



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
1202  
90  
2eje

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**Revisión Bibliográfica sobre Anestesia Endovenosa.  
Utilización de Nalbufina como Unico Analgésico  
Central para Producir Anestesia Quirúrgica.  
Presentación de Dos Casos.**

**TESIS RECEPCIONAL**

Para el curso de la especialidad de:

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

P r e s e n t a :

**Dr. S. Enrique Velázquez Figueroa**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION  
NACIONAL DE PETROLEOS MEXICANOS**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1994



## **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 está 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.

DR. ALBERTO LARA NAVARRETE  
- JEFE DE ENSEÑANZA -  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

DR. CESAR COLUNGA SERAFIN  
PROF. TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL  
DE CONCENTRACION NACIONAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS.

DR. LORENZO VILLAR CABALLERO.  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA.

- A MI MADRE DÑA. CATALINA.  
QUIEN SIEMPRE COMPRENDIO MIS INQUIETUDES Y ANHELOS.
  
- A MI PADRE DN. ENRIQUE.  
QUE SE HA PORTADO SIEMPRE COMO UN GRAN AMIGO.
  
- A MI ESPOSA DORICELA Y A MI HIJO JORGE ENRIQUE QUIENES FOR-  
MAN HOY LA PARTE ANGULAR DE MI VIDA, CONSTITUYENDO AMBOS -  
EL MOTIVO DE MIS ESFUERZOS.
  
- A MIS HERMANOS CARMEN, JORGE Y HECTOR, QUIENES HAN CONSTI-  
TUIDO UN GRAN APOYO Y ENORME AYUDA DURANTE TODA MI FORMA-  
CION.
  
- A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES, Y MEDICOS ANESTESIOLOGOS QUE-  
CON SU APOYO, ENSEÑANZAS Y ALIENTO ME HAN PERMITIDO CUM- -  
PLIR ESTE ANHELO.
  
- Y A TODOS Y CADA UNO DE LOS PACIENTES QUE ME ACOMPAÑARON -  
EN MI ESTANCIA HOSPITALARIA Y QUIENES FUERON PARA MI LA -  
PARTE MAS IMPORTANTE DE MI ENSEÑANZA.

## I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION .....	1
GENERALIDADES .....	8
MORFINOMIMETICOS .....	11
ETOMIDATO .....	25
FLUNITRAZEPAN .....	30
CASO I .....	35
CASO II .....	37
BIBLIOGRAFIA .....	43

## I N T R O D U C C I O N

El advenimiento de los anestésicos generales intravenosos en la farmacopea, iba a transformar fundamentalmente las técnicas de la anestesia.

Por añadidura la concepción misma que se tenía del principio buscado iba a evolucionar en dos grandes etapas, con la introducción en la asociación medicamentosa anestésica de los curares a los que más tarde se añadirían los Neuroilépticos y los analgésicos centrales de gran potencia.

Sin embargo existe una concepción de la tercera etapa que comprendería desde 1948 hasta nuestros días.

La primera etapa se caracteriza por la utilización de los Barbitúricos intravenosos a partir de 1932. Ya ORE DE BURDEOS había intentado realizar una anestesia por vía venosa con la ayuda del Hidrato de Cloral en 1872 y FREDET, THALEIMER y DESPLAS, habían experimentado dos somníferos, el Numal y el Soneryl; en realidad fueron KEESE y SCHARF quienes en 1932 inauguraron la etapa o era de los Barbitúricos, con el Hexobarbital. Dos años más tarde LUNDY introdujo el Tiopental en los Estados Unidos.

La anestesia por vía venosa tomó rápidamente una importancia considerable y contribuyó grandemente al abandono total o parcial de los agentes más antiguos como el Cloroformo o el Eter y a la extensión del uso de los agentes todavía poco utilizados o más recientes como el Protóxido de Nitrógeno, el Viner, el Ciclopropano o el Tricloretileno. En realidad LUNDY reconoció pronto que los Barbitúricos no podían aportar una narcosis más o menos profunda insistiendo nuevamente en la necesidad de realizar las anestесias equilibradas (expresión que había propuesto en 1926), en cuyo curso la combinación de las diferentes drogas preanestésicas con los diver

Los agentes anestésicos debían permitir la acumulación de las ventajas de cada uno además y sobre todo, se evitaba el peligro que podía conllevar la utilización de una sola droga a dosis elevadas.

Sin embargo los Barbitúricos siguen siendo aun en nuestros días los agentes más populares en cuanto a la inducción de la anestesia.

Se han utilizado cuatro grupos químicos de Barbitúricos. Los Metiltiobarbitúricos no se utilizan en clínica. Los otros tres grupos son Oxibarbitúricos; que se utilizan como hipnóticos nocturnos administrados por vía oral; Metilbarbitúricos dentro de los cuales encontramos la Amilobarbitona y la Pentobarbitona que más tarde fueron reemplazados por la Hexobarbitona la cual causaba una elevada incidencia de efectos excitantes (movimientos musculares involuntarios espontáneos o temblor o ambos).

Otro Metilbarbitúrico es la Metohexitona la cual al ser utilizada como inductor va seguido de una apreciable incidencia de movimientos musculares, aunque menos intensos que con la Hexobarbitona. Así mismo las complicaciones respiratorias e hipo son a menudo molestas, de la misma forma es probable que la Metohexitona induzca convulsiones epiléptiformes en los pacientes susceptibles.

Los Tiobarbitúricos. En la anestesia clínica se han utilizado extensamente seis Tiobarbitúricos y dos de ellos causaron una incidencia alta de complicaciones en la inducción por lo que ya no se utilizan.

Los otros son aceptados como agentes inductores pero la tiopentona es sin duda, el más popular, y cuenta con las siguientes ventajas, es soluble en agua, no hay dolor a la inyección; en la inducción es de acción rápida, efecto consistente, inducción suave, baja incidencia de reacciones de hi-

persensibilidad mínima depresión cardiovascular y respiratoria a pequeñas dosis no hay interferencia con los agentes — bloqueantes neuromusculares y durante la anestesia la duración adecuada de la dosis de inducción permite la suplementación gaseosa o volátil. Dentro de sus ventajas está la de — una recuperación por lo general suave y sin efectos eméticos.

Pero tenía también algunos inconvenientes, dentro de — los cuales tenemos: la acción antianalgésica a pequeñas dosis, además de no tener una acción analgésica incluso a grandes dosis. Peligro potencial de laringoespasma, cruza rápidamente la barrera placentaria, efectos hepatotóxicos a grandes dosis prolongada sensibilidad al dolor después de grandes dosis.

En general la administración de pequeñas dosis de Tiopentona es bien tolerada por la mayoría de los pacientes. A dosis demasiado elevadas produce cambios enzimáticos consistentes con una disfunción hepática. Existe sin embargo una — contraindicación en el uso de la Tiopentona y es una historia familiar o personal de Porfiria aguda intermitente.

Sin embargo siguen siendo muy utilizados. La segunda — etapa fue dominada por la introducción de la curarización; — sus efectos eran conocidos desde 1595 gracias a las observaciones de SIR WALTER RALEIGH y habían sido explicados por — los célebres trabajos de CLAUDE BERNARD en 1844.

En 1935 KING, obtuvo la síntesis de la d. Tubocurarina; más tarde MAC INTYRE obtuvo el producto purificado que se comercializó, y GRIFFITH y JOHNSON lo emplearon por primera vez en anestesia en 1942.

La curarización había permitido obtener una relajación muscular indispensable en el acto quirúrgico, sin que fuera necesario aumentar la dosis de un "anestésico poderoso único", depresor central, depresor de la función cardiovascular

y tóxico a nivel renal y hepático.

El Curare permitía además la intubación traqueal indispensable por aquel entonces para el control o asistencia ventilatoria que permitía la generalización en la utilización de los aparatos de anestesia de "circuito cerrado".

La tercera etapa comprende desde 1948 hasta nuestros días, es rica en nociones nuevas, que nos han conducido a las técnicas que utilizamos hoy en día; a las escuelas francesas y belgas debemos casi la totalidad de los trabajos que han llevado a los anesthesiólogos "a concebir" un papel que, por otra parte, ya les había sido confiado.

Los trabajos de CLAUDE BERNARD, LERICHE, REILY y SELVE sobre la homeostasis y las reacciones humorales de defensa contra la agresión, condujeron a LABORIT y P. HUGUENARD a una reflexión profunda sobre las posibilidades que se ofrecen para minimizar los trastornos de origen neurovegetativo-inducidos, por el acto operativo, y sus trabajos personales condujeron a preconizar sucesivamente:

En 1948, el empleo de la Prometazina como antihistamínico y de la Dietazina Vagolítico, en la premedicación.

En 1950 y con el nombre de anestesia potencializada, un método que, por asociación de drogas como la Petidina analgésico, y de la Procaína, tiende a reducir las necesidades del organismo y a limitar sus posibilidades "reaccionales" de tal suerte que con una pequeña dosis de narcótico se pueden realizar las intervenciones quirúrgicas más complejas.

En 1952, bajo el nombre de neuroplejia, una asociación de ciertos componentes con poderosos neuropléjicos, tales como la Clorpromezina o la Acepromazina. Se pretendía obtener una protección extensa con el reposo con el sistema nervioso en su totalidad, hasta asegurar una estabilización neuroendócrina y permitir un metabolismo celular enlentecido pero - -

equilibrado, cualquiera que fuera la importancia de la lesión. La unión de una hipotermia conduciría, en 1953, a la técnica de la hibernación artificial.

Así nació un nuevo concepto, el de la "Protección del organismo frente a la agresión".

Un mejor conocimiento de las posibilidades aportadas con el empleo de diferentes "cocteles líticos" propuestos, permitieron en los años siguientes describir técnicas variadas; todas ellas tuvieron el mérito, de haber puesto el acento sobre tal o cual elemento fundamental del complejo que representa la anestesia general.

