

11202  
2eja 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General de México  
S. S.

**E T O M I D A T O**

**T E S I S**

Que para obtener el título de especialista en  
**ANESTESIOLOGIA**  
p r e s e n t a

**DRA. NYDIA ALVAREZ NEGRETE**

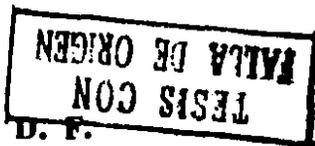
Asesores de Tesis:

Dr. José Gómez de la Cortina y R.

Dr. Bernardo Fernández Rivera



México, D. F.



1988



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.

ETOMIDATO

## INDICE

A]	HISTORIA.....	1
B]	PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.....	2
C]	POTENCIA Y TOXICIDAD.....	3
D]	FARMACOCINETICA.....	3
E]	UNION A PROTEINAS.....	6
F]	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	7
G)	EFECTOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS.....	9
H]	FLUJO SANGUINEO CEREBRAL Y PRESION INTRACRANEAL	11
I]	METABOLISMO CEREBRAL.....	12
J]	SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	13
K]	SISTEMA RESPIRATORIO.....	20
L]	SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO.....	22
M]	OTROS EFECTOS.....	23
N]	SISTEMA ADRENOCORICAL.....	25
N]	APLICACIONES CLINICAS.....	28
O]	BIBLIOGRAFIA.....	31

## ETOMIDATO

### A) HISTORIA

En la continua búsqueda por el agente anestésico de inducción "ideal" el cual provea una rápida y corta duración de acción pérdida placentera de la conciencia, alteraciones cardiovasculares mínimas, efectos secundarios poco significativos, Godofroi y colaboradores (1) sintetizaron en 1965, el imidazol carboxilado, etomidato. Janssen y colaboradores (1), reportaron sus propiedades hipnóticas en animales de laboratorio en 1971. Donike (1), en 1975, realizó el primer estudio clínico del uso del etomidato como agente de inducción anestésica. Desde entonces, el fármaco ha sido extensamente estudiado en animales de laboratorio o en humanos, como agente de inducción anestésica:

Suplemento de continua hipnosis:

Con protección cerebral:

Y como hipnótico sedante en el postoperatorio ó en la unidad de cuidados intensivos.

Los efectos secundarios más frecuentes asociados con-

el uso de etomidato son: dolor a la inyección, tromboflebitis superficial y mioclonias. Además, náusea y vómito, se presentan especialmente después del uso de múltiples dosis de esta droga.

A pesar de estos molestos efectos secundarios, el etomidato puede representar un importante avance en la práctica, anestésica actual. Porque produce mínimos cambios en el sistema cardiovascular y función respiratoria, es particularmente apropiado y seguro para el uso de la inducción de la anestesia y como anestésico exclusivo para cortos procedimientos diagnósticos y terapéuticos relativamente no dolorosos, en pacientes, de alto riesgo con reserva cardíaca disminuida, hipovolemia y disfunción pulmonar severa.

## B) PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

Etomidato [R- (+)-etil-1 (1-feniletil) - 1H- imidazol-5 sulfato carboxilato, es un potente agente hipnótico intravenoso de corta duración. El etomidato tiene 2 isómeros, solo el isómero (+) posee las propiedades hipnóticas. El etomidato (R16.659) Hipnomidate, se obtiene como sulfato y es disuelto en 1.8 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y 2.2 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_6$  con un 4.2% de solución glucosada en una concentración de 1.5 mg de etomidato base por 1 ml. El pH es cercano a 3.4 y su peso molecular de 342.36 (1).

### C) POTENCIA Y TOXICIDAD

En ratas, el etomidato tiene una ED50 de 0.57mg/kg. - Es 6 veces más potente que metohexital y cerca de 25 veces más potente que propanidid (1).

El margen de seguridad del etomidato (LD50/ED50) es - de 26.0 en comparación con metohexital, 6.7 para propanidid, y 4.6 para tiopental. No se han observado efectos adversos con - la administración prologada de etomidato en análisis hematoló- gicos, bioquímicos, uroanálisis, pruebas histopatológicas y te ratogénicas. La concentración efectiva de etomidato no afecta - el metabolismo de tejidos esenciales o la conducción de subs- tancias transmisoras. (5)

### D) FARMACOCINETICA: DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION

El etomidato es moderadamente liposoluble. Es rápida- mente metabolizado en el hígado por hidrolisis de la cadena la teral del etil ester a su ácido carboxílico ester (2,3,4), tam bién ocurre en ligera proporción N-desalquilación oxidativa, - produciendose ácido mandélico y benzoico, los cuales son excre- tados en la orina (5).

Todos los productos son farmacológicamente inertes -- (1, 2, 3, 4, 5).

La hidrólisis ester no sucede en la sangre humana (5).

Una dosis intravenosa de 0.3 mg/kg produce pérdida de la conciencia dentro de los primeros 10 segundos y un estado de anestesia seguida por un sueño que dura aproximadamente 3 a 5 minutos.

La distribución del etomidato es muy rápida, el nivel plasmático del fármaco declina de acuerdo a una curva triexponencial, consistente con un modelo farmacológico de tres compartimientos, con vidas medias de distribución de 2.6 minutos (inicial) y 29 minutos (intermedio  $t_{1/2}$ ). Esto está de acuerdo con rápida penetración a tejido cerebral manifestado por rápido inicio de la anestesia (4).

