

Incidencia del dolor tras la inyección de las 4 formulaciones propofol en población adulta sometida a anestesia general en Barranquilla, periodo agosto a octubre de 2017

Incidence of pain following the injection of 4 formulations propofol in adult population undergoing general anesthesia in Barranquilla, period August to October 2017

Gustavo Higuera Redondo¹, Yesenia Fonseca Estrada², Álvaro Santrich Martínez³, Bruno Bissonette⁴, María Barceló Rojas⁵, Eduardo Pión Tarazona⁶

¹MD anestesiólogo, docente del posgrado de Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

²MD anestesióloga, coordinadora de Investigación en el Posgrado de Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.

³MD cirujano, Salubrista, coordinador de Investigación Posgrados Médico Quirúrgicos. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

⁴MD residente 3 año Posgrado de Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.

⁵MD residente 3 año Posgrado de Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.

Resumen

Introducción: el propofol es un agente anestésico hipnótico endovenoso que puede ser administrado durante la inducción de la anestesia general o para la sedación en procedimientos de corta duración; es uno de los anestésicos de mayor utilización como inductor en la anestesia general. Es de elección para múltiples procedimientos, particularmente en los ambulatorios debido a las ventajas que ofrece sobre otros agentes hipnóticos endovenosos

Objetivo: comparar la incidencia de dolor tras la inyección de las 4 formulaciones de propofol en población adulta, sometida a anestesia general en Barranquilla, periodo agosto a octubre de 2017.

Materiales y métodos: estudio doble ciego aleatorizado prospectivo, en 80 pacientes (20 por grupo) sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada, y quienes reciben propofol como inductor anestésico utilizando una de las cuatro formulaciones de propofol en forma aleatoria en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla.

Resultados: en el grupo 1 el 85% no presentó ningún movimiento, el 10% retracción del brazo y el 5% retracción de mano o muecas; en el grupo 2 el 50% retracción de mano o muecas, el 30% retracción del brazo y el restante 20% ningún movimiento; en el grupo 3 el 65% retracción de mano o muecas, el 30% ningún movimiento y el 5% retracción del brazo; por último en el grupo 4, ningún movimiento el 85% y el 15% retracción de manos y muecas.

Conclusión: el Diprivan® el Blofop®, fueron significativamente superiores en la menor incidencia del dolor que los grupos Profol® y Lipuro®.

Palabras clave: incidencia de dolor, propofol.

Abstract

Introduction: Propofol is a hypnotic intravenous anaesthetic agent which can be administered during the induction of general anesthesia or sedation in short-term procedures; It is one of the anesthetics of greater use as an inductor in general anesthesia. Its choice for multiple procedures, particularly in clinics because of the advantages it offers over other intravenous hypnotic agents

Objective: To compare the incidence of pain after the injection of the 4 formulations of propofol in the adult population, subjected to general anesthesia in Barranquilla, August to October 2017.

Materials and methods: Prospective randomized double blind study, in 80 patients (20 per group) undergoing different surgical procedures under balanced general anesthesia, and those who receive propofol as an anesthetic inducer using one of the four formulations of propofol in a randomized manner in the Fundación Hospital Universitario Metropolitano of the Barranquilla.

Results: In group 1 85% did not present any movement, 10% retraction of the arm and 5% retraction of hand or grimaces; in group 2 50% retraction of hand or grimaces, 30% retraction of the arm and the remaining 20% no movement; in group 3 65% retraction of hand or grimaces, 30% no movement and 5% retraction of the arm; finally in group 4, no movement 85% and 15% retraction of hands and grimaces.

Correspondencia:

Yesenia Fonseca. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

yfonseca@unimetro.edu.co

Recibido: 15/06/17; aceptado: 12/08/17

Conclusion: The Diprivan® the Blofop®, were significantly superior in the lower incidence of pain than the Profol® and Lipuro® groups.

Key words: Incidence of pain, propofol.

