



# Anestésicos

¿Qué es la *anestesia*? Es la **inhibición reversible de la consciencia** (pérdida de conocimiento), de las **percepciones sensitivas y sensoriales** y de la **motilidad voluntaria**. Tiene 4 componentes:

1. **Bloqueo sensitivo, especialmente del dolor = analgesia**
2. **Bloqueo mental, pérdida de conocimiento y de estados psíquicos perniciosos**, como temor, ansiedad, etc.
3. **Bloqueo motor, pérdida de la motilidad/tono muscular = relajación**
4. **Bloqueo de la actividad refleja somática** (movimiento de las extremidades) y **visceral** (tos, etc.)

Este proceso sigue la Ley de parálisis descendente de Jackson: Las estructuras filogenéticamente más nuevas del SNC son más sensibles a las distintas concentraciones de Fco.

- 1º se afectan los centros corticales superiores
- 2º se afectan los centros subcorticales y troncocerebrales
- 3º se afecta la médula
- 4º se afectan los centros bulbares. No se han de llegar a este nivel, pues se detienen procesos funcionales básicos como la respiración.

La depresión que tiene lugar durante la anestesia, hace que se distribuya en diferentes fases:

I) Inducción ó Analgesia → la anestesia se fija en los centros corticales superiores (lóbulo prefrontal). Va desde la administración del fármaco hasta que el individuo pierde la consciencia. La respiración es normal, se mantienen los reflejos y el tono muscular. Sólo hay una pérdida de la sensación de dolor. Se utiliza para disminuir el dolor durante el parto.

Analgesia y pérdida de consciencia

II) Excitación o delirio → se inhiben los centros corticales superiores y afloran los subcorticales, produciéndose una respuesta simpática movimientos no coordinados, aumento del tono muscular = hiperreflexia, también se aumentan las secreciones y se produce midriasis. Es una etapa que ha de pasarse rápido, y en ella se altera la respiración. Se buscan anestésicos con un periodo de inducción rápido = anestésicos de administración IV

Respuesta simpática (ver efectos de los anestésicos inhalatorios)

III) Anestesia quirúrgica → depresión de la función medular. No hay reflejos y hay una relajación muscular intensa. Se divide en planos:

1) Pérdida del reflejo óculo-palpebral. Termina cuando los ojos están inmóviles. La respiración es regular, y todavía se mantienen muchos reflejos. Hay una ligera relajación y miosis

En base a esta fase se desarrollaron los relajantes musculares.

Además, la relajación muscular es interesante en intervenciones quirúrgicas.

Hasta que los ojos se inmovilizan, aunque todavía responden a la luz.



Relajación máxima y respiración lenta por la parada de los músculos intercostales inferiores

2) Los ojos se quedan inmóviles y hay una parada de los músculos intercostales inferiores. La respiración es lenta y regular y desaparecen los reflejos a la luz. La relajación es máxima Es en este nivel donde se realizan la mayoría de las operaciones

Parálisis de todos los intercostales. Neurocirugía

3) Desde la parálisis de los músculos intercostales inferiores hasta que se paralizan todos los intercostales. Se da una respiración abdominal. A este nivel se realizan las operaciones profundas = neurocirugía

Parálisis del diafragma, antesala de la parálisis bulbar.

4) Desde la parálisis de todos músculos intercostales hasta la parálisis del diafragma. Hay midriasis y una gran relajación. No se ha de llegar a este nivel pues en seguida viene la parálisis bulbar.

IV) Parálisis bulbar - parálisis respiratoria, se requiere respiración asistida para evitar la muerte.

Muchos de los síntomas clínicos que se han descrito en las diferentes fases de la anestesia, hoy en día no son visibles, al administrar fármacos para:

- disminuir los efectos adversos
- potenciar los efectos analgésicos
- conseguir una mayor sedación
- conseguir efectos postanestésicos útiles
- uso de anestésicos más débiles

Administrando analgésicos se requiere menor dosis de anestésico para conseguir el efecto deseado, y se evitan los riesgos asociados a dosis elevadas.

Por ejemplo, un antihistamínico con efecto sedante, que no tiene riesgo de producir parálisis bulbar (no es el caso, pues habría muchos efectos adversos)

Por lo tanto hay que poner especial atención en pacientes anestesiados.