P. HUGUENARD realizó en 1954 las anestесias sin anestésico mientras T. DELIGNE, proponía la anestesia vigil, demostrando así, que la "narcosis" no siempre era indispensable.

J. DU CAILLAR, inspirándose en un término avanzado por HAYWARD BUTT en 1957, describió la ataralgia que asocia únicamente un morfínico poderoso, la Dextromoramida y un neurolético particularmente eficaz, la Levomepromazina.

Reiniciando una técnica totalmente comparable pero con drogas diferentes MUDELEER y DE CASTRO propusieron en 1959 "La neuroleptoanalgesia" que asociaba sucesivamente el Haloperidol o la Aloanisona con la Fenoparidina o el Fentanilo, después el Droperidol, con uno u otro como analgésico central.

Así se reconoció la primacía del elemento analgésico y la necesidad absoluta de bloquear siempre los influjos dolorosos, causas esenciales de las reacciones de defensa durante la fase operatoria del acto quirúrgico.

De manera esquemática ha sido posible representar la anestesia como una ecuación:

ANESTESIA= NARCOSIS O ATARAXIA+ ANALGESIA+ RELAJAMIENTO MUSCULAR + PROTECCION.

El interés por un elemento u otro de este complejo esta rá dado por el estado clínico del enfermo y la gravedad de la intervención o su duración y así se explica la variedad de asociaciones o mezclas propuestas. El elevado número de drogas puestas a disposición de los anestesiólogos (Narcóticos, Tranquilizantes, Neurolepticos, Curarizantes, o Analgésicos) permiten una variedad de técnicas extremadamente amplias, con modalidades de aplicaciones idénticas.

Paradójicamente apareció al mismo tiempo en Gran Bretaña y Estados Unidos, una serie de anestésicos Halogenados que llegaron a obtener un éxito importante.

El primero de ellos el Halothano fue sintetizado por SUCKLINS en 1951 y utilizado en el hombre por primera vez por RAVENTOS en 1956.

Enseguida en 1959, llegó el Metoxifluorano experimentado por DOBKING en 1969. Siete años después, por último, fue utilizado en los Estados Unidos el Forane.

Verdaderos anestésicos generales, proporcionan total o parcialmente por sí mismos una narcosis, una analgesia y un cierto relajamiento muscular.

Sin embargo en la mayoría de los casos es necesario complementar su acción añadiéndoles drogas administradas por vía venosa, pero se puede comprender la gran utilización de que han sido objeto.

Con el descubrimiento de los nuevos productos las TEO--RIAS DE LA ANESTESIA, se multiplicaron en los planos metabólico, enzimático y físico.

No pueden olvidarse además descubrimientos que al cabo-

de muchos años nos han permitido completar todavía más nuestros conocimientos, entre los acontecimientos importantes tenemos, la Anestesia Eléctrica, la Hipotermia Profunda, etc...

En un siglo la anestesia confiada a un técnico subalterno ha adquirido una complejidad tal que hoy en día no puede ser realizada más que por médicos especializados. Ha adquirido en principio la maternidad de la ventilación pulmonar, - quizá menos precisa pero suficiente, y de la función circulatoria. Gracias a las drogas y a los efectos cada vez más - - efectivos y por los conocimientos profundos de la física, la Farmacología, la Fisiología, la Fisiopatología y la Terapéutica, los anestesiólogos han podido extender rápidamente el campo de sus actividades a la protección del paciente, minimizando o suprimiendo las reacciones de la agresión.

La importancia de su papel se desarrolla, de hecho, durante los períodos pre y pos operatorios; durante ellos se les confía el mantenimiento o el restablecimiento del equilibrio respiratorio, cardiovascular, renal, endócrino. Ello - ha dado origen en consecuencia, el reanimador en el sentido amplio del término y por otra parte, sus responsabilidades - han aumentado y los conocimientos que deben adquirir aumentan sin cesar.

## G E N E R A L I D A D E S

Una vez que hemos dado un vistazo a lo que ha sido la evolución de los procedimientos anestésicos y de la forma que éstos han sido utilizados, pasaremos ahora a las generalidades acerca del motivo de revisión de este trabajo; La Anestesia Intravenosa.

Dentro de las técnicas de anestesia endovenosa, encontramos variantes las cuales están en relación a los medicamentos utilizados y así encontramos:

- I.- Anestesia Potencializada.
- II.- Neuroplejia.
- III.- Neuroleptoanalgesia.
- IV.- Anestesia Analgésica.
- V.- Ataranalgesia.

**Anestesia Potencializada:** Adición de un morfínico a dosis débil, a los anestésicos generales con el fin de disminuir la toxicidad de la anestesia.

**Neuroplejia:** Utilización de simpaticolíticos, parasimpaticolíticos, neurolépticos y antihitámnicos para obtener silencio del S.N. y endócrino con gran protección N.V. Morfínicos a dosis débil. Reducción de los anestésicos generales.

**Neuroleptoanalgesia:** Utilización equilibrada de Neurolépticos y Morfinomiméticos. Utilización de morfinomiméticos muy potentes. Reducción o eliminación de los anestésicos generales.

**Anestesia Analgésica:** Utilización de megadosis de un morfinomimético.

**Ataranalgesia:** Utilización de hipnóticos a dosis bajas y aunado a dosis de Morfinomiméticos.

A través de los años y como consecuencia de los estudios realizados en animales se llegó a determinar que el acto anestésico es un todo formado por cuatro elementos importantes:

#### ANALGESIA Y PROTECCION NEUROVEGETATIVA.

Que son componentes fundamentales de la anestesia.

#### HIPNOSIS Y RELAJACION MUSCULAR.

Que son considerados como componentes opcionales de la anestesia (1).

A través de los años la idea de la importancia de la analgesia se fue extendiendo, y la necesidad de evitar gracias a ella la repercusión neurovegetativa del dolor se incrementó y ello llevó a una nueva definición de anestesia general, y a partir de entonces la anestesia general se define como un todo compuesto por los cuatro elementos ya mencionados.

En el momento actual las variantes de aplicación de la anestesia general endovenosa se obtiene gracias a fármacos diferentes que combinados adecuadamente proporcionan una excelente condición de operabilidad con intoxicación mínima, y recuperaciones rápidas, pues al existir entre estos diferentes productos una interesante serie de interacciones su posología se ve francamente disminuída.

Hace algunos años se logró sintetizar algunos analgésicos centrales extremadamente potentes mediante los cuales se consigue supresión total de los anestésicos generales clásicos en el curso de investigaciones quirúrgicas.

Disponemos de medicamentos cuya acción analgésica, considerablemente más potente que la de la Morfina, es suficiente

te para permitir la realización de intervenciones quirúrgicas por muy grandes o importantes que éstas sean o por muy mal que sea la condición de los pacientes.

Todos los medicamentos en mayor o menor grado, tienen acciones secundarias en general del mismo tipo de la Morfina, que es necesario contrarrestar recurriendo a otros fármacos.

Me referiré en este trabajo a la utilización de Morfina miméticos a un Hipnótico como es el Etomidato y el Flunitrazepam y de ninguna manera pretenderé hacerlo ver como un método ideal, ya que el analgésico central al que me referiré será la Nalbufina que es un agonista - antiagonista y que de ninguna forma es comparable a otros analgésicos más potentes como el Fentanilo, sin embargo creo que es una buena opción cuando no se cuenta con esos analgésicos potentes. Primeramente haremos una revisión de la Farmacología de los Morfina miméticos y posteriormente me ocuparé de los dos medicamentos mencionados Etomidato y Flunitrazepam.

## MORFINOMIMETICOS

Algunos autores han dividido en diferentes grupos a estos fármacos para facilitar su estudio (2).

## 1.- DERIVADOS DEL OPIO O ANALGESICOS NARCOTICOS.

Estos a su vez se dividen en tres diferentes:

- A) Naturales.
- B) Semisintéticos.
- C) Sintéticos.

- A) Opiceos naturales; Morfina, Codeína, Pantopón.
- B) Opiceos semisintéticos; Heroína, Dionina, Metopón, Eucodal, y Oximorfa.
- C) Opiceos sintéticos;
  - I .-Derivados del Morfinano; Levorfanol, Destrametorfan.
  - II .-Derivados de la Fenilpiperidina; Meperidina, -Alfraprodina, Anileridina, Piminodina, Fenoperidina y Fentanyl.
  - III.-Derivados del Difenilheptano; Metadona, Isometadona, Dextromoramida, Dipipanona y Fenadoxona.
  - IV .-Derivados del Benzomorfan; Fenazocina, Pentazocina, Ciclazocina.
  - V .-Hipnoanalgésicos "puente"; Etoheptacina, y Dextropropoxifeno.

## 2.- ANALGESICOS ANTITERMICOS O ANALGESICOS NO NARCOTICOS.

- I .-Derivados del AC. Salicílico; Salicilato de Na., Acido Acetil Salicílico.

II.-Derivados del Para-Aminofenol; Acetanilida, - Acetofenetidina y N-Acetil P-Aminofenol (NAPA).

III.-Derivados de la Pirazolona; Amidopirina, Dipirrona, Fenilbutazona, Oxifenil-butazona, Fenopirazona, y Monofenilbutazona.

### 3.- ANALGESICOS NO INCLUIBLES EN NINGUNO DE LOS GRUPOS ANTERIORES.

Levopromacina, Aletamina, Indometacina, y otros.

Existen otros que se podrían considerar como antagonistas de la Morfina y de los Morfinomiméticos y aunque en anesthesiología se utilizan como antidotos de la depresión ventilatoria de los analgésicos narcóticos, tienen de por sí, una cierta actividad analgésica. Entre éstos tenemos a la Nalorfina, Ciclazocina, Nalbufina (de la que nos ocuparemos más adelante al analizar sus características como analgésico y su utilidad unida a hipnóticos), Lorfan y Pentocina a este grupo de medicamentos los conocemos como Antagonistas Agonistas.