Introducción

El propofol es uno de los más conocidos agentes anestésicos hipnóticos endovenosos que puede ser administrado durante la inducción de la anestesia general o para la sedación en procedimientos de corta duración; el propofol es uno de los anestésicos de mayor utilización como inductor en la anestesia general. Se ha convertido en el agente de elección para múltiples procedimientos, particularmente en los ambulatorios debido a las ventajas que ofrece sobre otros agentes hipnóticos endovenosos. (1) La inducción de la anestesia con el propofol es rápida y el mantenimiento puede ser alcanzado por infusión continua o con la administración de bolos intermitentes. (2) Su ventaja más clara es la rápida recuperación aun después de un periodo de anestesia prolongado. (2) Por todo lo anterior, el propofol es un agente anestésico con un perfil farmacológico seguro que le permiten su uso en diferentes áreas de la anestesia, (2) sin embargo, el dolor flebítico durante su administración representa actualmente una prioridad en términos de mejoramiento en la calidad de la anestesia. (3)

El dolor a la aplicación de propofol en el sitio de la canalización es un problema universal muy angustiante que causa estrés y discomfort en un 10 – 100% de los pacientes (4). Aún no se ha establecido cuál es la mejor intervención para prevenirlo; (5) algunas maniobras sugeridas incluyen la adición o pretratamiento con lidocaína y otros anestésicos locales, (6) la dilución del propofol, (7) el enfriamiento y calentamiento del propofol, (8) su administración en una vena de gran calibre, (9) el uso previo de tiopental, ketamina, efedrina, metoclopramida, antiinflamatorios no esteroideos (10, 11), antihistamínicos, (12) magnesio, clonidina y fármacos opioides (13) antagonistas de los receptores 5-HT₃. (14) Picard y cols, (9) en una revisión sistemática de la literatura demostró que la mejor intervención para prevenir el dolor de la inyección con propofol es desconocida. Los reportes indican que hasta un 70% de los pacientes refirió dolor con la utilización de diferentes estrategias profilácticas.

Los mecanismos propuestos para la etiología del dolor durante la inyección del propofol son diferentes; Dubey y cols menciona que el propofol es directamente irritante sobre la íntima venosa; (15) Klement W y cols, concluyeron que el dolor endovenoso de algunos fármacos sedantes e hipnóticos es probable que sea causada por formulaciones de osmolalidades

extremadamente no fisiológicas o valores de pH donde las soluciones ácidas y alcalinas provocan dolor a un valor pH menor de 4 o mayor de 11; (16) Nakane y cols explica que el propofol activa el sistema calcitriol, lo cual resulta en producción de bradikinina (un potente algésico endógeno) y provoca dolor; (17) por su parte Yamakage y cols asocia la concentración de propofol en la fase acuosa a la intensidad del dolor provocado durante la inyección de la medicación. (18)

Materiales y métodos

Estudio doble ciego aleatorizado prospectivo. Muestra estimada por conveniencia en 80 pacientes (20 por grupo) sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada, y quienes reciben propofol como inductor anestésico utilizando una de las cuatro formulaciones de propofol en forma aleatoria en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de la ciudad de Barranquilla, durante el periodo agosto a octubre de 2017.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 a 65 años de edad.
- Pacientes ASA I y ASA II.
- Pacientes programados para cirugía electiva bajo anestesia general.
- Datos completos en historia clínica.

Se excluyeron:

- Dolor o flebitis en el sitio de la venopunción al examen físico de ingreso a sala.
- Mujeres en gestación.
- Pacientes con déficit neurológico.
- Reacciones alérgicas previas conocidas a los medicamentos que serán utilizados en el estudio.
- Pacientes ASA III y IV.

Previa revisión de criterios de inclusión y de aceptación de ingreso al estudio mediante firma de consentimiento informado, los pacientes de cada grupo recibieron una de las cuatro formulaciones utilizando una tabla numérica al azar.

