

# Clínica Quirúrgica

## Tema 1.5. Hipnóticos: propofol, etomidato, ketamina, tiopental



**Fernando Luis Hernández de la Fuente**  
**José Manuel Rabanal Llevot**

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



# HIPNÓTICOS: PROPOFOL, ETOMIDATO, KETAMINA, TIOPIENTAL

## PROPOFOL

Características: introducido en 1986, pertenece al grupo de los alquilfenoles y se presenta en forma de emulsión oleoacuosa que contiene huevo purificado, soja, glicerol e hidroxilo de sodio. Su metabolismo es hepático.

Farmacocinética y Farmacodinámica: sufre una reacción de oxidación, sus metabolitos pueden excretarse por vía renal. El metabolismo extrahepático más relevante tiene lugar en el riñón. Por otra parte los pulmones también podrían intervenir en el metabolismo extrahepático, se ha descrito una disminución del 20-30% de la concentración de propofol en los pulmones. Actúa como inhibidor de CYP3A4.

Altamente liposoluble por lo que alcanza rápidamente su lugar de acción (tiempo de efecto pico de 92 seg y tiempo de equilibrio entre plasma y cerebro  $t_{1/2ke0}$  de 2.9 min), se fija en alta proporción a proteínas plasmáticas. En perfusión continua el equilibrio entre la concentración plasmática y cerebral se alcanza al cabo de 10-15 min. La duración de la hipnosis depende de la dosis y se sitúa entre 5-10 minutos en dosis de 2-2,5 mg/kg. La edad incide claramente en la dosis de inducción: es más alta en sujetos menores de 2 años (2,88 mg/kg) y disminuye conforme aumenta la edad. Los niños (3 a 11 años) que tienen un mayor volumen de distribución y mayor aclaramiento requieren dosis mayores tanto en la inducción como de mantenimiento. La cirrosis y la insuficiencia renal no alteran los parámetros farmacocinéticos del Propofol. En los pacientes obesos la dosis de inducción se ajusta a peso magro, pero la dosis de mantenimiento debe aumentarse.

La farmacocinética del Propofol sigue un esquema tricompartmental: la concentración plasmática pico se alcanza y desaparece muy rápidamente debido a la redistribución inicial a los tejidos bien vascularizados ( $t_{1/2\alpha}$  1.3-9.5 min), la segunda fase se caracteriza por un aclaramiento metabólico rápido ( $t_{1/2\beta}$  25-37 min) seguido de una tercera fase de eliminación lenta dominada por el retorno del fármaco al plasma desde los compartimentos periféricos ( $t_{1/2\gamma}$  140-760 min).

La farmacocinética del Propofol no se modifica por el Midazolam ni por el Fentanilo.

Mecanismo de acción: ejerce su acción sobre el receptor GABA principalmente aunque también ejerce acciones sobre receptores nicotínicos de acetilcolina, receptores de glicina y canales del sodio del cortex cerebral. Su efecto sobre receptores dopaminérgicos parece mediar su acción antiemética.

Efecto en el SNC: a través de su acción sobre los receptores GABA<sub>A</sub> en el hipocampo, el propofol inhibe la liberación de acetilcolina tanto en este como en la corteza prefrontal. Por otra parte origina una amplia inhibición del NMDA mediante la modulación de la activación de los canales de sodio. Ejerce un efecto depresivo directo en la neuronas de las médula espinal. La sensación de bienestar se vincula al aumento de las concentraciones de dopamina en el núcleo acuminado. La acción antiemética se puede deber al descenso de las concentraciones de serotonina en el área postrema, probablemente mediado por su acción en los receptores GABA.

Puede crear dependencia.

Reduce la PIC (30-50%) en pacientes con PIC normal o elevada. El propofol no tiene un efecto preconditionador directo, aunque podría atenuar la excitotoxicidad mediada por el glutamato. Los efectos neuroprotectores del propofol continúan siendo objeto de controver-

sia. Su efecto protector puede provenir de la atenuación de las variaciones de las concentraciones de ATP, Ca, y su acción antioxidante basada en la inhibición de la peroxidación lipídica.

