

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CURSO DE ANESTESIOLOGIA

DIRECCION GENERAL DE LOS SERVICIOS MEDICOS DEL  
DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL  
JEFATURA DE ENSEÑANZA

RESFUESTA CLINICA GENERAL A LOS INDUCTORES  
BARBITURICOS Y NO BARBITURICOS.

PRESENTADO POR:  
DRA. TERESA AGUILAR LIMA

COORDINADOR DEL CURSO:  
DR. CARLOS MARTIN DEL CAMPO ROSAS

*Vo Bo. H. Am. 10/18*

ASESOR:

DR. GILDARDO CRUZ MONTES

*[Handwritten signature]*



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.

## INDICE

- I INTRODUCCION
- II HISTORIA
- III ASPECTOS GENERALES
- IV DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS  
AGENTES EMPLEADOS
- V MATERIAL Y METODO
- VI RESULTADO
- VII CONCLUSIONES
- VIII BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

En el presente estudio clínico se ha tratado de revisar, en forma comparativa, las indicaciones y contraindicaciones; así como las ventajas y desventajas que se observan con el empleo de inductores de tipo barbitúrico y no barbitúrico. El fármaco seleccionado para el grupo de los barbitúricos corresponde al tiopental sódico, que por sus propiedades y características es el de uso más frecuente en la inducción de la anestesia. Entre el grupo de los no barbitúricos se ha seleccionado a la propanidida y al alfatesín.

Son ya muchos los fármacos que se emplean como inductores, pero, pocos son los que logran esta finalidad, sin producir en el paciente cambios homeostáticos que originan una respuesta neuroendócrina importante.

Los agentes seleccionados en este trabajo, son empleados frecuentemente en la inducción de la anestesia con un margen de seguridad, que va a depender de determinadas circunstancias: tales, como el estado clínico de cada paciente, así como de la farmacología de la droga. Tomando en cuenta éstos factores junto con la elección cuidadosa del inductor, podremos prevenir en forma oportuna el incidente, que permitirá el transcurso de la anestesia en forma satisfactoria.

## DESARROLLO HISTORICO

A pesar del descubrimiento y la preparación de nuevos medicamentos, los barbitúricos siguen siendo todavía el grupo principal, empleado para provocar el sueño.

Conrad y Cuthzeit sintetizaron el ácido barbitúrico en 1882, y su derivado 5:5' dietil, fue introducido en la clínica como hipnótico por Carl Fischer y Von Mering. Desde entonces se han sintetizado innumerables derivados, muchos se han usado medicamente como hipnóticos o anticonvulsivos. Einhorn y Diesbach descubrieron la importancia de los agentes de acción breve, siendo el tiopental só dico, el que ha ocupado una posición primordial gozando de aceptación y confianza por parte del anestesiólogo.

La supremacía de los barbitúricos como inductores se mantuvo virtualmente indiscutida hasta hace pocos años cuando, en 1963-1964, fue introducida la propenidida, primer eugenol clínicamente aceptable. Anteriormente se habían estudiado algunos esteroides dotados de actividad anestésica, uno de ellos la hidroxidiona, alcanzó una popularidad reducida desde alrededor de 1955 a 1962. Su acción tardaba cierto tiempo en manifestarse y originaba un número elevado de trombosis venosas, actualmente ya no se usa. Casi en la misma época se estudió la dolitrona, al principio con objeto de -- iniciar una era de analgesia general. Se comprobó después que el -- fármaco carecía de actividad analgésica y que su acción era en todos los aspectos menos satisfactoria que la del tiopental.

Las limitaciones inherentes del empleo sin peligro de los --

barbitúricos estimularon la prosecución de estas investigaciones, y los derivados del eugenol se revelaron como agentes prometedores de la inducción. El primer eugenol estudiado en detalle fué conocido por su número C 29,505, pero fué abandonado a causa de su acción -- sobre las venas. Las investigaciones sistemáticas en laboratorios, -- dió lugar tiempo después a la preparación de la propanidida (Epon-- tol), tras un período de investigación clínica intensa, la propanidida se comercializó en Inglaterra, en 1967. Hoy se emplea extensa-- mente en un campo limitado.