Grupo 1: Diprivan®: EDTA.

Grupo 2: Profol: Propofol genérico con bisulfito.

Grupo 3: Lipuro®: MCT

Grupo 4: Blofop®: Nano emulsión

A la llegada a la sala de operaciones, se realizó el monitoreo requerido con oximetría, presión arterial no invasiva y electrocardiograma. Se insertó un catéter intravenoso 18G en dorso de la mano y se utilizó una extensión de anestesia envuelta en papel oscuro o de aluminio para ocultar el color del medicamento.

El equipo de venoclisis fue cubierto para no saber cual de las 4 formulaciones se administró, a una dosis de 2 mg/kg usando perfusor a velocidad constante para aplicar en bolo durante 30 segundos en la inducción. El lugar de la inyección fue revisado para descartar cualquier signo de irritación (enrojecimiento o hinchazón) en el momento de la inyección y/o antes de salir del área de recuperación.

El dolor se evaluó desde el comienzo de la inyección hasta la pérdida de conciencia, la cual se manifiesta como pérdida de reflejo palpebral y del agarre (por ejemplo, sostener una jeringa plástica con la mano contraria durante la inyección).

Se evaluó el dolor por un anestesiólogo diferente al responsable de la inducción y la anestesia, utilizando una escala de 0-3, basada en las respuestas verbales y motoras observadas durante la aplicación del bolo de propofol:

Respuesta verbal desde:

- 0- Sin vocalización
- 1- Gemido
- 2- Gritos
- 3- Llanto

Respuesta motora desde:

- 0- Ningún movimiento
- 1 - Retracción de la mano o muecas
- 2- Retracción del brazo
- 3- Movimientos de todo el cuerpo

La tabulación de la información se realizó en el programa Epi-Info 7.0; el análisis estadístico incluye estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo con la distribución de variables. Para variables continuas se utilizó promedio y desviación estándar (DE). La comparación de promedios se realizó con la prueba t de student no pareada. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis dependiendo del caso. Para todas las comparaciones se fija nivel de significancia con un valor alfa menor a 0.05 bimarginal.

Resultados

La distribución del sexo en la población en estudio, mostró que el sexo masculino fue el mas involucrado en los grupos Diprivan®, Lipuro® y Blofop® con un 55%, 60% y 55% respectivamente, en el grupo que recibió propofol genérico con bisulfito la distribución fue idéntica por sexo (50%) (Tabla 1).

La distribución de las edades en los diferentes grupos en estudio, mostró que en el grupo 1, 3 y 4 el mayor intervalo etario involucrado fue entre 31 a 45 años con

el 65, 45 y 45% respectivamente, en el grupo 2, la mayor frecuencia se presentaron con idéntica distribución en los intervalos 18 a 30 y 46 a 60 años con el 35% (Tabla 2).

Media grupo 1= 42.1 ± 14.4 años

Media grupo 2= 42.2 ± 18.4 años

Media grupo 3= 41.9 ± 14.2 años

Media grupo 4= 40.7 ± 14.1 años

Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo en la población en estudio

Sexo	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Diprivan®		Profol® Profol genérico con bisulfito		Lipuro®		Blofop®	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Masculino	11	55%	10	50%	12	60%	11	55%
Femenino	9	45%	10	50%	8	40%	9	45%
Total	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%

Fuente: Pacientes Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad en la población en estudio

Edad	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Diprivan®		Profol® Profol genérico con bisulfito		Lipuro®		Blofop®	
	No	%	No	%	No	%	No	%
18–30 años	3	15%	7	35%	5	25%	5	25%
31–45 años	13	65%	4	20%	9	45%	9	45%
46–60 años	2	10%	7	35%	5	25%	4	20%
> 60 años	2	10%	2	10%	1	5%	2	10%
Total	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%

Fuente: Pacientes Fundación Hospital Universitario Metropolitano

La respuesta verbal observada, evidenció que en el grupo 1 el 85% no presentó respuesta, el 15% gemidos, en el grupo 2 el 55% no presentó respuesta verbal, el 40% gemidos, el 5% gritos, en el grupo 3 el 70% no presentó respuesta, el 30% gemidos y en el grupo 4 el 85% de los pacientes no presentó respuesta verbal, el 15% gemidos (P= 0.021) (Tabla 3).

