



Hipnòtics

Dra. Angels Camps, Servei d'Anestesiologia i Reanimació, Hospital Universitari Vall d'Hebron

Històricament els primers hipnòtics van ser els agents inhalatoris (1842). No va ser fins 1933 que es comença a parlar del barbitúric endovenós hexobarbital. En 1943 es publica el primer article a la revista Anesthesiology sobre el Thiopental en ferides per arma. El Thiopental segueix essent el standard amb que es comparen el nous anestèsics endovenosos. Però el seu temps d'eliminació tan allargat el fa poc adequat pel manteniment de l'anestèsia. Fins l'aparició del Propofol no s'ha parlat de TIVA (Total Intravenous Anesthesia). Els agents anestèsics tenen acció amnèsica, hipnòtica, sedant i analgèsica en diferent proporció segons el fàrmac.

L'anestèsic ideal no existeix. Del hipnòtic ideal demanaríem:

- Inducció ràpida i suau, (temps bras-cervell)
- Mínims moviments musculars excitatoris
- Efecte cardiovascular i respiratori mínim
- Efecte gastrointestinal mínim
- Propietats analgèsiques
- No metabòlits actius
- Retorn ràpid i suau de la consciència
- Efecte amnèsic però sense al·lucinacions ni malsons
- Mínim efecte d'hipersensibilització
- Disminució del metabolisme cerebral i no augment de la PIC
- No irritant venós ni toxicitat de teixits (si extravasació o injecció intraarterial)
- Propietats físico-químiques: estabilitat en solucions aquoses

Cap dels actuals hipnòtics comercialitzats té totes les característiques esmentades. Les benzodiacepines són més sedants i amnèsics que hipnòtics. Les benzodiacepines provoquen certa relaxació muscular a nivell medul·lar. Només la Ketamina té efecte analgèsic. Tots es potencien entre si i potencien els relaxants musculars.

La majoria d'anestesiòlegs realitza les induccions amb anestèsics endovenosos tot i que es pot realitzar també amb inhalatoris (sobre tot amb sevoflurane). El manteniment s'acostuma a fer amb halogenats, tot i que des de la comercialització del Propofol i sobre tot des de l'aparició del DIPRIFUSOR cada vegada s'utilitza més pel manteniment. El seu perfil farmacocinètic el fa comparable al Sevoflurane o al Desflurane. Els altres hipnòtics endovenosos són menys adequats en perfusió continua com anirem veient.

Els hipnòtics, per actuar ràpidament, han de ser liposolubles per poder travessar ràpidament la barrera hematoencefàlica (Membrana neuronal lipídica) i actuar en el receptor del SNC. Hi ha llocs específics a la membrana pels anestèsics endovenosos. Tot i que l'actuació exacte dels hipnòtics no és del tot coneguda les últimes investigacions mostren que els anestèsics endovenosos actuen estimulants dels receptors del àcid gamma-amino butíric (GABA), un neurotransmissor amb propietats inhibidores del SNC que es troba a la membrana de la neurona, produint inhibició de la transmissió sinàptica al obrir els canals de clor. El clor entraria a la cèl·lula produint una hiperpolarització de la membrana. A nivell de la sinapsis es comporten com neurotransmissors endògens.

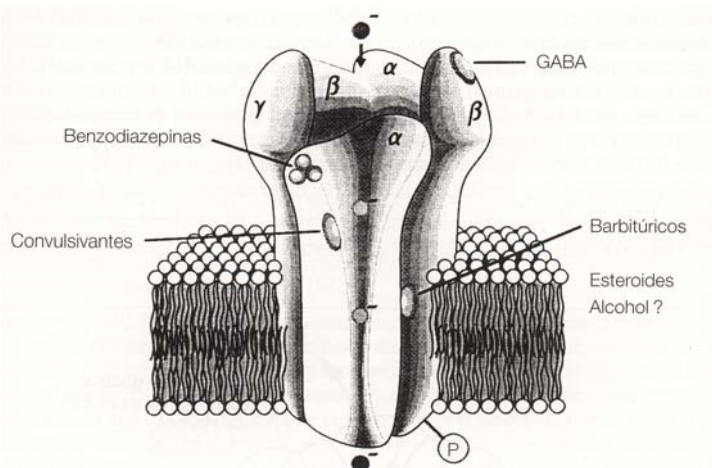


Figura 1: Model esquemàtic del complex receptor de GABA α en el que es indiquen els llocs d'identificació de moltes de les substàncies que es uneixen al receptor.