La sedación prolongada en niños se asocia a la aparición de secuelas neurológicas desfavorables.

Ocasiona una reducción aguda de la presión intraocular (PIO) del 30-40% y previene de manera eficaz el aumento de este parámetro inducido por succinilcolina y la intubación.

Efectos en el sistema respiratorio: la inducción se vincula con una incidencia del 25-30% de apnea derivada de sus efectos depresores del sistema respiratorio, la duración puede superar los 30s. La infusión de mantenimiento (100 mcg/kg/min) provoca una disminución del 40% del volumen corriente y aumento del 20% de la frecuencia respiratoria, así como una variación impredecible de la ventilación por minuto. Dosis de 50-120 mcg/kg/min ocasionan un descenso de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, lo que podría atribuirse a una acción directa en los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo.

Induce broncodilatación en sujetos con EPOC, atenúa la broncoconstricción vasovagal (a concentraciones bajas). Y parece ejercer una acción directa en los receptores muscarínicos. El conservante utilizado en la formulación de propofol posee actividad broncodilatadora.

Potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica, un efecto debido a la inhibición de la vasodilatación pulmonar mediada por el ATP-k.

Efectos en el sistema cardiovascular: el efecto más notable corresponde a la disminución de la PA durante la inducción del 25-40% de la presión sistólica, así como variaciones similares de la PAM y diastólica. Se asocia a un descenso del gasto cardíaco y del IC (+-15%), del índice de volumen sistólico (+-20%) y de la resistencia vascular periférica (15-25%). El índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo también disminuye (+-30%). En la función del ventrículo derecho produce una acusada reducción de la pendiente de la relación entre la presión sistólica final del VD y el volumen.

En pacientes con valvulopatía se observan sendas disminuciones de la P de la arteria pulmonar y de enclavamiento (presión capilar pulmonar) de modo que hay una reducción de la precarga y poscarga.

Además que esta disminución se puede atribuir a la vasodilatación, los efectos depresivos directos en el miocardio son más discutidos. La disminución del GC puede deberse a su acción en el impulso simpático del corazón.

Concentraciones elevada suprimen el efecto inotrope de la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa y no los beta. Ejerce una acción vasodilatadora al reducir la actividad simpática a través de una combinación de un efecto directo en la movilización intracelular de Calcio en las células de músculo liso, la inhibición de la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales, la reducción de la entrada de calcio inducida por angiotensina II, la activación de los canales de K dependientes de ATP y la estimulación del óxido nítrico.

La FC no registra ninguna variación significativa con posterioridad a la dosis de inducción. Podría restablecer o inhibir los barorreflejos, lo que reduciría la respuesta taquicárdica a la hipotensión. Ejerce un efecto mínimo en la función del nódulo sinoauricular o de la conducción a través de las vías accesorias y auriculoventricular normal. Atenúa la respuesta de la FC a atropina de manera dependiente de la dosis. Suprime las taquicardias auriculares (supraventriculares) y probablemente debería evitarse cuando se realicen pruebas electrofisiológicas.

**TABLA 30-3 CAMBIOS HEMODINÁMICOS (%) TRAS LA INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA CON HIPNÓTICOS NO BARBITÚRICOS**

	Diacepam	Droperidol	Etomidato*	Ketamina	Loracepam	Midazolam	Propofol
FC	-9 ± 13	Sin cambios	-5 ± 10	0-59	Sin cambios	-14 ± 12	-10 ± 10
PAM	0-19	0-10	0-17	0 ± 40	-7-20	-12-26	-10-40
RVS	-22 ± 13	-5-15	-10 ± 14	0 ± 33	-10-35	0-20	-15-25
PAP	0-10	Sin cambios	-9 ± 8	+44 ± 47	—	Sin cambios	0-10
RVP	0-19	Sin cambios	-18 ± 6	0 ± 33	Sin cambios	Sin cambios	0-10
POAP	Sin cambios	+25 ± 50	Sin cambios	Sin cambios	—	0-25	Sin cambios
PAD	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	+15 ± 33	Sin cambios	Sin cambios	0-10
IC	Sin cambios	Sin cambios	-20 ± 14	0 ± 42	0 ± 16	0-25	-10-30
VS	0-8	0-10	0-20	0-21	Sin cambios	0-18	-10-25
ITVVI	0-36	Sin cambios	0-33	0 ± 27	—	-28-42	-10-20
dP/dt	Sin cambios	—	0-18	Sin cambios	—	0-12	Disminución