La respuesta motora observada, evidenció que en el grupo 1 el 85% no presentó ningún movimiento, el 10% retracción del brazo y el 5% retracción de mano o muecas; en el grupo 2 el 50% retracción de mano o muecas, el 30% retracción del brazo y el restante 20% ningún movimiento; en el grupo 3 el 65% retracción de mano o muecas, el 30% ningún movimiento y el 5% retracción del brazo; por último en el grupo 4, ningún

movimiento el 85% y el 15% retracción de manos y muecas ($p=0.02$) (Tabla 4).

Tabla 3. Distribución de acuerdo a respuesta verbal al momento de aplicación de propofol

Respuesta verbal	Grupo 1 Diprivan®		Grupo 2 Profol® Profol genérico con bisulfito		Grupo 3 Lipuro®		Grupo 4 Blofop®	
	No	%	No	%	No	%	No	%
	Sin Vocalización	17	85%	11	55%	14	70%	17
Gemidos	3	15%	8	40%	6	30%	3	15%
Gritos	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%
Llanto	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Total	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%

Fuente: Pacientes Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Tabla 4. Distribución de acuerdo a respuesta motora al momento de aplicación de propofol

Respuesta motora	Grupo 1 Diprivan®		Grupo 2 Profol® Profol genérico con bisulfito		Grupo 3 Lipuro®		Grupo 4 Blofop®	
	No	%	No	%	No	%	No	%
	Ningún movimiento	17	85%	4	20%	6	30%	17
Retracción de mano o muecas	1	5%	10	50%	13	65%	3	15%
Retracción del brazo	2	10%	6	30%	1	5%	0	0%
Movimientos de todo el cuerpo	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Total	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%

Fuente: Pacientes Fundación Hospital Universitario Metropolitano

No se presentaron efectos adversos en ninguno de los grupos en estudio, excluyendo el dolor a la aplicación del propofol ($p= 1.0$) (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de acuerdo efectos adversos

Efectos adversos	Grupo 1 Diprivan®		Grupo 2 Profol® Profol genérico con bisulfito		Grupo 3 Lipuro®		Grupo 4 Blofop®	
	No	%	No	%	No	%	No	%
	Si	0	0%	0	0%	0	0%	0
No	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%
Total	20	100%	20	100%	20	100%	20	100%

Fuente: Pacientes Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Discusión

Una desventaja del propofol es que produce dolor con la inyección; puede producir distrés a los pacientes y se considera que constituye un problema clínico serio en anestesia. Se han intentado numerosas intervenciones para reducir o prevenir el dolor de la inyección, unas mostrando mayor eficacia que otras; sin embargo, esta investigación buscó la comparación de la incidencia del dolor comparando las 4 formulaciones de propofol sin la toma de medidas profilácticas.

En cuanto al sexo, los cuatro grupos en estudio mostraron una distribución similar sin mostrarse diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.36$), de la misma manera no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p= 0.18$), evidenciándose homogeneidad en la muestra lo que hace que los grupos sean comparables.