Por otro lado tenemos a los Antagonistas puros como; - Naltrexona, Naloxona, y Oxilorfan. Estos tres últimos no tendrían ninguna actividad analgésica propia ni tampoco, producirían depresión respiratoria fuese cual fuese su posología-teniendo una acción antidótica mucho más prolongada que los del primer grupo.

La aparición de analgesia, la intensidad de la misma y la duración de la acción de los analgésicos centrales depende de varios factores.

Existe un factor de gran interés que produce variaciones muy notables en la valoración del poder analgésico de un medicamento, y el cual es muy difícil de medir por constituir un parámetro que no puede ser definido satisfactoriamente.

te este factor lo constituye EL DOLOR, el cual sólo puede de finirse en forma individual e introspectivamente.

El dolor se caracteriza no solamente por su intensidad, sino también por su naturaleza; puede sin participación efectiva, ser una percepción consciente inductora de respuestas-afectivas importantes de una alteración del estado mental.

CURPENTIER dice "la analgesia es aquello que hace desaparecer el dolor en el hombre" sin embargo mediante la lobectomía pre-frontal anula el dolor pero no el sufrimiento, un hipnótico anula la integración consciente del dolor; pero no el dolor en sí; un curarizante elimina las posibilidades de expresión del dolor, ninguno de estos sistemas ha contado para nada con los analgésicos (1).

El dolor se produce como consecuencia de una agresión - de la acción directa o indirecta de cualquier elemento, líquido, sólido o gaseoso que actuando como alógeno sea endógeno o exógeno que va a alterar la sensación homeostática de bienestar habitual al ser humano normal.

Es indudable que la estimulación dolorosa de estas terminaciones nerviosas independientemente de su localización o morfología originan impulsos aferentes de una complejidad - temporo-espacial variable cuyas características vienen dadas por:

- a) El número total de impulsos nerviosos.
- b) Su dispersión espacial.
- c) Su dispersión temporal.

La conjugación de estos tres elementos son lo que constituye la cifra del mensaje doloroso, esta "cifra" o "código" es analizado en estructuras nerviosas superiores descifrando las características o variaciones ya citadas, número, espacio y tiempo.

Los impulsos siguen un camino delineado a través de las conexiones nerviosas llevando al través de éstas el impulso doloroso. Las fibras a través de las cuales esto se lleva al cabo son las fibras nerviosas A delta y C que serán recorridas a distintas velocidades según el tipo de fibras 5 - 4 - Mts. segundo para las A delta y 0.5 - 2 Mts. segundo para las C. Estas fibras se diferencian por su grado de mielinización A mielínicas, C amielínicas. Estas fibras nerviosas aferentes tienen su cuerpo neuronal en las células de los ganglios posteriores y sus cabos proximales transitan por las raíces posteriores según una ordenación bien definida, siendo las más gruesas las más intensas, A mielínicas y las más finas las C, las más externas amielínicas.

Tras penetrar en la médula las fibras conductoras del mensaje doloroso se bifurcan en una rama ascendente y otra descendente, recorriendo unos pocos segmentos espinales integrados en el fascículo dorsolateral de LISSAUER o zona marginal de WALDEYER, pudiendo entrar en relación con las neuronas de segundo orden en las astas posteriores.

El paso de los impulsos desde la primera neurona, sensitiva, a la vía de conducción ascendente es mucho más complejo de lo que pudiera pensarse ya que no se establecen sinapsis entre la primera neurona y las neuronas espinales cuyos axones vayan a constituir la vía ascendente cruzada.

Por una parte, sobre una sola neurona del asta posterior, pueden converger impulsos procedentes de varias fibras periféricas, hecho que permite a estas neuronas una especie de filtración de estos impulsos.

Por otra parte los impulsos que llegan a través de las fibras periféricas no pasan siempre a través de una sola neurona para llegar al cordón anterolateral del lado opuesto, sino que pueden establecer amplias conexiones con el sistema de neuronas internunciales de la sustancia gris espinal, apá

reciendo fenómenos de facilitación.

Por otra parte se ha demostrado la existencia de proyecciones descendentes de origen cortical y reticular destinadas a las células de las astas posteriores que actúan modificando la excitabilidad de las mismas y ejerciendo así una acción de filtrado selectivo sobre la penetración del mensaje aferente. Existe la posibilidad de la existencia de un sistema de control que bloquearía la entrada de los mensajes no significativos, regido por la formación reticular.

La conexión entre el asta posterior y el talamo, se consideraba clásicamente efectuada por el haz espinotalámico pero éste en realidad representa sólo una parte numéricamente menor de las conexiones que permiten la conducción de la sensación dolorosa los centros nerviosos superiores, hecho que ya ha sido comprobado, ya que dicho haz sólo se encuentra en primates y humanos se piensa que debe existir una gran convergencia de estímulos a lo largo de las vías ascendentes, actuando las neuronas internunciales en los relevos cortos para conducir el mensaje doloroso hasta los centros superiores, teoría del sistema aferente multisináptico, haz espinoreticulotalámico. Parece ser que las aferencias siguen los siguientes caminos:

- Haz espinotalámico clásico o neoespinotalámico que terminaría en el núcleo ventroposterolateral del tálamo.
- Vía paleoespinotalámica que terminaría en los núcleos intralaminares y paralaminares del tálamo.
- Fibras espinoreticulares que lo harían en la formación reticular.
- Fibras espinotectales en la región tectal o tubérculos cuadrigéminos.

- El cerebelo a título de información indirecta o "en derivación".

Sin embargo es importante hacer resaltar que hasta la oliva inferior o bulbar, estos impulsos dolorosos susceptibles de ser codificados para llegar a hacerse conscientes, marchan agrupados en vías morfológicamente distintas, para una vez sobrepasados dicha oliva inferior, dispersarse a tener significación álgica.

El proceso de integración termina en la corteza cerebral, destino último del mensajero o tren de impulsos dolorosos, a la que conducen las vías talamocorticales que van a extenderse en diversas áreas sensitivas de dicho cortex.

Sin embargo y sin olvidar la vía lamniscal directa (que hizo decir a LABORIT en 1968 que analgésico central es todo-aquel que interrumpe la conducción entre ella y el cortex, - también en discusión actualmente) no podemos omitir la distinta codificación de los impulsos talámicos que llegan a la corteza y su muy distinta significación, ya que el sistema límbico puede activarse entrando en resonancia con el fenómeno doloroso y aumentando la repercusión al intervenir o ponerse en marcha en la esfera afectiva, tan cargada de matices personales que hacen realidad el hecho de que no existe el dolor como tal, sino personas que lo sufren y matizan en razón de su propio mozaico psicoafectivo.

Para un algo tan complejo, tan difícil de definir, medir o tratar, es lógico suponer enfoques múltiples.

Para ello existen teorías diversas sobre las cuales se basan las posibilidades analgésicas:

- Teoría de especificidad.
- Teoría de suma central o del reconocimiento del patrón..
- Teoría del control de la puerta de entrada.

Todas ellas sin embargo son discutidas por los diversos autores y suponemos que se complementarán con otras que surgirán en un futuro más o menos inmediato.

Después de haber analizado las vías del dolor en forma somera, podemos concluir que de acuerdo a los múltiples factores que rigen la integración del dolor para la supresión - de éste, sería posible en cuanto pudieramos integrar:

- Analgésicos para procurar minimizarlo o abolirlo.
- Tranquilizantes para controlar la repercusión afectiva.
- Neurolépticos para prevenir las consecuencias neuroendocrinas indeseables.

Sin olvidar naturalmente el tratamiento específico de - la causa que lo origina, pues en tanto persista dicha causa, seguirán engendrándose estímulos algógenos en una cadencia - lógica y secuencial.

Para los anestésicos inhalados se ha determinado un elemento de suma importancia para conocer las cantidades median te las cuales éstos pueden hacer presentes sus efectos.

Del mismo modo se ha intentado determinar la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalados (5) y que se define como la concentración de gas mínima a nivel alveolar para inhibir la respuesta a estímulos nocivos en el 50% - de los pacientes y sin embargo se encontró que es muy difícil su determinación por causa de la gran variedad de los pa cientes.

Las respuestas farmacológicas son determinadas por propiedades físico-químicas del medicamento por sí mismo, por - alteraciones fisiopatológicas y factores genéticos y ambientales, (6).

Que efectos tienen los analgésicos en los diferentes -

aparatos y sistemas así como las reacciones subjetivas, objetivas y su acción global sobre la percepción y la reacción del dolor.

Se ha mencionado que la acción de estos analgésicos centrales es potente, constante, interactiva, sobre prácticamente todas las formas y tipos de dolor, debido a la elevación del umbral del dolor.

Sobre las reacciones objetivas al dolor estudios en el hombre indican una elevación constante del umbral en las reacciones al dolor, a consecuencia del analgésico, se deprimen las reacciones más complejas al dolor, las menos automáticas. Las reacciones al dolor, disminuyen en forma proporcional al logaritmo de la dosis administrada.

En cuanto a la percepción y la reacción al dolor se ha visto que los morfínicos provocan al mismo tiempo una disminución de la reacción afectiva incluso antes de la aparición de dolor como tal se les supone un cierto poder ansiolítico y eliminación de las reacciones a los estímulos, no solamente dolorosos sino simplemente nociceptivos.

Dentro de los efectos psico-motores, en el hombre predomina la sedación, el efecto analgésico va precedido de un estado de bienestar que a dosis más elevadas se transforma en sueño, sin embargo en ocasiones aparecen sensaciones de malestar con sudoración, náuseas y vómitos, fases de excitación e incluso crisis convulsivas, a las cuales se les ha dado un origen corticodiencefálico.

A dosis elevadas los Morfinomiméticos tienen acción neuroléptica o ansiolítica como se ha demostrado en la anestesia analgésica en donde se utiliza Fentanil como único elemento productor de anestesia.

