682.
188. Schurizek BA, Willacy LH, Kraglund K, Andreasen F, Juhl B. Effects of general anaesthesia with enflurane on antroduodenal motility, pH and gastric emptying rate in man. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6 (4): 265-279.

- 189.Schurizek BA, Willacy LH, Kraglund K, Andreasen F, Juhl B. Effects of general anaesthesia with halotane on antroduodenal motility, pH and gastric emptying rate in man. *Br J Anaesth* 1989; 62 (2): 129-137.
- 190.Schurizek BA, Kraglund K, Andreasen F, Jensen LV, Juhl B. Gastrointestinal motility and gastric pH and emptying following ingestion of diazepam. *Br J Anaesth* 1988; 61(6): 712-719.
- 191.Bennett MWR, Bembridge JL, Shah MV. A comparison of the effect on gastric emptying of either enflurane or propofol given during maintenance of anaesthesia for minor surgery. *Anaesthesia* 1994; 49: 675-677.
- 192.Chassard D, Lansiaux S, Duflo F, Mion F, Bleyzac N, Debon R, Allaouchiche B. Effects of subhypnotic doses of propofol on gastric emptying in volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97: 96-101.
- 193.Hammas B, Hvarfner A, Thorn SE, Wattwil M. Propofol sedation and gastric emptying in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 102-105.
- 194.Hammas B, Thorn SE, Wattwil M. Propofol and gastric effects of morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1023-1027.



- 195.Parkman HP, Trate DM, Knight LC, Brown KL, Maurer AH, Fisher RS. Cholinergic effects on human gastric motility. *Gut* 1999; 45: 346-354.
- 196.Parkman HP, Urbain J-L C, Knight LC, Brown KL, Trate DM, Miller MA, Maurer AH, Fisher RS. Effects of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998; 42: 243-250.
- 197.Reid K, Grundy D, Khan MI, Read NW. Gastric emptying and the symptoms of vection-induced nausea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 103-108.
- 198.Crawford M, Lerman J, Christensen S, Farrow-Gillespie A. Effects of duration of fasting on gastric fluid pH and volume in healthy children. *Anesth Analg* 1990; 71: 400-403.
- 199.Sutherland AD, Stock JG, Davies JM. Effects of preoperative fasting on morbidity and gastric contents in patients undergoing day-stay surgery. *Br J Anesth* 1986; 58: 876-878.
- 200.Hutchinson A, Maltby JR, Reid CRG. Gastric fluid and pH in elective patients. Part I: Coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth* 1988; 35: 12-15.

- 201.Scarr M, Maltby JR, Jani K, Sutherland LR. Volume and acidity of residual gastric fluid after oral fluid ingestion before elective ambulatory surgery. *Can Med Assoc J* 1989; 141: 1151-1154.
- 202.Maltby JR, Lewis P, Martin A, Sutherland LR. Gastric fluid volume and pH in elective patients following unrestricted oral fluid 3 hours before surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38: 425-429.
- 203.Moyao-García D, Corrales-Fernández MA, Blanco-Rodriguez G, Sánchez-Hernández E, Nava-Ocampo AA. Benefits of oral administration of an electrolyte solution interrupting a prolonged preoperative fasting period in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 457-459.
- 204.Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: Is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg* 1986; 65: 1112-1116.
205. Nicolson SC, Dorsey AT, Schreiner MS. Shortened preanesthetic fasting interval in pediatric cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 694-697.
- 206.Bricker SRW, McLukie A, Nightingale DA. Gastric aspirates after trauma in children. *Anaesthesia* 1989; 44: 721-724.

