

11202.
201. 2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios Superiores

Facultad de Medicina



EFFECTOS ANESTESICOS DEL ALTHESIN SOBRE EL ORGANISMO

Handwritten initials

T E S I S

Que presenta el C.

M E D I C O C I R U J A N O

T O M A S D E L J E S U S A L A M I N A F O N Z

Para obtener el Grado de

A N E S T E S I O L O G O

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HISTORIA.

Las propiedades hipnóticas de los esteroides son conocidas desde hace más de 30 años, cuando Selye (1941) observaba la aparición de una inconciencia reversible en ratas en cuya cavidad peritoneal se inyectaban grandes cantidades de diversas hormonas esteroideas. En 1942, dicho autor informó respecto a los resultados del estudio de 75 esteroides diferentes en relación con sus propiedades anestésicas. La pregnandiona era la más potente entre ellas y carecía de actividad hormonal. Sutton (1972) observó que la prolongación y potenciación de los efectos de estas sustancias por hepatectomía y de la necesidad de disponer de un átomo de oxígeno en cada extremo de la molécula esteroidea para la actividad anestésica.

P'An y cols, (1955) expusieron sus observaciones en animales de experimentación, realizadas con Hidroxidiona, la cual poseía un margen más amplio de seguridad que la tiopentona, respecto a que causaba menos depresión respiratoria y cardiovascular, encontrando un inconveniente con la hidroxidiona el cual se acompañaba de una elevada incidencia de tromboflebitis (Murphy, Guadagni y de Bon, 1955; Galley y Rooms, 1956; Lerman, 1956; Taylor y Shearer, 1956). Por lo cual se abandonó en la clínica práctica.

Se observó también que aquellos compuestos que tenían un grupo hidróxilo en cada extremo de la molécula (en lugar de la fracción 3-cetona o 21-succinato) y el compuesto Taxo GR2/146, basado en el núcleo esteroide del pregnano, en el cual se obtenía la hidrosolubilidad introduciendo un éster fosfato disódico, resultó que producía una anestesia satisfactoria en los animales (Atkinson y cols, 1956; Cocker y cols, 1956). Desgraciadamente se observó que los pacientes acusaban parestesias desagradables que impidieron su empleo en la práctica clínica.

Algo que se hizo evidente más tarde después fue que la inducción rápida y la potencia elevada estaban asociadas con la presencia de un grupo 3-a-hidroxi de tipo libre, en la molécula esteroidea. Sin embargo el único inconveniente que se presentaba

era obtener la solubilidad de tales esteroides. Continuando las investigaciones se vio que la GR2/234 (Alfaxolona) se perfilaba como un anestésico con rápida instauración de su efecto, elevada potencia y un amplio margen de seguridad. Los problemas de solubilidad se resolvieron con la adición de una pequeña cantidad de un esteroide afín GR2/1574 (acetato de alfadolona) aumentando de esta manera al triple la solubilidad. La alfadolona posee propiedades anestésicas similares a la alfaxolona, tiene la mitad de su potencia y es puramente aditivo como hipnótico. Esta mezcla conocida originalmente como CT 1.341, se conoce actualmente con el nombre registrado de Althesin. Las propiedades farmacológicas de Althesin en los animales fueron descritas por Child y cols, (1971, 1972 a, b, c) Card, McCulloch y Pratt (1972), Davis y Pearce (1972) y Dodds y Twissel (1972) de la Glaxo Research Laboratories. La evaluación clínica inicial fue efectuada en Glasgow por Campbell y cols, (1971) y en Belfast por Clarke y cols, (1971), Montgomery y cols (1971), Carson (1972), Dundee y Carson (1971).

El anestésico intravenoso althesin puede ser administrado por infusión continua endovenosa, para mantenimiento de anestesia general, para sedación en pacientes en la unidad de cuidados intensivos o durante procedimientos de investigación. Son revisados los reportes publicados de la experiencia con esta técnica, particularmente la dosis administrada y la influencia de otros anestésicos y analgésicos usados simultáneamente.

El primer reporte del uso de infusiones de althesin en procedimientos neuroradiológicos u ortopédicos fue hecho por Du Cailar a razón de 0.89 mg de esteroides por Kg complementada con dextromoramida.

Zappala y Caracausi usaron fentanyl 1.8 mcg/min como analgésico y althesin 29 mcg/Kg/min proporcionando excelentes condiciones anestésicas y rápida recuperación.

Pesce y Strambi, medicaron con atropina y petidina, indujeron con althesin y mantuvieron la anestesia con N_2O y O_2 , 3:1 más althesin a dosis media de 33 mcg/Kg/min complementada con petidina de acuerdo al plano anestésico 10-30 mg IV. El uso de infusiones durante la operación cesárea no deprimió las condiciones del neonato.

Saady utilizó althesin como el principal anestésico en pacientes sometidos a neurocirugía mayor de 20-40 mcg/Kg/min complementada con N_2O y O_2 , 2:1 y fentanyl en dosis menores a las usuales. Otros autores mostraron que disminuye la presión intracraneal, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral.

Savege administró dosis intermitentes de fentanyl 0.01-0.02 mg cada 10-15 min o petidina 20 mg cada 20-30 min. La infusión de althesin fue manejada de acuerdo a los signos clínicos de profundidad anestésica variando entre 55-92 mcg en promedio 75 mcg/Kg/min.

Dallas en la mayoría de 243 pacientes sometidos a neurocirugía y procedimientos neuroradiológicos fueron medicados con lorazepam y pentazocina 60 mg (y dosis adicional cuando lo re-

quirió), relajados con D-tubocurarina y ventilados artificialmente, la dosis de althesin no fue calculada con base en el peso corporal, para inducción a 2.2 mg/min para mantenimiento neuroradiológico 2.2 mg/min y para neurocirugía 2.5 mg/min, aproximadamente 35 mcg/Kg/min para un adulto normal. Encontró condiciones anestésicas muy satisfactorias y más del 70% de los pacientes recobraron la conciencia a los 10 min después de terminada la cirugía y 20 min después de suspender la infusión, hubo baja incidencia de náusea y vómitos.

Tipo de administración óptima: varios trabajos han intentado descubrirla. Savene y col. concluyeron que el aumento de la velocidad de administración no quita la calidad de la anestesia pero que sólo los analgésicos parenterales proporcionan la respuesta cardiovascular al stress.

Sear y Prys-Roberts investigaron la velocidad de infusión mínima VIM en pacientes medicados con papaverina y con respiración espontánea con N_2O y O_2 . La VIM fue de 15-20 mcg/Kg/min hasta 12-27 mcg. Estas cifras se consideran como la velocidad óptima de infusión como prevención de movimientos en el 95% de los pacientes. Otro estudio realizado por estos mismos autores aumentando la velocidad de infusión mínima a más de 2 VIM observaron depresión respiratoria con leve disminución de la TA como resultado de la resistencia vascular sistémica disminuida.

En conjunto con bloqueo nervioso regional: se ha utilizado a 55 mcg/Kg/min medicados con lorazepam y a 18 mcg/Kg/min en medicados con diazepam y complementados con N_2O y O_2 . Mc Laren y col. emplearon bloqueo espinal en 26 ancianos para corrección quirúrgica del cuello del fémur más una infusión de althesin con N_2O y O_2 , y registraron muy baja mortalidad en los primeros 28 días, que la cantidad observada en un grupo manejado con anestesia general inducidos con althesin, acompañados con bloqueo neuromuscular y N_2O .