La extensión de la distribución del etomidato está indicada por el hecho que el promedio de volumen aparente total de distribución fué cuatro y media veces el peso corporal y solo 7% del fármaco estaba en el compartimiento central disponible para eliminación en cualquier momento. Esta amplia distribución es típica de bases orgánicas liposolubles ( $pK$  4.2), y puede en parte reflejar la afinidad de estas sustancias por los fluidos celulares ácidos. El etomidato es distribuido solo en 62% a el plasma en la sangre humana. La lenta redistribución del etomidato desde el compartimiento periférico explica su relativa larga vida de eliminación de  $4.6 \pm 2.6$  Hrs. indicando e

eliminación de 15%/hr. El promedio de depuración plasmática total fué de 860 ml/min. El promedio de depuración en términos de sangre total fué de 754 ml/min. La depuración hepática fué de 739 ml/min. Asumiendo un valor promedio para el flujo sanguíneo hepático de 1500 ml/min el por ciento de extracción hepática fué de 0.5 para etomidato (4)

En cuanto a la farmacocinética del etomidato asociado con prolongada infusión. Se han observado las siguientes diferencias, su vida media de eliminación es de 322 min (5.5 Hrs.) que es más larga que la de una dosis simple de etomidato, la infusión tiende a maximizar el efecto de absorción tisular dependiente de coeficiente de partición en sangre de la droga, mientras que en bolo la cantidad de droga en los tejidos es dependiente de cambios en la perfusión tisular. Se encuentra un 19% del fármaco en el compartimiento central, disponible para eliminación, con infusión, mientras que con dosis simples solo se encuentra el 7%. Por último, con infusión los pacientes tardan en despertar más tiempo, cerca de 40 minutos (6)

Los niveles plasmáticos de etomidato requeridos para hipnosis exceden 0.25 g/ml en el hombre (1).

En humanos, del 75-85% de la dosis intravenosa de etomidato es excretada en la orina durante las primeras 24 hrs -- después de su administración, principalmente como metabolito á

cido inactivo, solo de un 2-3% es excretado sin cambio; 10% en bilis y 13% se encuentra en heces (1,2,4).

#### E) UNION A PROTEINAS

El etomidato se une fácilmente a proteínas plasmáticas. A un pH de 7.4, el fármaco se une a las proteínas en un 76% principalmente albúmina humana (1). Solo la fracción no unida a proteínas del etomidato ejerce el efecto farmacológico, por lo que variaciones en las concentraciones de la albúmina pueden alterar la fracción del fármaco libre y la potencia del fármaco.

El etomidato por sus características tan especiales, como es el hecho de una amplia distribución lo cual contribuye a su corta duración de acción que aún en comparación con tiopental (el cual posee esta misma característica) etomidato tiene al ventaja de un margen de seguridad (ED/LD) ausencia de efectos acumulativos, una menor unión a proteínas, y aunque su metabolismo es hepático es menor que el del tiopental, no tiene metabolitos activos, y el porcentaje de fármaco sin cambio que se excreta por orina es mínimo. Así mismo los efectos a dosis anestésicamente equipotentes con otros fármacos, produce mínimas alteraciones en otros órganos y sistemas. Por lo anterior es fácil deducir la utilidad de este fármaco en paciente con inestabilidad hemodinámica, pacientes con enfermedad renal

hepáticos, ya que no se ha comprobado que estos padecimientos alteren en forma importante la farmacocinética de la droga.

También puede ser el fármaco "ideal" en cirugía ambulatoria, ya que por las necesidades muy particulares de este tipo de cirugía parecen correlacionarse bien con las propiedades del etomidato como es el rápido inicio de acción, corta duración, rápida recuperación, ausencia de efectos acumulativos, prolongación de sus efectos.

Estas propiedades del etomidato también son de valor en procedimientos diagnósticos y terapéuticos, de corta duración. En cateterismo cardíaco, sin alterar en forma importante los valores basales.

## FARMACOLOGIA

### F) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El etomidato es un hipnótico puro y no tiene actividad analgésica. Tiene un rápido inicio de acción e induce hipnosis dentro de una circulación brazo-cerebro. La duración de la hipnosis con etomidato es dosis dependiente, el efecto hipnótico se duplica cuando se duplica la dosis. No se desarrolla tolerancia después de administraciones repetidas. El tiempo de recuperación de la hipnosis es corto y está en relación

con la duración de la hipnósis. A bajas dosis, el tiempo de recuperación es aproximadamente 4 á 5 veces mayor que la duración de la hipnósis. A grandes dosis, el tiempo de recuperación es cerca de una a cinco veces la duración del efecto hipnótico.

Se estableció por resultados de estudios iniciales -- (1) en los cuales el etomidato fué administrado a humanos, que en una dosis intravenosa de 0.15 mg/kg producía hipnósis en la mayoría de pacientes, siendo esta muy corta y superficial para proporcionar un estado satisfactorio de inconciencia. Doblando la dosis a 0.3 mg/kg se produjo un considerable sueño profundo con hipnósis, siendo prolongada por aproximadamente 2 minutos. Una segunda administración intravenosa con la misma dosis resultó en marcada prolongación del sueño, indicando algun efecto acumulativo. Una dosis intravenosa de 0.15 mg/kg de etomidato provee el mismo grado de potencia hipnótica que 5 mg/kg de propanidid iv. Se observaron prolongados períodos de "fatiga" en voluntarios humanos después de recibir tiopental o metohexital pero esto no se observó 10 minutos después del despertar de la anestesia con propanidid o etomidato (1).