Actualmente se están utilizando la neuroleptoanalgesia, que consiste en la asociación de un anestésico con un analgésicos potente (opiáceos), para:

- Conseguir una depresión profunda
- Conseguir una anestesia y analgesia
- Conseguir la ausencia de actividad motora
- Supresión de los reflejos autónomos
- Evitar la pérdida de consciencia



En caso de que nos interese inducir la pérdida de consciencia, lo que se hace es administrar un anestésico débil que no llegue a producir parálisis bulbar + un analgésico que potencie sus efectos (N2O + fentanilo, por ejemplo).

Recordar que la sedación no es lo mismo que la pérdida de consciencia (hipnosis)

Los fármacos en este sentido que suelen asociarse son: Droperidol (anestésico) y fentanilo (analgésico)

En caso de que se requiera la pérdida de consciencia se administra un anestésico débil como el protóxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O).

También se han utilizado anestésicos muy potentes asociados a analgésicos del tipo barbitúricos.

### Clasificación de los anestésicos

- |                  |   |   |   |
|------------------|---|---|---|
| A) De inhalación | { | - Líquidos volátiles                                | } Éter<br>Derivados del éter halogenados:<br>halotano, enflurano,<br>isoflurano, etc. |
|                  |   | - Gases → Protóxido de nitrógeno (N <sub>2</sub> O) |   |



## B) Administrados por IV

- Barbitúricos - Tropental
- Ketamina
- Propofol
- Midazolam

Son activos en la fase de excitación o delirio, en la que afloran los centros subcorticales y se produce una respuesta simpática. Por ello aumentan la frecuencia cardíaca y producen vasoconstricción - menor riego renal (disfunción renal) y menor riego cerebral (proconvulsiones). También por ello relajan el músculo liso uterino y por tanto no valen para la anestesia durante el parto.

Los de vía intravenosa se usan sólo para inducir la anestesia (no tienen período de excitación), pero su uso prolongado es peligroso (parálisis bulbar)

Los anestésicos de inhalación producen un pequeño período de excitación, por ello son los de administración IV los que se utilizan para producir la anestesia propiamente dicha, pues generan una sedación sin fase de excitación, en cambio su control es más complicado. A la vista de esto, los anestésicos de inhalación se utilizan para el mantenimiento de la sedación.

No llegan a dar parálisis bulbar (su control es más sencillo), y por eso, a pesar de sus reacciones adversas son más adecuados que los de vía intravenosa para prolongar el efecto anestésico.

### Mecanismo de acción

Los diferentes anestésicos tienen una estructura química muy diferente, pues algunos son derivados cíclicos y otros son lineales, por lo que no se encuentra una relación entre estructura y afinidad.

Anteriormente se pensaba que su mecanismo de acción estaba basado en sus propiedades físico-químicas, lo que determinó que se postulara la teoría lipídica, que decía que la acción narcótica de una sustancia depende de su capacidad de penetración dentro de la célula.

Como las células nerviosas tienen un gran contenido en lípidos, a mayor liposolubilidad del compuesto, más potencia del mismo. Pero esta teoría falla, pues hay algunos compuestos que, aun siendo liposolubles no son anestésicos.

Actualmente se piensa que los anestésicos actúan, no tanto sobre los lípidos de las células, sino sobre sus proteínas de membrana, exactamente sobre los canales iónicos asociados a receptores:

- actuando sobre los canales de  $\text{Na}^+$  acoplados a receptores nicotínicos
- acción sobre los canales de  $\text{K}^+$  asociados al GABA
- y actuando sobre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$

Por ello dependiendo del tipo de fármaco, podrán:

- Potenciar un mecanismo inhibitorio
- Inhibir los mecanismos excitatorios

Los efectos de los anestésicos en el SNC van a ser siempre la disminución/anulación de la transmisión nerviosa, gracias que disminuyen la liberación de NT's excitadores ó a que disminuyen la respuesta postsináptica por mecanismos inhibitorios.

o aumentan la liberación de NTs inhibidores

(bloqueo de receptores de NTs excitadores o uso de agonistas sobre

Acción sobre los canales asociados a receptores

receptores de NTs inhibidores)

### ❖ Anestésicos volátiles halogenados

- o Potencian a los receptores  $\text{GABA}_A$  (inhibitorios)



- Potencian los receptores de glicina (Gly)
- Actúan sobre los canales de  $\text{Na}^+$ , inhibiendo los receptores nicotínicos neuronales
- Estimulan los canales de  $\text{K}^+$ , produciendo hiperpolarización, que desencadena la inhibición de la transmisión nerviosa, lo que provoca una depresión neuronal.