Otros estudios: la experiencia con althesin por infusiones ha sido más usada en Francia e Italia, más frecuentemente en niños y ancianos, junto con agentes neurolépticos y en pacientes con disfunción hepática, anormalidades cardíacas severas y enfermedades respiratorias. La calidad de la anestesia ha sido buena y la incidencia de efectos indeseables baja; la recuperación rápida ha sido estudiada con EEG en pacientes a los que se les ha administrado infusiones hasta por 75 min, indicando que la técnica puede ser usada seguramente en casi toda la cirugía diaria.

Recuperación: no parece tener relación con la duración de la infusión. Los pacientes son capaces de responder a órdenes a los 10-20 min después de suspendida la infusión.

Infusiones de althesin para sedación: se ha reportado su uso para sedación de pocos minutos a varios días. En una UCI se utilizaron 16 mcg/Kg/min complementada con analgésicos y bloqueadores neuromusculares, con la ventaja de permitir fácilmente la apreciación neurológica necesaria. Es útil en pacientes bajo ventiladores, en cateterización cardíaca en niños, para tomografía axial computarizada. Dos artículos reciente han reportado de 1-3 ml para control del status epilepticus que ha tenido resistencia a otros manejos, en infusión 75 mcg/Kg/min, reduciendo la dosis de acuerdo a la respuesta.

Estimación de la profundidad anestésica: Savoca y col. investigaron el trazo de un monitor de función cerebral (CFM) con dos electrodos biparietales en el cuero cabelludo, interpretando el trazo con experiencia nos asegura que el paciente no está conciente ni en anestesia profunda.

Técnica de la infusión: se administra en 5-20 diluciones dobles en solución común.

FARMACOLOGIA.

En el humano el 70% de los esteroides marcados en alfatesin son eliminados por la bilis en las primeras 3 horas. Menos del 1% se encuentra en los esteroides libres. Sin embargo la excreción continúa por más de 5 días, del 60 al 70% de esta radioactividad aparecen en las heces fecales y del 20 al 30% se obtienen en la orina; esta excreción residual se debe a circulación enterohepática de los metabolitos esteroides.

Los experimentos preliminares indican que el principal metabolito excretado en la bilis es el derivado glucurónico 2-alfa-hidroxialfaxalona.

Conjugación a las proteínas: los esteroides de alfatesin, se conjugan de un 20 a un 40%. La alfaxalona muestra el mayor índice de conjugación.

Efectos hormonales: en los humanos, alfatesin está virtualmente desprovisto de efectos hormonales.

Composición farmacológica: cada ml de alfatesin contiene 12 mg de esteroides totales (1.2% peso/vol); está compuesto por 9 mg de alfaxalona y 3 mg de acetato de alfadolona. El vehículo acuoso contienen 20% de aceite de castor polioxietilado (como surfactante); la solución con cloruro de sodio, es prácticamente isotónica.

Alfatesin demostró ser más activo que otros anestésicos y en todas las especies estudiadas produjo una rápida inducción anestésica con las dosis más bajas. La recuperación después de la dosis fue rápida.

El bloqueo neuromuscular con suxametonio tuvo las características de una depolarización corta, y la galamina y la tubocurarina produjeron un típico bloqueo no depolarizante de duración más larga.

Respuestas neurohumorales con alfatesin: los humanos anes-

tesiadados con alfatesin muestran respuestas normales a la acetilcolina, histamina, adrenalina y noradrenalina. Con dosis acumulativas de alfatesin, la respuesta presora a la adrenalina y a la noradrenalina se reduce en un 50% al igual que la taquicardia producida por estas drogas. Una recuperación parcial de estas respuestas se observa cuando la infusión se hace más lenta.

El metabolismo de la alfaxalona se estudió en los humanos, por cromatografía en gas-líquido, la cual demostró que la vida media del anestésico es de 7 min después de la inyección; sin embargo por método de rastreo con alfaxalona marcada, se encontraron cifras más altas, esta diferencia puede explicarse porque con el último método se detectan metabolitos circulantes al mismo tiempo que alfaxalona inalterada. Por cromatografía se encontró en el humano una vida media de 6 a 8 min.

La conjugación a las proteínas de los compuestos esteroides no es importante, la alfaxalona se conjuga en un 40% aproximadamente y el acetato de alfadolona en cerca del 30%.

La recuperación muy prolongada que se observó en 2 pacientes con insuficiencia hepática severa, sugiere que el hígado es sitio de inactivación y eliminación de los esteroides. La experiencia clínica parece confirmar los hallazgos de autorradiografía hechos en ratas los cuales muestran que los esteroides no se redistribuyen en la grasa; la recuperación después de la anestesia con alfatesin es tranquila y usualmente está libre de efecto residual.

Efectos sobre los electrolitos del suero y los niveles de cortisol plasmático: la inducción con alfatesin en dosis de 0.05 ó 0.10 ml/Kg no ocasiona cambios significativos en los electrolitos ni en los niveles de cortisol.

Los estudios experimentales demuestran que alfatesin está desprovisto de actividad hormonal.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS.

La frecuencia modificada de las reacciones de hipersensibilidad del agente IV alfatesin ha variado de 1 en 930, a 1 en 433 casos según Beamish y es considerablemente mayor que para otros barbitúricos. Sin embargo las respuestas adversas al alfatesin pueden seguir a una primera o una subsecuente exposición, la relativa frecuencia de estas reacciones es desconocida.

En el presente estudio se investigaron 30 casos de aparente hipersensibilidad al alfatesin con objeto de investigar posible papel inmunológico. Se reportan los hallazgos clínicos y de laboratorio.

Los hallazgos clínicos son los típicos que producen una reacción anafiláctica producidos por la liberación generalizada de histamina que puede ocurrir ya sea por liberación inmediata de IgE que no involucra al complemento o por la activación de la cascada del complemento. Existen dos vías separadas para la activación del complemento: la vía clásica iniciada por la interacción de un Ag-anticuerpo en la cual el anticuerpo involucrado es IgG o IgM y la vía alterna en la cual no existe anticuerpo.

Ambas, IgE y la vía clásica dependen sus respuestas de hipersensibilidad a la exposición previa al antígeno.

Varios reportes sugieren que las reacciones del alfatesin involucran a la IgE, la vía clásica o la vía alterna del complemento. También se ha sugerido una reacción no inmunológica mediada por los efectos de la droga en los mastocitos con la consecuente liberación de histamina.

Métodos: se reportan 30 casos en los cuales el alfatesin fue responsable de las reacciones de hipersensibilidad, se descartaron la combinación de otras drogas. La severidad de la respuesta fue medida clínicamente por el grado de colapso cardiovascular. Se presentó una reacción severa en la cual la presión arterial diastólica disminuyó a menos de 60 mmHg junto con los otros síntomas de anafilaxia. Se descartaron enfermedades inmunológicas y hematológicas a excepción del paciente 22, que

estaba bajo tratamiento con radioterapia por CA uterino y el paciente 13 que sufría de un absceso axilar. No se definió si estas condiciones afectaban su estado inmunológico.