El etomidato ejerce su acción depresora sobre el sistema activador reticular, algunas investigaciones [8] in vitro como in vivo sugieren que el etomidato produce su acción depresora central por un mecanismo Gabamimético. No inhibe las funciones de las zonas talámicas ó las subtalámicas.

### G) EFECTOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

La inducción de cambios EEG por etomidato ha sido estudiada en voluntarios humanos [9]. Alteraciones en el EEG producidas por el etomidato se asemejan a cambios EEG observados con el uso de barbitúricos. El primer cambio notable durante la administración intravenosa en un lapso de 60 segundos, ocurre después de 30 a 40 segundos:

También se observa actividad irregular y difusa en ondas rápidas, esto es comparable al estado de inducción asociado con el uso de barbitúricos. Después de pocos segundos aparece actividad transicional mixta, con ondas lentas sobreimpuestas por actividad rápida correspondiendo a una anestesia ligera. Posteriormente el aumento de la actividad de ondas lentas que se desarrolla corresponde a un estado medio de anestesia y tiene acción hipnótica suficiente para permitir manipulaciones quirúrgicas.

Cambios EEG producidos por el etomidato en humanos refleja claramente una acción hipnótica que está basada principalmente en una alteración de la función neocortical [2,8,]. A causa de que la droga no bloquea suficientemente los impulsosafentes a las regiones talámicas o tiene poca influencia en el sistema intrínseco de actividad eléctrica del tallo cerebral no tiene actividad analgésica [8]. Una comparación de los cam-

bios EEG inducida por etomidato y tiopental demostró una pobre actividad beta asociada con una considerable duración mayor -- del estado de "profundidad" anestésica con etomidato, lo cual contrasta con la ausencia de un patrón de brusca supresión observado con la administración de tiopental . [9]

Los movimientos mioclónicos que pueden ocurrir después de la administración de este fármaco no están asociados con descargas epilépticas en el EEG [1,9,]. Contradictoriamente con lo anterior algunos autores entre ellos Ebrahim ZY --- [10.11] han demostrado que etomidato aumenta las descargas epileptiformes en algunos, pero no en todos los pacientes con anomalías epileptógenas. Mencionando que el etomidato es un potente activador de "actividad B", el cual junto con artefactos musculares pueden obscurecer actividad epileptógena cuando se registra con electrodos en cuero cabelludo. Además con estos últimos electrodos, pueden ser extremadamente similares a la amplitud de actividad B y actividad epiléptica y entonces ser difíciles de distinguir. El hecho de que el etomidato desencadene actividad epileptógena puede ser ventajoso para facilitar la localización del foco en pacientes que van a ser sometidos a resección cortical por tejido epileptógeno. Sugiriendo estos autores, evitar el uso de etomidato en pacientes con epilepsia, hasta que se realicen más estudios clínicos.

## H) FLUJO SANGUINEO CEREBRAL [CBF] Y PRESION INTRACRANEAL [ICP]

El etomidato es un potente vasoconstrictor directo, este efecto no es secundario a su acción en el metabolismo cerebral [12].

En estudios realizados en perros [12], se observó, una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y requerimientos metabólico de oxígeno cerebral en un 35 a 45%. Siete minutos después de la infusión de etomidato el CBF disminuyó a la mitad que el control. Y en los siguientes 38 minutos disminuyó hasta 36 ml/min permaneciendo en este nivel a pesar de aumentos progresivos. Esta meseta en CBF indica que el etomidato produce su máximo efecto vasoconstrictor cerebral a los 45 minutos después de su administración.

En contraste con tiopental, el etomidato causa estos cambios sin disminución de la presión arterial sanguínea ó porcentaje de perfusión cerebral [13].

La presión fué medida en pacientes con lesiones ocupativas intracraneales [14]. La administración de etomidato [0.2 mg/kg] producía una disminución significativa en ICP. La presión arterial media también disminuía en la mayoría de pacientes pero los cambios fueron estadísticamente significativos solo a los 3 y 4 minutos después de la administración. Los cam--

bios en la presión de perfusión cerebral y frecuencia cardíaca fueron menores y sin importancia clínica. Aumentos en ICP después de ketamina, han sido tratados exitosamente con etomidato ó al menos han sido disminuidos por pretratamiento con esta droga [1].

## I] METABOLISMO CEREBRAL

El etomidato produce una disminución "dosis-dependiente" en el metabolismo cerebral, el cual se correlaciona con cambios progresivos en la actividad eléctrica, neuronal. Después de suprimir la actividad eléctrica, un porcentaje mínimo se establece y mantiene a pesar de la administración continua con dosis cada vez mayores de etomidato. No hay evidencia de que el etomidato altere vías metabólicas normales. Los niveles de ATP y fosfocreatina son normales y la producción de energía provee adecuadamente los requerimientos energéticos. Sin embargo, etomidato aumenta ligera pero significativamente el lactato [12].

Ya que los efectos del etomidato sobre el sistema nervioso central, y de estos los electroencefalograficos, son poco conocidos, subrayaremos, de esto, que el etomidato, puede ser utilizado como protección cerebral, porque produce disminución significativa del flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno. A algunas dosis puede tener una duración más corta de

los barbitúricos y ser una mejor elección para tratar hipoxia o isquemia particularmente cuando no se desea prolongada inconciencia. Esta protección se dice que máxima con dosis que no produzcan EEG isoelectrico.

De este trabajo, surge la duda, si el etomidato activo focos epileptógenos como es sugerido por varios autores antes mencionados ya que la mayoría de la información no señala ninguna relación entre las mioclonias y alteraciones EEG. La información con que se cuenta no es suficiente para formar un criterio, pero cuando menos si debemos considerar la posibilidad de actividad epileptógeno del etomidato hasta la realización de más estudios.