El dolor evaluado mediante la respuesta verbal evidenció diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.021$) hacia una menor respuesta verbal, al comparar el grupo 4 (Blofop®), con el grupo 2 (Profol®) y el grupo 3 (Lipuro®), sin mayores diferencias con el grupo 1 (Diprivan®); este mismo comportamiento se evidenció en la respuesta motora, con diferencias estadísticamente significativas a favor de los grupos 4 (Blofop®) y 1 (Diprivan®) ($p= 0.02$). Los resultados obtenidos a favor de una menor incidencia de dolor a la aplicación del Propofol, utilizando la formulación Blofop®, puede explicarse por la utilización de propofol en nano emulsión transparente, esta tiene un tamaño de glóbulo significativamente menor a las emulsiones lipídicas; esta particularidad hace que la nano emulsión tienda a ser hidrosoluble y por ende indolora; (19) comportamiento ya descrito por Thiago et al, (20) e igualmente el meta-análisis de Habre et al. (21)

Por otra parte es importante mencionar que ningún paciente en la muestra estudiada evidenció algún tipo de efecto adverso, por lo que este comportamiento demuestra la seguridad de las 4 formulaciones de propofol en estudio, similar a lo ya reportado por Apiliogullari y cols, (12) así como lo descrito en la revisión sistemática de Ansari y cols. (22)

Referencias

- White P. Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology* 2008;109(6): 1132-6. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31818ddba8.
- Trapani G, Altomare C, Sanna E, Biggio G. Propofol in Anesthesia. Mechanism of action, structure activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000; 7(2): 249-71.

3. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg* 1999; 88(5): 1085-91.
4. Lanziano J, Santrich A, Fonseca Y, Rico B. Eficacia del fentanil vs lidocaína en oclusión con torniquete, para prevenir el dolor durante la administración de propofol. Tesis posgrado. Universidad Metropolitana; 2016.
5. Tan C, Onsiang M. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998;53(5): 468-76.
6. Nathanson M, Gajraj N, Russell J. Prevention of pain on injection of propofol: A comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82(3): 469-71.
7. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67(3): 281-4.
8. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45(6): 443-4.
9. Picard P, Tramer M. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 963-9.
10. Agarwal A, Ansari M, Gupta D, Pandey R, Raza M, Singh PK, et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 2004; 98(3): 683-6.
11. Huang Y, Buerkle H, Lee C, Lu C, Lin C, Lin H et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46(8): 1021-4.
DOI:org/10.1034/j.13996576.2002.460816.x
12. Apiliogullari S, Keles B, Apiliogullari B, Balasar M. Comparison of diphenhydramine and lidocaine for prevention of pain after injection of propofol: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Anaesth* 2007; 24(3): 235-8.
DOI:org/10.1017/S026502150600202X
Published online: 01 March 2007
13. Iyilikci L, Balkan B, Gokel E, Günerli A, Ellidokuz H. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004; 16(7): 499-502.
DOI:10.1016/j.jclinane.2004.01.005
14. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Kaya G. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesth* 2002; 19(1): 47-51.
DOI:org/10.1017/S0265021502000078
15. Dubey, PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg* 2005; 101(4):1060-2.
DOI:10.1213/01.ane.0000166951.72702.05
16. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth*. 1991; 66(2):189-95.
17. Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostatmesilate. *Br J Anaesth* 1999; 83(3): 397-404.
18. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh J, Namiki A. Changes in concentrations of free propofol by modification of the solution. *Anesth Analg*. 2005;101(2):385-8.
DOI:10.1213/01.ANE.0000154191.86608.AC
19. Blofop. Una nueva alternativa para el propofol; Nanoemulsion. Transparente. <http://www.blaskov.com/blofop/index.php/blofop>
20. Alves T, Andrade R, Epstein M, Lauzi J, Andrade L. Estudio Comparativo entre el Propofol en la Nanoemulsión no Lipídica con Solutol y en la Emulsión con Lecitina. *Rev Bras Anestesiología* 2012;62(3):325-34
21. Habre C, Tramèr MR, Pöpping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *BMJ*. 2014; 348:5219.
DOI: 10.1136/bmj.g5219.
22. Ansari MT, Moher D. Systematic reviews deserve more credit than they get. *Nat Med*. 2013; 19(4):395-6. DOI: 10.1038/nm.3151.