

# Anestésicos Generales II

Web del universitario

**Presión Parcial (PP)** es la capacidad que tiene cualquier sustancia de salir de la sangre y solubilizarse. Entonces, un fármaco (FI, [chernilismo]) que se une a proteínas plasmáticas (Ppl) puede estar en una alta concentración en la sangre, pero su efecto no va a ocurrir mientras esté unido a estas proteínas. Por lo tanto podemos decir que este FI tiene una alta concentración (en el plasma), pero una baja PP. Y los tejidos blanco (que son en los que nos interesa que el FI actúe) van a tener una baja PP o baja concentración (en el tejido, no en el plasma), aunque el FI tenga una alta concentración plasmática.

Concentración y PP en una fase gaseosa son iguales, pero en una fase líquida no, porque hay atrapamiento de la sustancia (por ejemplo, por unión a las Ppl).

En el caso de los anestésicos (A) existe una interfase entre el alvéolo y el SNC, que es la sangre. Al pasar la sangre por los alvéolos se equilibra la PP plasmática con la PP alveolar de A. Pero si la afinidad del A por elementos de la sangre es muy alta, la sangre absorbe mucho A y baja la PP en el alvéolo, quedando con una PP plasmática también baja, aunque las concentraciones en plasma y alvéolo sean diferentes.

## CARACTERISTICAS DE LOS ANESTESICOS GENERALES

Los anestésicos generales (AG) están dentro del grupo de F mas peligrosos de administrar, sobre todo los mas recientemente introducidos. Esto se debe a que;

1. son FI con una gran potencia
2. tienen un índice terapéutico muy estrecho. O sea, el cociente entre la dosis mínima terapéutica y la dosis tóxica es pequeñísimo (puede ser 2 o 1,5 por ejemplo). Por lo tanto es muy importante la forma en que se administra, con que instrumento, la calidad de esta maquina, etc. Por ej. los vaporizadores son instrumentos con los cuales se administran los AG inhalatorios y que entregan una concentración determinada, pero para eso deben ir calibrándose en forma periódica para asegurarse que están entregando la concentración adecuada, ya que muchos de los AG son tremendamente tóxicos para el corazón si se sube un poco la dosis.
3. Como se dijo recién, son muy tóxicos para el corazón.

La **potencia** de los AG se mide o se compara a través de un índice que se llama MAC, que en castellano significa Concentración Alveolar Mínima. Este índice es, como su nombre lo dice, la concentración alveolar mínima del AG que produce falta de movilidad o de respuesta a los estímulos quirúrgicos en el 50% de los enfermos; no se usa la dosis que produce el efecto en el 100% de los individuos porque cae rápidamente en el margen tóxico, por lo tanto siempre lo que se usa es la dosis activa 50. Entonces, el MAC permite comparar la potencia de un AG con la de otro y además es un índice para saber con que concentración se debe manejar un determinado AG.

Este índice, MAC, es bastante estable, es decir, varía muy poco según el sexo, por factores raciales, etc. Pero lo que sí va a hacer variar los requerimientos anestésicos, o sea, el MAC, son:

-edad: en general los individuos de mayor edad tienen un MAC menor.

-temperatura corporal: la hipotermia tiende a disminuir los requerimientos. Es importante saberlo, porque una persona hipotérmica necesita muy poco A y por lo tanto uno puede pasarse y matarlo.

Los AG que vamos a ver no son todos los FI que se usan en la anestesia, porque estos abarcan hipnóticos, analgésicos y relajantes musculares. Lo que vamos a ver en esta clase son los FI hipnóticos, que producen hipnosis y amnesia. Pueden ser líquidos volátiles, gases o sustancias que se administran por vía parenteral.

### **FI POR VIA INHALATORIA**

Los líquidos volátiles que más se usan son los siguientes (a excepción del óxido nítrico que es un gas), junto con su correspondiente MAC:

Anestésico General	MAC
Halotano	0.75
Isoflurano	1.2
Enflurano	1.6
Sevoflurano	2
Desflurano	6
NO <sub>2</sub>	105

El desflurano es el más recientemente introducido y es muy caro.

Todos estos líquidos inhalatorios son hidrocarburos halogenados, ya sea con Br, Cl o F. Como ejemplo, y para compararlo con los demás AG, vamos a ver el halotano.