Tomado de Reves JC, Glass P, Lubarsky DA, et al: Intravenous anesthetics. In Miller RD, Eriksson LI, Fleischer LA, et al, editors: Miller's anesthesia, ed 7. Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone, pp 719-768.

\*Las desviaciones de mayor cuantía se observan en sujetos con valvulopatías.

dP/dt, primera derivada de la presión a lo largo del tiempo; FC, frecuencia cardíaca; IC, índice cardíaco; ITVVI, índice de trabajo de volumen ventricular izquierdo; PAD, presión auricular derecha; PAM, presión arterial media; PAP, presión arterial pulmonar; POAP, presión de oclusión de la arteria pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; VS, volumen sistólico.

**Otros efectos:** no favorece el bloqueo neuromuscular producido por relajantes musculares. No ejerce efecto en el electromiograma evocado. No desencadena hipertermia maligna. No incide en la síntesis de corticosteroides ni la respuesta normal a la estimulación con adrenocorticotropina. No altera las funciones hepática, hematológica ni fibrinolítica.

Es posible que no deba utilizarse en sujetos con alergias múltiples. Por sí solo no induce la liberación de histamina.

Notable actividad antiemética en dosis pequeñas (10 mg en adultos).

La administración de propofol se asocia a la aparición de pancreatitis, la cual podría guardar relación con la hipertrigliceridemia.

**Efectos secundarios y contraindicaciones:** dolor en el punto de inyección, apnea, hipotensión y de manera infrecuente tromboflebitis de la vena en la que se inyectó.

**El síndrome de infusión por propofol** constituye una entidad infrecuente de consecuencias mortales relacionada con la infusión de propofol a 4 mg/kg/h o más durante un período igual o mayor a 48 horas. Se describió por 1ª vez en niños. Clínica: bradicardia aguda resistente al tratamiento que produce asistolia en presencia de uno o más de los siguientes signos – acidosis metabólica (déficit de bases >10 mmol/L) – rabdomiolisis – hiperlipidemia – hepatomegalia o esteatosis hepática. También podemos encontrar miocardiopatía con IC aguda, miopatía esquelética, hiperCa y lipidemia. Estos síntomas y signos provienen de lesiones musculares y de la liberación de componentes intracelulares tóxicos.

Los factores de riesgo más destacados son el aporte deficiente de oxígeno, la septicemia, las lesiones cerebrales graves y las posologías elevadas de propofol. La deficiencia de la acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y el aporte bajo de hidratos de carbono podría actuar como factores predisponentes.

## ETOMIDATO

Características: se introdujo en la clínica en 1972. Entre sus características de interés figuran la estabilidad hemodinámica, la depresión respiratoria mínima, protección cerebral. El entusiasmo relativo al etomidato decayó a lo largo de los años 80 a raíz de la descripción de la inhibición temporal de la síntesis de esteroides tras la administración.

Hipnótico de acción rápida (5-15 seg) y corta duración (5 a 9 min), de estructura imidazólica muy lipofílica. pKa de 4.2 Carece de efecto analgésico.

FC y FD: sigue un modelo tricompartmental. Semivida de distribución inicial de 2.7 min, una semivida de redistribución de 29 minutos y una semivida de eliminación de 2.9 a 5.3 h. Gran volumen de distribución. Y una unión a proteínas del 75%. Metabolismo principalmente hepático (sin metabolitos activos) por hidrólisis de ésteres. Únicamente el 2% del fármaco se excreta inalterado; la fracción restante lo hace en forma de metabolitos a través del riñón (85%) y bilis (13%).