Resultados: los 30 pacientes se dividieron en dos grupos: grupo I: que presentaron reacciones a la primera exposición al alfatesin y el grupo II los que previamente habían recibido la droga. 13 pacientes desarrollaron manifestaciones clínicas de anafilaxia durante su primera exposición. No se encontró conversión del complemento en las muestras de 8 pacientes, ninguno de los cuales sufrió una reacción severa. La disminución en la concentración plasmática del C3 ocurrió en 8 pacientes en la ausencia de la conversión del C3 que hubiera indicado una alteración inmunológica. Los 5 restantes demostraron conversión del C3 sin presentar una reducción en las concentraciones del C4. Sólo uno de estos 5 pacientes sufrió una reacción severa. De los 17 pacientes previamente expuestos al alfatesin, todos presentaron conversión del C3. En 14 de los que se midió el C4 se encontró que en 12 de ellos el consumo del C4 oscilaba entre el 18 y el 93%.

En relación con los pacientes no expuestos, 9 de los expuestos presentaron reacciones clínicas severas.

Datos: la activación del C3 es común tanto en la vía alterna como en la clásica. El C4 sólo se encuentra en la vía clásica.

En 5 de los 13 pacientes expuestos por primera vez, la conversión del C3 implica que la hipersensibilidad ocurrió por una activación de la vía alterna, en los 8 restantes no se encontró componente inmunológico.

En los pacientes ya expuestos al alfatesin, la activación del C3 y C4 se lleva a cabo por la vía clásica posterior a reacciones de hipersensibilidad (Gelly Coombs) e implica reconocimiento inmune.

La intensidad de las reacciones de anafilaxia en los pacientes previamente expuestos no depende de la dosis.

Consideramos que para confirmar una reacción de hipersen-

sibilidad al alfatesin no son suficientes sólo los hallazgos clínicos de anafilaxia, sino que se requiere también la evidencia inmunológica de la activación del complemento. Consideramos que la frecuencia de una reacción severa, sería probablemente reducida evitando una nueva exposición a la droga.

EFFECTOS HEMODINAMICOS.

Los efectos cardiovasculares del alfatesin usado en dosis solas para inducción de la anestesia, se ha descrito que disminuyen la presión arterial, la resistencia vascular y presión venosa central, mientras que el gasto cardiaco es incrementado como resultado de una taquicardia compensatoria (Campbell). Otros autores refieren que los cambios hemodinámicos no se han descrito con detalle (Cailar).

A medida que se incrementa la frecuencia de infusión de alfatesin, la PaCO_2 se incrementa como resultado del efecto depresor de la ventilación. Los cambios en el pH (acidosis respiratoria) son secundarios en respuesta al incremento de la PaCO_2 .

Se ha encontrado una disminución de la resistencia periférica, de la presión arterial, y en cambio hay aumento en el gasto cardiaco, así como en la frecuencia cardiaca.

MEDICION DE LA ANESTESIA PROFUNDA.

Para medir el grado de profundidad de la anestesia con alfatesin, existen datos clínicos, aunque esto ha sido discutido en los últimos estudios. Savage y col. investigaron el uso de la monitorización de la función cerebral (CFM) desarrollada por Maynard. El trazo del CFM dispara un filtro simplificado del EEG a partir de electrodos colocados en los huesos parietales. Cuando se administran agentes hipnóticos intravenosos, aparecen trazos en el CFM. Estos cambios parecen ser indicadores reales de los cambios en la actividad eléctrica cerebral y pueden ser correlacionados con la profundidad de la anestesia. Con la experiencia, el CFM puede ser usado como guía para ajustar una dosis de alfatesin durante la cirugía, para estar seguro que el

paciente no se despierte ni quede en un grado profundo de anestesia.

Técnicas de infusión de alfatesin: una manera de administrar el alfatesin es por medio de infusiones en diluciones de 5 a 20 usando equipos estándar y otra alternativa sería administrarla por medio de una bomba de infusión. Esta técnica puede abolir la necesidad de dilución y mejora el control de la administración.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

Las concentraciones plasmáticas de la alfaxalona fueron medidas durante la infusión continua del alfatesin, como suplemento de la anestesia con óxido nitroso y O_2 en 28 pacientes.

En 22 pacientes no había evidencia de daño hepático y 6 pacientes tenían cirrosis hepática.

En estos últimos pacientes el acto quirúrgico consistió en liberar la hipertensión portal.

En algunos pacientes se estudió igualmente los efectos cardiovasculares. Todos los pacientes fueron premedicados con paveretum 15 a 20 mg IM una hora antes de la operación.

La anestesia fue inducida con fentanyl 8 mcg/Kg y alfatesin (6 a 24 mg). Se realizó la intubación de la tráquea posterior a la administración de pancuronio 0.1 mg/Kg o alcuronio 0.25 mg/Kg.

Todos los pacientes cirróticos recibieron pancuronio.

La anestesia fue mantenida con óxido nitroso (66%) en oxígeno, suplementada por la administración de alfatesin en una infusión total de 2.4 mg/ml en solución de lactato de sodio.

La infusión de alfatesin de 18 mcg/Kg/min representa una velocidad de infusión de alfaxalona de 13.5 mcg/Kg.

La infusión fue mantenida a esta frecuencia durante un período de 25 a 30 min para obtener concentraciones plasmáticas satisfactorias. Las muestras plasmáticas fueron determinadas a intervalos de 5 min después que se variaba la velocidad de

infusión.

Resultados: las concentraciones de alfaxalona en una infusión dada fueron menores en los pacientes con cirrosis hepática que en los grupos de pacientes con función hepática normal.

Discusión: no hay evidencia de que en pacientes con cirrosis hepática exista disminución de la capacidad de metabolización de la alfaxalona. Además nuestros resultados del presente estudio, sugieren que el metabolismo de la alfaxalona puede estar aumentado en la cirrosis hepática.

Todo lo anterior puede ser explicado de varias maneras:

1) en la cirrosis hepática generalmente existe hepatoesplenomegalia, cuando los estadios finales de la cirrosis son alcanzados. Así los volúmenes de distribución de cualquier droga dentro de la circulación hepática se encuentran aumentados junto con un incremento en el secuestro de la droga. Esto lleva a un incremento efectivo en el grado de aclaramiento (clearance) de la droga por el hígado. Similarmente puede haber anomalías de la vasculatura hepatoesplénica como son los corto-circuitos arteriovenosos. Esto también puede facilitar el aclaramiento de la droga.

Las globulinas y las beta-lipoproteínas se incrementan en la cirrosis de hígado y las beta-lipoproteínas pueden actuar como una fuente lista de unión de la droga y secuestro.

Los datos presentados aquí sugerirían que no son necesarias las reducciones en las dosis de alfatesin en la enfermedad hepática crónica, en vista de la aparente habilidad del hígado para aclarar la droga.

En cada uno de los 6 pacientes no hubo una prolongación en el tiempo de recuperación comparados con el grupo normal. En contraste con los reportes de Du Cailar, quien observó un tiempo de recuperación de hasta dos horas en 2 pacientes con falla hepática.