**Halotano:** es un anestésico halogenado inhalatorio muy potente (de los A halogenados anteriores es el más potente), y que además tiene un coeficiente de solubilidad (cs) más alto que los otros, lo que hace que la inducción sea más pobre y lenta, al igual que la recuperación. No es una sustancia irritante, por lo tanto se puede respirar sin muchas dificultades estando consciente.

El halotano, al igual que todos los A halogenados, tiene los siguientes efectos:

- producen depresión cardiovascular, que es función de la concentración o PP del A en el miocardio. Esta depresión miocárdica se manifiesta por una disminución de la presión arterial. Esto es un fenómeno que siempre sucede en algún grado, porque los halogenados no producen anestesia sin producir disminución de la PA. Esta sería entonces un índice de la profundidad anestésica de los A halogenados.

- También producen depresión respiratoria, o sea, es imposible conseguir una anestesia general sin dar además una respiración controlada o asistida. Se puede evaluar al dejar respirar al paciente espontáneamente, y vamos a ver que los niveles de CO<sub>2</sub> suben rápidamente a valores sobre lo normal. Por lo tanto no se puede dejar al enfermo respirar espontáneamente.
- Relajan la musculatura uterina, lo que sirve cuando hay que hacer movimientos del feto en el útero (eversiones) o cuando hay una situación que produce una contracción sostenida de esta musculatura.
- Son broncodilatadores potentes, y eso los hace útiles en el caso de un status asmático.

Aparte de estos efectos, todos los A halogenados (además de algunos relajantes musculares) pueden producir hipertermia maligna. Esta es un estado de hipermetabolismo de los músculos esqueléticos, que se caracteriza por una contractura muscular, probablemente como consecuencia de un aumento excesivo de la liberación de calcio por los canales de rionodina del retículo sarcoplásmico. Se produce un aumento tremendo y muy rápido de la t° corporal, una gran liberación de CO<sub>2</sub> con una acidosis, hipoxemia, etc. Es una emergencia que hay que tratar rápidamente porque o si no la mortalidad es altísima. El tto específico está dado por un FI llamado Dantrolen, que bloquea específicamente los canales de Ca del retículo. No se dan relajantes musculares porque estos actúan a otro nivel, y en la hipertermia maligna lo que hay es una liberación descontrolada de calcio desde canales del retículo, no de otra parte. La hipertermia maligna tiene una herencia autosómica dominante y se ve en gente que tiene esta condición. Se podría detectar previamente a la intervención con estudios caros que incluyen una biopsia de músculo, por lo que habitualmente no se hace.

Otro efecto colateral no deseable, pero que en este caso está más particularmente ligado al halotano, es la producción de necrosis hepática por halotano. Probablemente es consecuencia de una reacción de tipo inmune por uno de los metabolitos del halotano que se fijarían a nivel del hígado, lo que produciría una reacción inmunitaria con necrosis hepática. Esto se ha visto básicamente con el halotano, pero también con el enflurano. El problema es que es muy difícil saber si la necrosis es realmente producto de la anestesia o si se debe a otros factores que se sufrieron durante la intervención; porque durante esta hay hipotensión arterial, hay liberación de gérmenes, hay procesos inflamatorios, etc. O sea, otros factores que también podrían ser responsables de la necrosis hepática. Para el caso del halotano la relación es relativamente clara, pero no así para el enflurano.

La incidencia de hepatitis por halotano es de 1 por 10 000 enfermos que reciben halotano. Esta incidencia puede subir si se produce inducción (ya que el daño es por un metabolito), lo que ocurre cuando hay administraciones repetidas de halotano. Por lo tanto se recomienda no administrarlo en forma repetida, cuando se puede (porque el halotano es más barato y a veces es lo único que hay).

Esta hepatitis o necrosis hepática por halotano tiene una mortalidad de 50%. Ocurre como a los 2 o 5 días después de la intervención, comenzando como un cuadro con náuseas, vómitos, y al final el paciente se muere.