#### ❖ Anestésicos barbitúricos

- Actúan sobre los receptores de GABA, aumentando la frecuencia de apertura del canal de  $\text{Cl}^-$ , lo que conlleva un aumento de la transmisión inhibitoria mediada por el GABA
- Disminuye la acción de  $\text{nt's}$  excitatorios al atravesar los canales nicotínicos

#### ❖ Propofol y Entomidato

- Aumentan la transmisión inhibitoria, al regular receptores GABA

#### ❖ Ketamina

- Inhibe receptores NMDA de glutamato, al actuar sobre los receptores de  $\text{Ca}^{2+}$
- Actúa sobre receptores nicotínicos inhibitorios

### Anestésicos de inhalación

#### Factores que influyen

- [Solubilidad del anestésico] → está medido por el coeficiente de partición sangre:gas. Mide la solubilidad del anestésico en sangre, respecto a la gaseosa.

La concentración de anestésico en cada uno de sus estados, dependerá de las presiones parciales, siendo necesaria una determinada presión parcial, para que el fármaco pase a sangre y otra para que pase al cerebro.

Ej: Halotano = 2,3       $\text{N}_2\text{O}$  = 0,47. El primero es más soluble en sangre y por ello necesita mayor tiempo para alcanzar una presión parcial suficiente y pasar al cerebro. Por ello tiene una inducción de anestesia muy lenta.

- [CAM = concentración del anestésico en aire inspirado] → concentración mínima alveolar. Se define como la concentración mínima necesaria para que se produzca una pérdida de la sensibilidad dolorosa, en un 50% de los pacientes. Mide la potencia anestésica, por lo que a mayor liposolubilidad – menor valor de CAM – y mayor potencia

- [Flujo sanguíneo pulmonar]
  - [Ventilación pulmonar]
- } Referidos al transporte del anestésico

Cuando el coeficiente de partición sangre/gas es elevado, significa que el anestésico es muy soluble en sangre. Si es muy soluble en sangre, su presión parcial es baja. Como se necesita cierto valor de presión parcial para que el anestésico pase de la sangre al cerebro, cuanto mayor sea el coeficiente sangre/gas, mas tiempo pasará el anestésico en la sangre, es decir, la inducción de anestesia será mas lenta.



Los anestésicos vía inhalatoria actúan en la fase de excitación o delirio, produciendo una estimulación simpática. Por ello para inducir la anestesia se utilizan anestésicos vía inhalatoria, que no producen una excitación inicial. Los de vía inhalatoria son para mantener la anestesia en el tiempo, ya que son más fáciles de controlar. Al producir una estimulación simpática al aflorar la actividad subcortical, los NTs del sistema adrenérgico actúan sobre sus receptores y son los responsables de muchos efectos del anestésico de vía inhalatoria.

La Adrenalina se unirá a los receptores beta2 del corazón, aumentando la frecuencia cardíaca (puede producir arritmias). Al estimular los receptores alfa1, se produce vasoconstricción, con lo que disminuye el flujo sanguíneo renal y cerebral, con lo que se disminuye la función renal y se producen proconvulsiones (cerebro poco irrigado).

Efectos

El músculo liso se relaja por estimulación simpática. Hay que destacar la relajación del músculo liso uterino, ya que se requiere de anestésicos durante el parto, pero los de vía inhalatoria no nos sirven porque reducen las contracciones del parto.