El pancuronio es un miembro de un grupo de esteroides de amonio cuaternario doble, con propiedades de bloqueador neuromuscular no despolarizante. El metabolismo de muchos esteroi-

des en los tejidos depende de su combinación con un receptor celular específico. Los datos presentados en el estudio pueden indicar que no existe una acción competitiva entre el pancuronio y la alfaxalona en el mismo tejido. Una hipótesis sugiere que existe una reserva de receptores con capacidad adecuada dentro de estos tejidos. Si el pancuronio fuera capaz de inhibir la alfaxalona se observaría un incremento en las concentraciones plasmáticas de la alfaxalona, lo cual no se observó en nuestros pacientes.

EFFECTOS RESPIRATORIOS.

La frecuencia respiratoria aumenta, con dosis de 0.20 y 0.40 ml/Kg, 1 a 5 min después de la inyección. Estos cambios fueron raramente mayores que los valores de control con los pacientes concientes. Con dosis de 0.80 ml/Kg la respiración fue regular, y de tipo toracoabdominal; después de 1.6 ml/Kg la respiración continuó espontáneamente; algunos pacientes tuvieron respiración irregular, lenta o superficial algunos minutos después de la inducción.

Los cambios espirométricos ocurridos durante la administración de alfatesin inmediatamente después de la inyección, el paciente comienza a espirar un volumen mucho mayor que el inspirado, aún antes de que se establezca una anestesia profunda; este hecho fue típico en estas observaciones. El volumen pulmonar disminuye en un litro aproximadamente. Después de un corto período de apnea, la ventilación se inicia, aunque ligeramente deprimida; en los siguientes tres minutos vuelve a alcanzar su cifra original y el volumen pulmonar recupera medio litro aproximadamente. Después el paciente regresa a cifras controles de consumo de oxígeno.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES.

La respuesta inmediata a la inyección con alfatesin se caracteriza por taquicardia transitoria que se acompaña de una discreta disminución de la presión media en la aorta. Estos

cambios son significativamente distintos de los valores control, hasta el 57% de 49 a \pm 3 mmHg, antes de que se inicie la recuperación.

EFFECTOS HEMODINAMICOS.

El vehiculo empleado en la solución inyectable produjo en los pacientes concientes una elevación significativa de la presión arterial 1 ó 4 minutos después de la inyección. La frecuencia cardiaca aumentó y la presión regresó a su valor normal.

ELECTROCARDIOGRAMA.

El efecto de la inducción anestésica sobre la derivación electrocardiográfica, la presión aórtica y la frecuencia cardiaca se registraron continuamente en personas normales. La dosis de alfatesin de 9.6 mg (0.8 ml/Kg) ocasionó taquicardia y baja de la presión arterial pero no provocó cambios en el electrocardiograma, salvo los atribuibles a un aumento en la frecuencia cardiaca. Cambios semejantes se observaron en la inyección de tiopentano 24 mg/Kg; la propanidida 32 mg/Kg ocasionó irregularidades en el pulso y arritmia en la mayoría de los casos.

ELECTROENCEFALOGRAFIA.

Los cambios observados en las derivaciones monopares y bipolares no demostraron que alfatesin tenga un efecto selectivo sobre una determinada área cortical.

La supresión de la avalancha de ondas corticales es un índice de que la actividad cortical se encuentra reducida y equivale a un nivel de anestesia profunda después de inducción con barbitúricos; sin embargo este hecho es difícil de interpretar con alfatesin.

Después de una dosis de alfatesin de 0.10 ml/Kg inyectado en 60 segundos, el 92% de los pacientes presentan una disminución de la avalancha de ondas corticales, aunque estos pacientes parecen estar ligeramente anestesiados, el reflejo palpebral

está presente y existen movimientos discretos de las piernas. Por otra parte, de los pacientes que han recibido dosis más pequeñas de alfatesin, 0.05 ml/Kg en 60 segundos, sólo el 25% alcanza el nivel en que se suprime la avalancha, sin embargo clínicamente se encuentran bien anestesiados.

Cambios electroencefaloqráficos: se menciona que los cambios en el EEG, ocasionados por alfatesin no están restringidos a una sola área de la corteza cerebral; después de una sola dosis, la anestesia profunda se caracteriza por un aumento en la proporción de ondas de baja actividad.

OTROS EFECTOS.

En la mayoría de los pacientes la recuperación de la anestesia fue notablemente rápida, y recobraron la conciencia cuando la infusión se suspendió 10 min antes de que terminara la intervención. Las náuseas postoperatorias y el vómito fueron raros; la inyección de alfatesin fue indolora y no se observó efecto irritante local sobre las venas. En algunos casos la recuperación fue prolongada.

La hipotensión producida por alfatesin se acompaña de vasodilatación periférica y parece que la baja en la presión arterial no se debe a una reducción del débito cardiaco. El autor sugiere que a pesar del posible origen periférico de la hipotensión, alfatesin podría estar contraindicado en los pacientes con hipertensión severa o en los estados hipovolémicos.

Los estudios espirométricos y de gases sanguíneos demostraron que alfatesin reduce el aire corriente. Puede ocurrir apnea que no está precedida por bradipnea. La administración de analgésicos durante la anestesia con alfatesin no aumenta la depresión respiratoria. El aumento de la distensibilidad pulmonar fue útil en numerosos pacientes asmáticos.

Como con otros anestésicos es recomendable que los pacientes se encuentren en ayunas, cuando se va a administrar alfatesin.

La dosis de inducción debe ser administrada lentamente por vía intravenosa (15 a 30 segundos). Las dosis suplementarias deben administrarse de acuerdo con los movimientos que indican respuesta a la estimulación quirúrgica, o bien cuando el procedimiento operatorio debe ser prolongado. Las dosis adicionales pueden ser iguales o bien fracciones de la dosis inicial.

Alfatesin parece no prolongar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares y no se ha observado que su efecto se sume al de otros agentes coadyuvantes o al de otros anestésicos.

La irritación venosa y tisular es mínima y excepcional.

Durante la inducción, la piel del cuello y de la porción alta del tórax pueden enrojecerse transitoriamente. Pueden ocurrir movimientos involuntarios, la incidencia aumenta con la dosis. Estos efectos menores se observan particularmente cuando se ha empleado hioscina (escopolamina) como premedicación única. Rara vez puede presentarse hipo, pero usualmente este fenómeno no interfiere con la anestesia o la intervención quirúrgica.

Se han reportado reacciones de tipo anafiláctico posterior a la administración de alfatesin. Se estima que la incidencia ha variado entre una en 1900 administraciones y una en 300. Estas reacciones típicamente involucran una o más de 4 características: flush o rash, marcada hipotensión, broncoespasmo y edema facial. Una proporción de estos pacientes requiere de una intervención activa inmediata por parte del anesthesiologo pero generalmente hay una respuesta apropiada por parte del anesthesiologo para realizar los procedimientos. El desenlace fatal es muy raro. La etiología de dichas reacciones no es muy clara, pero la liberación de sustancias vasoactivas mediadas ya sea inmunológica o farmacológicamente pueden estar involucradas. Algunos anesthesiologos creen que una proporción de estas reacciones que ocurren durante la inducción son una consecuencia de administrar demasiada dosis y a una velocidad rápida.

La anestesia con el alfatesin en ausencia de cirugía no causa un incremento en el cortisol plasmático y no previene tam-

poco la elevación de éste al inicio de la cirugía.