## J] SISTEMA CARDIOVASCULAR ::

### 1. ESTUDIOS EN ANIMALES

Los efectos cardiovasculares del etomidato son mínimos con la administración de dosis iv de 1.25 y 2.5 mg/kg en perros. Solo hay ligera disminución en la presión sanguínea aórtica, asociada con un aumento moderado en la frecuencia cardiaca, pero no fueron observados efectos significativos relacionados con dinámica de presiones de ventrículo izquierdo tanto a una frecuencia como a una media de flujo aórtica y coronario constante [1]. A estas dosis iv, el etomidato es diferente al propanidid, ya que no libera histamina lo cual puede con-

tribuir a la estabilidad cardiovascular durante y después de la inducción con etomidato.

Cuando se comparan los efectos hemodinámicos agudos del etomidato en perro [15] con otros agentes de inducción -- [incluyendo tiopental, metohexital, propanidid y alfatesin, ketamina], el trabajo cardíaco externo permanece sin cambios después de propanidid y alfatesin, pero la contractilidad miocárdica disminuye y aumenta el consumo de oxígeno miocárdico probablemente a causa de un aumento en la frecuencia cardíaca con un aumento simultáneo en el flujo sanguíneo. La eficiencia cardíaca disminuye bajo la influencia de barbitúricos y ketamina--resultando en un "uso no económico" del corazón, es decir la contractilidad miocárdica disminuye y aumenta el consumo de -- oxígeno miocárdico. En contraste etomidato no tiene efectos adversos en la hemodinámica, en particular, las determinantes del flujo sanguíneo coronario y consumo de oxígeno miocárdico permanecen constantes.

Fueron estudiados en cerdos [16], los efectos cardiovasculares del etomidato en infusión continua, a dosis entre 0.03 á 0.24 mg/kg con atención especial a el flujo sanguíneo regional, función cardíaca y metabolismo. El etomidato causó moderada disminución del gasto cardíaco dosis dependiente, así como la de la presión arterial y determinantes de presión de ventrículo izquierdo, mientras permanecieron sin cambio aque--

llas de la frecuencia cardíaca, distribución del flujo sanguíneo miocárdico, y el metabolismo miocárdico de lactato, glucosa y ácidos grasos libres.

En preparaciones de corazón-pulmón obtenidas de gatos [1] se notó un ligero efecto inotrópico negativo directo con la administración de etomidato a bajas y medianas concentraciones plasmática. Solo se detectó acción cronotrópica negativa con altas dosis del fármaco.

Cuando se comparó con hexobarbital, el etomidato reveló un amplio rango terapéutico significativamente mayor tanto a la acción inotrópica como a la cronotrópica. Con excepción de una disminución importante en el volumen latido, todos los otros parámetros relacionados a efectos cualitativos o cuantitativos del etomidato permanecieron constantes. Cuando se probó adaptabilidad cardíaca en respuesta a cambios graduales en cargas de volumen o presión causadas por dosis de etomidato y hexobarbital, suficientes para disminuir la contractilidad miocárdica, la función ventricular fué menos adversamente afectada por etomidato que por hexobarbital [1].

Se estudiaron las posibles interacciones entre etomidato y agentes antihipertensivos [propranolol, alfa metil dopa] en perros [1]. Nada indicó que estos agentes interfirieran con la acción del etomidato con respecto a su efecto final en la -

frecuencia cardíaca, presión aórtica, función respiratoria y -  
duración del sueño.

Fué demostrada una marcada y larga duración de la de-  
presión inducida por etomidato de la actividad simpática en --  
gatos normales y baroreceptores denervados. La depresión de -  
actividad simpática cervical preganglionar fué apenas refleja-  
da por cambios en la presión arterial. En base a que la taqui-  
cardia ligera observada en gatos normales pudo solo contrares-  
tar parcialmente la depresión en la presión arterial esperada-  
con la depresión severa del tono simpático, uno puede asumir, -  
entonces, que el etomidato ejerce una mínima depresión cardio-  
vascular directa. Los baroreceptores denervados de gatos res--  
pondieron a el etomidato con bradicardia en vez de taquicardia

Esta respuesta puede ser explicada por una disminución de tono-  
simpático, pero puede ser causada en parte por un efecto ino--  
trópico negativo directo del fármaco. Además no puede ser ex--  
cluida una posible acción vagolítica del etomidato [1].

## 2. ESTUDIOS EN HUMANOS

Los resultados de estudios con respecto a los efectos  
cardiovasculares del etomidato confirman la notable estabilidad  
hemodinámica que fué observada en animales. Después de investi-  
gaciones iniciales acerca del valor y eficiencia de la droga -

como agente de inducción anestésica en humanos, se comprobó la importancia de sus efectos mínimos sobre la función cardiovascular.

Estudios subsecuentes relacionados con la respuesta -- cardiovascular y pulmonar a dosis de etomiato de 0.3 mg/kg, en voluntarios humanos [17] confirman la estabilidad hemodinámica producida por este fármaco. De todos los parámetros estudiados incluyéndo frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión de arteria pulmonar, presión venosa central, presión pulmonar en cuña, gasto cardiaco, resistencias vasculares sistémicas y resistencia vascular pulmonar, el único cambio hemodinámico observado fué un aumento del 10% en la frecuencia cardíaca. En otro estudio [1] con dosis de etomidato de 0.2 mg/kg se observó solo un aumento en la frecuencia cardíaca de 2.8%. Observaciones similares fueron hechas en voluntarios sanos [1] y en un paciente con enfermedad valvular después de que etomidato fué administrado a dosis de 0.12 mg/kg y 0.3 mg/kg/iv respectivamente. Con la excepción de un moderado aumento en la -- frecuencia cardíaca de 9%. Solo se observaron ligeros cambios en la hemodinámica general y coronaria en los pacientes sanos y el paciente con enfermedad valvular.