La rapidesa d'acció d'un inductor depèn del seu K_{eo} . La duració de la son una vegada injectat un hipnòtic no depèn de la seva metabolització i eliminació més o menys ràpida sinó de la seva distribució als altres compartiments ($T_{1/2\alpha}$). Hi ha diferències de pocs minuts entre els més ràpids i els més lents. El $t_{1/2\beta}$ o γ determinen l'alta de la zona quirúrgica. On té més importància el $t_{1/2}$ és en perfusions contínues ja que al estar més saturat el V3, una vegada es suspèn la perfusió tarda molt a buidar-se i durant molt de temps segueix passant fàrmac a la sang (de V3 a V1). És el CSHT de la classe anterior.

La unió a les proteïnes és molt important amb els hipnòtics ja que la majoria tenen un percentatge molt elevat d'unió a les proteïnes. Tenint en compte que només fa efecte la part lliure, un fàrmac que s'uneixi a la mateixa proteïna que un altre el pot desplaçar augmentant la seva fracció lliure i per tant l'efecte. A més petits canvis del contingut de proteïnes poden modificar l'efecte dels fàrmacs.

En els malalts obesos que tenen un tercer compartiment molt gran la dosi d'inducció ha de ser en funció del pes real ja que el compartiment central no es modifica. La dosi de manteniment es calcularà segons pes ideal.

Tots els hipnòtics tenen una sinèrgia amb els mòrfics i els halogenats. Per tant s'ha de pensar-hi quan s'associen. Sobretot en malalts inestables o vells

BARBITÚRICS

Són una sèrie de fàrmacs derivats del àcid barbitúric. Els que tenen el temps de vida mitjana més curta són el Thiopental (Pentotal) i el Metohexital.

El Pentotal és un àcid dèbil que es comercialitza en pols que s'ha de dissoldre al 2,5% i al 1% en nens. La mescla amb altres fàrmacs precipita.

És liposoluble i al pH sanguini està 60% no ionitzat o sigui farmacològicament actiu. 70% està unit a les proteïnes.

A dosi de 5 mg/Kg l'efecte es produeix en menys d'un minut i la recuperació en 6-12 minuts (fase distribució). La metabolització és hepàtica. Es comporta segons un model tricompartmental i el CSHT és molt elevat després de una perfusió de llarga durada.

Efecte sobre el SNC:

A dosi de 1-2 mg/kg és sedant i anticonvulsivant. A 3-7 mg/Kg és hipnòtic i s'obté una Cp: 20 μ g/ml (BIS 40-60). A Cp de 50 μ g/ml no hi ha activitat elèctrica (EEG pla). No té efecte analgèsic.

Produeix una disminució del consum d' O_2 cerebral, del flux sanguini cerebral i de la PIC. Té efecte antioxidant i produeix protecció cerebral. A les dosis necessàries per això es produeix una inestabilitat hemodinàmica, i més si existeix hipovolèmia que pot fer necessari la utilització de drogues vasoactives.

Efectes cardiovasculars:

Té un efecte inotrop negatiu i una disminució del to venós i del retorn. Té una acció directe sobre la fibra llisa. Produeix lleugera hipotensió, disminució del cabal cardíac i taquicàrdia compensadora. En el malalt cardíopata o hipovolèmic l'efecte és més important i es recomana disminuir la dosi i injectar lentament.

Efectes respiratoris:

Produeix un breu període d'hipernea seguit de una curta apnea. Es depressor respiratori central, disminueix la resposta a l'hipòxia i a la hipercapnia.

S'ha de disminuir la dosi també si hi ha hipoproteinèmia. L'efecte augmenta en acidosi per augment de la fracció no ionitzada. L'efecte també es potencia amb altres fàrmacs sedants o mòrfics.

Atravessa la membrana placentària.

Presenta una baixa incidència d'al·lèrgia (1/3000). Produeix una discreta alliberació de histamina.

S'ha de tenir en compte que en malalts porfírics pot desencadenar una crisi de porfíria per la inducció del citocrom P450 en el fetge que produeix la deplecció del heme.

Toxicitat local:

Produeix poc dolor a injecció o flebitis.

Al ser molt alcalí l'extravasació es molt irritant i produeix necrosi dels teixits.

La injecció intraarterial compromet greument la irrigació del membre produint necrosi i lesions neurològiques.

En cas de injecció accidental s'han de administrar vasodilatadors, anestèsics locals per la mateixa via, anticoagulació sistèmica i bloqueig anestèsic del membre. El Pentotal segueix essent el hipnòtic estàndard amb el que es comparen els nous. En molts països segueix essent el hipnòtic més usat.

El Metohexital no ha estat mai comercialitzat a Espanya. Produeix més irritació local i moviments excitatoris i mioclonies. El temps de vida mitja és més curt per un major aclariment plasmàtic.