- A nivel cardiovascular

Aumenta la sensibilidad del corazón a la adrenalina aumentando su liberación, lo que puede conllevar la aparición de arritmias cardíacas y alteración de la frecuencia cardíaca.  
También aparece hipotensión dependiendo de la dosis

- A nivel respiratorio

Tiene lugar una depresión respiratoria (producida por todos, a excepción del N<sub>2</sub>O que es muy débil), debido a que producen afectación bulbar. Esto produce que se aumente el umbral apneico

- A nivel renal

Disminuyen el flujo sanguíneo renal, que conlleva una disminución de la función renal

- A nivel cerebral

Disminuyen el flujo sanguíneo cerebral! son proconvulsivantes (en especial el enflorano) y disminuyen el índice metabólico

- A nivel hepático

Producen hepatotoxicidad, unos más que otros, y disminuyen el índice metabólico

- A nivel del músculo liso (miometrio)

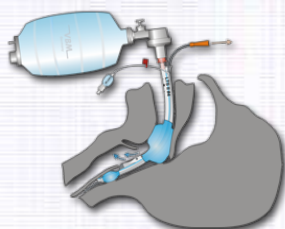
Generan una relajación en especial del músculo liso uterino, por lo que no se pueden utilizar en las contracciones del parto.

Principales anestésicos

✦ ÉTER → es un gas explosivo, que tiene un elevado coeficiente de partición (Kr), por lo que es de inducción y recuperación lenta, aunque su CAM es muy baja y por ello muy potente. Sus vapores producen depresión respiratoria, siendo fácilmente alcanzables los estados anestésicos 3 y 4. - parálisis de todos los intercostales - del diafragma - parálisis bulbar.  
Produce taquicardia, irritación de las vías respiratorias, hipersecreción salival, náuseas, vómitos, etc. por estimulación simpática (estimulación de los receptores beta2 adrenérgicos).  
Su uso está prácticamente restringido a la investigación, aunque se ha utilizado en casos necesarios en países subdesarrollados.



✦ Derivados halogenados: son distintos tipos. No son gases explosivos, no producen irritación de las vías respiratorias, producen muy depresión respiratoria (utilizados en las entubaciones), generan hipotensión dosis dependiente, y

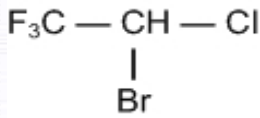




facilitan la estimulación simpática (alteran el ritmo cardíaco al estimular la liberación de catecolaminas)

Tipos:

- HALOTANO → también llamado fluotano; interviene en la cadena del frío.



Estimulación simpática de receptores beta1 adrenérgicos.

Por ello su CAM es baja (anestésico muy potente)

Indica que no llega a la fase III de anestesia quirúrgica

Tiene un coeficiente de partición bajo, por lo que su período de inducción y recuperación es rápido, y su CAM es baja, lo que deriva en que se trata de un anestésico potente.

sangre/gas bajo, llega rápido al cerebro. También se elimina rápido (al quitar la intubación desaparecen los efectos rápidos)

Es el fármaco de elección en pacientes asmáticos, al inducir broncodilatación. También favorece la relajación del útero y tiene una menor actividad de relajante muscular, por ello ha de asociarse a otros fármacos. De forma equitativa ha de asociarse a analgésicos, pues tiene poca capacidad analgésica.

No puede usarse durante el parto.

Produce hipotensión severa, arritmias y su uso repetido genera hepatotoxicidad e hipertermia maligna (sólo se produce por anestésicos generales de inhalación y curarizantes)  $42^\circ\text{C}$  ( $1^\circ\text{C}$  corporal).

También por estimulación simpática.

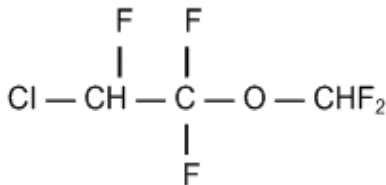
La hipertermia maligna es un aumento de la actividad metabólica del músculo esquelético, por lo que aparece rigidez, ante un exceso de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo endoplasmático.

Aparece acidosis metabólica, aumento de la temperatura corporal ( $42^\circ\text{C}$ ), sudoración, taquicardia, y si no se trata puede derivar en la muerte.

En este caso se suspende la anestesia y se administra un relajante muscular, que bloquea la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ , es el caso del Dantroleno.