Puede administrarse en dosis única, múltiples o infusión continua, sin embargo, la infusión continua tan solo se empleó durante la década siguiente a su introducción clínica, dado que actualmente se conoce la inhibición suprarrenal.

Mecanismo de acción: actúa sobre el receptor GABA (subunidades  $\beta_2$  y  $\beta_3$ ).

Efectos en el SNC: la acción primaria se produce a través del receptor GABA<sub>A</sub> y produce hipnosis. La presencia de etomidato supone una reducción de la dosis de GABA necesaria para activar este receptor.

La 2ª acción se denomina activación directa o agonismo alostérico. A concentraciones supraclínicas activa directamente el receptor GABA<sub>A</sub> en ausencia de GABA. Ambas acciones indican la existencia de dos sitios de unión independientes en este receptor. Disminuye en un 34% el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y 45% el metabolismo del consumo de oxígeno cerebral. La PPC (presión de perfusión cerebral) se mantiene o aumenta y se produce un incremento neto beneficioso del cociente demanda-suministro de oxígeno en el cerebro. Reducción aguda del 50% de la PIC.

Efectos en el sistema respiratorio: ejerce un efecto menos acusado sobre la ventilación que los demás fármacos empleados en la inducción de la anestesia. No estimula la liberación de histamina en sujetos sanos ni tampoco en pacientes con enfermedades reactivas de la vía respiratoria.

Descenso de la respuesta ventilatoria a dióxido de carbono. La inducción con etomidato da lugar a un corto período de hiperventilación que se sigue de un periodo también breve de apnea.

Las acciones del etomidato en el tono vascular atenúan las respuestas de vasorelajación frente a acetilcolina y bradicinina, similar a lo que sucede con el propofol y la ketamina.

Efectos del sistema CV: la estabilidad hemodinámica producida se debe a su inactividad en el sistema nervioso simpático y la función del barorreceptor.

Resulta de utilidad en sujetos con cardiopatía valvular o isquémica sometidos a intervenciones quirúrgicas no cardidas, así como en pacientes con función cardíaca insuficiente.

Se conserva el cociente demanda-suministro de oxígeno al miocardio.

Carece de eficacia analgésica por lo que debe combinarse con un opiáceo para evitar la aparición de alteraciones hemodinámicas en el transcurso de la laringoscopia y la intubación.

Ofrece algunas ventajas en la inducción de la anestesia en pacientes con shock hemorrágico.



## Otros efectos:

Función suprarrenal: inhibición reversible dependiente de la dosis de la enzima 11-beta-hidroxilasa que provoca una disminución de la biosíntesis de cortisol (dependiente del citocromo P450), esto lleva además a un descenso de la producción de mineralocorticoides y un aumento de la formación de intermediarios. Posee una potencia considerablemente mayor como inhibidor de la síntesis de esteroides que como fármaco sedante-hipnótico, es por esto que se utiliza en el tratamiento de la hipercortisolemia endógena.

Las concentraciones de etomidato asociadas a la supresión corticosuprarrenal son menores de 10 ng/ml (una cifra muy por debajo de las concentraciones necesarias para la hipnosis).

Efectos secundarios: náuseas y vómitos (la emulsión lipídica se ha asociado con una incidencia similar o mayor de NVPO), dolor en el punto de inyección, movimientos mioclónicos e hipo (0-70%).

Nuevos derivados del etomidato: debido a las limitaciones del etomidato por la supresión corticosuprarrenal, la mioclonía y las NVPO, se ha creado el **METOXICARNILETOMIDATO** (MOC), este es un derivado con una potencia hipnótica similar, duración de acción breve debido a su rápido metabolismo por acción de esterasas inespecíficas y es posible que no actúe como inhibidor de la síntesis suprarrenal de esteroides.