Taula I: Paràmetres farmacocinètics dels hipnòtics més habituals.

| | T _{1/2} α (min) | T _{1/2} β (min) | T _{1/2} γ (hours) | Cl (ml/min/kg) | %AUCγ | T _{1/2} k _{eo} (min) |
|------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------|-------|---|
| TP | 2-7 | 42-59 | 5.1-11.5 | 2.2-3.5 | 0.72 | 1.2 |
| MX | 6 | 2-58 | 1.62-3.9 | 8.2-12.0 | 0.66 | — |
| ETOM | 1-3 | 12-29 | 2.9-5.5 | 11.6-25 | 0.64 | 1.6 |
| PROP | 1-4 | 5-69 | 1.62-63.0 | 23.2-32.9 | 0.29 | 2.9 |
| KET | 1-3 | 8-18 | 2.2-3.0 | 14.0-19.1 | 10.68 | — |
| MID | 5-15 | 25-30 | 1.5-3.0 | 5.0-7.0 | — | 1.6 |

TP: Tiopental, MX: Metohexital, ETOM: Etomidat, PROP:Propofol, KET: Ketamina, MID: Midazolam.

T1/2 α, β i γ són els temps de vida mitja dels tres compartiments.

Cl: Aclariment plasmàtic.

%AUC: Percentatge de l'àrea sota la corba que correspon a la fase d'eliminació.

T1/2 keo: Biofase o temps de vida mitjana entre la sang i el cervell.

PROPOFOL

És el hipnòtic amb el temps de vida mitja més curt , tan en bolus com en perfusió. Per tant és adequat per la inducció i pel manteniment de l'anestèsia general.

Es insoluble en aigua, per això ve dissolt en una emulsió lipídica. S'ha d'anar en compte de deixar-ho obert moltes hores perquè es pot contaminar.

Es el fàrmac més utilitzat en TCI (DIPRIFUSOR). En l'actualitat hi ha varies cases comercials que el fabriquen.

Hi ha introduïts dos programes farmacocinètics , el de *Gepts* que no té en compte la edat i el de *Marsh* per nens.

En un futur probablement es tindrà en compte a més de l'edat, la funció renal, hepàtica, les proteïnes plasmàtiques i la interferència amb altres fàrmacs.

Farmacocinètica:

Es comporta segons un model tricompartmental. La metabolització es hepàtica. Es parla d'una metabolització pel pulmó ja que en la fase anhepàtica del trasplantament s'ha vist certa metabolització. Com hem vist després de perfusions de llarga durada la seva eliminació segueix essent ràpida (CSHT). Amb l'edat disminueix el Vd i el Cl, i s'ha de disminuir la dosi. Els malalts alcohòlics metabolitzen més ràpidament el Propofol. No s'ha de modificar la dosi en cas d'insuficiència hepàtica o renal però s'ha de tenir en compte la hipoproteïnèmia. En obesos la inducció s'ha de fer en pes real i el manteniment en pes ideal.

En nens el compartiment central (V1) és més gran pel que necessita major dosi de inducció. No es recomana en nens menors de 3 anys degut al gran contingut lipídic. S'han publicat dos estudis, un en nens i un altre en malalts de UCI de fallida multiorgànica amb dosis superiors a 5 mg/Kg però s'haurien de fer més estudis per confirmar-ho.

La dosi de inducció per una anestèsia general es de 2 mg/Kg. Això produeix una Cp màxima de 8 µg/ml al cap de 2 minuts. El manteniment segons la pauta BET es de 12 mg/Kg/h durant deu minuts, 10 mg/kg/h durant deu minuts més i després 8 mg/kg/h. A partir d'una hora 6 mg/kg. S'ha de tenir en compte el CSHT i segons la durada de la perfusió s'ha de parar la bomba abans.

Amb DIPRIFUSOR es programa a 4-5 µg/ml. Actualment es pot programar concentració plasmàtica o concentració a la biofase. En tres o quatre minuts es tenen unes condicions òptimes per la intubació (Amb o sense relaxant muscular). Si es programa una Cp més alta l'efecte apareix abans però també la repercussió hemodinàmica.

Pel manteniment es necessita una Cp entre 4-8 µg/ml en funció del tipus i dosi de mòrfic utilitzat i del estímul quirúrgic. La Cp al despertar és aproximadament 1,2 µg/ml i no varia en infusions llargues però s'ha de parar abans pel augment del CSHT.

Als pacients majors de 60 anys i ASA III s'ha de disminuir.

A dosis més baixes (Cp 1-2 µg/ml) es produeix un efecte de sedació tot i que pot aparèixer un estat de desinhibició i verborrea que a vegades el fa poc útil com sedant.

Efectes sobre el SNC:

Potencia la acció del GABA que produeix inhibició de la transmissió sinàptica al obrir els canals de clor. Disminueix el flux sanguini cerebral, el consum cerebral d'O₂ i la PIC.