Bajo los efectos de los Morfinomiméticos hay una tendencia a la introversión. No se deprime la motricidad que en al

gunos casos está aumentada.

La reflectividad está modificada en parte. La porción - supraespinal está deprimida pero los reflejos espinales están aumentados.

Su acción sobre las funciones sensoriales se encuentran en controversia para unos autores se deprimen para otros no existe tal depresión o es inapreciable.(7)

Al parecer los Morfinomiméticos no tienen algún efecto sobre los nervios periféricos.

Los efectos producidos en el L.C.R. es un aumento de la presión que se debe a los siguientes mecanismos indirectos:

Aumento de la PCO2 como consecuencia de la depresión respiratoria.

Aumento del flujo sanguíneo cerebral.

Además los morfinomiméticos tienen acción sobre el metabolismo cerebral aumentando el consumo aerobio y anaerobio - de glucosa. Como está estimulado el metabolismo de los fosfolípidos y en que forma importante aumenta la incorporación - de P32 a los Fosfatidos del cortex.

Sin embargo y pese a lo escrito se ha encontrado que - existen pacientes en los cuales la inconciencia y la amnesia es más difícil de conseguir mediante la utilización de narcóticos. (8) como en adultos jóvenes sanos, drogadictos y alcohólicos.(9)

Sobre el sistema nervioso autónomo: Simpático.- Producen aumento de la liberación de catecolaminas por estimulación de los núcleos posteriores del hipotálamo. A nivel del corazón no parece haber liberación de catecolaminas.

Parasimpático: Estimulan los centros parasimpáticos lo que explica la miosis, la bradicardia y la acción sobre el -

tubo digestivo.

Sobre los centros respiratorios produce disminución del volumen min. en un 14% por acción central. La acción sobre el árbol bronquial es importante si bien hay una acción de tipo atropínico que garantiza la broncodilatación o al menos inhabilita el espasmo provocado por la acetil colina, hay quienes señalan un claro efecto broncoconstrictor que es constante para explicarlo se menciona varios mecanismos: a) Por la acción histamino-liberadora de los morfínicos; b) intervención de un fenómeno vagal, c) es posible que se trate de una acción directa sobre la musculatura bronquial. Las consecuencias ventilatorias de los morfínicos son:

- a) Alteraciones del ritmo ventilatorio que pueden llegar a la apnea.
- b) Alteraciones del volumen corriente.
- c) Alteraciones del volumen minuto que pueden llevar hasta la acidosis respiratoria.

Además se ha descrito depresión del reflejo de la tos, acción laringotraqueopléjica y otras.

A nivel cardiovascular, provoca bradicardia la que tiene un efecto cronotrópico negativo que es antagonizado por la Atropina. Hay también una acción depresora sobre el miocardio que se manifiesta por un efecto inotrópico negativo.

A dosis bajas aumentan la fuerza de contracción del miocardio y a dosis elevadas la deprimen. A pesar de esto en el hombre normal, el volumen sistólico está por lo general, aumentando el débito cardíaco sufre pocas modificaciones pudiendo estar aumentado o disminuido.

Mediante el EKG se puede confirmar la bradicardia y pueden comprobarse trastornos de conducción e incluso bloqueo auriculo-ventricular; la onda P está disminuida y la onda T en ocasiones aumentada. A dosis elevadas deprime los centros vasomotores pero a dosis terapéuticas esta acción es poco ma

nifiesta. En general provoca descenso de la presión arterial que en pacientes viejos pueden tener al síncope. Para algunos este descenso se debe a vasodilatación periférica o a la liberación de histamina. En general provocan poca variación de la TA a dosis terapéuticas, pero ante los cardiopatas se debe tener cuidado. En cuanto a sus acciones locales podemos decir que: (12)

Hay aumento del riego coronario, el débito renal está disminuido, el riego hepático está poco modificado, el del territorio esplénico varía en forma irregular y el riego de la superficie cutánea se encuentra aumentado.

Sobre el músculo estriado aumentan el tono postural, a nivel de la célula muscular, los Morfínicos aumentan el metabolismo de la fibra y liberan Histamina y Serotonina (10).

Los datos Hemodinámicos antes y después de la inducción con Fentanyl y Flunitrazepan revelan una caída del gasto cardíaco en un 30%, la asociación con N2O y Flunitrazepan, pueden explicar el efecto inotrópico negativo (11).

Sobre el centro del vómito ejercen cierto efecto depresor y a su vez estimulación de los receptores de la "Trigger zons" que a su vez estimula al centro del vómito.

Sobre las vías biliares y pancreáticas provocan un aumento del tono de las mismas predominantemente sobre las fibras del esfínter de ODDI. Sobre el ojo produce una miosis de tipo central.

A nivel hipofisiario, la acción más conocida es el aumento de la secreción de la hormona antidiurética. Se estimula la secreción del conjunto de hormonas hipofisarias, para lo cual la integridad del hipotálamo juega un papel importante.

El efecto sobre la secreción de ACTH, es interpretado de formas diversas pues, para algunos está aumentada y para

otros se encuentra disminuída.

Hay liberación de vasopresina. En las mujeres hay un aumento de FSH y una disminución de LH a nivel suprarrenal. Se aumenta la secreción de Adrenalina finalmente, se produce un agotamiento de las reservas de AC. Ascórbico a nivel suprarrenal. (13)

A nivel tiroideo; disminuye la secreción de hormona tiroidea sin duda, como consecuencia de la disminución de la secreción hipofisiaria de Tiroestimulina.

A nivel gonadal, en el hombre se produce un cambio regresivo del tejido de LEYDIG y de los caracteres sexuales secundarios.

En la mujer la Morfina bloquea la ovulación apareciendo amenorrea y esterilidad. En ambos casos el origen hipofisiario, como consecuencia de disminución en la secreción de gonado estimulina y se requiere administración permanente y continuada.

Los Morfínicos disminuyen la secreción láctea. (1)

Los efectos metabólicos; su acción sobre los hidratos de carbono provocan un aumento claro de la Glucemia. El mecanismo de acción es complejo y en él intervienen la liberación de catecolaminas inducida por estos fármacos.

Existe un mecanismo bifásico en esta hiperglucemia.

Por una parte:

ANALGESICO \_\_\_\_\_ CENTROS HIPOTALAMICOS \_\_\_\_\_ SUPRARRENALES (ADRENALINA) \_\_\_\_\_ GLUCOGENOLISIS HEPATICA \_\_\_\_\_ HIPERGLUCEMIA

Y por otra:

ANALGESICO \_\_\_\_\_ DEPRESION VENTILATORIA \_\_\_\_\_ ELEVACION DE PCO2 \_\_\_\_\_ ESTIMULO CENTROS HIPOTALAMICOS \_\_\_\_\_ ETC.

Acción sobre el metabolismo del agua, los Morfinomiméticos tienen un efecto antidiurético directamente proporcional a la dosis administrada.

Acción sobre el metabolismo basal; depresión de centros termorreguladores; disminución de actividad muscular, aumento de las pérdidas térmicas por vaso dilatación. El cociente respiratorio está disminuido por los analgésicos centrales.- Esto es explicable por la retención de CO<sub>2</sub>, unida a la elevación del umbral de sensibilidad de los centros respiratorios en consecuencia disminuye el consumo de oxígeno, pero la forma menos importante.

Las acciones sobre el consumo de O<sub>2</sub> son variables; estimulan el consumo de O<sub>2</sub> tisular por el contrario el consumo de O<sub>2</sub> cerebral se encuentra disminuido.

Acción sobre el equilibrio ácido base; los Morfinomiméticos actúan en forma indirecta a través de la depresión respiratoria y la consiguiente elevación de la presión de CO<sub>2</sub> arterial y la acidosis respiratoria consiguiente.

Por tanto manteniendo una correcta ventilación no hay alteraciones significativas (1).

Si llega a existir acidosis, suele compensarse por los mecanismos tampon plasmáticos, e importantes caídas de PH no suelen ser frecuentes, sino en situaciones extremas.

Sobre los sistemas enzimáticos el principal de estos efectos es la acción anticolinesterásica mas no para todos los productos de esta familia.

Las colinesterasas plasmáticas son menos sensibles a los Morfinomiméticos que las tisulares en particular cerebrales.

Los derivados Metilados tienen una acción menos potente

sobre las colinesterasas plasmáticas, que los poseedores de una cadena alil. Los más potentes anticolinesterásicos tisulares son los del grupo de los Morfínicos.

La inhibición enzimática es competitiva y reversible.

Los morfínicos a concentraciones débiles, parecen al contrario, capaces de activar las colinesterasas plasmáticas como lo prueba la aceleración de la hidrólisis enzimática de la procaína y el antagonismo relativo que a esas concentraciones se encuentra entre la acción de los analgésicos y de la Neostigmina.

Actúan en el metabolismo de los lactatos modificando la actividad enzimática de los mecanismos de oxidación que participan en dicho metabolismo.

A nivel hepático la Morfina inhibe los sistemas enzimáticos de la N-desalquilación y aumenta el de la Uridin-Difosfato-Glucosa-Deshidrogenasa.

Finalmente la administración crónica disminuye la actividad de la Glucoronil Transferasa. En cuanto a su acción histamino-liberada y alérgica, está en función de dos grandes factores: La concentración de la solución y la susceptibilidad del sujeto.

Los factores pueden ser menores, prurito, erupciones urticarioides, edemas, o menos variado. Del mismo modo pueden ser mayores y considerarse como accidentes; crisis asmáticas (en alérgicos), crisis de disnea taquicardia, hipotensión ortostática, falso choque anafilático.

