

Aspectos farmacológicos de los anestésicos generales y locales

HISTORIA

DR. ENRIQUE CANO ORTIZ. *

DURANTE mucho tiempo las operaciones quirúrgicas eran actos de crueldad y de dolor. Antes del descubrimiento de los anestésicos, se usaron para cirugía diferentes medicamentos y técnicas:

- 1.—En Egipto, Narcóticos.
- 2.—En China, Cannabis Indica.
- 3.—En Grecia, Alcaloides de la Belladona.
- 4.—Los asirios producían asfixia por estrangulamiento.
- 5.—En otros lugares, conmoción cerebral por golpes a la cabeza e intoxicación por alcohol u otras drogas.

El descubrimiento de los primeros agentes anestésicos constituyó un gran avance en la medicina y la cirugía.

Valerius Corduo, describe el éter en 1540. Crawford Long lo usa en operaciones en 1842. William Morton lo demuestra en público en 1846 en el Hospital General de Massachusetts.

El cloroformo, fue descubierto indepen-

dientemente por Soubeiran, Liebig y Guthrie en 1831. Flourens, describe sus propiedades anestésicas en 1847. Simpson, lo introduce en la práctica médica en 1847.

El Tricloroetileno fue usado por primera vez por Jackson en Cincinnati; Hewer en Inglaterra, lo usó como anestésico potente, no inflamable, durante la II Guerra Mundial.

El halothane (Fluothane®), fue reportado por Raventos en 1956. Describió sus propiedades Anestésicas. Fue sintetizado por Suckling. Johnstone, lo introdujo en México, en 1956.

En 1960, VanPoznak y Artusio, describen el methoxyflurano, como anestésico y lo utilizan en el humano.

El Oxido Nitroso fue preparado por Priestley en 1772. Sir Humprey Davy en 1800, describe sus propiedades anestésicas. Horace Wells, lo usó en Odontología en 1844 y Edmon Andrews, en combinación con oxígeno en 1868.

Étileno.—Su acción anestésica se conoce desde 1865. Luckhardt y Lewis, lo usan en el hombre en 1923.

* Médico Anestesiólogo de base.

Ciclopropano. — Fue sintetizado por Freund en Alemania en 1882. Henderson y Lucas, en 1928 reportaron sus propiedades anestésicas. Waters y Schmidt, en 1933, lo introducen en anestesia clínica.

Anestésicos locales. Karl Köller, en 1884 demostró la acción analgésica de la cocaína. Halstead realizó un bloqueo espinal en perros. En el mismo año Bier y Tuffier, hicieron el primer bloqueo en el hombre. Einhorn, en 1905 sintetizó la procaína.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANESTESICOS GENERALES

Existen muchas teorías que tratan de explicar la narcosis y la falta de conciencia; pero no se puntualiza sobre los mecanismos específicos por medio de los cuales se producen dichos efectos:

- a) Alteraciones de la transmisión sináptica.
- b) Disminución del consumo de oxígeno.
- c) Cambios en la actividad eléctrica del sistema nervioso central.

TEORIAS

Coloide
De los Lípidos
De la absorción o de la tensión superficial
De la permeabilidad capilar
Bioquímica
Neurofisiológica
Física.

FARMACOLOGIA

OXIDO NITROSO

Preparación.—A partir de nitrato de amonio a 240°C.

Impurezas: Oxido nítrico (peligroso, se combina con la hemoglobina en la misma forma que el monóxido de carbono y causa asfixia. Reacciona con el agua y produce ácido nítrico que daña a los pulmones).

Gas inorgánico de olor dulce.

No es explosivo.

Punto de ebullición = 89°C.

Peso molecular = 44.

Peso específico = 1.5 (aire = 1).