- ENFLUORANO → es un fármaco derivado del halotano, que tiene menos efectos tóxicos, pues se trata de un potente relajante muscular. Puede causar una fuerte depresión cardio-respiratoria, y puede también ocasionar hipertermia maligna.

Si llega a la fase III de anestesia quirúrgica.

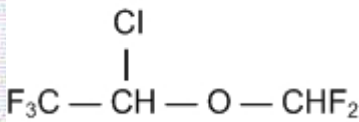


Con su administración han aparecido, en algunos pacientes, mioclonías que son espasmos, es por ello que no ha de ser utilizado en pacientes epilépticos.

Es más utilizado que el halotano, por tener menos efectos tóxicos.

- ISOFLUORANO → es el que tiene menos efectos adversos. Es un potente relajante muscular, y causa poca depresión cardio-respiratoria. Disminuye la sensibilidad del corazón por la adrenalina. Y puede producir isquemia coronaria en pacientes susceptibles (con patologías cardíacas adyacentes).

OK



lo que indica que supera completamente la Fase II de excitación o delirio.

- ↳  $\text{N}_2\text{O}$  → también conocido como "gas hilarante" genera una sensación de ligereza y despreocupación.

Su administración se permite en intervenciones cortas, y siempre asociado a oxígeno, pues puro es tóxico.

Suele asociarse a otros anestésicos, pues es poco potente y no siempre se consigue la pérdida de consciencia del individuo.

Es un fármaco con una bajo coeficiente de partición (inducción y eliminación rápida), y su CAM es elevada, por lo que es poco potente.



N<sub>2</sub>O

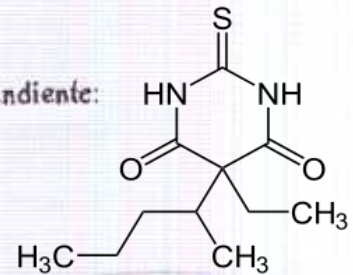
Es el anestésico ideal pues: no es inflamable, no produce depresión cardio-respiratoria, no relaja el útero (por lo que puede utilizarse como analgésico en obstetricia)

Su administración de forma repetitiva inhibe a una enzima la *metionil-sintetasa*, que interfiere en la formación de la vitamina B<sub>12</sub>, causando anemia, leucopenia, etc.

### Anestésicos de administración IV

Los más típicos son los barbitúricos, cuyos efectos son dosis dependiente:

- A bajas dosis = son sedantes
- A dosis medias = son hipnóticos
- A altas dosis = son anestésicos



El anestésico más conocido es el **TIOPENTAL**, que tiene una elevada liposolubilidad, por lo que atraviesa rápidamente la BHE, y también ocasiona depresión en muy poco tiempo (inducción rápida).

Se acumula en tejido muscular y adiposo, por lo que su recuperación es lenta. Como efectos adversos presenta:

- Intensa depresión cardio-respiratoria, incluso a dosis a las que no se ha suprimido el estímulo doloroso — porque su inducción es muy rápida.
- Depresión cardiovascular
- Broncoconstricción (tos, espasmos de la laringe, etc.) — Bloqueo de la actividad refleja visceral.
- Hipotermia
- Oliguria (disminución de la eliminación de orina), pues estimula a la ADH para que reabsorba Na<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O, también produce vasoconstricción renal. Este efecto condiciona la eliminación del fármaco, por lo que puede dar más efectos adversos, al estar más tiempo en el organismo.

No produce ninguna analgesia, y por ello ha de asociarse a un analgésico potente, como los opiáceos.

Otros anestésicos son:

- ❖ **KETAMINA** → es un derivado de un alucinógeno, la *Fenciclidina*. Tiene una inducción rápida, produce analgesia y tiene una cierta conservación de los reflejos.

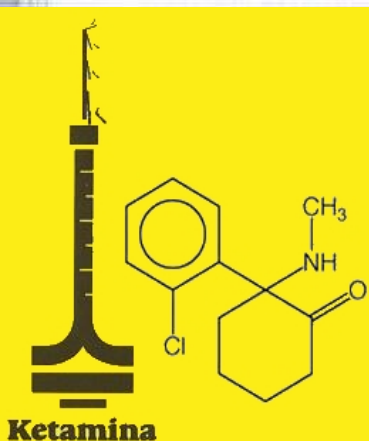
Como efectos adversos, puede producir taquicardia e hipertensión, por lo que está contraindicado en pacientes con afecciones cardiacas.