Los mismos estudios también indican que el uso de alfatesin no está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus, disfunción tiroidea o adrenocortical.

Distribución y metabolismo del alfatesin: recientes estudios han demostrado en el humano que la alfaxalona, alfadalona son metabolizadas dentro del hígado y excretadas en la orina. Los metabolitos urinarios principales son glucurónidos.

Simpson demostró la desaparición de la alfaxalona del plasma en 2 horas posteriores a la inducción; las dosis de inducción del alfatesin pueden ser descritas por 2 compartimentos farmacocinéticamente abiertos, en la fase alfa la vida media es de 1.6 min y la fase beta una vida media promedio de 34 min. El aclaramiento del plasma se encuentra muy relacionado al flujo sanguíneo hepático que es de 1.43 l/min.

No existen contraindicaciones específicas conocidas. Alfatesin debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Al igual que ocurre con algunos otros anestésicos endovenosos, la piel del cuello y parte alta del tórax puede enrojecer durante algunos minutos a continuación de la inyección. El laringoespasma es sumamente raro, pero puede ocurrir en asociación con salivación excesiva. Ello justifica el uso de una premedicación atropínica. En ocasiones pueden manifestarse, durante la inducción, diversos fenómenos excitatorios menores, tales como contracciones espasmódicas musculares. Su frecuencia es mayor si la premedicación consiste exclusivamente en hioscina (escopolamina). Muy raramente contracciones musculares clónicas más generalizadas han requerido el empleo de relajantes musculares para regularlas.

Se han comunicado breves períodos de tos, hipo, salivación o calosfrío durante el despertar. En ocasiones los pacientes han estado lacrimosos y confusos durante algunos minutos; pero a pesar de la aparente angustia se muestran satis-

fechos con la anestesia una vez recuperados plenamente.

EFFECTOS SOBRE LOS MUSCULOS.

Alfatesin reduce considerablemente el tono muscular. La mandibula se relaja y la lengua puede caer hacia la faringe. Los reflejos glótico y laríngeo están habitualmente deprimidos, pero no totalmente ausentes. La intubación endotraqueal puede realizarse con facilidad con el empleo de alfatesin únicamente. Sin embargo este procedimiento no es aconsejable si la tos puede provocarse fácilmente.

La administración de un relejante muscular o la aplicación de un anestésico tópico son útiles en estos casos.

Efectos adversos: se han reportado reacciones anafilactoides ocasionales. Su incidencia ha variado entre 1 en 1900 y 1 en 300. Típicamente se presenta eritema, rash, marcada hipotensión, broncoespasmo y edema facial. La etiología no está aclarada, pero hay liberación de sustancias inmunológica o farmacológicamente vasoactivas. Se ha sugerido por administración rápida y dosis elevada sin que se pueda comprobar. También se ha disputado que origine convulsiones epiléptiformes y que altere la viscosidad plasmática. No está contraindicado en diabetes mellitus, anormalidades adrenocorticales o disfunción tiroidea.

Distribución y metabolismo: contiene dos esteroides, alfaxalona 9 mg/ml y alfadolona 21 acetato 3 mg/ml, disueltos en un 20% de solución de aceite de castor polioxietilado (cremophor EL) en solución salina. El principal componente anestésico es la alfaxalona, y la alfadolona es incluida para aumentar la solubilidad de la alfaxalona. Se metaboliza en hígado y el principal metabolito urinario es el glucurónido 20-alfa-hidroxi-alfaxalona, alfadolona, y menos alfaxalona y menos del 5% de esteroides conjugados con sulfatos. Se realizó un estudio comparativo entre pacientes sanos y pacientes con cirrosis hepática el cual no mostró grandes diferencias, ya que el hígado funciona hasta las últimas etapas de la enfermedad.

Conclusiones: el althesin es un agente anestésico intravenoso versátil, el cual puede ser usado para inducción y mantenimiento anestésico. Administrado por infusión puede producir sedación leve o profunda. Para anestesia puede ser combinado con otros analgésicos y anestésicos, como agentes anestésico sólo en infusiones, oxigenados y con analgesia proporcionada por analgésicos opiáceos. Está libre de contaminar, con relativos y pequeños trastornos cardiovasculares y respiratorios, rápida recuperación y un amplio margen de seguridad.

Las dosis recomendadas de alfatesin son de 0.05 ml (50 microlitros) a 0.075 ml (75 microlitros) por kilogramo de peso, la cual equivale, para un paciente de peso promedio 65 Kg, a 3.25 ó 5.0 ml de la solución. Sin embargo una dosis de 0.20 ml/Kg (4 veces la dosis mínima recomendada) puede administrarse sin efectos secundarios importantes excepción hecha de un período de apnea que requiere ventilación artificial, este amplio margen de seguridad es debido a su alto índice terapéutico.

La duración de la anestesia depende generalmente de la dosis, después de administrar las dosis recomendadas, se pierde la conciencia por 5 ó 10 min y el período de analgesia quirúrgica dura aproximadamente la mitad del tiempo; dosis suplementarias pueden ser administradas si es necesario prolongar la anestesia.

Durante la inducción, las pupilas habitualmente se dilatan y el reflejo palpebral desaparece, el tono muscular disminuye. Usualmente la tensión arterial baja discretamente, pero el gasto cardiaco se mantiene normal. En la gran mayoría de los pacientes, después de algunos segundos de apnea se recupera una ventilación normal.

La asociación de alfatesin con depresores del sistema nervioso central como narcóticos o hipnóticos, puede prolongar la recuperación del paciente y deprimir discretamente la respiración.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS.

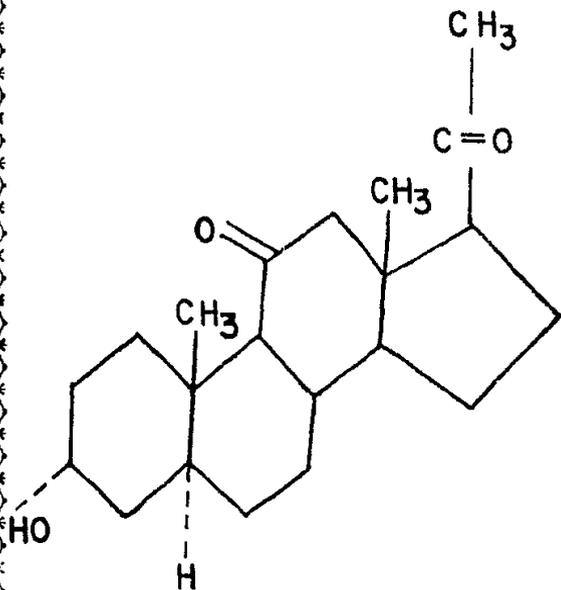
Con dosis terapéuticas no ocurre depresión respiratoria; pero ésta puede presentarse con sobredosis de alfatesin; en este caso es recomendable mantener respiración mecánica o asistida hasta que ocurra la recuperación; el empleo de analépticos aisladamente, no es recomendable.

LISTA DE FIGURAS.