En cuanto a la Nalbufina sus características son las siguientes; al igual que todos los narcóticos la Nalbufina tiene una gran estabilidad hemodinámica. Por otro lado tiene un efecto agonista y una acción antagonista muy importante derivado de la estructura química de la Oximorfona y del antagonista puro Naloxona. Su diferencia química con relación a es

tos dos compuestos radica en la sustitución de un anillo en el sitio de unión con nitrógeno, esta unión le confiere a la droga propiedades antagonistas asociadas a una acción agonista con limitado potencial de abuso y baja toxicidad, sin embargo la potencia analgésica de la Nalbufina comparada con la Morfina, puede considerarse similar deprime al centro respiratorio en menos proporción que otros narcóticos y esta depresión no aumenta cuando se incrementa la dosis (14).

Los efectos psicoticomiméticos, las náuseas y el vómito son menores en incidencia y severidad a los producidos por la Morfina y son antagonizados por la Naloxona (15).

En reportes previos, el Clorhidrato de Nalbufina ha sido probado en el período transanestésico como una droga de base, con aparentes buenos resultados (16-17).

Sin embargo en algunos trabajos se ha mencionado que la Nalbufina en dosis de 100 mcgr. da una analgesia aplicable durante el transoperatorio en combinación con un agente inhalado. (18-19)

#### E T O M I D A T O

El Etomidato es un hipnótico intravenoso sintetizado. Los estudios iniciales de su farmacología y uso clínico fueron llevados a cabo por DEENICKE y COL. (20-21)

El nombre químico del Etomidato es Sulfato de R-(+)- Etil-1-(1Feniletíl)-1H-Imidazol-5-Carboxilato (22) con un peso molecular de 342,4. La sal es muy soluble en agua, pero inestable en solución acuosa.

Una vez preparada la solución acuosa debe ser usada antes de 24 Hrs. pues puede perder su potencia. La preparación de Propilenglicol es la forma actualmente disponible, la estabilidad de esta preparación no presenta ningún problema, y puede dejarse a la temperatura ambiente durante 2 años.

## COMIENZO DE ACCION Y POTENCIA.

El Etomidato es un fármaco de rápida acción que causa - la inconciencia en un tiempo de circulación brazo cerebro - (23-24), no hay duda que el Etomidato es un anestésico de acción rápida y esto concuerda con la impresión clínica de muchos trabajos. KAY por ejemplo observó que el efecto del Etomidato es tan rápido como el de la Metohexitona. (25)

La potencia relativa de los agentes de inducción es difícil de comprobar (26). A partir de casos individuales fue posible calcular que 0.25 mg/kg era la dosis mínima de Etomidato que producía de forma consistente el comienzo de la - - anestesia en 10 a 10.5 seg., comparando ésta con datos similares sobre otros anestésicos (26) se estima que el Etomidato es aproximadamente 4 veces más potente que la Metohexitona y 12 veces más que la Tiopentona.

Las observaciones de HAYKANTS acerca de la farmacocinética del Etomidato (22-27) muestran que ésta se encuentra - fuertemente ligada a la Albumina del plasma (78%) mientras - que sus metabolitos sólo están ligados en un 60% el 30% se encuentra ligado a la Globulina.

El componente rápido de la curva plasmática de descenso tiene una vida media de 1.2 min. La mayor parte del fármaco activo se distribuye a los músculos y a la grasa.

El Etomidato se destruye enseguida siendo hidrolizado - principalmente por esterases, tanto en el hígado como en el plasma (21,22,27). Los niveles plasmáticos decrecen rápidamente en las siguientes 3.5 Hrs. y más lentamente a continuación.

En el estudio de HAYKANTS se utilizó Sulfato de Etomidato marcado con Tritio. Estos encontraron que el metabolito principal (80%) es el Acido R-(+)-(Oc-Metilbenzil)-5-Imidazol Carboxílico (R-28141) farmacológicamente inactivo. Tam-

bién se forman otros metabolitos por un proceso de descarboxilación y desalquilación oxidativa pudiendo incluir Glucoronidos. Del total de fármaco administrado el 87% se excreta por la orina (un 30% sin estar alterado) y el 13% restante por bilis (22).

El dolor en la inyección es un inconveniente característico del Etomidato que ha sido señalado en muchos trabajos (23,24,25,28,29) que citan índices y presentación del 10 al 63% la variabilidad de los observadores, la dosis, el ritmo de inyección, el lugar, el tamaño de la vena, la medicación preanestésica y la preparación son factores que pueden influir en la incidencia, por dolor en la inyección.

Estas conclusiones relativas a la velocidad de inyección (24,25) medicación preanestésica (24) y lugar y tamaño de la vena (25,30) coinciden con las de otros trabajos. KAY (25) ha intentado disminuir el dolor debido a la inyección, combinando el Etomidato con Lidocaína, pero no ha tenido éxito.

El problema más importante debido al Etomidato es la alta incidencia de movimientos musculares, involuntarios espontáneos, temblor e hipertonia a continuación de la inducción (23,23,25,28,31,32,33), la incidencia señala 5 a 8%, el Diacepan disminuye en forma significativa este efecto.

#### COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.

En los pacientes no premedicados, las dosis de inducción van seguidas de una incidencia de tos e hipo similar a la de la Metohexitona, este efecto colateral disminuye mediante la premedicación con Diacepan.

Las comunicaciones sobre la incidencia de apneas a continuación del Etomidato no son muy claras (23,24,25,31,33). Durante la anestesia el contenido arterial de oxígeno permanece dentro de los límites normales (34).

## EFECTOS CARDIOVASCULARES.

Se dice que la falta de toxicidad cardiovascular es una de las principales características del Etomidato (20,23,24,-32,35,36,37,38,39).

Las investigaciones iniciales mostraron que el Etomidato tenía efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular. En estudios subsiguientes (40) JANSSEN y COL. encontraron que el Etomidato tenía menos efectos que dosis parecidas de Propofol y Tiopentona, se ha demostrado que está desprovista de efecto depresor de la actividad espontánea del músculo auricular y que de no alterar la conducción en las fibras de PURKINJE (41). El Etomidato en dosis de 1.25 y 2.5 mg/kg no tuvo efecto sobre la  $dp/dt$  max (a una frecuencia cardíaca constante de 120 por min.) ni sobre el flujo sanguíneo coronario y aórtico medio (42).

En un estudio comparativo, KETTLER y CONNTAG (35) investigaron el flujo sanguíneo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno ( $VMO_2$ ) en pacientes sanos, el Etomidato no produjo cambio significativo en el ( $VMO_2$ ) y únicamente apareció un efecto vasodilatador coronario verdadero, aunque débil. En otro estudio (32) una dosis de inducción de 0.3 mg/kg de Etomidato seguida de una infusión de 0.12 mg/kg/min. encontraron que el flujo sanguíneo coronario aumentó en un 19% y que la resistencia coronaria disminuyó en un 19% dejando una presión de perfusión coronaria constante.

En dosis clínicas, el Etomidato disminuye la resistencia vascular periférica (35,38), con aumento del flujo sanguíneo del orden del 60%.

## LIBERACION DE HISTAMINA.

A diferencia de otros anestésicos endovenosos, el Etomidato no libera cantidades significativas de Histamina (21,42). Sin embargo se han descrito erupciones en diversas partes -

del cuerpo (principalmente la cabeza, cuello y parte superior del tronco)(29,30).

#### ACCION ANESTESICA.

La gráfica del EEG en la anestesia con Etomidato es parecida a la de los Barbitúricos y el Propanid (43,44).

KAY (45) estudió sus efectos por acumulación administrando repetidamente dosis de 0.1 mg/kg tal como se requiere para mantener el sueño, encontró una relación lineal entre la dosis y la duración del sueño del orden de 0.1 y 1.4 mg/kg y comparó los tiempos medios del despertar y posterior recuperación utilizando la prueba ocular del Hannington-Kiff (45).

#### SEQUELAS.

Por lo general la recuperación del Etomidato es suave y está libre de efectos del tipo de los de la Ketamina.

En los pacientes no premedicados anestesiados con Etomidato-Oxido Nitroso-Oxígeno, han encontrado una incidencia de vómitos y náuseas significativamente alta en las primeras 6 Hrs. después de la operación. Casi todos los trastornos surgieron durante la primera hora siguiente a la operación. Se ha sostenido que no se produce daño en las paredes arteriales y venosas.(36)

Uno de los estudios iniciales son animales que decía - que el Etomidato merecía ser estudiado en el hombre (40) mostró que éste tenía un índice terapéutico muy alto de 26.4 - comparado con un 6.7 para el Propanidid y un 9.5 para la Metohexitona. También se mostró que tenía una toxicidad mínima al ser administrado repetidamente y que estaba exento de - efectos teratogénicos.

A parte de una elevación en el Potasio Sérico en los pa

cientes en los que los movimientos mioclónicos eran intensos (30), no hay nada que sugiera que el Etomidato cause algún - cambio bioquímico en el cuerpo.

En cuanto a su uso potencial en grandes dosis por infusión y a los posibles peligros de éste (47), se llevaron a cabo estudios de la función del hígado en 20 pacientes sanas sometidas a operaciones menores. Después de pruebas de laboratorio no se vió ninguna acción hepatotóxica de las grandes dosis de Etomidato, ni se ha publicado ningún estudio de la función hepática.

TARNOW Y COLS. (48) encontraron una ligera disminución del flujo sanguíneo renal con un aumento correspondiente en la resistencia vascular. Este cambio no fue considerado importante.

Algunos especialistas han comentado la mala calidad de la anestesia producida por el Etomidato.

La afirmación de DOENICKE (43) sobre su experiencia de casi 7,000 administraciones sin ninguna complicación es quizá la más sorprendente.

#### F L U N I T R A Z E P A N

En principio las Benzodiazepinas no son anestésicos intravenosos, aunque se han utilizado con este propósito. Mas bien son fármacos que causan depresión cerebral en relación con las dosis. Sus efectos pueden variar desde tranquilidad, sedación o somnolencia hasta verdadera anestesia (49).