## KETAMINA (ISÓMERO S)

Características: derivado de la Fenciclidina. Hidrosoluble, estable en solución, poco irritante, rápido inicio de acción, efecto analgésico e hipnótico, puede ser administrado en perfusión con una recuperación aceptablemente rápida. Tiene propiedades analgésicas y antihiperalgésicas.

FC y FD: pico plasmático en 1 min, redistribución rápida a tejidos bien vascularizados por lo que su efecto desaparece rápidamente tras dosis única. Metabolismo hepático con metabolito activo (norketamina con 30% de potencia anestésica inicial)

Las concentraciones plasmáticas de 0,6 a 2 mcg/ml se han adoptado como valores mínimos en la anestesia general; los niños podrían requerir concentraciones plasmáticas ligeramente más altas (0,8-4 mcg/ml).

Dosis y vía de administración: se ha administrado por vía IV, IM, transcutánea, oral, nasal y rectal. Se comercializa en una disolución exenta de conservantes para su administración epidural o intratecal. En la clínica se utilizan principalmente las vías IV e IM. Dosis de inducción de 2mg/kg IV.

La administración intranasal se asocia a un inicio de acción próximo al de la vía IV.

## Mecanismo de acción:

Antagoniza los receptores NMDA (acción analgésica, amnésica, psicomimética y neuroprotectora). Antagoniza receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$  (efectos analgésicos y psicomiméticos).

**CUADRO 30-3** Indicaciones y dosis de ketamina

Inducción de anestesia general*	0,5-2 mg/kg i.v. 4-6 mg/kg i.m.
Mantenimiento de anestesia general	0,5-1 mg/kg i.v. con N <sub>2</sub> O al 50% en O <sub>2</sub> 15-45 $\mu$ g/kg/min i.v. con N <sub>2</sub> O al 50-70% en O <sub>2</sub> 30-90 $\mu$ g/kg/min i.v. sin N <sub>2</sub> O
Sedación y analgesia	0,2-0,8 mg/kg i.v. a lo largo de 2-3 min 2-4 mg/kg i.m.
Analgesia presintomática o profiláctica	0,15-0,25 mg/kg i.v.

Tomado de Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, et al: Intravenous anesthetics. In Miller RD, Eriksson LJ, Fleischer LA, et al, editors: Miller's anesthesia, ed 7. Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone, pp 719-768.

\*Se utilizan dosis más bajas en presencia de fármacos complementarios, como midazolam o tiopental.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; N<sub>2</sub>O, óxido nitroso.

Inhibe recaptación de Noradrenalina (respuesta simpática y aumento de catecolaminas circulantes).

Efectos farmacológicos:

SNC: produce pérdida de conocimiento y analgesia relacionadas con la dosis. Ejerce su acción a través de diversos receptores con los RNMDA, opioides y monoaminérgicos. A concentraciones elevadas afecta a los receptores sigma de opioides, inhibe los receptores muscarínicos y favorece la neurotransmisión gabaérgica. La acción más relevante corresponde a la inhibición del influjo glutaminérgico mediado por RNMDA hacia el sistema gabaérgico, que ocasiona una actividad excitadora cambiante en la corteza y el sistema límbico, que produce, en última instancia, pérdida de conocimiento. A nivel de la médula espinal ejerce un potente efecto antinocioceptivo en los RNMDA e inhibe la liberación de acetilcolina.

El estado de anestesia recibe el nombre de *anestesia disociativa*, ya que los pacientes parecen encontrarse en un estado cataléptico. Disfrutan de una analgesia intensa, si bien mantienen los ojos abiertos y conservan gran número de reflejos (corneal, tusígeno y de deglución), el paciente no recuerda la cirugía ni la anestesia.

Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica y su acción se inicia entre 30 y 60 s, el efecto máximo se obtiene al cabo de 1 minuto.

Produce una dilatación moderada de las pupilas y nistagmo.

Eleva el metabolismo cerebral, aumento de la PIC. Produce un aumento del metabolismo de oxígeno cerebral debido a sus efectos excitadores en el SNC, presencia de ondas Theta en el EEG.