En otro estudio que incluía pacientes voluntarios sin enfermedad cardíaca [1] también se informaron mínimos efectos del etomidato a 0.3 mg/kg iv en el sistema cardiovascular. Se

observó un ligero aumento en el índice cardíaco inmediatamente después de completar la administración. Disminuyeron ligeramente la presión arterial media, presión de ventrículo izquierdo, y frecuencia cardíaca con un efecto máximo a los 3 minutos después de la administración de etomidato. Todos los parámetros -- cardiovasculares regresaron a los niveles control 10 minutos -- después de la administración de la droga.

En voluntarios sanos, los cuales fueron ligeramente -- anestesiados con halothano-oxido nitroso, ó isoflurano-fenta-- nyl, [1] exhibieron efectos no significativos de la acción del etomidato [0.3 mg/kg] en la contractilidad miocárdica. Con esta dosis, el consumo de oxígeno miocárdico disminuyó un 14%.

Se observó una reducción de 18% en el consumo de oxígeno miocárdico en pacientes en enfermedad cardíaca congénita o adquirida [1] después de recibir etomidato [0.3 mg/kg] combina-- do con fentanyl [1 mg/kg]. La disminución en la demanda de --- energía miocárdica se consideró estar relacionada a la ligera-- disminución inducida por etomidato en la presión sistólica. -- Tal disminución el consumo de oxígeno miocárdico no fue vista-- en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

En un estudio similar [1] que incluía pacientes con -- enfermedad miocárdica, solo fueron registrados cambios meno-- res en la hemodinámia, incluyendo presión arterial, frecuencia

cardíaca, presión de ventrículo izquierdo, presión diastólica - final de ventrículo izquierdo, dp/dt max, índice cardíaco e índice latido. Los autores concluyeron que aunque el etomidato e jercía un pequeño efecto inotrópico negativo en pacientes con insuficiencia miocárdica el fármaco es muy efectivo y seguro - para la inducción en pacientes con enfermedad miocárdica.

Los pacientes con enfermedad cardíaca demostraron tener buena tolerancia a la inducción con etomidato. En un estudio, el único cambio significativo en la dinámica cardiopulmonar fué una ligera elevación en la tensión de CO<sub>2</sub> arterial --- [8]. También ha sido registrado un ligero aumento en la ten--- sión de CO<sub>2</sub> arterial en pacientes con enfermedad valvular aórtica o mitral, a pesar de un moderado aumento en la frecuencia respiratoria. De manera interesante no ocurrió un aumento en - la frecuencia cardíaca observada después de la administración de etomidato en sujetos sin enfermedad cardíaca. [en estos pacientes de alto riesgo].

Varios reportes adicionales de investigadores en Europa, USA y Canadá delinear resultados que generalmente confir-- man la mínima cantidad de deterioro cardiovascular asociado -- con dosis clínicamente efectivas de etomidato. La mayoría de - investigadores esta de acuerdo que el etomidato se acerca al - agente de inducción "ideal" en sujetos sanos y pacientes con - enfermedad cardíaca.

## K] SISTEMA RESPIRATORIO

La función respiratoria es mínimamente afectada por el etomidato a una dosis intravenosa de 0.15 mg/kg. Sin embargo, después de la administración de etomidato [0.3 mg/kg] a pacientes geriátricos ha sido reportada apnea transitoria de 20- a 25 segundos de duración [21]. En pacientes con enfermedad -- miocárdica [ASA clases III y IV] quienes recibieron etomidato -- por administración iv rápida, se observó una disminución media de 85 a 86 mmHg en la presión de O2 arterial [20]. Cuando el fármaco se administró sobre un lapso de 60 segundos se observó un ligero aumento en la tensión de CO2 arterial. Estos cambios sin embargo no fueron considerados clínicamente significativo. En pacientes medicados preanestésicamente con diazepam y atropina se notó un significativo aumento en la frecuencia respiratoria, hacia el final de la administración, concomitantemente con un significativo aumento en el volumen minuto. En pacientes medicados preanestésicamente con papaveratum y hioscina - no ocurrió tal aumento en la frecuencia respiratoria. Estos pacientes experimentaron una corta hiperventilación seguida por depresión respiratoria; algunos presentaron apnea que duró 30- segundos en promedio. La incidencia de apnea fué de 40% en el grupo de diazepam-atropina y 27% en el grupo de opiáceos. El breve período de hiperventilación después de la inducción con etomidato fué menor que el observado con propanidid pero fué - similar a el encontrado con altesin,

La respuesta respiratoria a el etomidato ha sido investigada en niños [22]. De un estudio de 198 niños [edad entre 6 a 16 años] quienes recibieron etomidato [0.2 mg/kg iv] para inducción ninguno desarrolló depresión respiratoria después de la administración de la droga y ninguno estuvo apneico por más de 10 segundos.

De 37 niños quienes recibieron además de etomidato -- fentanyl [25 mg/kg/iv], 12 estuvieron apnéicos por más de 10 segundos. Ningún niño requirió ventilación asistida.