COMPARACION DE LAS PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

| | Peso molecular | Peso específico | Presión de vapor a 20°C | Pto. de ebullición | Sol. aceite/agua |
|--|----------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------|
| Halothane CF ₃ —CH—BrCl | 197 | 1.86 | 243 mm Hg. | 50.2°C | 330 |
| Enflurane (Ethrane) CHF ₂ —O—CF ₂ CHFC1 . | 184 | 1.52 | 180 | 56.5° | 130 |
| Methoxyflurano C ₄ H ₈ —CF ₂ —CHCl ₂ | 165 | 1.42 | 30 mm | 104.7° | 400 |

HALOTHANE (FLUOTHANE®)

Es un anestésico potente, de acción rápida. Su recuperación, también es rápida. Se han reportado sus metabolitos en el organismo. Produce disminución del volumen minuto respiratorio. El volumen circulante disminuye y aumenta la frecuencia respiratoria. El laringo-espasmo y el broncoespasmo, son poco frecuentes durante la inducción y recuperación anestésicas. Las secreciones salivales, son mínimas. Es bien tolerado en pacientes con asma bronquial o enfisema pulmonar.

Produce disminución del gasto cardiaco y de la presión arterial, con aumento la P.V.C. Deprime el miocardio, en ocasiones hasta el 70% de los valores control, durante la inhalación de fluothane del 1.8 al 2.3. El mecanismo de la hipotensión no se conoce. Puede ser por disminución del gasto cardiaco, bloqueo ganglionar o depresión del centro vasomotor.

Deprime la acción del sistema nervioso simpático. Disminuye la respuesta del músculo liso vascular y cardíaco. Potencializa la acción hipotensora de la d-tubocurarina, de los compuestos metonio, del trimetafán (arfonad) y de los derivados de la fenotiazina. Con Gallamina produce taquicardia moderada. Con sobredosis de succinilcolina puede causar depresión cardiovascular severa. (Debido a la acción muscarínica de la succinilcolina que potencia la acción parasimpático-mimética del fluothane).

Produce bradicardia sinusal con ó sin marcapaso errante y ritmo nodal atrioventricular. Con hipercarbia, produce arritmias ventriculares. Sensibiliza al miocardio a las catecolaminas. No produce toxicidad

renal. Lo mismo se dice del hígado, aunque existen reportes de hepatotoxicidad relacionado con efectos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, que pueden ser severas y aún mortales. La función y el flujo sanguíneo renales están disminuidos. Potencia la acción de los músculos-relajantes no depolarizantes y antagoniza la de los bloqueadores depolarizantes.

Aumenta los niveles de azúcar en sangre. Produce acidosis respiratoria y disminuye el consumo del oxígeno en un 15%. Disminuye la contractilidad del músculo liso intestinal. Produce relajación del útero grávido. Inhibe la contractilidad uterina.

La acción de halothane en el músculo uterino no se realiza a través de los receptores b-adrenérgicos. El halothane aumenta la actividad tanto de la adenilciclasa como de la fostodiesterasa, dependiendo de la dosis. El AMP cíclico tisular también aumenta. Los anestésicos fluorinados son potencialmente nefrotóxicos.

METOXYFLUORANE (PENTHRANE®)

Debido a su baja presión de vapor, la inducción anestésica dura de 8 a 10 minutos. No se metaboliza en el organismo y se excreta sin cambio alguno por los pulmones.

Produce disminución moderada de volumen minuto respiratorio igual que de la frecuencia. Sus efectos en la presión arterial son mínimos. (Dentro del rango de los 20 mm de Hg.). En todos los niveles de anestesia, siempre hay un ritmo sinusal normal. Produce retención de la bromosulfaleína del tercero al séptimo día postoperatorio. Produce relajación abdominal, probablemente por depresión central.

No tiene incompatibilidad con la gallamina, la succinilcolina o la d-tubocurarina. Sus efectos sobre el metabolismo no son de significación. No altera los niveles de glucosa en sangre, de la epinefrina o norpinefrina. Con hipercarbia, produce hipotensión arterial y disminuye las catecolaminas circulantes. Las secreciones salivales son mínimas. La náusea y el vómito, son menos frecuentes con metoxyflurano que con otros anestésicos.

ENFLUORANE (ETHRANE®)

Es el éter del 2-cloro-1,2trifluoroetil, difluorometil. Tiene baja solubilidad en sangre, por lo que su inducción y recuperación son rápidas. No es explosivo y tiene un olor agradable. Estimula poco la secreción salival y la broncoconstricción. No altera la frecuencia respiratoria.