Davis y Pearce se han dedicado al estudio de los esteroides-- y en particular al compuesto CT 1341 (Alfatesin, altesin) éstos au-- tores han encontrado que el índice terapéutico es de 30 comparado -- con 6.9 de los tiobarbitúricos. El compuesto CT 1341 es un agente -- anestésico que combina dos esteroides: alfadolona y alfaxalona, ha-- sido objeto de numerosos estudios clínicos, mas de 40 trabajos se -- han publicado recientemente en la literatura mundial.

## ASPECTOS GENERALES DE LOS INDUCTORES

INDUCTOR ANESTESICO.-- Es aquel o aquellos fármacos cuya propiedad más importante es la de producir un estado de " sueño farmacológico" que puede o no acompañarse en mayor o menor grado de:

- A.-) Ausencia o disminución de los movimientos voluntarios.
- B.-) Disminución de la actividad refleja.
- C.-) Disminución de la tonicidad muscular.
- D.-) Amnesia.
- E.-) Analgesia.

La introducción de éstas drogas a la anestesiología fué de gran utilidad para la práctica clínica, pues trajeron consigo la posibilidad de iniciar un procedimiento de anestesia general lo menos desagradable, tanto para el paciente como para el médico anestesiólogo.

Para poder realizar una elección adecuada tomaremos como aspecto importante lo siguiente: Si bien es cierto que los inductores permiten el paso del estado de vigilia a un plano de analgesia quirúrgica en pocos segundos, también es cierto que paralelamente con este cambio en el estado de conciencia se presentan cambios en -- otros órganos y sistemas. tales como el aparato cardiopulmonar, sistema endócrino, actividad eléctrica del sistema nervioso, etc. los cuales son francamente anormales que ponen en prueba la capacidad homeostática del paciente, lo que se denomina estado de STRESS que trae consigo una respuesta neuroendócrina tendiente a la adaptación

del organismo a estos cambios. Cuando esta respuesta no cumple su propósito, se presentan desde el punto de vista clínico, el incidente o accidente durante la inducción de la anestesia. En forma general, el paciente con riesgo mínimo ante la agresión anestésico quirúrgica, cuenta con mayor capacidad de adaptación a los cambios que trae consigo el agente inductor; es el paciente de elevado riesgo el que con dificultad se adapta o no a estos cambios surgiendo la signología clínica particular. Sin embargo, cuando tenemos los medios y estudios de gabinete adecuados, nos enteramos que aún en el paciente de riesgo bajo existen cambios hemodinámicos, respiratorios, endócrinos, electroencefalográficos, etc. Por lo anterior, es necesario elegir el o los medicamentos inductores, dependiendo del estado particular de cada paciente, no pudiendo emitir cartabones generales para la inducción de la anestesia. En la actualidad se cuenta con un grupo variado de inductores, que se pueden utilizar solos como: tiopental sódico, la propanidida, el alfa tesin y el diazepam, o en combinaciones como: clorhidrato de ketamina (ketalar) Etomidato, dehidrobenzoperidol, etc. El siguiente cuadro incluye inductores de tipo barbitúrico y no barbitúrico.

## INDUCTORES

BARBITURICOS

TIPENTAL SODICO

NO BARBITURICOS

{ PROPANIDIDA  
 { ALFATESIN  
 { DIAZEPAN  
 < KETAMINA  
 { DEHIDROBENZOPERIDOL  
 { ETOMIDATO  
 { GAMA OH



## FARMACOLOGIA DE LOS FARMACOS EMPLEADOS

Es importante el mencionar la farmacología de cada medicamento para poder conocer sus indicaciones y contraindicaciones.

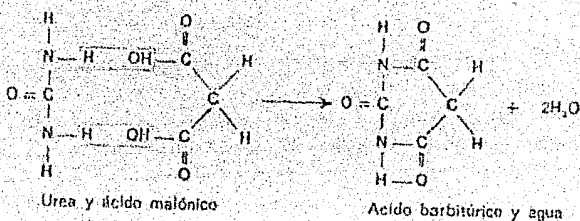
**TIOPIENTAL SODICO.**- Es un barbitúrico de acción ultracorta resultado de la unión de urea y ácido malónico, la cual produce una molécula de agua y ácido barbitúrico al que se le unen los radicales metilados en el carbono cinco y se le pone un azufre en el carbono dos. Este fármaco se presenta bajo la forma de una sal sódica, comercialmente es un polvo higroscópico de color amarillo pálido, de sabor amargo y un punto de fusión de 158-159°C. Es fácilmente soluble en agua, en parte soluble en alcohol del 96% insoluble en éter. El Ph del tiopental al 2.5% es de 10.5, las soluciones son compatibles con ácidos lo cual incluye la mayoría de los anestésicos.