Se asocia a efectos psicológicos adversos que aparecen en el transcurso del despertar de la anestesia y reciben el nombre de *reacciones de emersión*. Sueños vívidos, experiencias extracorpóreas (sensación de flotar fuera del cuerpo) e ilusiones (interpretación errónea de una experiencia sensorial externa real). A menudo se asocian a sentimientos de emoción, confusión, euforia y temor. Se registran a lo largo de la hora siguiente a la emersión y suelen desvanecerse después de 1 a varias horas. Estas reacciones se deben a la depresión de los núcleos de transmisión visual y auditiva. La incidencia comprende del 3-100%. Las dosis mayores y la administración rápida de dosis altas se consideran factores predisponentes de una incidencia elevada de efectos secundarios. Ciertos tipos de personalidad son más susceptibles, sujetos con puntuaciones elevadas de psicotismo y pacientes que suelen soñar en su domicilio.

Sistema respiratorio: son mínimos. Reducción transitoria del volumen corriente y volumen minuto (rara vez se produce apnea), potente broncodilatador, aumento de secreciones bronquiales y salivares.

Sistema cardiovascular: incrementa la PA, FC y GC de manera bifásica. Posee un efecto depresor cardíaco inotrope negativo directo y otro estimulador indirecto derivado de la activación del sistema simpático. Induce la liberación sistémica de catecolaminas, la inhibición del nervio vago, la inhibición de la recaptación de noradrenalina en nervios periféricos y tejidos no neuronales, como el miocardio, así como la liberación de noradrenalina por los ganglios simpáticos. En sujetos con hipertensión pulmonar (como los portadores de lesiones en la válvula mitral o lesiones congénitas) la ketamina induce un ascenso más acusado de la resistencia pulmonar que de la resistencia vascular sistémica.

La estimulación del sistema CV no siempre resulta conveniente y se han aplicado distintos métodos farmacológicos de inhibición de la taquicardia y de la hipertensión sistémica inducidas por ketamina. Es probable que la administración previa de BDZ constituya el en-

foque más ventajoso. Los anestésicos inhalatorios y el propofol aminoran el efecto hemodinámico de la ketamina.

Efectos secundarios y contraindicaciones: en sujetos con aumento de la PIC y ventilación espontánea debería de administrarse con cautela debido a que puede incrementar aún más la PIC y producir apnea. Puede estar contraindicada en sujetos con heridas oculares abiertas u otros trastornos oftalmológicos.

Puede favorecer la hipertensión y la taquicardia y dar lugar a un incremento cuantificable del consumo miocárdico de oxígeno por lo que podría estar contraindicada como anestésico único en pacientes con cardiopatía isquémica.

No se recomienda su administración en sujetos con aneurismas vasculares debido a un posible cambio brusco de la PA.

Los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, y los antecedentes de reacción adversas se consideran contraindicaciones. Se debería de replantear su uso en sujetos con delirio postoperatorio de otro origen (delirio alcohólico, TCE) por que puede ser un elemento de confusión en el diagnóstico diferencial.

### TIOPENTAL

Los barbitúricos se descubrieron a principios del siglo XX. El thiopental se erigió en el fármaco de elección en la clínica debido a su acción rápida de breve duración en ausencia de los efectos excitantes asociados a hexobartibal.

Características físico-químicas: hipnótico derivado del ácido barbitúrico. Hay 2 clases principales de barbitúricos: oxibarbitúricos los cuales portan un oxígeno en C2 y los Tiobarbitúricos que portan un azufre, esto produce un inicio de acción más rápido.

Algunos fármacos que no deben administrarse de manera simultánea con este grupo farmacológico son el ATRACURIO, SUFENTANILO, DOBUTAMINA, DOPAMINA, S-KETAMINA y el MIDAZOLAM. La combinación de tiopental con vecuronio o pancuronio da lugar a la formación de un precipitado que podría obstruir la vía i.v. en la inducción de la anestesia de secuencia rápida.