En anestesia profunda disminuye la frecuencia y el volumen circulante. La presión arterial y el gasto cardíaco disminuyen. En dosis de mantenimiento, la estabilidad circulatoria es buena. El electrocardiograma, no se altera, igual que la diuresis. La relajación muscular es buena y los reflejos viscerales de tracción, no se suprimen.

Las transaminasas varían poco. La glucosa sanguínea y los leucocitos aumentan. Los electrolitos no muestran alteraciones. El fósforo y el potasio, disminuyen. La urea y la creatinina, muestran ligeras alteraciones.

Las catecolaminas y el cortisol sanguíneo, se elevan. El Ethrane, no es compatible con la adrenalina. La inducción es rápida. Potencializa la acción de los músculo-relajantes. La recuperación es agradable y rápida.

AGENTES ANESTESICOS FLUORINADOS

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Halothane $CF_3-CH-BrCl$ | Methoxyflurane $CH_2-O-CF_2CHCl_2$ |
| Fluoroxeno $CF_2-CH_2-O-CH-CH_2$ | Ethrane CHF_2-O-CF_2CHFC1 |

AGENTES ANESTESICOS FLUORINADOS

| | Fluoroxene | Halothane | Methoxyflurane | Ethrane |
|------------------------|------------|-----------|----------------|---------|
| Cal Sodada | Si | Si | Si | Si |
| Metales | Si | No | Si | Si |
| Luz, estabilidad | No | No | No | Si |
| Estabilizador | Si | Si | Si | No |

AGENTES ANESTÉSICOS FLUORINADOS

| Características Farmacológicas | Fluoroxene | Halothane | Methoxy-flurane | Ethane |
|--------------------------------|------------|-----------|-----------------|--------|
| Potencia hipnótica | 1.5 | 5 | 6 | 3 |
| Potencia Analgésica | 4 | 1 | 4 | 3 |
| Relajación Muscular | 3 | 1 | 4 | 3 |

OXIDO NITROSO

Es relativamente insoluble en agua. La tensión arterial del gas se eleva rápidamente. (70% a los 5 minutos y 90% a los 20 minutos). Su inducción es rápida. Su potencia anestésica es igual al 25% de la del éter (anestésico débil). En 2 horas de anestesia, se captan como 20 litros de N₂O. La quinta parte del volumen de Oxido Nitroso se elimina a los 10 minutos.

Su acción en el SNC es similar a la de los otros agentes. Suprimen los potenciales de acción en la formación reticular ascendente. La anestesia puede ser placentera o no. Se experimenta martilleo en los oídos, alucinaciones, sensación de calor, sueños vívidos y una compulsión urgente a hablar.

En estadios de analgesia, existe un grado importante de alteraciones mentales. A veces es difícil distinguir entre un grado de confusión mental y analgesia. En el 60% de los casos, produce vómito. En el aparato cardiovascular, sus efectos son mínimos. Otros autores sostienen que deprime al miocardio.

Al 50%, con oxígeno, estimula la respiración. Aumenta el volumen circulante y el volumen minuto y disminuye la concentración final del CO₂; aumenta el CO₂ final cuando se administra después de una medicación con narcótico y barbitúrico, produce depresión respiratoria. Durante la

anestesia con Oxido Nitroso, se elevan las catecolaminas circulantes.

BIOQUIMICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS

Se había considerado que a excepción del tricloro-etileno, los anestésicos por inhalación eran químicamente estables y que se excretaban sin cambio alguno.

Sin embargo, algunos anestésicos por inhalación son inestables y sufren biotransformación. Los que sufren el mayor grado de metabolismo son los éteres y los hidrocarburos halogenados. La determinación de la cantidad de anestésico metabolizado, es difícil. Uno de los tipos de reacción química que afectan a los anestésicos por inhalación, es la dehalogenación. El halothane es dechlorinado por los sistemas enzimáticos microsomales del hígado. Esto requiere del NADP reducido y oxígeno como cofactores.