Un FI con baja solubilidad se elimina rápidamente, ya que no queda nada disponible para ser metabolizado. En cambio el halotano tiene una gran solubilidad en tejido graso, por lo que la

sangre tiene contacto con el FI durante un tiempo mucho mas prolongado, y por lo tanto la posibilidad de metabolizarlo es mucho mas alta. Esto es una de las cosas que probablemente influye a que se vea hepatitis por halotano y no por enflurano. La eliminación del halotano es por vía inhalatoria, en la mayor parte.

El **Isoflurano** es otro de los A que se usa mucho y tiene un cs mucho mas bajo que el halotano, por lo tanto la inducción y la recuperación son mucho mas rápidas y por esta razón hay una gran tendencia a usar el isoflurano en comparación al halotano. En realidad, el halotano perdió un poco el "prestigio" debido al problema de la hepatitis, porque es un fenómeno grave y difícil de predecir, a pesar de que es un muy buen A.

Además del menor cs el isoflurano tiene otras diferencias con el halotano. Como por ej el isoflurano tiende a producir taquicardia, en cambio el halotano aumenta el tono vagal por lo que tiende a la bradicardia, así como otras manifestaciones cardiacas de la hiperactividad vagal (bloquesos de la conducción, bloqueo A-V, arritmias de reentradas, paro).

Una cosa particular del isoflurano es que tiende a producir vasodilatación coronaria (también produce vasodilatación general, igual que el halotano). Esto es importante cuando ocurre en un corazón que estaba previamente con sectores isquémicos, que tienen su reserva coronaria al máximo. Por lo tanto, al vasodilatar el resto de la circulación coronaria se provoca una mayor isquemia en esos territorios. Es decir, hay robo del flujo coronario e isquemia. Pero esto es algo que esta en discusión.

El **Enflurano** tiene un MAC mayor que el halotano y un cs un poco menor. Comparte casi todas las características del halotano, salvo que puede llegar a producir convulsiones. Por lo tanto este A se debe evitar en pacientes epilépticos. Esto es lo único especial del enflurano.

El **Sevoflurano** y el **Desflurano** son muy parecidos. Se metabolizan muy poco, por lo que tienen poca toxicidad. Lo bueno es que pueden producir una inducción muy rápida, lo que incluso puede permitir prescindir del uso de agentes endovenosos (que también provocan hipnosis rápidamente). Esta propiedad se debe a que tienen bajo cs, y es tan notorio que con sevoflurano bastan 3-4 respiraciones para que el paciente se duerma. Por la misma razón el tiempo de recuperación también es muy corto. Son muy útiles en anestias ambulatorias, porque el paciente se va y no tiene problemas de amnesia, razonamiento, motilidad ni incoordinación.

Otro A inhalatorio es el **Oxido Nitroso** (NO<sub>2</sub>) que es un gas. Tiene un MAC muy alto (105) por lo que tendría que administrarse a dosis demasiado altas para producir inducción. Entonces, el NO<sub>2</sub> como A solo no sirve, pero si se puede administrar como analgésico, para lo cual es muy bueno. Otro uso mas antiguo y conocido es el de "gas hilarante", porque produce un estado en que la persona se ríe sin poder parar. Por su efecto analgésico se usa, en algunas partes, para el trabajo de parto, en concentración de 20%.

Dijimos que el NO<sub>2</sub> no se usa como anestésico, sino como analgésico. Pero también puede utilizarse en combinación con un A para disminuir las concentraciones que se requieren de este. Como ya vimos, los MAC son aditivos. De esta manera podemos combinar 1/2 MAC de halotano con 1/2 MAC de NO<sub>2</sub>, y así logramos usar el halotano, que es muy potente y peligroso, en dosis menores, que por lo tanto van a ser mucho menos depresoras, principalmente del SNC.

El NO<sub>2</sub> es muy poco depresor miocárdico. Tiene una metabolización muy baja, ya que como es un gas tiene un *cs* muy bajo, por lo tanto se volatiliza inmediatamente. El NO<sub>2</sub> tiene muy poco efecto de relajante muscular y tampoco produce hipertermia maligna. Por esta razón es una alternativa para un paciente que sufre esta alteración.

En resumen, el uso del NO<sub>2</sub> es como analgésico o en combinación con otro A para producir anestesia general.