Resumiendo; en la mayoría de los pacientes, etomidato induce disminución en el volumen corriente [25%], el cual es compensado por un aumento en la frecuencia respiratoria. Estos efectos en la ventilación son transitorios con una duración solo de 3-5 minutos. Algunos estudios [23] indican que el etomidato deprime la respuesta medular de CO<sub>2</sub>, estimulando directamente la ventilación de manera independiente a la tensión de CO<sub>2</sub>. Por lo que es más frecuente la ventilación normocárbica después de la inducción con etomidato que con barbitúricos. -- Por lo que puede ser útil cuando se desea mantener una ventilación espontánea.

Los efectos en la ventilación del etomidato en infusión continua, han sido reportados por Brichant [24], son que durante la anestesia con etomidato, el volumen minuto permanece

ce sin cambio a pesar de un aumento en la producción de CO<sub>2</sub>, resultante de los movimientos musculares involuntarios en ocasiones severos y frecuentes observados con etomidato. Además el etomidato es agente depresor de la ventilación, el cual disminuye la respuesta ventilatoria e inspiratoria al CO<sub>2</sub> y "cargas de resistencia" [24].

#### L] SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO

Uno de los efectos secundarios indeseables del etomidato es la presencia de movimientos musculares no coordinados, en forma de mioclonias o discinesias, que son probablemente causadas por desinhibición de estructuras subcorticales [9]. Estos movimientos musculares mioclónicos tienen una incidencia de 30% en pacientes con medicación preanestésica. La incidencia puede ser tan alta como 60% en pacientes que reciben etomidato a una dosis de 0.3 mg/kg/iv. medicados preanestésicamente con atropina [7]. La incidencia de estos movimientos musculares involuntarios está disminuida pero no eliminada, por administración previa de diazepam [0.1 mg/kg/iv]. Cuando a esta combinación, etomidato-diazepam, se agrega fentanyl [0.05 a 0.1 mg iv] las mioclonias y actividad discinética son menores, mientras la actividad hipnótica se prolonga [7].

También se han observado buenos resultados en la disminución de la incidencia de estos movimientos musculares involun-

tarios con el uso de meperidina como medicación preanestésica [7]. La actividad muscular inducida por etomidato no debe ser comparada con crisis tónico-clónicas epileptógenas generalizadas [1].

## M] OTROS EFECTOS

### IRRITACION LOCAL

Cuando se inyecta intrarterialmente etomidato a conejos no exhiben efectos adversos serios [2]. Aunque no se observan efectos irritativos significativos cuando el fármaco es dado intravenosamente, la administración de etomidato en una solución amortiguada se acompaña por sensación de quemadura en el sitio de la administración en 33 a 88% de pacientes [25,3]. La incidencia de dolor resultante de la inyección de etomidato puede ser disminuida, usando venas grandes, ó administrándolo más lentamente [7]. Gooding y cols., [3], reportaron una disminución significativa en la incidencia de dolor con la administración de etomidato disuelto en 35% de propilgliocol a un pH de 5 en lugar de salina a un pH de 3,4.

Con esta nueva preparación de etomidato, la incidencia de dolor en el sitio de inyección es menos común.

## 2. ELECTROLITOS Y NIVELES DE GLUCOSA SANGUINEA

El etomidato no causa cambios en los niveles plasmáticos de potasio y glucosa sanguínea. Sin embargo en unión con succinilcolina causa un significativo aumento en el potasio plasmático y valores de glucosa sanguínea. La respuesta hiperglicémica es mayor después de la administración de etomidato que la registrada después del uso de tiopental [1].

## 3. HIPERTERMIA MALIGNA

Estudios realizados en cerdos [26] concluyen que el etomidato solo, no es capaz de producir síndrome de hipertermia-maligna en sujetos susceptibles, pero comparado con tiopental, el etomidato protege menos para el desarrollo de este síndrome.

## 4. OBSTETRICIA

No hay información disponible de estudios adecuadamente controlados del uso de etomidato en mujeres embarazadas. Más aún, el fármaco no se recomienda para la paciente que va a cesárea, ya que algunos estudios en comparación con tiopental, surgieron que no tiene ninguna ventaja sobre este último [27]. Por la alta incidencia de dolor a la administración, mioclonias, e hipertensión a la intubación [181/114]. Además no se encuentra una diferencia significativa en gases sanguíneos fetales, esta-

do ácido-gase; frecuencia cardíaca fetal ó Apgar. Ocurre transferencia placentaria, el porcentaje al nacimiento, materno-fe-tal fué de 0.41+ 0.3. Y es sostenido por el hecho de encontrar etomidato en la orina del recién nacido hasta 16 hrs después - del nacimiento [28].

El fabricante del etomidato sugiere que el fármaco -- puede ser utilizado con precaución durante la lactancia y emba-razo solo si los beneficios potenciales justifican un posible --- riesgo mayor para el feto [1].

#### N] SISTEMA ADRENOCORTICAL

El etomidato produce supresión adrenocortical como se demuestra por disminución de las concentraciones plasmáticas - de cortisol en el período postoperatorio temprano y por falla- de la hormona adrenocorticotrofica [ACTH] para evocar un aumen- to en las concentraciones de cortisol o aldosterona.

Esta supresión adrenocortical fué originalmente obser- vada en pacientes críticos recibiendo infusión continua de eto- midato pero también puede ocurrir después de una dosis simple- de inducción [29].