Inmediatamente después de su inyección, gran parte del barbitúrico se vuelve farmacológicamente inactivo como resultado de la combinación con componentes no difusibles del plasma, el grado de combinación varía según el Ph y alcanza su máximo alrededor de 8. Al aumentar la concentración del barbitúrico, el porcentaje combinado disminuye, aún cuando aumenta la cantidad total inactivada, de este modo y con concentraciones bajas prácticamente todo el medicamento esta combinado con las proteínas plasmáticas, en especial las sercalbúminas. El tiopental penetra, pero no en gran medida en el interior del hematíe, donde alcanza su concentración de cerca del

40 % de la del plasma.

### FORMULA QUIMICA

síntesis es la siguiente:



### EFFECTOS SOBRE ORGANOS Y SISTEMAS

**APARATO RESPIRATORIO.**-- Los barbitúricos son algunos de los depresores respiratorios más potentes empleados en la anestesia, - pero esta acción es menos intensa en ausencia de una premedicación a base de opiáceos o de otro fármaco depresor. El efecto de una dosis moderada para inducir la anestesia, no es de gran intensidad, - pero las dosis repetidas no ofrecen la misma seguridad.

**SISTEMA CARDIOVASCULAR.**-- El tiopental produce un efecto depresor en preparación corazón-pulmón de perro, y el grado de la depresión es proporcional a las concentraciones de aquella. El descenso del Ph de la sangre disminuye la eficacia del miocardio aislado.

Un grado variable de hipotensión es la secuela ordinaria de la inyección de tiopental, no cabe atribuir a ningún grupo químico en particular la producción de la hipotensión arterial. Su gravedad depende de la dosis, la rapidez de la inyección y la condición

del enfermo las personas hipertensas e hipovolémicas son más sensibles a la acción de este fármaco.

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**- Una inyección, por arriba de 3.5 mg/kg. determina la pérdida del conocimiento en los individuos normales durante el tiempo de circulación brazo-cerebro. El comienzo de la anestesia es suave, esto ocurre con fármacos metilados.

La dosis subanestésica de barbitúricos aumentan la sensibilidad al dolor somático este estado de antialgesia asociado con una baja concentración de barbitúrcio en el cerebro, también puede ocurrir durante el restablecimiento con una dosis elevada.

La acción de los barbitúricos sobre el sistema nervioso central, a pesar de sus efectos rápidos, después de una inyección intravenosa es similar a la de los agentes volátiles y gaseosos. El metabolismo y la cantidad de oxígeno que consume el cerebro disminuye en proporción con el grado de depresión cerebral, pero no necesariamente con la profundidad clínica de la anestesia.

**EFFECTOS IRRITANTES LOCALES.**- Un cierto porcentaje de enfermos presentan lesión venosa que va a depender de la dilución. La irritación local consecutiva a la inyección perivenosa de tiopen--tal ocurre con más facilidad con una solución al 5% que con la solución al 2%. Las secuelas varían desde un ligero dolor hasta la necrosis, según la cantidad del fármaco inyectado fuera de la vena.

**METABOLISMO.**- El metabolismo de los barbitúricos en el hombre, ocurre primariamente bajo la acción de los sistemas de enzimas

de los microsomas, sobre todo en el hígado. La oxidación de la cadena lateral es un mecanismo más importante de oxidación, pero la 5 desmetilación interviene también en parte.

El grado de ionización influye sobre la excreción renal de los barbitúricos. El fármaco no ionizado, que aparece en el filtro del glomérulo, retorna al torrente sanguíneo por difusión, es menor si el barbitúrico está ionizado y, como estos ácidos orgánicos son débiles, su ionización es máxima en un Ph elevado.

#### CONTRAINDICACIONES: ABSOLUTAS Y ESPECIFICAS.

##### Contraindicaciones Absolutas.

1.- Estado inadecuado de las vías respiratorias en la inducción.

2.- Peligro de pérdida de la vía aérea durante la anestesia (comprende paciente con estómago lleno).

3.- Insuficiencia corticosuprarrenal no tratada, se ha comprobado la incapacidad de estos pacientes para poder responder a cualquier forma de stress.