- 207.Schurizek BA, Rybro L, Boggild-Madsen NB, Juhl B. Gastric volume and pH in children for emergency surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 404-408.
- 208.Maltby JR, Koehli N, Ewen A, Shaffer EA. Gastric fluid volume, pH, and emptying in elective patients: influences of narcotic-atropine premedication, oral fluid, and ranitidine. *Can J Anaesth* 1988; 35: 562-566.
- 209.Schurized BA, Kraglund K, Andreasen F, Jensen LV, Juhl B. Gastrointotility and gastric pH and emptying following ingestion of diazepam. *Br J Anaesth* 1988; 61: 712-719.
- 210.Salem MR, Wong AY, Mani N, Bennet EJ, Toyama T. Premedication drugs and gastric juice pH and volume in pediatric patients. *Anesthesiology* 1976; 44: 216-219.
- 211.Blom H, Schmidt JF, Rytlander M. Rectal diazepam compared to intramuscular pethidine/prometazine with regard to gastric contents in paediatric anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1984; 28: 652-653.
- 212.Riva J, Lejbusiewicz G, Papa M, Lauber C, Kohn W, Da Fonte M, et al . Oral premedication with midazolam in paediatric anaesthesia: effects on sedation and gastric contents. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 191-196.

213. Brock-Utne JG. Clear fluids, not breakfast, before surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 507-508.
214. Coté CJ, Goudsouzian NG, Liu LM, Dedrick DF, Szyfelbein SF. Assessment of risk factors relate to the acid aspiration syndrome in pediatric patients-gastric pH and residual volume. *Anesthesiology* 1982; 56: 70-72.
215. Patel RI, Hannallah RS, Verghese ST. Preoperative anxiety and gastric fluid secretion in healthy children scheduled for outpatient surgery. *Paediatr Anaesth* 1994; 4: 319-322.
216. Paut O, Camboulives J. Le jeûne périopératoire de l'enfant: données actuelles. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 774-782.
217. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 178: 261, 1961.
218. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 213-243.
219. Sarner J, Levine M, Davis P et al. Clinical characteristics of sevoflurane in children: a comparison with halotane. *Anesthesiology* 1995; 82: 38-46.

- 220.Viitanen H, Takkila P, Mennander S et al. Sevoflurane-maintained anaesthesia induced with propofol or sevoflurane in small children: induction and recovery characteristics. *Can J Anesth* 1999; 46: 21-28.
- 221.Vezono S, Goto T, Terui K et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 563-366.
- 222.Juckenhöfel S, Feisel C, Schmitt HJ et al. TIVA mit propofol/remifentanyl oder balancierte anästhesie mit sevofluran/fentanyl bei laparoskopischen operationen. *Anaesthesist* 1999; 48: 807-812.
- 223.Henderson KA, Raj N, Hall JE. The use of nitrous oxide in anaesthetic practice: a questionnaire survey. *Anaesthesia* 2002; 57: 1155-1158.
- 224.Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 47-61.
- 225.Edmond I, Eger I. Captación y distribución. En Miller R: *Anestesia*, 4<sup>th</sup> ed. Madrid, Harcourt Brace, 1998, 98.
- 226.Olsson GL, Hallen B, Hamraes-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 84-92.

227. Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993; 78: 56-62.
228. Schreiner MS. Gastric fluid volume: Is it really a risk factor for pulmonary aspiration? *Anesth Analg* 1998; 87: 754-756.
229. Philips S, Daborn AK, Hatch DJ. Preoperative fasting for paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 529-536.
230. Splinter WM, Schaefer JD. Ingestion of clear fluids is safe for adolescents up to 3 h before anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 48-52.
231. Splinter WM, Schaefer JD. Unlimited clear fluid ingestion two hours before surgery in children does not affect volume and pH of stomach contents. *Anaesth Intens Care* 1990; 18: 522-526.
232. Miller M, Wishart HY, Nimmo WS. Gastric contents at induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1185-1188.
233. Meakin G, Dingwall AE, Addison GM. Effects of fasting and oral premedication on the pH and volume of gastric aspirate in children. *Br J Anaesth* 1987; 59: 678-682.

234. Cook-Sather SD, Liacouras CA, Previte JP, Markakis DA, Schreiner MS.

Gastric fluid measurement by blind aspiration in paediatric patients: a gastroscopic evaluation. *Can J Anaesth* 1997; 44: 168-172.