El mecanismo de supresión adrenocortical parece estar dentro de la glándula adrenal [29, 30, 31], por el hecho de --

una pobre respuesta a la estimulación con ACTH exógena reportada por varios autores [30,31,32]. Wagner y colaboradores [29] sugieren que ya que el etomidato tiene una estructura de imidazol su mecanismo de inhibición de esteroidogénesis pueda ser análogo al ketoconazol, inhibiendo 2 enzimas citocromo mitocondriales P450; enzima que rompe cadena lateral del colesterol y 11- $\beta$ -hidroxilasa [convierte 11-deoxicortisol a cortisol] [29, 30]. La inhibición es dosis dependiente, parcial y compensada en un aumento en ACTH [29,30,31,32].

En un estudio realizado por Wagner y Cols., [29], con infusión de etomidato durante 20 hrs. se encontró que la respuesta a la estimulación con ACTH estaba suprimida completamente después de 24 hrs de discontinuar el etomidato y solo mejoraba ligeramente 2 días después. Los valores basales y de estimulación con ACTH eran técnicamente normales al 4º día pero estaban importantemente disminuidos en comparación con el patrón pre-tratamiento. La respuesta aldosterona permaneció suprimida hasta el 4º día. Durante la infusión de etomidato, hubo un aumento en el nivel de 11-deoxicortisol [precursor inmediato del cortisol] y permaneció elevado hasta el 4º día.

Los niveles de etomidato plasmático estuvieron dentro de un rango hipnótico [360-540 ng/ml]. Una hora después de discontinuar la infusión los niveles eran de 210 ng/per/ml. Lo que sugiere que no hay una aparente relación entre concentra--

ciones plasmáticas hipnóticas de etomidato [300 ng/ml] y el regreso de la función adrenocortical, sugiriendo un efecto más duradero en la inhibición a pesar que el fármaco haya sido eliminado del cuerpo. No hubo evidencia clínica de insuficiencia adrenal en este paciente durante todo el estudio.

Con respecto a una dosis simple de etomidato, en comparación con tiopental [31, 32] se encontró que durante la anestesia los niveles de cortisol estaban abajo de los preoperatorios en ambos grupos, pero durante la recuperación, el grupo de etomidato permanencia con niveles deprimidos, mientras que con tiopental los valores eran mayores que los basales. Aquí no se encontró que los niveles de aldosterona fueran diferentes de los basales con etomidato en ningún momento. Los niveles de ACTH estuvieron aumentados de los basales en el grupo de etomidato a las 3-8 hrs después de la inducción. Pero la respuesta a la estimulación de ACTH estuvo disminuida.

Las concentraciones plasmáticas de cortisol aumentaron de 2 -5 hrs., después de la inducción con tiopental regresando a niveles normales 12 hrs., después de la inducción, mientras con etomidato los niveles permanecieron disminuidos.

La respuesta catecolamínica en los 2 grupos fué similar, excepto para dopamina, la cual estuvo aumentada a las 3-8 hrs., después de la inducción con etomidato, sin significado -

clínico evidente.

Esta supresión adrenal se resuelve dentro de 24 hrs., después de una dosis simple de etomidato [29,32,33].

Zurick y Cols., [33], pensaron que la magnitud de la cirugía podría influir en la magnitud y duración de la supresión adrenal vista con dosis simple de etomidato, concluyendo que esta supresión es comparable con la vista en pacientes de cirugía menos [33].

## M] APLICACIONES CLINICAS

### a] INDUCCION DE LA ANESTESIA

A causa de que el etomidato es un hipnótico puro, el papel predominante del fármaco en anestesia, es como agente de inducción para procedimientos quirúrgicos cortos, en pacientes de alto riesgo, particularmente en aquellos con reserva miocárdica disminuida y función pulmonar comprometida, en quienes otros agentes de inducción sin acciones depresivas miocárdicas [opioídes] necesitan soporte pulmonar postoperatorio. cuando es esencial la inducción rápida, como para intervenciones quirúrgicas de urgencia en un paciente con shock hipovolemico, en quien el tiempo no permite un reemplazo adecuado de volumen circulatorio el etomidato combinado con fentanyl puede ser el

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

anestésico de elección. Se han reportado resultados satisfactorios con el uso de etomidato fentanyl-diacepam, para manipulaciones terapéuticas y diagnósticas breves [1]. También se ha encontrado placentero el etomidato para acelerar la inducción de fentanyl en neuroleptoanestesia. A causa de que el etomidato disminuye la presión intracraneana puede ser el fármaco de elección en la inducción en pacientes con elevada presión intracraneana.

Otras áreas en las cuales el etomidato es útil incluye, terapia electroconvulsiva, cardioversión, broncoscopia, adenoidectomía.

A causa de que disminuye significativamente la presión intraocular es efectivo y seguro para cortos procedimientos oftalmológicos, en los cuales es indeseable una elevación de la presión intraocular.

El valor del etomidato cuando se administra en infusión para sedación de larga duración en unidades de cuidados intensivos, considerando la potencial supresión adrenocortical que causa.

En cuanto a la insuficiencia adrenal causada por el etomidato, aunque sin consecuencias clínicas aparentes, deben ser considerada, sobre todo en aquellos pacientes que estén reci-

biendo una infusión con etomidato. Siempre valorando si es mayor el beneficio a el riesgo. Yo considero que cuando este medicamento es empleado, en pacientes de alto riesgo, por una inestabilidad hemodinámica aguda, como en el paciente en shock hipovolemico, en el cual va a ser difícil mantener una buena presión arterial, y una adecuada perfusión, este medicamento además de no deteriorar más la función cardiopulmonar nos ofrece protección cerebral. No debemos dejar de utilizarlo, sin en la mayoría de estudios se reporta regreso a la normalidad de la función adrenocortical a las 24 hrs después de su administración ó bien si fue empleado en infusión continua, deberemos vigilar estrechamente a estos pacientes con pruebas de laboratorio.