##### Contraindicaciones específicas.

1.- Descompensación cardíaca grave o insuficiencia circulatoria periférica, la acción depresora sobre el miocardio y la vasodilatación periférica originada impide al paciente para evitar todo peligro.

2.- Uremia grave.- Resulta demasiado fácil provocar un período prolongado de pérdida del conocimiento, aún con una pequeña dosis de barbitúrico.

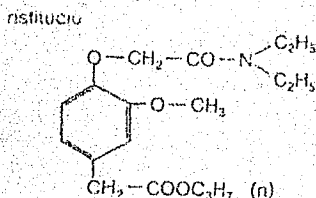
3.- Porfiria.- Durante el período latente de esta enfermedad toda administración de barbitúricos puede provocar una exacerbación aguda, con porfiruria, parálisis y a menudo la muerte, - es más prudente usar en estos casos la propanidida, exenta según parece, de efectos nocivos.

4.- Estado asmático.- Debido a la acción de los barbitúricos sobre los reflejos laríngeos y la constricción bronquial que - originan, no pueden administrarse sin peligro en el estado asmático.

#### FARMACOLOGIA DE LA PROPANIDIDA.

La propanidida es un aceite amarillento muy poco soluble en agua, sin embargo, puede ser solubilizado por un agente conocido como Cremophor El, constituidos en el 16% por éteres glicerina-poliglicol y poliglicolina (fracción hidrófila) y cerca del 84% por una fracción hidrófoba. La propanidida es también compatible con la mayoría de los anestésicos y coadyuvantes.

#### FORMULA QUIMICA DE LA PROPANIDIDA.



La propanidida es un anestésico ultrarápido cuya acción es muy breve, se descomponen rápidamente en el organismo en metabolitos desprovistos de efectos anestésicos.

Destino en el cuerpo.- Cuando la propanidida penetre en el torrente sanguíneo, cerca de la mitad se combina rápidamente con las proteínas del plasma y esta fijación reduce su actividad anestésica. Una baja concentración de proteínas plasmáticas puede hacer más sensible la acción de este agente, o bien los enfermos debilitados.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- La propanidida provoca el sueño durante el tiempo de circulación brazo-cerebro, pero, como en el caso de los barbitúricos, esto se acompaña de varios efectos: lo más frecuente es un aumento del tono muscular y pequeños movimientos musculares involuntarios, pero es posible que en ciertas circunstancias se manifieste una actividad convulsiva notable, cuando la dosis excede de 12 mg/kg o administración demasiado rápida.

Se han descrito movimientos convulsivos, epiléptiformes y violentos, después de la administración de propanidida, pero probablemente pueden explicarse en muchos casos, por los factores anteriormente mencionados.

Se presenta hipo después de la administración de propanidida en circunstancias similares; es decir con dosis elevadas, inyección rápida o premedicación con fenotiacínicos.

SISTEMA CARDIOVASCULAR.- Los efectos de la propanidida sobre la función cardíaca en el hombre, ha sido estudiada y no cabe duda de la acción depresora del fármaco sobre el miocardio, se ha comprobado la reducción del volumen sistólico y que el electrocardiograma presenta a menudo una depresión del segmento ST y un bloqueo

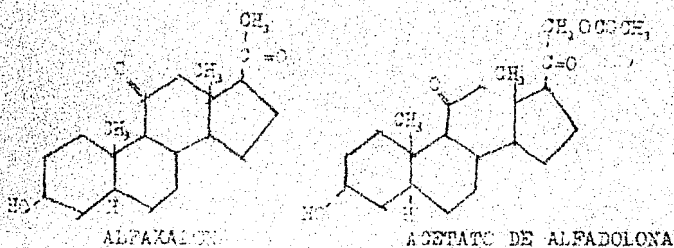
AV pasajero. la inducción de la anestesia con propanidida se acompaña de una taquicardia sinusal. Además de la contralidad del miocardio, la propanidida determina a veces cierto grado de vasodilatación, pero con ciertas dudas.

SISTEMA RESPIRATORIO.- La estimulación respiratoria es el rasgo más destacado en el empleo clínico de la propanidida, va seguido de hipoventilación, o en algunos casos de apnea, raras veces requiere de asistencia respiratoria.

Podríamos señalar que la propanidida se puede emplear en intervenciones cortas en las que se necesita que los pacientes tengan una recuperación rápida o corta.