Su uso principal en la práctica anestésica es para la premedicación, pero son valiosos para sedación prolongada en pacientes bajo ventilación asistida sus usos dependen en parte de la capacidad que tienen para producir amnesia anterograda. El Flunitrazepan es un fármaco nuevo y más potente, - que tiene una acción muy similar a la del Diacepan (50). Con el Flunitrazepan hay un retraso de 60 a 90 seg. antes de pro

ducirse un efecto máximo depresor. La dosis anestésica varía de 0.02 a 0.16 mg/kg (51).

Hay una clara evidencia de que los pacientes cirróticos mantienen una concentración relativamente alta en la circulación durante un tiempo más largo que un paciente normal. Aunque esto sea importante en cualquier circunstancia, es especialmente importante cuando se dan grandes dosis de inducción.

KLOTZ y COLS. (52) habían demostrado un aumento en la vida media del Flunitrazepan en relación con el aumento de la edad del paciente, lo cual interpreto como debido a una disminución del metabolismo.

El Flunitrazepan ha demostrado que aplicado por vía IV es capaz de producir sedación moderada en pequeñas dosis, es to es útil en pacientes que van a someterse a cirugía bajo anestesia local incluida la endoscopia.

Hay que recordar que las Benzodiazepinas no son analgésicas, ni solucionarán los defectos de una técnica regional incorrecta ni los de un bloqueo espinal o extradural inadecuado. De hecho las Benzodiazepinas no mejoran la acción de los analgésicos narcóticos, pero en la práctica, la disminución de la ansiedad y la acción soporífera constituyen una combinación útil.

El Flunitrazepan produce su efecto máximo en 60 a 90 seg. pero el efecto clínico del Flunitrazepan puede ser más duradero en comparación con otras Benzodiazepinas.

Su utilización como premedicación instantánea es útil ya que alivia rápidamente la aprensión de la mayoría de los pacientes.

El Flunitrazepan no causa amnesia retrograda. En estudios comparativos GEORGE y DUNDEE (53) evaluaron la capacidad de los pacientes para recordar los objetos que se les

mostraron después de la administración de la dosis y demostraron que la afectación de la memoria podía durar hasta 4 Hrs. con el Flunitrazepan. Siendo esta acción comparada con la del Diacepan, más aceptable (54).

Su acción hipnótica parece resultar de una reducción de la actividad emocional provocada, de forma primitiva por depresión del núcleo amigdalino y del hipocampo, esta acción es aproximadamente 1000 veces superior a la del Diacepan y unas 1500 veces a la del Tiopental.

La duración del período de sueño es variable según los autores y así LECRON (55) dice que tras un período de 10 min. de sueño completo, comienza una regresión en la actividad del Flunitrazepan siendo capaces los pacientes de responder a estímulos verbales y mecánicos. En cambio RIFAT y GEMPERLA (56) consideran que el período de sueño profundo dura dos horas y se continúa con un estado de somnolencia y bradipsiquia característica, de unas seis a ocho horas de duración. Sea cual sea la vía utilizada para su administración el despertar es lento, progresivo, agradable y tranquilo, siendo muy importante considerar la amnesia total y absoluta que presentan los pacientes, lo cual supone una de sus mayores ventajas en el campo de la anestesiología clínica. Además se considera como indiscutible la acción potencializadora ejercida por el Flunitrazepan sobre los morfínicos hechos de enorme y fundamental interés.

#### BIOTRANSFORMACION.

Se han aislado dos metabolitos del Flunitrazepan un aminado y otro demetilado. Una vez inyectado permanece inalterado en plasma durante un período de tiempo que oscila entre una y ocho horas, transcurrido este tiempo se empieza a detectar su metabolito. Para LECRON y LEVY (57) su vida mediamplasmática es de 19 Hrs. Tras la administración endovenosa la eliminación se realiza en 34 Hrs. esta eliminación es --

principalmente a través del riñón encontrándose en la orina aproximadamente el 8% de la dosis administrada y un 1% en las heces transcurridas 168 Hrs., de su administración.

Acción sobre el aparato respiratorio; administrada dosis correcta 0.032 mg/kg y tras inyección lenta del mismo no produce depresión respiratoria.

Sin embargo algunos autores afirman que tras inyectar Flunitrazepam aparece un breve período de apnea de unos 20-40 seg. tras el que se produce un aumento de la frecuencia respiratoria en aproximadamente el 50% con tendencia al regreso a las cifras basales que no se recuperan quedando estabilizadas en unos valores superiores a un 38%.

El volumen minuto disminuye compensatoriamente que llega hasta un 27% en los primeros minutos para estabilizarse después. La apnea primero y el volumen minuto después desencadenan una depresión respiratoria por disminución de la ventilación alveolar eficaz, que se acompaña de un descenso de la PaO<sub>2</sub> de hasta un 27% en tanto que la PaCO<sub>2</sub> se elevan un 10%. Las variaciones del PH son poco significativas aunque hay una discreta tendencia a la acidosis.

#### ACCION SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Se encuentra un descenso agresivo de los valores medios de las presiones sistólica y diastólica que pueden alcanzar el 21 y el 18% respectivamente. Se estabilizan en unos 10 min. y se mantienen en el tiempo para ir regresando a las cifras basales. La frecuencia cardíaca permanece estable no encontrándose alteraciones de ninguna índole en el trazo electrocardiográfico. La presión de la arteria pulmonar desciende hasta en un 14% respecto a valores preanestésicos.

La presión venosa o no se modifica o disminuye en forma muy moderada.

Por lo que respecta a las resistencias vasculares pulmonares y totales y a las resistencias vasculares periféricas se ha encontrado que se encuentran elevadas.

Si los descensos del gasto cardíaco y de la presión arterial media no son consecuencia de una disminución de las resistencias periféricas, podría invocarse una acción depresora miocardiaca directa que quizá no puede hacerse potente en forma objetiva en razón del breve tiempo de acción de este producto.

No existen contra indicaciones muy absolutas pero se recomienda la máxima prudencia en la elección de la posología en pacientes muy débiles, insuficientes hepáticos o renales, recién nacidos, analgesia obstétrica y pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa neurolépticos y antihipertensores.

No es recomendado su uso en pacientes ambulatorios.

Su uso en la clínica puede ser como un valioso agente - inductor potencializador de técnicas anestésicas endovenosas realizadas con morfínicos, así como un eficaz amneizante para complementar técnicas regionales.

Es muy valioso en pacientes con intoxicación etílica - aguda o crónica como integrante de cierto tipo de terapéutica de sueño prolongado, curas de sueño y como fármaco capaz de prevenir y evitar los fenómenos postanestésicos de integración alterada característicos de la Ketamina.

El uso de la Nalbufina y Flunitrazepan así como Etomidato (en infusión) como únicos medicamentos proveedores de una buena analgesia quirúrgica se ha encontrado en algunos casos que mencionaremos y que presentaremos sin pretender recomendar como ideal la combinación antes mencionada, pero si encontramos que es una buena opción en pacientes que se encontrarían clasificados dentro de los riesgos ASA III y IV.

## CASO I.

Femenino de 65 años de edad.

AP: Diabética desde hace 15 años, controlada con Hipoglucemiantes orales.

Alérgica a penicilina. Antecedentes quirúrgicos y anestésicos positivos aparentemente bien tolerados. Hipertensa controlada con Alfa Metil Dopa. Con cifras tensionales dentro de lo normal.

Dx. Ca Basocelular canto interno de ojo izquierdo.

Op. Propuesta; Resección amplia y reconstrucción.

Tiempo quirúrgico: 4 hrs. Tiempo anestésico 4 hrs. 15 min.

Signos vitales preoperatorios: TA 120/70 FC 80x' FR 16x'

El manejo anestésico se manejó de la siguiente manera:

ASA E2 - 3B

Premedicación: Atropina .5mg + .5 mg Flunitrazepan.

Se inició manejo anestésico con Flouthane, previa inducción con Tiopental 250 mg y relajación con Succinil Colina 40 mg-intubación orotraqueal con sonda 8.5 con globo de baja presión.

Durante los primeros minutos la paciente presentó bradicardia importante, hasta de 50x' e hipotensión importante 70/40 por lo que se decide manejo con anestesia general endovenosa utilizando como analgésico morfínico, la Nalbufina en bolos de 12 mg cada 50 min.

Para obtener hipnosis decidimos utilizar Etomidato con Flunitrazepan en infusión en solución mixta a una concentración de .285 mg. de Etomidato por ml y .002 mg por ml de flunitrazepan.

Se administraron como dosis totales: 61 mg de Nalbufina; -  
99.75 mg de Etomidato y .997 mg de Flunitrazepan en un tiempo anestésico de 4 hrs. 15 min.

Se tomó línea arterial para monitorizar gases en sangre;

Las gráficas de los resultados se muestran en el anexo I.

Como se puede mostrar no hubo cambio que pudieramos considerar importantes en 1 aspecto hemodinámico pues las variantes fueron mínimas.

Los gases arteriales en cuanto a la concentración de oxígeno y CO2 de la misma manera muestran cambio poco importantes, - con aumento del CO2. Podemos deducir que la Nalbufina sí cum plió su papel de anestésico endovenoso único. (Anexo II)

## CASO II.

Masculino de 72 años de edad.

AP: Paciente con arritmias cardíacas tratado con Dimodan.

Tabaquismo y alcoholismo positivo.

Antecedentes anestésicos pos. aparentemente sin incidentes.

Sin más antecedentes de importancia.

Dx. Ca Basocelular preauricular.

Op. Propuesta; Resección amplia y rotación de colgajo.

Tiempo quirúrgico 2 hrs. Tiempo anestésico 2 hrs. 20 min.

Signos vitales preoperatorios: TA 90/70 FC. 60x' FR 18x'

El manejo anestésico fue: ASA E2B

Premedicación: Flunitrazepan 1 mg; Atropina .5 mg

Inducción: Etomidato 10 mg relajación con Pancuronio; 4 mg;-  
intubación orotraqueal con sonda 38 con globo de baja presión.

Se tomó línea arterial para monitoreo de gases arteriales.