Produce anestesia disociativa, es decir que no produce pérdida de conciencia, produce un estado semejante, en síntomas al estado cataléptico.

Su recuperación puede producir efectos alucinógenos, además de náuseas y vómitos.

Es poco utilizado por vía IV, en cambio por vía intramuscular, no genera agresividad, y es, por ello, la más utilizada en niños.

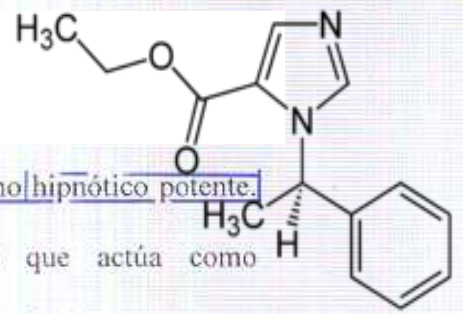
Especialmente se utiliza para levantar las curas en los pacientes quemados, gracias a producir analgesia



No es analgésico pero decimos que produce depresión cardio-respiratoria antes de haber suprimido el estímulo doloroso teniendo en cuenta que se administra con analgésicos potentes (opiáceos).



Al no producir depresión cardio-respiratoria es muy seguro. Además es de inducción rápida. El único problema es que no es analgésico - se administra con analgésicos. Es más utilizado, por tanto, como hipnótico potente - te duerme rápido, su efecto es duradero sin ser peligroso y no produce bloqueo sensitivo.



❖ **ETOMIDATO** → no se utiliza como anestésico, sino como hipnótico potente. Su acción y recuperación es rápida.

Disminuye la resistencia vascular periférica, por lo que actúa como vasodilatador, lo que conlleva hipotensión.

Induce anestesia, pero sin producir depresión cardio-respiratoria

No induce analgesia, por lo que ha de administrarse asociado con analgésicos y/o relajantes musculares — Como el Tiopental

Como curiosidad, los barbitúricos han sido usados para cometer suicidios, y quien lo ha intentado con BzDs no ha muerto, porque las BzDs no producen parálisis bulbar.

❖ **MIDAZOLAM** → es una BzDs potente, de efecto y recuperación rápida.

Induce anestesia, y produce poca o ninguna depresión cardio-respiratoria.

Suele administrarse asociado a analgésicos y neurolepticos.

❖ **PROPOFOL** → es una emulsión lipídica (aceite) que gracias a su elevada lipofilia es capaz de atravesar rápidamente la BHE.

El inicio de su acción es rápido, al igual que su recuperación. Es inductor de anestesia, pero no produce ni náuseas, ni somnolencia al despertar, por lo que se suele administrar en pacientes ambulatorios (aquellos que estén siendo sometidos a procesos de radiodiagnóstico).

Recuperación rápida significa que al despertarse no hay somnolencia, porque el Fco se elimina rápido.

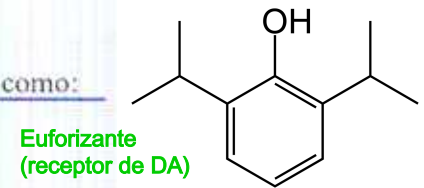
Administrado a dosis bajas en infusión, produce sedación (baja, sin pérdida de conciencia).

Efectos sobre el corazón: disminuye la resistencia vascular sistémica, disminuye la precarga, disminuye el gasto cardíaco, disminuye la contracción del corazón, y disminuye la tensión arterial = fuerte depresor, es por ello que se suele utilizar para revertir las taquicardias supraventriculares.

ANTIOXIDANTE

Tiene otra serie de acciones, por las que no es utilizado, tales como:

- **Antipruriginoso**
- **Antiemético**, gracias a su acción sobre la serotonina
- **Produce sensación de bienestar**, euforizante, gracias a actuar sobre los receptores de dopamina
- **Antioxidante**, debido a que es capaz de captar radicales libres en las isquemias, y reducir el estrés oxidativo



Euforizante (receptor de DA)

Elevada lipofilia



MIDAZOLAM