Los anestésicos por inhalación, además de la dehalogenación, también pueden ser metabolizados por ruptura de otras ligaduras o por eliminación de átomos de carbón en anestésicos que no contienen ligaduras éster. El rompimiento de las ligaduras éster de los anestésicos, probablemente se realiza por adición de un grupo hidróxilo a la forma etanol y acetaldehído.

Un éster halogenado, es susceptible de

dos tipos de biotransformación: la dehalogenación y el rompimiento del grupo éster.

En el metabolismo de los anestésicos existen tres posibilidades de significación clínica:

1. Los productos metabólicos pueden ser tóxicos y producir daño hepático.

2. La velocidad de eliminación de los metabolitos es más lenta y pudieran actuar por un período prolongado en el post-anestésico.

3. Las enzimas responsables del metabolismo de los anestésicos por inhalación, son susceptibles de inducción enzimática, no solamente por otros compuestos sino por ellos mismos.

ANESTESICOS LOCALES

En 1884, Karl Köller demostró la acción analgésica de la cocaína. En 1885, Halstead hizo un bloqueo nervioso. En el mismo año, Dorning realizó el primer bloqueo espinal en perros y Bier y Tuffier hicieron el bloqueo en el hombre.

En 1905, Einhorn sintetizó la procaína, una droga que todavía se usa como estándar de comparación de los nuevos anestésicos locales.

QUIMICA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

La habilidad para producir anestesia local no es atributo de cualquier configuración molecular particular. Sin embargo, la mayoría de los anestésicos locales, se pueden descomponer en tres partes:

1. Un grupo hidrofílico, generalmente un amino-alcohol, el cual proporciona la solubilidad en agua. El átomo de hidrógeno se

encuentra generalmente en forma de amina secundaria o terciaria.

2. Una porción intermedia, generalmente en forma de éster o amida, la cual se considera el pibote.

3. Un grupo lipofílico constituido por un núcleo hidrocarbonado cíclico o heterocíclico, lo que le da la propiedad de ser soluble en grasas.

Los anestésicos locales poseen diferentes grados de solubilidad en agua y en grasas. Un balance entre estas dos solubilidades, es necesario para su actividad. La solubilidad en agua es esencial para el transporte de la droga a las neuronas a través de los líquidos del cuerpo y la solubilidad en lípidos, es necesaria para la migración de la droga a través de la membrana celular.

Los ésteres de los ácidos aromáticos constituyen el grupo más numeroso de los anestésicos locales. Estos se derivan del ácido para-amino benzoico, los cuales son de las drogas más importantes que se usan en anestesia local. La procaína, la cual es un éster del dietil-amino-etanol y el ácido para-amino-benzoico, representa la droga básica en el grupo. Los alcoxi-análogos, son las drogas que se han ensayado más recientemente, de las cuales la procaína (Qavocaína y la N-butoxyprocaína primacaína) son ejemplos. También se han estudiado compuestos como el 2-clor derivados (nesacaína), el cual es menos tóxico y más potente que la procaína.

Una serie de amidas han sido estudiadas extensamente. La lidocaína (xylocaína), una amino acilamida; es un buen anestésico local, así como la mepivacaína (carbocaína). La dibucaína (nupercaína), derivado quinolínic, fue descubierto en 1929.

Existe un pequeño grupo de drogas usadas para anestesia superficial; estos son los compuestos hidroxilo, los alicíclicos y los del tipo aromático; el alcohol benzílico es representativo de este último grupo. Los anestésicos locales, debido a los grupos amino nitrogenados, son bases y forman sales con los ácidos. Las soluciones acuosas de las bases libres, son alcalinas. Estas drogas se usan clínicamente en forma de sales solubles en agua y sus soluciones tienen un pH ácido. La neutralización de la sal ácida y la liberación de la base libre se debe realizar antes, para poder producir el bloqueo nervioso.

Se sabe que los anestésicos locales son menos efectivos si se infiltran en áreas infectadas. Debido a que la base libre no puede liberarse en el medio ácido de estas áreas infectadas.