El tiopental se considera una opción excelente en la inducción de la anestesia ya que ofrece una acción veloz (15-30 s) y una inducción suave con una recuperación rápida, en especial tras la administración de una monodosis para la inducción.

La dosis de inducción es de 3-4 mg/kg y para infusión intravenosa de mantenimiento es de 50-100mcg cada 10-12 minutos.

Farmacocinética de los barbitúricos: presenta un metabolismo hepático. La mayoría de sus metabolitos son inactivos, hidrosolubles y de excreción urinaria.

Su biotransformación se lleva a cabo mediante cuatro procesos:

- 1) oxidación del grupo arilo, alquilo o fenilo en C5.
- 2) N-desalquilación.
- 3) Desulfuración de los tiobarbitúricos en C2.
- 4) Destrucción del anillo del ácido barbitúrico.

La vía más importante, la oxidación, genera alcoholes polares, cetonas, fenoles o ácidos carboxílicos. Estos metabolitos se excretan con facilidad en la orina o bien en forma de conjugados con ácido glucurónico en la bilis.



No se recomienda el tratamiento con barbitúricos en sujetos con porfiria aguda intermitente debido a la inducción de enzimas hepáticas por acción de estos fármacos. Estos podrían propiciar un ataque como consecuencia de la estimulación de la sintetasa de ácido delta-amiolevulínico, la enzima responsable de la síntesis de porfirias.

Semivida de eliminación del tiopental es de 12 horas.

A las dosis habituales (4-5 mg/kg), el tiopental presenta una cinética de primer orden (es decir, una *fracción* constante del fármaco se elimina del organismo por unidad de tiempo), sin embargo a dosis muy altas (300-600 mg/kg) con saturación de los receptores, aparece una cinética de orden cero (una *cantidad* constante del fármaco se elimina por unidad de tiempo).

El volumen de distribución es ligeramente mayor en mujeres, por lo que la semivida de eliminación también lo es. El embarazo supone un aumento del volumen de distribución.

El aclaramiento del tiopental no se altera siquiera en estadios avanzados de cirrosis hepática. Puede acumularse en tejidos, en especial en dosis altas en un período prolongado. La concentración plasmática se incrementa conforme lo hace el número de dosis administradas.

### Farmacología:

Mecanismo de acción: no se conocen con detalle los mecanismos de acción de los barbitúricos sobre el SNC, con excepción de su acción en el receptor GABA<sub>A</sub>.

Los efectos de los barbitúricos en el SNC se han dividido en 2 categorías:

#### 1) Aumento de las acciones sinápticas de los neurotransmisores inhibidores.

El receptor de GABA<sub>A</sub> representa el único sitio identificado que participa en la anestesia inducida por barbitúricos. A concentraciones bajas los barbitúricos amplifican el efecto de GABA, ya que reducen la tasa de disociación de esta molécula respecto a su receptor prolongan la duración de apertura de los canales de cloro activados por este. Los efectos sedantes-hipnóticos podrían venir de esta potenciación de acción de GABA. A concentraciones mayores activan directamente los canales de cloro, en ausencia de unión GABA, y actúan como agonistas, este efecto podría dar lugar a la llamada anestesia por barbitúricos.

#### 2) Inhibición de las acciones sinápticas de los neurotransmisores excitadores.

Las acciones de inhibición de la transmisión excitadora en el SNC muestra especificidad respecto a los canales iónicos sinápticos. sináptica de los neurotransmisores excitadores (glutamato y acetilcolina).

El tiopental puede ejercer unos efectos independientes de GABA en el sistema glutamérgico NMDA.

Efectos en el metabolismo cerebral: disminución de la tasa de consumo metabólico de oxígeno en el cerebro, ralentización gradual del EEG, un descenso del consumo de ATP y un aumento de la protección frente a la isquemia cerebral parcial. La reducción del consumo de oxígeno se asocia a un descenso paralelo de la perfusión cerebral, disminución de la irrigación cerebral (IC) y la PIC. La resistencia vascular del cerebro aumenta.