- Figura 1. Estructura química del Althesin (3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnano-11, 20-diona).
- Figura 2. Dosis de Althesin utilizadas en niños.
- Figura 3. Dosis de Althesin utilizadas en adultos.
- Figura 4. Cambios en la presión arterial consecutivos a la administración de Althesin.
- Figura 5. Dosis de Althesin y frecuencia con que se presentan hipo, efectos excitatorios e inducción normal.
- Figura 6. Promedio de la frecuencia del pulso en tres grupos de pacientes antes y después de la inducción con Althesin.
- Figura 7. Cambios en la frecuencia respiratoria después de la inducción de la anestesia con Althesin, Tiopentano y Metohexitona (primera dosis) y después de una segunda dosis administrada a los 11 minutos.
- Figura 8. Tabla comparativa del uso del Althesin con otros anestésicos (Tiopentano, Metohexitona, Propanidida).

Figura 9. Esquema representativo en porcentaje de los cambios producidos del uso del Althesin sobre la presión arterial.

ALFAXALONA



ACETATO DE ALFADOLONA

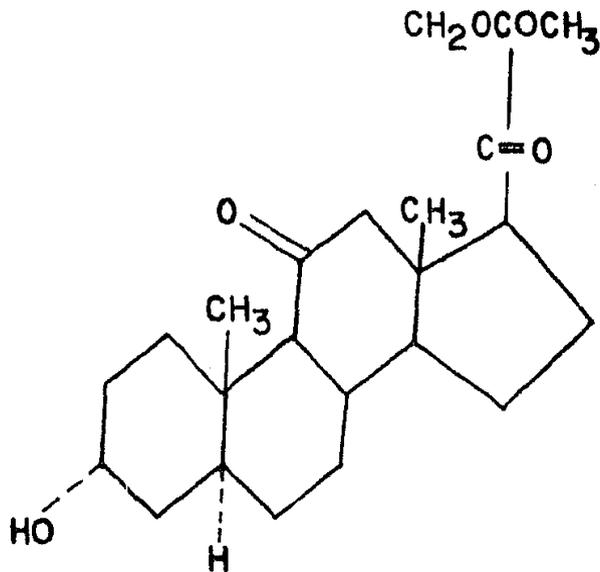


Fig 1

Dosis para niños.

PE SO		DOSIS, 0.05 ml [†] /Kg		DOSIS 0.075 ml [†] /Kg	
KILOS	LIBRAS	Dosis	Volumen (ml)	Dosis	Volumen (ml)
10	22		0.5		0.7
15	33		0.75		1.1
20	44		1.0		1.5
25	55		1.2		1.8
30	66		1.5		2.2
35	77		1.7		2.6
40	88		2.0		3.0
45	99		2.2		3.3
50	110		2.5		3.7

Fig 2

Dosis para adulto.

PESO		DOSIS, 0.05 ml [†] /Kg		DOSIS 0.075 ml [†] /Kg	
KILOS	LIBRAS	Dosis	Volumen (ml)	Dosis	Volumen (ml)
50	110		2.5		3.7
55	121		2.7		4.1
60	132		3.0		4.5
65	143		3.2		4.9
70	154		3.5		5.2
75	165		3.7		5.6
80	176		4.0		6.0
85	187		4.2		6.4
90	198		4.5		6.7

Fig 3

Cambios en la presión arterial	No. de pacientes
--------------------------------	------------------