#### FARMACOLOGÍA DEL ALFATESIN.

Propiedades físicas.- El compuesto CT 1341, es una mezcla de los esteroides su fórmula química es la siguiente:



La fórmula definitiva del alfatesin:

ALFAXALONA	0.09%
ACETATO DE ALFADOLONA	0.30%
ACEITE DE CASTOR POLIOXIETILADO	20.00%

CLORURO DE SODIO		0.25g
AGUA INYECTABLE	HASTA	100ml

El acetato de alfadolona tiene propiedades anestésicas semejantes a la de la alfaxalona, pero tiene la mitad de su potencia, se incluyó por su efecto solubilizante. El alfatesin se presenta para uso inmediato con un Ph cercano a 7, es insotónico comparado con la sangre y puede ser empleado unicamente por inyección endovenosa.

La dosis recomendada de alfatesin es de 0.05 ml a 0.075 ml por kilogramo de peso. Sin embargo una dosis de 0.20 ml por kilogramo puede administrarse sin efectos importantes, este amplio margen de seguridad es debido a su alto índice terapéutico.

La potencia anestésica del compuesto CT 1341 es relativamente importante, la inducción es rápida apareciendo la anestesia a los 45' de la inyección endovenosa, el despertar es también rápido, siempre y cuando las dosis no sean excesivamente altas.

Acción sobre la respiración.- La inyección endovenosa de dosis habituales provoca una breve depresión respiratoria, dosis superiores pueden provocar una verdadera apnea.

Acción sobre el sistema cardiovascular.- Tras una inyección excesiva y rápida de CT 1341 puede provocarse una hipotensión arterial, aunque la frecuencia cardíaca no sufre modificación alguna, inyectado lentamente y a dosis recomendadas no provoca modificaciones.



## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 18 pacientes sometidas a cirugía mayor los cuales pertenecían a cirugía de las diferentes especialidades:

ORTOPEDIA	8
CIRUGIA GENERAL	6
CIRUGIA RECONST	4

De los 18 pacientes 5 eran mujeres y 13 eran hombres, la edad de este grupo de pacientes se encontraba en un límite de los 25 a 35 años. se trató de cirugía programada, la medicación preanestésica consistió en 0.5 mg de sulfato de atropina y 10 mg de diazepam, únicamente dos de los pacientes no recibieron su medicación preanestésica.

Se formaron grupos de 6 pacientes, con el objeto de emplear tres inductores diferentes.

GRUPO I	TIOPENTAL SODICO
GRUPO II	PROPANIDIDA
GRUPO III	ALFATESIN

La dosis empleada para el grupo I, tiopental sódico fué de 10 mg por kilogramo de peso, para el grupo II, propanidida de 8 mg/kg y para el grupo III se utilizó 0.05 ml/kg de peso. La administración de los agentes fué lenta (un promedio de 25 a 35 segundos). En todos los pacientes se empleo succinilcolina a razón de 1 mg/kg de peso, para proceder a la intubación endotraqueal. La anestesia se mantuvo con fluothane y oxígeno.

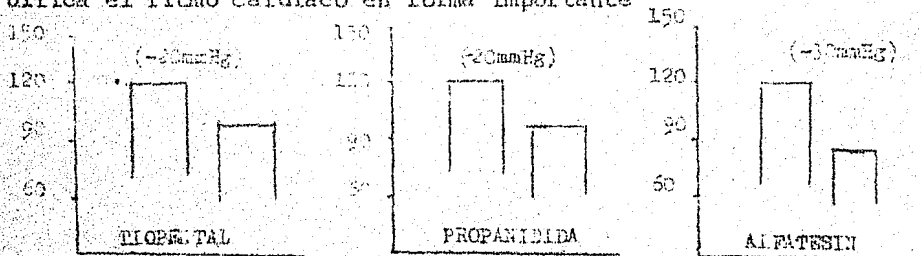
## RESULTADOS

Se realizó una comparación de las alteraciones: cardiovasculares respiratorias, movimientos musculares y presencia de náusea o vómito.

El tiempo de latencia fue de discreta variabilidad.

TIOENTAL SODICO	36 segundos.
PROPANIDIDA	31 segundos.
ALFATESIN	42 segundos.