Modo de Acción: La transmisión de los impulsos nerviosos a lo largo de la fibra nerviosa, está asociada a la alteración momentánea del potencial normal de reposo de la membrana. Este proceso de depolarización está asociado con un aumento en la permeabilidad a diferentes iones; de manera que los iones de sodio emigran hacia adentro, mientras que los de potasio lo hacen en sentido inverso. Se ha sugerido que la acetilcolina o algunos otros transmisores humorales, juegan un papel en la conducción nerviosa, produciendo cambios en la permeabilidad de la membrana celular. La hipótesis iónica de la conducción del impulso, ha sido revisada por Eccles y Miledi. Se ha dicho que los anestésicos locales, cuando se aplican a una fibra nerviosa, bloquean la conducción sin alterar el estado de reposo de los nervios polarizados. En los nervios mielinizados, la migra-

ción iónica se realiza solamente en los nodulos de Ranvier, ya que las vainas de mielina son aisladores eficientes.

El tiempo de latencia de una droga en particular, varía directamente con la concentración e indirectamente con la raíz cuadrada del radio del nervio. Por esto las fibras del sistema nervioso autónomo, se bloquean más fácilmente.

Toxicidad. La toxicidad sistémica de los anestésicos locales, puede ser severa y conducir a la muerte, a no ser que se instituya inmediatamente una resucitación adecuada. Esto se debe generalmente a una sobredosis, la que produce niveles elevados en sangre. Estas reacciones, pueden ser complejas e involucrar el aparato cardiovascular, el respiratorio y el sistema nervioso central.

EFFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

1. Estimulación:

- a) Corteza cerebral – convulsiones.
- b) Médula – Aumento en la actividad cardiovascular y respiratoria. Náusea y/o vómito.

2. Depresión:

- a) Corteza Cerebral – inconsciencia.
- b) Médula – Colapso vasomotor, apnea,

Efectos Periféricos:

1. Cardiovascular.

- a) Cardíacos – Depresión directa miocárdica, bradicardia.
- b) Vascular – Vasodilatación.

Respuestas Alérgicas:

- 1. Piel – Dermatitis, etc.
- 2. Respiración – Depresión.
- 3. Circulación – Shock anafiláctico.