Aumento de 11 a 20 mm Hg.	6
---------------------------	---

Mismo valor a cambio de 10 mm Hg	56
----------------------------------	----

Baja de 11 a 20 mm Hg	32
-----------------------	----

Baja de 21 a 40 mm Hg	6
-----------------------	---

Fig 4

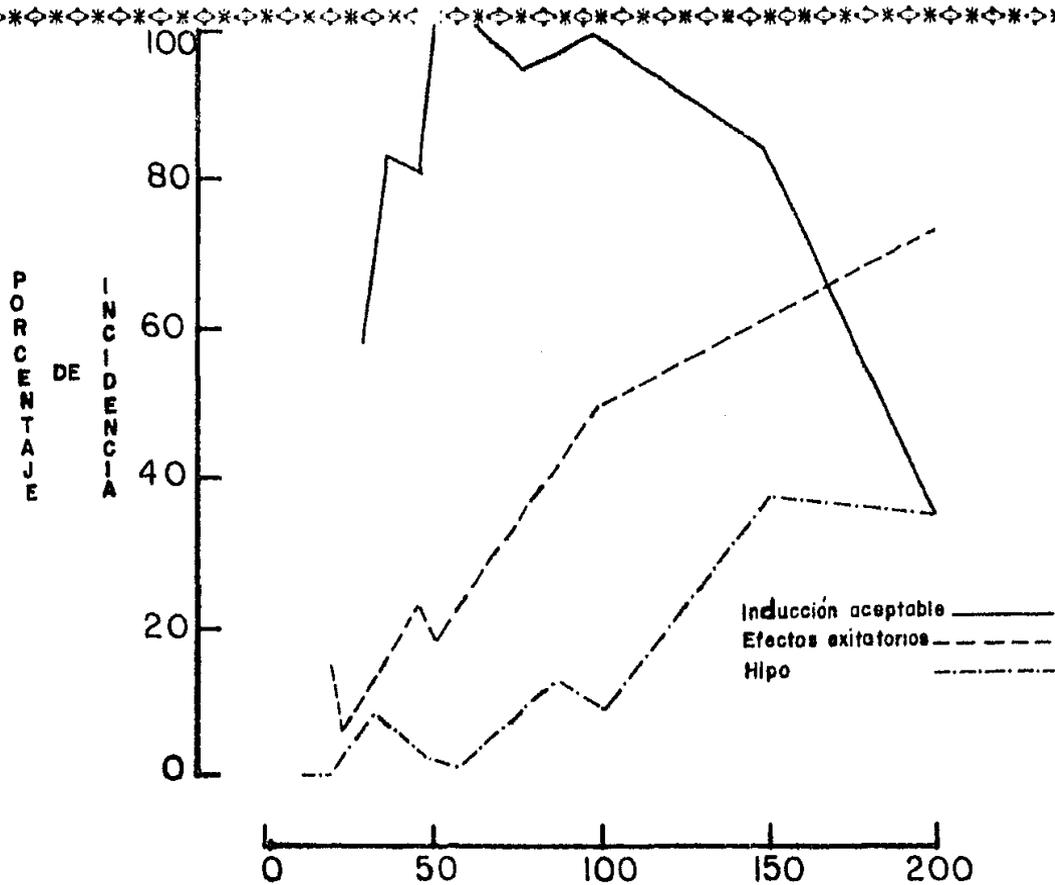


Fig5 Dosis en ml/Kg

Frecuencia del Pulso

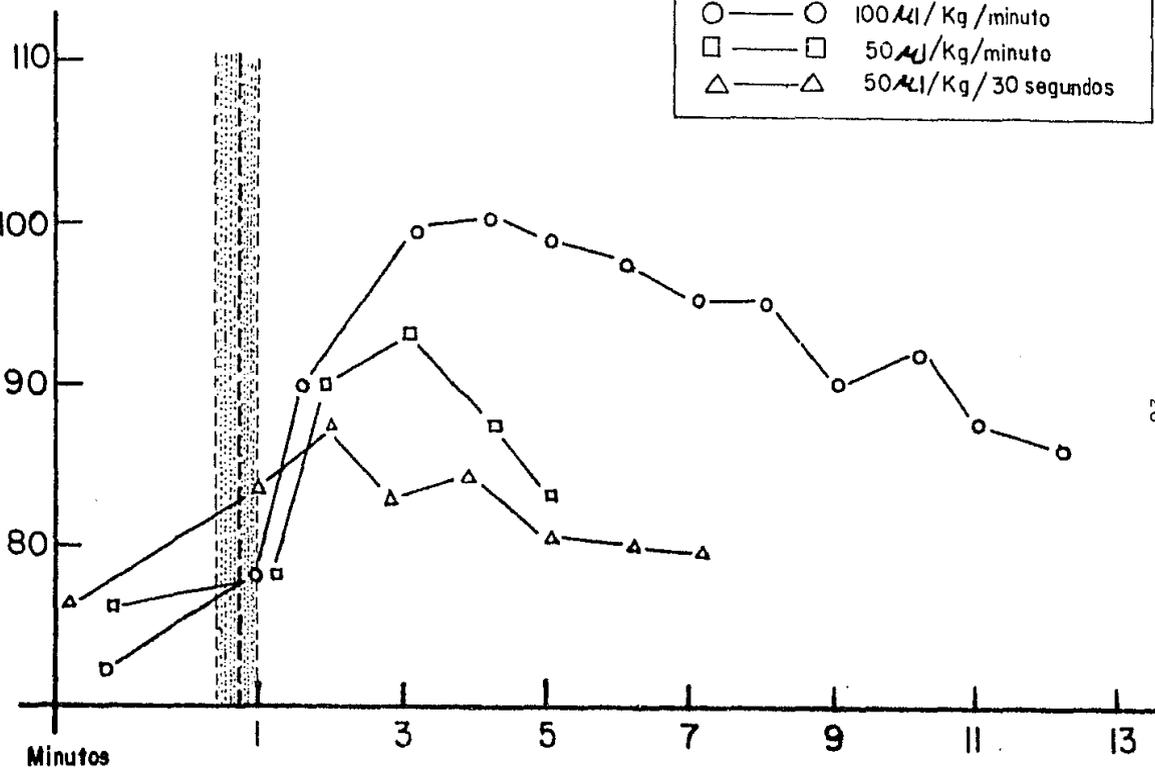


Fig 6

Frecuencia Respiratoria

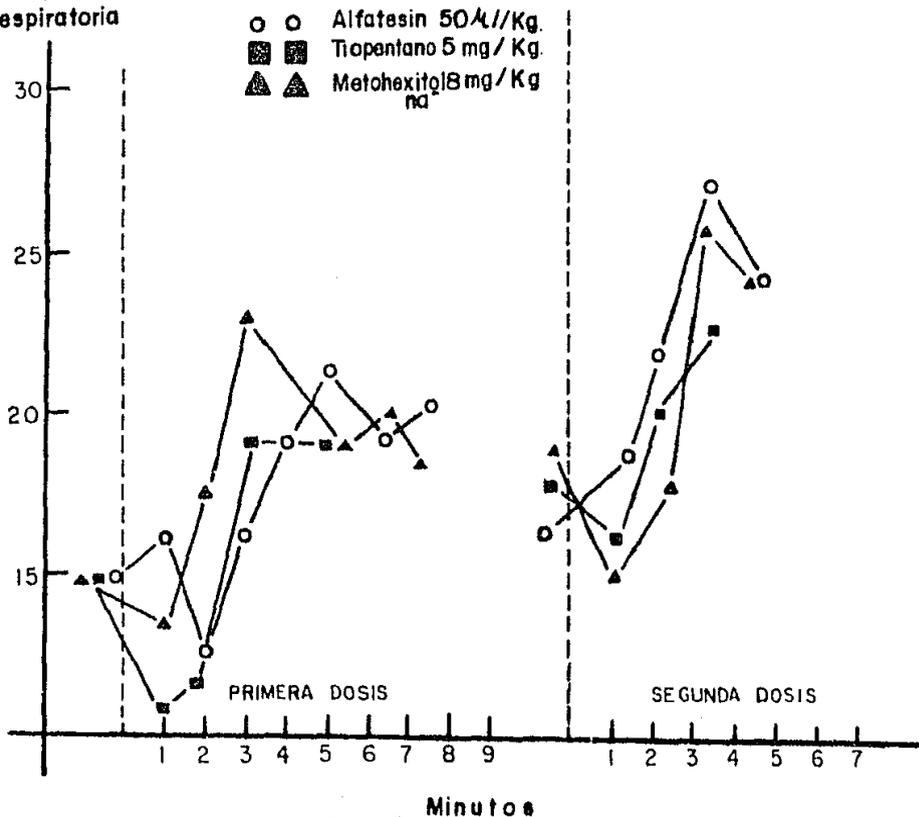


Fig 7

La línea quebrada señala el tiempo de aplicación del anestésico

TABLA COMPARATIVA

Criterio comparativo	Alfatesin comparado con:	Alfatesin se consideró			
		mejor	igual	poco adecuado	inadecuado
Tranquilidad de la inducción	Tiopentano	5	8	7	0
	Metohexitona	16	3	1	0
	Propanidida	11	8	1	0
Fenómenos excitatorios	Tiopentano	3	5	11	1
	Metohexitona	16	3	1	0
	Propanidida	4	11	4	1
Facilidad de administración	Tiopentano	9	7	4	1
	Metohexitona	5	12	3	0
	Propanidida	16	4	0	0
Depresión cardiovascular	Tiopentano	9	9	2	0
	Metohexitona	2	13	5	0
	Propanidida	9	8	3	0
Depresión respiratoria	Tiopentano	13	7	0	0
	Metohexitona	6	13	1	0
	Propanidida	7	8	5	0
Tiempo de recuperación	Tiopentano	17	3	0	0
	Metohexitona	9	9	2	0
	Propanidida	0	7	10	3
Naturaleza de la recuperación	Tiopentano	12	7	1	0
	Metohexitona	10	8	2	0
	Propanidida	2	13	5	0

Fig 8

(PORCIENTO) Hipotensión (Frecuencia)