El etomidato probablemente no reemplazará al tiopental, pero representa una alternativa con una favorable farmacocinética y farmacodinamia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Corssen G. Reves J.G.: Intravenous Anesthesia and Analgesia. Capitulo 13. Etomidate. Lea & Febiger. Philadelphia. USA. 1988. 285-289.
- 2.- Stoelting R.: Pharmacology and Physiology in Anesthetic practice. Capitulo 6: Nonbarbiturate Induction Drugs. Lippincott. Philadelphia. 1987. 141-143.
- 3.- Gooding, J.M. and Corssen, G.: Etomidate; and ultra short acting nonbarbiturate agents for anesthesia induction. Anesth Analg., 55: 286. 1976
- 4.- Van Hamme, M.J., Ghoneim, M.M.Z and Amore, J.J.: Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. Anesthesiology 49: 274. 1978.
- 5.- Ghoneim, M.M., and Van Hamme, M.J.: Hydrolysis of etomidate. Anesthesiology, 50: 227. 1979.
- 6.- Hebron, B.S., Edbrooke, D.L., Nowby D.M.: Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged i.v. infusion. Br. J. Anaesth 55: 281. 1983.
- 7.- Fragen, R.J., Caldwell, N., and Brunner, E.A.: Clinical use of etomidate for anesthesia induction: a preliminary report. Anesth Analg., 55: 730. 1976
- 8.- Evans RH. Hill RG. GABA mimetic action of etomidate. Experiencia 34: 1325. 1978.
- 9.- Ghoneim, M.M., and Yamada, T.: Etomidate: a clinical and electroencephalographic comparison with tiopental. Anest. Analg 56: 479. 1977
- 10.- Ebrahim ZY, De Boer GE, Lunder H. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg 65: 1004. 1986.
- 11.- Ganchev S. Laxer ED.: Activation of epileptogenic activity by etomidate. Anesthesiology 61: 616. 1984.

## BIBLIOGRAFIA

- 12.- Milde LN., Michenfelder JD.: Cerebral functional metabolic and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology*; 63: 371, 1985.
- 13.- Renou, Am Vernholt, J., and Macrez, P.: Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anesthesia in man.: *Br. J. Anesth.*, 50: 1047, 1978.
- 14.- Moss, E., Powell, D., and Gibson, R.M.: The effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br. J. Anesth.*, 51: 347, 1979.
- 15.- Kissin I, Motomura S, Aultman BS. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anesth Analg* 62: 961 1983.
- 16.- Prakash, O., Dhanmana, M., Verdouw, P.D.: Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance. *Br. J. Anaesth.* 53: 591, 1981.
- 17.- Gooding, J., and Corssen, G.: Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anst. Analg.* 56: 717, 1977.
- 18.- Gooding, J.M, Weng, J.T., Smith, R.A.: Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth. Analg.* 58:40:1979.
- 19.- Criado, A., Maseda, J., Navarro, E.: Induction with etomidate Haemodynamic study of 36 patients. *Br. J. Anaesth.* 52:803, 1980.
- 20.- Morgan, M., Lumley, J., Whitman, J.: Etomidate, a new water soluble nonbarbiturate intravenous agent. *Lancet*, 2:955, 1975.
- 21.- Morgan, M., Lumley, J., Whitman, J.: Respiratory effects of etomidate. *Br. J. Anaesth* 49:233, 1977.
- 22.- Kay, B.: A clinical assesment of the use of etomidate in children. *Br. J. Anaesth.*, 48: 207, 1976.

## BIBLIOGRAFIA

- 23.- Choi SD, Spaulding EC, Gross J.B.: Comparison of the ventilatory effects of etomidate and methohexital. *Anesthesiology* 62: 442 1985.
- 24.- Brichant J.F., MD., Clergue F. Ventilatory effects of a continuous infusion of etomidate. *Anesthesiology* 65:A498, 1986.
- 25.- Holdcroft, A., Morgan, M., Whitman J.G.: Effects of dose and premedication on induction, complications with etomidate. *Br. J. Anaesth.* 48:199, 1976.
- 26.- Maya S. Suresh. MD, Nelson T.E: Malignant Hyperthermia: Is Etomidate Safe? *Anesth Analg*: 64: 420, 1985.
- 27.- Suresh MS., M.D., Solanki D.R.: Comparison of etomidate with thiopental for induction of anesthesia at cesarean section. *Anesthesiology* 65:A400-1986.
- 28.- Suresh M.S., M.D., A.E.: Etomidate pharmacokinetics during cesarean section. *Anesthesiology* 65: A388, 1986.
- 29.- Wagner RL., White PF.: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 61: 647; 1984.
- 30.- Wagner RL. White PF. Kan PB.: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N.Engl. Med* 310: 1415, 1984.
- 31.- Fregon R.J. Shanks CA. Moltani A.: Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 61:652, 1984.
- 32.- Duthie D.J.R., Frasser R. Nimmo W.S.: Effect of induction of anesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br. J. Anaesth.* 57:156, 1985.
- 33.- Zurick A.M., M.D., Sigurdsson H., Magnitude and time course of perioperative adrenal suppress with single dose etomidate in male adult cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 65:248A, 1986.
- 34.- Lengnecker, M.D.: Stress Free; To be or not to be? *Anesthesiology* 61:643, 1984.