Se observó que el alfatesin produjo una hipotensión más marcada que el tiopental y la propanidida que también la originan. La frecuencia cardíaca, no se modificó en forma importante con el tiopental sodico y el alfatesin, a diferencia de la propanidida que modifica el ritmo cardíaco en forma importante



Fue notable el aumento de la frecuencia respiratoria con propanidida, contrario a lo que se observó con la administración de tiopental y alfatesin que la disminuyen.

La presencia de movimientos musculares se observó con propanidida y alfatesin. Además se presentó náusea en dos pacientes manejados con propanidida.

	TIOENTAL	PROPANIDIDA	ALFATESIN
NAUSEA Y VÓMITO	++	+++	+
MUEVIMIENTOS MUSCULARES	+	++	+++
INDICE TERAPEUTICO	0.0	0.2	0.0

## CONCLUSIONES

En los 18 pacientes estudiados se trató de cirugía programada, se inducieron con tres agentes inductores diferentes (tiopental sódico, propanidida y alfatesín) y a la dosis indicada. Observándose respuesta clínica diferente para cada uno, como se ha mencionado anteriormente, además de presentar predominancia en alteraciones por determinadas áreas del organismo, sin llegar a provocar problema importante en el momento de la inducción.

Podríamos resumir que el empleo de la propanidida como inductor es útil en los pacientes cuyo estado clínico lo permita. Por otra parte se evitará su uso de este inductor en pacientes hipovolémicos, que son comunes en nuestro medio y que comprometería más las condiciones del paciente.

El tiopental sódico ofrece también ventajas cuando se emplea con el cuidado debido, las molestias respiratorias que fueron las más notables, pueden disminuir con la dosis y la administración lenta.

En el caso del alfatesín empleado como inductor, se observó como punto primordial, depresión respiratoria y cambios tensionales, lo que implica sumo cuidado con la dosis, pues no sería difícil provocar un período de apnea.

No debemos olvidar el manejo anestésico del paciente de urgencia al que podemos brindarle menor riesgo anestésico, eligiendo o seleccionando el inductor más adecuado para cada caso, pues el -

empleo inadecuado de los inductores puede ocasionar el incidente o accidente, y en algunos casos hasta la muerte.

No podríamos dar cartabones generales para el empleo de los inductores, pues ello va a depender de las condiciones clínicas de cada paciente en particular.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Atrison, R.S. (1971) Propanidid and blind nasal intubation anaesthesia, 26, 510.
- 2.- Barron D.W. (1968) clinical studies of induction agents, XXII. Effect of rate of injection on incidence of side effects with thiopental and methohexital anesthesia and analgesia Current Researches 47, 171-173.
- 3.- Bradrum, C.C. (1970) Seven Hypotencion Followay induction with propanidid, British Journal of anaesthesia, - 42, 362-363.
- 4.- )CARD, Barbara, Mc Culloch, R.J. and Pratt, D.A.H. Tissue distribution of CP 1341 (althesin in the rat an autoradiographic study. Postgraduate Medical Journal, 1972, June supplement, 34.
- 5.- Carson, J.W. Group trial of althesin as an intravenous anaesthetic Postgraduate Medical Journal.
- 6.- Clarke, R.S.J., Dundee, J.W. and Carson, I.W. Some aspects of the clinical pharmacology of althesin Postgraduate Medical Journal, 1972, June supplement, 62
- 7.- Clarke, R.S.J. Dundee, I.W. (1966b) clinical studies on induction agent XV: A composition of propanidid with Thiopentone. In progress in Anesthesiology Proceedings world congress Anesthesiologish, pp. 1189-1191. Edited oy T. B Eputlin, R. Bryce Smith M.K. Sykes, G.B. gillet and A.L. Revell. Amsterdam: Excerpta Medica Founde- - tion.
- 8.- Etsten. R. y Li. t. H. : Hemodinamic Changes During -- thio pental Anesthesia in humans. J. Clin. Investig., - 34:500, 1955.
- 9.- Gordh, T.: Analysis of the hyperventilation of epontol. En: W. Wirth, H. Yamamura, M. Zindler: Neue experimen- - telle und klinische Untersuchungen mit propanidid - - (Epontol), Springer-Verlag, Berlin New York (En prensa)
- 10.- Harnik, E.: Some observations on the respiratory and - circulatory affects of propanidid on dogs. En: W.Wirth, H. Yamamura, M. Zindler: Neue experimente lle und klinische Untersuchungen mit propanidid (Epon- tol, Epringer-Verlag, Berlin New York (En prensa).