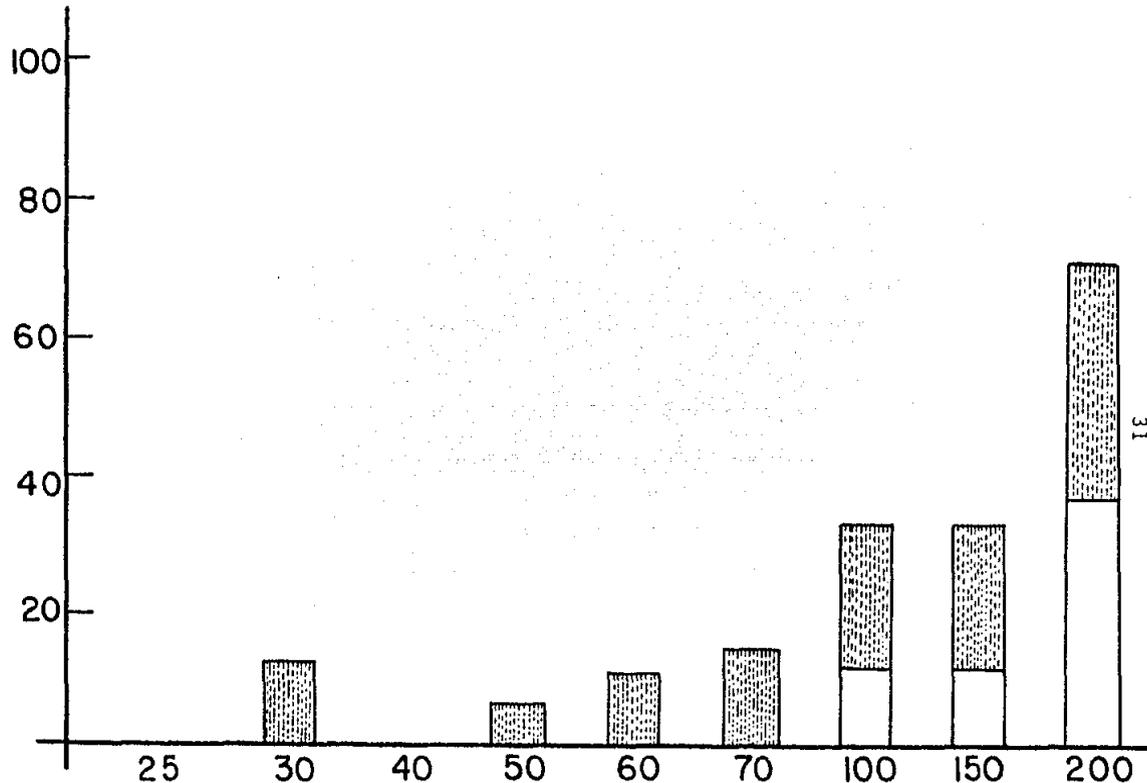


Fig 9

ALFATESIN ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)

Áreas punteadas, representan caída de 20-40mm Hg.

Áreas claras, caídas de 40-60 mm Hg

COMENTARIO.

Entre los diferentes esteroides utilizados como anestésicos, he encontrado que el Althesin demostró tener un alto índice terapéutico. Asimismo de carecer de efectos irritantes en el sitio de su administración, más no así su efecto altamente histaminógeno debido al factor surfactante que contiene, aceite de castor polioxietilado hidrosoluble.

La experiencia con Althesin por infusión continua endovenosa ha sido altamente satisfactoria en niños y ancianos, junto con agentes neurolépticos y en pacientes con disfunción hepática, así como con alteraciones cardiacas y enfermedades respiratorias. Su calidad anestésica ha sido buena, más no así su incidencia de efectos indeseables: laringoespasma, hipotensión, movimientos excitatorios, anafilaxia, etc.

Cabe mencionar que dentro de los efectos hemodinámicos que produce el Althesin, las alteraciones cardiovasculares tales como: disminución de la presión arterial, de la resistencia periférica, y de la presión venosa central, son sumamente importantes de tomarlas en consideración.

Dentro de los cambios respiratorios es importante mencionar las alteraciones espirométricas que produce, así como las modificaciones volumétricas que se pudieran presentar.

Tomando en consideración la distribución y metabolismo del Althesin, se ha demostrado que dicha substancia es metabolizada dentro del hígado y excretada por la orina, por lo que es de

suma importancia tener en cuenta su utilización en aquellos pacientes que presenten patología severa de los órganos anteriormente mencionados dado que pudiera causar efectos no deseados.

Dentro de mi experiencia con la utilización de Althesin en pacientes que fueron sometidos a diversos actos anestésico-quirúrgicos en el Hospital General Primero de Octubre (ISSSTE) creo que fue ampliamente satisfactoria, ya que pude constatar los diferentes cambios que menciono con anterioridad en mi estudio llevado a cabo tales como: hemodinámicos, respiratorios, metabólicos, inmunológicos, sin dejar de tomar en consideración las ventajas y desventajas que por ende produce. Por lo que creo conveniente que este anestésico debe ser valorado para su utilización por el médico anestesiólogo en preparación ya que le dejará una amplia experiencia en las diferentes técnicas anestésicas conocidas en la actualidad, y de esta manera, capacidad para discernir de su uso en los diversos grupos de pacientes que se le presenten.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Du Cailar, J. The effects in man of infusions of Althesin with particular regard to the cardiovascular system. Postgraduate Medical Journal, 1982, June Supplement, 72.
2. Føëx, P. and Prys-Roberts, C. Pulmonary haemodynamics and myocardial effects of Althesin in the goat. Postgraduate Medical Journal, 1982, June Supplement, 24.
3. Gordh, T. The effect of Althesin on the heart. Postgraduate Medical Journal, 1981, June Supplement, 31.
4. Majer, J.R. Assay of steroidal drugs in biological fluids by the integrated ion current techniques. Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 44.
5. Miller, D.C., Bradford, Elizabeth M.W. and Campbell, D. Haemodynamic effects of Althesin in poor-risk patients. Postgraduate Medical Journal, 1982, June Supplement, 133.
6. Savege, T.M. Foley, Eleanor I., Coutlas, R.J., Walton, B., Strunin, C., Simpson, B.R. and Scott, D.F. CT 1341: some effects in man. Cardiorespiratory, electroencephalographic and biochemical measurements. British Journal of Anaesthesia, 1981, 26, 402.
7. Scott, D.F. and Virden Susan. Comparison of the effect of Althesin with other induction agents on electroencephalographic patterns. Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 93.
8. Sutton, J.A. A brief history of steroid anaesthesia before Althesin (CT 1341). Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 9.
9. Swerdlow, M. Studies with Althesin a new steroid anaesthetic. Postgraduate Medical Journal, 1979, June Supplement, 105.

10. Tomlin, P.J. The respiratory effects of Althesin. Postgraduate Medical Journal, 1982, June Supplement, 85.
11. Warren, J.B. Althesin in the dental chair. Postgraduate Medical Journal, 1982, June Supplement, 130.
12. Child, K.J., Gibson, W., Harnby, G. and Hart, J.W. Metabolism and excretion (Althesin). Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 37.
13. Child, K.J., Davis, B., Dodds, M.R., Twissell, D.J. Anaesthetic cardiovascular and respiratory effects of a new steroidal agent: a comparison with other intravenous anaesthetic. British Journal of Pharmacology, (in press).
14. Clarke, R.S.J., Dundee, J.W. and Carson, J.W. Some aspects of the clinical pharmacology of Althesin. Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 80.
15. Inoue, K. and J.O. Arndt. Efferent vagal discharge and heart rate in response to methohexitone, althesin, ketamine and etomidate in human. British Journal Anaesthesia, 1982, 54, 1105.
16. Towler, C.M., R.T. Garrett and J.W. Sear. Althesin infusions for maintenance of anaesthesia. Anaesthesia, 1982, Vol. 37, 428-439.
17. Keith, Ian, MBChB. PhD. FFARCS, Consultant Anaesthetic and B.J. Shenoy, MBBS, DRCOG. DCH. Total intravenous anaesthesia with low dose ketamine and Althesin. Assessment of a technique for minor surgery in difficult situations. Anaesthesia, 1981, Vol. 36, 702-704.
18. Swerdlow, M., Chakraborty, S.K. and Zahangir, M.A.H.M. A trial of CT 1341. British Journal of Anaesthesia, 1980, 43, 1075.
19. Takahashi, T. Wave band analysis of ECG patterns during anaesthesia produced by Althesin. Postgraduate Medical Journal, 1980, June Supplement, 96.