## **FARMACOS POR VIA PARENTERAL**

Todos los Fl anteriores se administran por vía inhalatoria. Existe otro grupo de Fl que también se usan en anestesia general, pero que se administran por v.e. ahora veremos los mas importantes:

**Tiopental Sódico (TS):** es muy antiguo y tiene un uso bastante amplio. Es un barbitúrico y depresor del SNC. Se puede administrar en dosis única, produciendo rápida pérdida de la conciencia, ya que demora pocos segundos en llegar al SNC (15-20seg). Este efecto de hipnosis dura 10-15 minutos, por lo tanto la administración en dosis única sirve para procedimientos de corta duración, tales como el vaciamiento de un absceso, la reducción de una fractura, un raspado uterino, etc.. también se usa como inductor, para evitar el efecto desagradable de aspirar los otros anestésicos, ya que tienen un olor "raro".

Cuando uno administra una dosis de TS, este tiende a irse inmediatamente a los tejidos de alta irrigación. Por eso su efecto es tan rápido, porque la mayor cantidad de la droga se va a donde hay mas flujo, lo que incluye al SNC. El resto de TS sigue circulando, su concentración en la sangre empieza a disminuir y simultáneamente otros tejidos con menor flujo comienzan a captarlo (músculo, tej. graso, etc). Por lo tanto, el fenómeno fundamental que determina que el efecto del TS sea tan corto es la redistribución del Fl. Primero el TS llega al SNC donde sube rápidamente su concentración y luego comienza a pasar a otros tejidos, pero eso no significa que haya sido metabolizado (de hecho su metabolismo es bastante lento, no mas de 10-15% por hora), sino que solamente se redistribuyó, o sea, se diluyó. Es decir, el TS sigue circulando en baja concentración, y como el SNC absorbió mucho en la 1<sup>o</sup> pasada, esta vez por simple diferencia de presiones parciales no va a absorber nada.

¿Qué va pasando si administramos mas dosis de TS en el tiempo? Como explicamos recién, al administrar la 1<sup>o</sup> dosis la corta duración del efecto se debía a la redistribución y no a una rápida metabolización. Entonces al dar otra dosis la caída de la concentración del Fl (en la curva concentración v/s tiempo) va a ser mas lenta. Esto ocurre porque los tejidos ya tienen anestésico y por lo tanto no van a estar tan ávidos por captar mas F. Así, si seguimos agregando mas TS podemos llegar prácticamente a una dosis tóxica, ya que el TS es difícilmente eliminable por su metabolismo lento. Entonces podemos producir fácilmente efectos tóxicos. Estos efectos tóxicos son los mismos que los que produce cualquier AG: depresión miocárdica severa y depresión respiratoria.

En resumen podemos decir que el TS tiene una corta acción, pero una larga vida media. Por lo tanto con dosis repetidas empieza a acumularse y va a ser difícil eliminarlo, pudiendo llegar a la toxicidad.

Los efectos generales del TS son:

- **Depresión cardiovascular:** es una característica de todos los AG. O sea, a dosis habituales el TS va a producir un cierto grado de depresión miocárdica. Por eso la evaluación cardiovascular preoperatoria es tan importante, porque hay que decidir que tipo de anestesia se va a usar (ej. para los cardiopatías existen mezclas especiales) y en algunos casos si se puede operar o no. Les insisto, todos los AG son depresores cardiacos. El que menos deprime es el NO<sub>2</sub>, pero ya vimos que no se puede usar como A solo.
- Disminuye el consumo de oxígeno cerebral
- Disminuye la presión intracraneana.

Estas dos ultimas acciones son importante en pacientes con traumatismos encefálicos, como factores protectores cerebrales.

El TS no se puede administrar en la porfiria aguda, porque produce una serie de reacciones que pueden matar al enfermo.

Por otra parte el TS puede producir hiperreactividad laríngea y bronquial e incluso broncoespasmos, por lo tanto no es bueno en pacientes con asma.

El TS es un FI barato que probablemente todos uds van a usar en algún momento. Por eso es importante que sepan como es su farmacocinética al administrarlo a un paciente shockeado, por ej. un atropellado que ha perdido una parte importante de la volemia (son pctes que generalmente necesitan cirugía). En este caso de volemia reducida hay una redistribución del gasto cardiaco con vasoconstricción de un montón de territorios (bazo, piel, etc.). en estas condiciones la volemia va casi totalmente al corazón y SNC, por lo tanto si administramos una dosis habitual de TS podemos matar al cristiano.