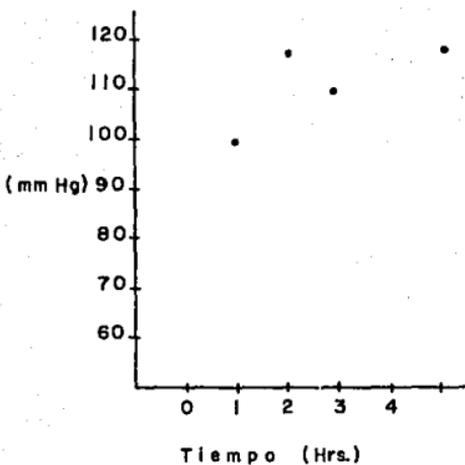
Se administraron como dosis totales de 40 mg de Nalbufina, -  
42.8 mg de Etomidato en infusión y .42 mg de Flunitrazepan.-  
En un tiempo anestésico de 2 hrs. 20 min.

Las gráficas de los resultados muestran los cambios hemodinámicos y de gases arteriales que no fueron importantes. (Anexo III y IV)

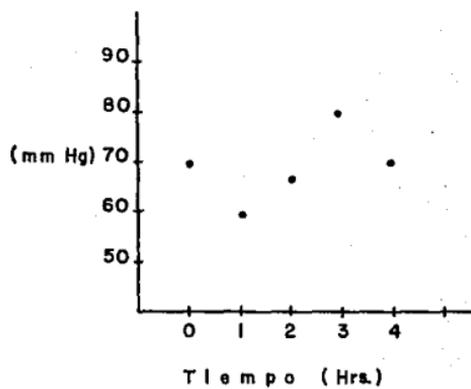
Nuevamente como en el caso anterior sólo se encontró un ligero aumento de la P<sub>CO2</sub> volviendo a valores normales y el Ph alcanzó 7.4 como valor máximo.

Con base en estos datos que podemos considerar aislados podemos inferir que el Clorhidrato de Nalbufina puede ser una opción al manejo en pacientes de alto riesgo.

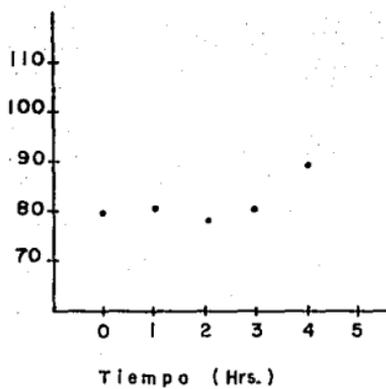
De ninguna manera pretendemos recomendar el método de -  
infusión de Etomidato, Flunitrazepan combinado con bolos de -  
Nalbufina como ideal pero si pensamos que de acuerdo a las -  
características de este agonista-antagonista podría ser intere-  
sante utilizarlo como anestésico único.



SISTOLICA



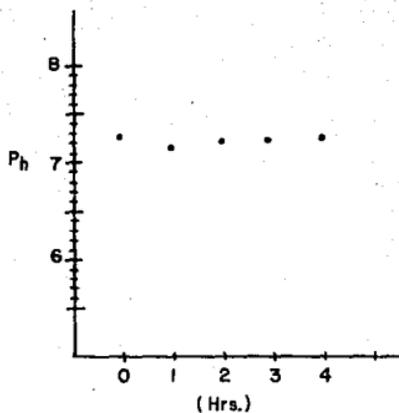
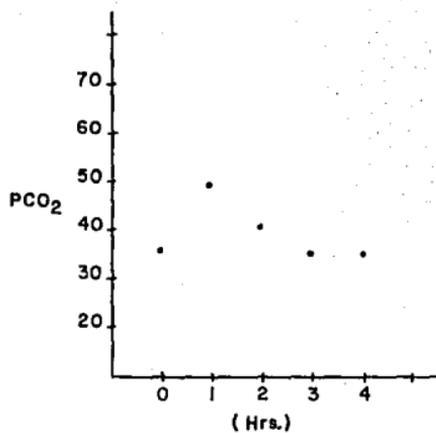
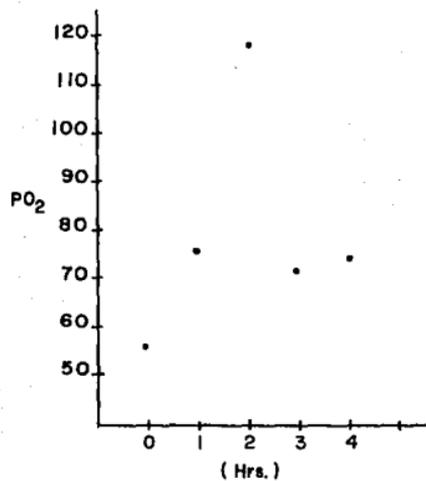
DIASTOLICA

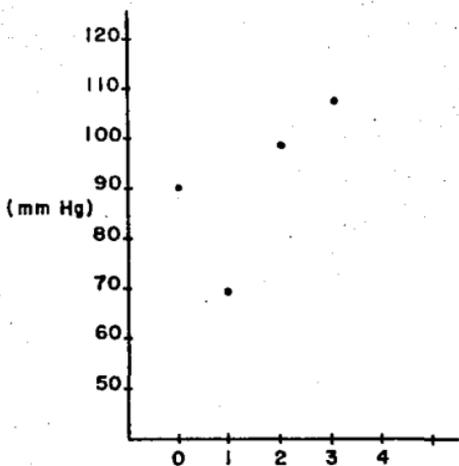


FRECUENCIA

CASO I

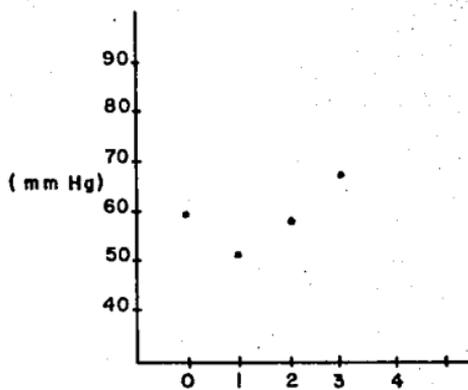
ANEXO I

**CASO I****ANEXO 2**



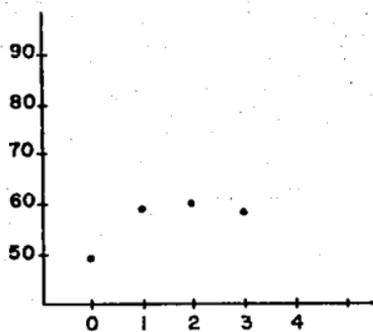
Tiempo (Hrs.)

SISTOLICA



Tiempo (Hrs.)

DIASTOLICA

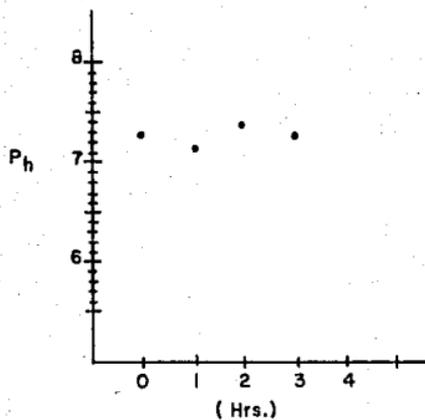
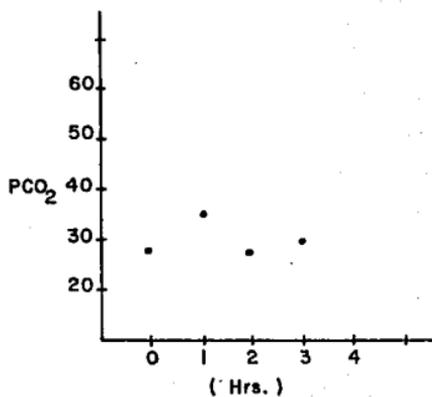
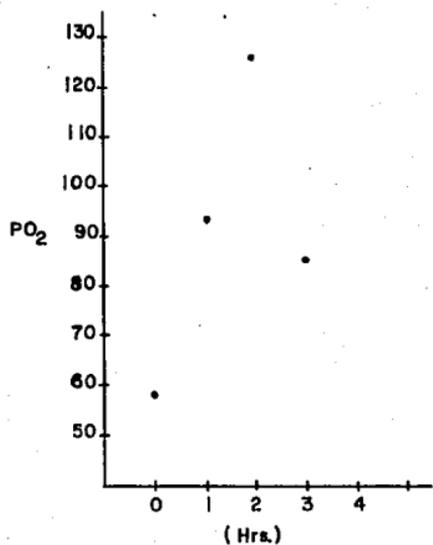


Tiempo (Hrs.)