BIBLIOGRAFIA

1. Adriani, J.; Dallil, H.: Penetration of Local Anesthetics Through Epithelial Barriers. *Anesth. and Analg.* 50:5, 1971.
2. Adams, H. J.; Kronberg, G. H.; Tukman, B. H.: Local Anesthetic Activity and Acute Toxicity of (\pm) — 2 — (N-Ethyl propylamino) — 2,6 — Butiroxylidide. A New Long Acting Agent. *J. Pharm. Sc.* 61:1829, 1972.
3. Brindenbaugh, P. O.; Tucker, G. T.; Moore, D. C.; BrBrindenbaugh, L. D.; Thompson, G. E.: Etidocaine: Clinical Evaluation for Intercostal Nerve Blok and Lumbar Epidural Blok. *Anesth. and Analg.* 52:407, 1973.
4. Bromage, P. R.; Burfoot, M. F.; Crowell, D. E.; Pettigrew, R. T.: Quality of Epidural Blockade I: Influence of Physical Factors. *Brit. J. Anaesth.* 36:342, 1964.
5. Botty, C.; Brown, B.; Stanletym, V.; Stephen, C. R.: Clinical Experiences with Compound 347. An Halogenated Anesthetic Agent. *Anesth. and Analg.* 47:5, 499, 1968.
6. Covino, B. G.: Comparative Clinical Pharmacology of Local Anesthetic Agents. *Anesth.* 35:2, 1971.
7. Canto, S. L.; Segura, F. J. L.: Analgesia Peridural con Etidocaina para Cirugía de Miembro Inferior. *Rev. Mex. Anest.* 22:5, 1972.
8. Daly, D. J.; Davenport, J.: Methaemoglobinemia Following the Use of Prilocaine ("citanest") *Brit. J. Anaesth.* 36:737, 1964.
9. Dobkin, B. A.; Heinrich, G. D.; Jacobs, I. S.; Levy, A. A.; Neville, Jr.; Onkasem, K.: Clinical and Laboratory Evaluation of A New Inhalation Anesthetic Agent. Compound 347. *Anesth.* 20:2:275, 1968.
10. Evers, W.; Dobkin, A. B.; Ethrane, Un Nuevo Agente Anestésico por Inhalación; sus ventajas en procedimientos leves y específicamente en Consulta Externa. *Rev. Mex. Anest.* 21:1, 1972.
11. Herrera, B. M.; Ricalde, N. R.; Mijangos, L. D. Muñuzuri, A. R.: Bloqueo Subaracnoideo en pacientes de edad avanzada sometidos a Cirugía de Cadera. *Rev. Mex. de Anest.* 22:1, 1973.
12. Herlich, M.; Cascorbi, F. H.: Crossover Study of Ethrane and Halothane in Volunteers. *Anesth.* 31:370, 1969.
13. Iwasuki, N.; Shimosato, S.; Etsten, E. B.: The effects on Changes in Time Interval of Stimulation on Mechanics of Isolated Heart Muscle and its Response to Ethrane. *Anesth.* 32:1,11, 1970.
14. Linde, H. W.; Derman, L. M.: Non Specific Stimulation of Drugs-Metabolizing Enzymes by Inhalation Anesthetic Agents. *Anaesth. and Analg.* 50:4, 1971.
15. Lund, P. C.; Cwik, J. C.; Pagdanganan, R. T.: Etidocaine. A New Long Acting Local Anesthetic Agent: A Clinical Evaluation. *Anaesth. and Analg.* 52:484, 1973.
16. Lund, P. C.; Cwik, J. C.: Etidocaina, Una evaluación clínica. *Rev. Mex. Anest.* 22:3, 1973.
17. Lebokitz, H. M.; Blitt, D. C.; Dillon, B. J.: Clinical Investigation of Compound 347. (Ethrane). *Anesth. and Analg.* 49:1, 1970.
18. Michael, J. C.; Richard, L. M.; Kosek, J. C.: A comparison of Renal Effects of Isoflurane and Methoxyflurane in Fisher 344 Rats. *Anesth.* 38:6, 1973.
19. Moore, D. C.; Brindenbaugh, D.; Brindenbaugh, P. O.; Thompson, G. E.: Bupivacaine Hydrochloride: A summary of Investigational Used in 3,274 Cases. *Anaesth. and Analg.* 50:5, 1971.
20. Morishima, H. O.; Muller-Heubach, E.: Body Temperature and Disappearance of Lidocaine in Newborns pupies. *Anesth. and Analg.* 50:6, 1971.
21. Poppers, P. J.: Empleo de Anestésicos Locales en Cirugía. *Rev. Mex. Anest.* 19:3, 1970.
22. Pérez-Tamayo, L.; Cano, O. E.; Figueroa, M. I.: Valoración del Compuesto 347 (Ethrane) en Operación Cesárea. *Ginec. Obst. Mex.* 30:177, 1971.
23. Pérez-Tamayo, L.; Aldrete, J. A.; Limón-Lason, R.: Anestesia en la Operación Cesárea con Halothane, N₂O-Oxígeno, a la altura de la Ciudad de México. *Ginec. Obst. Mex.* 28:387, 1970.
24. Shimosato, S.; Sugai, N.; Iguausuki, N.: The Effect on Ethrane on Cardiac Muscle Mechanics. *Anesth.* 30:5, 513, 1969.
25. Vasconcelos, G. P.: Valoración de la Anestesia Regional en Cirugía. *Rev. Mex. Anest.* 19:3, 1970.
26. Virtue, R. W.; Lund, F. L.; McKinley, Plelps, Vögel, K. J.; Beckwitt, H.; Heron, M.: Difluoromethyl, 1, 1-trifluoro-2-cloro-methyl ether, as an anesthetic Agent. Resulte with dogs and a Preliminary Note on Observation in Man. *Ca. Soc. Anaesth. Journ.* 13:233, 1966.