**Benzodiazepinas (BZD):** actúan en los receptores de GABA, activándolos. Producen efectos generales de sedación y también se pueden usar como hipnóticos. Las BZD tienen poco efecto depresor cardiaco y respiratorio, pero tienen una latencia mas larga que el TS, por lo tanto demoran mucho mas en producir el efecto hipnótico. Entonces, se pueden usar para producir sedación o hipnosis, pero para producir el efecto de anestesia general hay que agregar otras cosas, como relajantes musculares y analgésicos por lo menos. Las BZD no tienen efectos analgésicos.

**Ketamina:** es otro hipnótico de mucho uso que, a diferencia de otros FI, es un buen analgésico. No produce tanta depresión cardiaca, porque además produce una activación simpática, por lo tanto aumenta la FC y la PA. Produce un estado de anestesia que se llama anestesia disociativa, en que el paciente esta absolutamente "desconectado", pero puede tener los ojos abiertos. La ketamina no relaja la musculatura, así es que el paciente puede estar incluso como moviéndose.

Cuando se administra ketamina en un bolo produce una anestesia larga, lo que es útil en niños quemados para hacerles las curaciones, donde se puede usar la vía intramuscular. En adultos no es tan buena, porque cuando termina el efecto puede producir ciertos estados de psicosis difíciles de manejar (sobre todo de violencia); por eso en ellos se recomienda usarla en combinación con BZD. Otro efecto de la ketamina es que es un buen relajador de la musculatura bronquial, por lo tanto es una buena alternativa para los asmáticos.

**Propofol:** no es un barbitúrico. Es un hipnótico potente y produce su efecto muy rápido (algunos segundos). Pero la gran "gracia" del propofol es que es metalizado en gran magnitud y por lo tanto el enfermo se recupera rápidamente, incluso después de varias dosis. Esta recuperación es total o sea, el paciente queda completamente lucido. También es depresor cardiaco y respiratorio.

El propofol se puede usar para producir anestesia endovenosa continua, es decir, sin usar la vía inhalatoria. Lo clásico y lo que más se usa es hacer inducción con en FI e.v. como el TS y después seguir por la vía inhalatoria, por ej. con halotano. Pero ahora se están usando mucho la anestesia producida solamente por agentes e.v. Esto tiene ventajas para la gente que tiene patologías respiratorias y para los pacientes que sufren hipertermia maligna, donde es una muy buena alternativa.

En cualquier tipo de anestesia general no interesa que el enfermo esta bien, es decir, con una hipnosis adecuada, que tenga amnesia después (esto es importante) y que, una vez que se suspenda el anestésico, se recupere rápidamente. Esto se logra con el propofol, combinado con otros agentes como opioides y relajantes musculares cuando es necesario.

## **PROFUNDIDAD DE LA ANESTESIA**

El manejo de la profundidad de la anestesia se puede realizar a través de:

- **Métodos objetivos:** por ej. con el electroencefalograma, pero es muy difícil de interpretar porque es muy variable, ya que depende de otros factores como acidosis, CO<sub>2</sub>, etc. Además el EEG varía mucho de un anestésico a otro.
- **Apreciación clínica:** hasta el momento depende mucho de la experiencia. Hay que fijarse en parámetros como: respiración (solo sirve cuando el paciente esta respirando en forma espontánea, que es la minoría de las veces), parpadeo (al profundizarse va disminuyendo), tamaño pupilar (se achican las pupilas), reflejo palpebral (se pierde), PA (disminuye), FC (disminuye), respuesta a estímulos dolorosos (no debería haber. Es el mejor método, pero no sirve si esta bajo el efecto de algún relajante muscular, porque en ese caso aunque le duela no se va a mover).

Finalmente, cuando el paciente esta volviendo de la anestesia comienza a parpadear, si no esta respirando comienza a respirar, se le dilatan las pupilas, sube la FC y la PA, etc. Todo esto son índices clínicos que se usan hasta el momento, ya que actualmente no existen buenos índices objetivos.