### Farmacodinámica

A dosis adecuadas los barbitúricos ocasionan pérdida de conocimiento, amnesia y depresión respiratoria y cardiovascular. Aparentemente la respuesta al dolor y otros estímulos nocivos es menor. Los estudios sobre el dolor han puesto de manifiesto que los barbitúricos pueden rebajar el umbral del dolor, este efecto analgésico solo se observa a concentraciones plasmáticas bajas. El efecto amnésico es menor que el de las BDZ.

Efectos en el SNC: el tiopental es más liposoluble. Atraviesa la membrana plasmática. El tiopental presenta una constante de disociación ( $pK_a$ ) de 7,6. Alrededor del 50% de las moléculas no están ionizadas a pH fisiológico, a lo que podría atribuirse su rápida acumulación en el LCR.

En lo que respecta a la dosis absoluta, una dosis de 2 mg/kg produce anestesia en el 20% de los sujetos, mientras que una dosis de 2,4 mg/kg lo hace en el 80% de los pacientes. La velocidad de inyección incide en el efecto, la obtención de anestesia precisa una cantidad menor del fármaco cuando la administración dura 5 s en contraposición a 15 s.

El despertar puede demorarse en sujetos mayores debido a la mayor sensibilidad del SNC a las alteraciones metabólicas o a la disminución en comparación con adultos jóvenes. Los pacientes pediátricos (<13 años) parecen mostrar una velocidad mayor de aclaramiento total y una tasa más reducida de aclaramiento plasmático, lo que en teoría daría lugar a un despertar más precoz.

Efectos en el sistema respiratorio: el valor máximo de la depresión respiratoria y la depresión máxima de la ventilación por minuto tras la administración de tiopental (3,5 mg/kg) se alcanza entre 1-1,5 min. Los efectos farmacológicos apenas pueden detectarse transcurridos 15 min desde la administración. Los sujetos con enfermedad pulmonar crónica presentan una susceptibilidad ligeramente mayor a la depresión respiratoria. El patrón respiratorio observado en la inducción con tiopental se describe como DOBLE APNEA ya que consta de un episodio inicial de apnea de escasos segundos de duración, seguido de algunas respiraciones con un volumen corriente adecuado y completado con un período más prolongado de apnea que se prolonga alrededor de 25 s, está apnea aparece en el 20% de los casos.

Efectos en el sistema cardiovascular: el principal efecto es la acumulación de sangre en el sistema venoso debido a la vasodilatación periférica. Los mecanismos en los que se sustenta la disminución del gasto cardíaco comprenden:

- 1) La acción inotropa negativa directa debida al descenso del flujo de calcio hacia el citoplasma.
- 2) La disminución del llenado ventricular ocasionado por el aumento de la capacitancia.
- 3) La reducción temporal del flujo simpático aferente del SNC. El aumento de la frecuencia cardíaca (del 10-36%) puede deberse a la estimulación de los reflejos simpáticos mediados por barorreceptores en el corazón como respuesta a la disminución del gasto y de la presión.

El IC y la PAM permanece inalterado o disminuye. Apenas existen diferencias en la respuesta en sujetos afectados por una cardiopatía. El aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes con arteriopatía coronaria podría ser perjudicial debido al aumento obligado del consumo miocárdico de oxígeno.

En Un estudio realizado en perros se produjo prolongación del intervalo QT, ondas T aplastadas y aumento de la dispersión del intervalo QT por lo que es posible que no constituya una opción idónea en sujetos susceptibles a arritmias ventriculares o prolongación del intervalo QT (pacientes con acidosis, en diálisis o con cirrosis avanzada).

Se evitará la administración en paciente hipovolémicos debido a la reducción de la presión arterial.

Otros efectos: sabor a ajo o cebolla (40% de los pacientes), reacciones alérgicas, irritación tisular local y de forma muy infrecuente la necrosis tisular. Puede aparecer urticaria en cabeza, cuello y tronco. Se han descrito diversas reacciones graves, como edema facial, urticaria, broncoespasmo y anafilaxis.