FRECUENCIA

CASO II

ANEXO 3

**CASO II****ANEXO 4**

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Nalda M.A. De la Neuroleptoanalgesia a la anestesia -- analgésica.  
Marzo 1980 Salvat Editores, S.A. 2a. Edición.
- 2.- De Castro, J. Ventajas del empleo de altas dosis de narcóticos en anestesia analgésica pura. XV Congr. Latino-Amer. Anestes. Guatemala 1979.
- 3.- De Castro J. Nuevos conceptos en la farmacología de los opiáceos XV. Congr. Latin. Amer. de Anest. Guatemala -- 1979.
- 4.- Francois, M. Gouin, M. ANESTESIOLOGIA  
Mayo 1984 Masson Editores S de R/L 1era. Edición.
- 5.- Wynands J. E Narcotic. requeriments for intravenous - anaesthesia ANESTH. ANALG. (Cleveland U.S.A. 1984 63/2-101-105
- 6.- Reitbrock L; Lazarous G. Current Knewlwdge of pharmacokinatics and biotransformation of intravenous anesthetics and clinical implications.  
ACTA ANAESTHESIOL. BELG. 1980 31/3 171-184.
- 7.- Vandm LD Uptake and transport of anesthetics and stages of anesthesia  
In: Dipalma JR ed. Pharmacology in Medicine.
- 8.- K.C. Wong, MD Narcotics arre not expected to produce - Unconsciousness and amnesia.  
ANESTH ANALG. 1983;62:625-6
- 9.- Tammisto T, Takki S. Nitrous exide-oxygen-relaxant anaesthesia in alcoholics a retrospective study. ACTA ANAESTH SCAND 1973;63:68-75
- 10.- Kay B; Sthephenson D.K Alfentanyl (R39209): Initial clinical experience with a new narcotic analgesic. ANAESTHESIA 1980 35/12 1197-1201

- 11.- Bastien O; Hercule C; George M; Anesthesia with flunitrazepan, Fentanyl in the severe coronary patient. Hemodynamic study. CAH ANESTHESIOLOGICAL DEC. 1984 32 (8suppl) - p65-8
- 12.- Lowenstein E, Hallowall P, Levevine FH et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine - in man. NEW ENGL. J MED. 1969;281;1389-93
- 13.- Zurick AM, Urzua J: Comparison of hemodynamic and hormonal effects of large single dose fentanyl anesthesia - and halothano/nitrous oxide anesthesia for coronary artery surgery. ANESTH ANALG 1982;61:521-6
- 14.- Romagnoli A and Keats, S.A. Ceiling effects for respiratory depression by Nalbuphine. CLIN. PHARMACOL. THER 27:478-85 1980
- 15.- Donald, R.J and Mansk, P.A: Evaluation of nalbuphine - for abuse potential CLIN. PHARM. AND THER. 1972
- 16.- Fahmy, N.R. Nalbuphine in balanced anesthesia. ANESTHESIOLOGY 53; No 3, 66. Sept. 1980.
- 17.- Magruder, M.R. and Chritofforetti, R. Balanced anesthesia with Nalbuphine Hydrochloride. ANESTHESIOLOGY VII:- No, 9,25. 1980.
- 18.- Mier y Teran, J. Lorenzo N.R. Nalbufina en Anestesia Pediátrica. REV. MEX. ANEST. Ed. II Vol. 2 Núm. 1 1983 9-12.
- 19.- Magruder, M.R.; Anestesia Balanceada con Clorhidrato de Nalbufina. ANESTHESIOLOGY VII No. 9,25 1980.
- 20.- Deenicke, A. Wagner, E. Blutgasanalyse (arteriell) - nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica (Propanidid, Eto midate and Methohexital) ANESTHESIST 22-353 -6 1973.

- 21.- Deenicke, A. Lorenz, W. Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics. A comparison of etomidate, Althesin CT 1341 y propanidid. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. 45, 1097-104 1973.
- 22.- Heykants, J. P. Meuldermauf, W.E. Distribution, metabolism and excretion of etomidate a short acting hypnotic drug, in the rat. ARCHIVES OF INTERNATIONAL PHARMACODYNAMIC THERAPY. 216, 113-29 1975.
- 23.- Morgan, M. Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. LANCET, 1,955-6 1975.
- 24.- Gooding, J.M. and Corssen, G. Etomidate an ultra short-acting non barbiturate agent for anesthesia induction. ANESTHESIOLOGY. Current Researches 55,286-9 1976.
- 25.- Kay, B. A clinical assessment of the use of etomidate - in children. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. 48,207-11 1976.
- 26.- Clarke, R. S; Dundee, J. W: Clinical studies of induction agents. XXVI: Relative potencies of thiopentone, - methohexitone and propanidid. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. 40,593-601.
- 27.- Lewi, P. J. and Janssen, P.A. Intravenous pharmacokinetics profile in rats of etomidate, a short-acting drug. ARCHIVES OF INTERNATIONAL PHARMACODYNAMIC THERAPY. 220,72-85 1976.
- 28.- Dubois-Primo, J. and Rucquoi, M. A comparative study - of etomidate and methohexital, as induction agents for - analgesic anesthesia. Proceedings of the Belgian Congress of Anesthesiology II, Brussels, 10-13 September - 1975. ANAESTHESIOLOGY BELGIUM. 27,187-95 1976.

- 29.- Doom, A. and Mundeleer, P. Etomidate and tonsillectomy. Proceedings of the Belgian Congress of Anesthesiology - II, Brussels, 10-13 September 1975. AC. ANAESTH. BELG. 27, 181-6 1976.
- 30.- Holderoft, A. and Lunley, J. Effect of dose premedication on induction complications with etomidate. BRIT. - JOURN. ANESTH. 48, 199-204 1976.
- 31.- Ghoneim, M.M. and Ambre, J.J. Etomidate: a clinical, - electroencephalographic and pharmacokinetic comparison - with tiopental. Paper presented at the annual meeting - of the American Society of Anesthesiologist, October - 11, 1976.
- 32.- Kettler, D. and Schenk, H.D. Haemodynamics, myocardial - function, oxygen requirement and oxygen supply of the - human heart after administration of etomidate. ANAESTH. 23, 116-21.
- 33.- Zacharias, M; Clarke, R.S. An evaluation of three prepa - rations of etomidate. BRIT. JOURN. ANAESTH. 50, 925-9.
- 34.- Hempelmann, G. and Karliczek, G. Influence of Althesine - and etomidate on bleed gases (continuous PO2 monitoring) - and haemodynamics in man. AC. ANAESTH. BELG. 25, 402-12. 1974.
- 35.- Kettler, D. and Sonntag, H. Intravenous anesthetics: - coronary blood flow and myocardial oxygen consumption - (with special reference to Althesine) AC. ANAESTH. BELG. 25, 384-99 1974.
- 36.- Zindler, M. Etomidate, a new short-acting intravenous - hypnotic. Proceedings of Belgian Congress of Anesthesiology II, - Brussels, 10-13 September 1975. AC. ANAESTH. BELG. 27, - 143-52.

- 37.- Vercruyssen, P. and Delooy, H. Clinical use of etomidate, influence on blood pressure and heart rate. Comparison with thiopentone and methohexital. Proceedings of the Belgian Congress of anaesthesiology Brussels.
- AC. ANAESTH. BELG. 27, 153-66.
- 38.- Hempelmann, G. and Karliczek, G. Blood gas analysis and haemodynamic studies on heart surgery patients using etomidate. ANAESTH. 23, 423-9 1974.
- 39.- Bruckner, J.B. Etomidate. Abstract 31. sixth World Congress of Anaesthesiology, Mexico City, April 24-30 -- EXCERPTA MEDICA, AMSTERDAM 1976.
- 40.- Janssen, PA. Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, rabbits and dogs. ARCH. INTERNAT. PHARM. 214-92-132. 1976.
- 41.- Xonneux, R. Renemen, R.S. The electrophysiological -- effects of etomidate in various cardiac tissues. In: recent Progress Anaesthesiology and Resuscitation, Proceedings of the IV European Congress of Anaesthesiology Madrid, 5-11 September 1974 157-61.
- 42.- Renemen, R.S. and Laduron, P. The cardiovascular pharmacology of etomidate a new potent and short-acting intravenous hypnotic agent. IV European Congress of Anaesthesiology and Resuscitation. Madrid September 1974.
- 43.- Deenicke, A. Etomidate a new intravenous hypnotic. AC.- ANAESTH. BELG. 25, 307-15 1974.
- 44.- Salinas, A.F. Clinical Evaluation of etomidate, as an anaesthesia-inducing agent. Study of 50 cases. Abstract-191 sixth world congress of Anaesthesiology Mexico City April 24-30 EXP. MED. AMSTERDAM.

- 45.- Kay, B. A dose-response relationship for etomidate, -- with some observations on cumulation. BRIT. JOURN ANAESTH. 48, 213-16 1975.
- 46.- Hannington-Kiff, J.G. Measurement of recovery from out-patients general anaesthesia with a simple ocular test. BRIT. MED. JOURN 3, 132-5 1970.
- 47.- Dundee, J.W. Total intravenous anaesthesia. BRIT. JOURN ANAESTH. 50,9-10.
- 48.- Tarnow, J.: Passian, J. Nierendurchblutung unter Etomidate. ANAESTH. 23,421-2.
- 49.- Dundee, J.W. Anestésicos Intravenosos. Salvat Editores, S.A. 1982. pp 85.
- 50.- Rizzi, R.; Butera, G.; Flunitrazepan as the only hypnotic agent during general anaesthesia. In: Recent Progress in Anaesthesiology and Resuscitation Proceeding of IV European Congress of Anaesthesiology Madrid, Sep. -- 1974.  
pp 122 EXC. MEDICA. AMSTERDAM.
- 51.- Dundee, J.W. Varadarajan, C. Clinical studies of induction agents. XLIII Flunitrazepan. BRIT. JOURN ANAESTH.- 48,551-5 1976.
- 52.- Klotz, U. and Wilkinson, G.R. The effects of agent and-liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. JOURN. CLIN. INVEST. 56, 347-59 -- 1975.
- 53.- George, K.A. and Dundee, J.W.; Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. BRIT.- JOURN. CLIN. PHARM. 4,45-50 1977.
- 54.- Heisterkamp, D.V. and Cohen, PT. The effect of intravenous injection premedication with flunitrazepam and diazepam on recall. BRIT. JOURN ANAESTH. 47,79-81 1977.

- 55.- Lecron L. y Cols. Etude clinique d' une nouvelle benzo-  
diazepine en anesthesie, le RO 5-4200. ou flunitrazepan.  
Com. IV Congr. Europeo Anest. Madrid 1974.
- 56.- Rifat, K. Cemperle M. Effets cardiocirculatoires du flu-  
nitrazepan utilisé pour i' induction anesthesique. --  
Comp. VI Congr. Mundial Anest. Mexico 1976.
- 57.- Lecron, L. Levy, D. Flunitrazepan synthese des resul-  
tats ontanuss en anesthesis-reanimation. Comp. VI Congr.  
Mundial. Anaesth. México 1976.