Efectes cardiovascular:

Es un vasodilatador arterial i inotrópic negatiu. Disminueix la tensió arterial, el cabal cardíac i les resistències sistèmiques proporcionalment a la Cp. Disminueix el flux coronari i el consum d'O₂ del miocardi. En malalts amb inestabilitat hemodinàmica o hipovolèmics està contraindicat o s'ha de injectar molt lent i a dosi més baixa.

Efectes respiratoris:

Es produeix una apnea d'uns minuts post inducció i una lleugera broncodilatació. Inhibeix el reflex laringi, per tant no protegeix de la broncoaspiració.

És un fàrmac adequat per cirurgia cardíaca, neurocirurgia o cirurgia toràcica.

Efectes antiemètics S'ha observat una menor incidència de NVPO que amb agents inhalatoris. A dosis baixes s'ha usat com antiemètic en el període postoperatori (10 mg).

A vegades es poden produir fenòmens excitatoris motors encara que menys que amb l'etomidat.

En un 30-40 % dels casos es produeix dolor a la injecció. Quan això succeeix es recomana la injecció lenta o en una vena més gruixuda si és possible. L'administració de petites dosis de lidocaïna abans o mesclat amb el Propofol disminueix molt aquest efecte.

La injecció intraarterial de Propofol produeix un dolor intens però sense seqüeles com amb el Pentotal.

Es poc alliberador de histamina però s'han descrit reaccions anafilactoïdes. Degut al dissolvent lipídic els malalts al·lèrgics a l'ou també ho són al Propofol.

Hi ha descrits alguns casos de fallida multiorgànica en nens de UCI sedants amb altes dosis. La causa sembla ser l'acumul de greix a les mitocondries.

El Propofol, es útil dons per:

- Anestèsia ambulatoria
- Anestèsia de llarga durada (CSHT més curt)
- Sedació per a tècniques locoregionals
- Intervencions fora del quiròfan (On no hi ha vaporitzadors).
- Per a la realització d' exploracions lleugerament doloroses (Gastroscòpies i colonoscòpies o exploració de vies hepàtiques o arteriografies cerebrals) en ventilació espontània. És necessari que el malalt estigui en dejú ja que no protegeix del vòmit o aspiració.
- Cardioversions i teràpia electroconvulsiva.
- Per a la sedació de malalts de Reanimació o Cures intensives. A dosis entre 0,8-2 mg/Kg/hora. Al tenir el CSHT curt es útil per despertar periòdicament al malalts sedats i intubats per valoracions neurològiques. El inconvenient es que presenta una inestabilitat hemodinàmica major que amb Midazolam.

Comparant el Propofol amb els agents inhalatoris més moderns hi ha poques diferències evidents tot i que hi ha defensors de les dues tècniques. Ambdues tècniques són comparables a nivell de durada i efectes indesitjables si:

- Els agents halogenats són de curta durada (Desflurà, Sevoflorà) i els respiradors són de baixos fluxos amb monitorització de gasos inspiratoris i expiratoris (MAC).
- Si es disposa de DIPRIFUSOR per administrar el Propofol (Cpl teòrica).

Les avantatges del Propofol (en TCI) respecta als hipnòtics halogenats (Sevoflorà, Desflurà) són :

- No necessita vaporitzador
- No contamina. Tot i que tampoc és totalment sostenible ecològicament ja que provoca moltes deixalles, envasos, tubuladures...
- Menys NVPO.

Les avantatges del halogenats són:

- Menys sobrecarrega de treball
- El concepte de Concentració espiratòria de gasos és més real que el de Cp que és més teòric.
- Algun treball parla d' un temps de despertar més curt amb Desflurà.

A nivell de preu són similars. Tant pel preu del fàrmac amb sí com del material necessari: DIPRIFUSOR, tubuladures, o necessitat de respirador de baixos fluxos, cal sodada, monitors de concentració inspiratòria i espiratòria de gasos pels halogenats.

Resum: El Propofol es un hipnòtic de curta durada ideal tant per a cirurgia ambulatoria com per a cirurgia molt llarga, ja que s'acumula poc al teixit greix. Té efecte antiemètic i com efecte indesitjable presenta sovint dolor a la injecció.

ETOMIDAT

L' Etomidat és un derivat imidazòlic que es utilitza des de 1972. Es presenta en ampolles de 10 ml amb 2 mg/ml, dissolt en propilenglicol.

Farmacocinètica:

Es comporta com un model bi o tricompartmental segons la duració de les mostres dels estudis.

Es molt liposoluble. La dosi per produir hipnosis és de 0,3 mg/Kg i el pic és produït als 30 segons. L'efecte dura 5-10 minuts. El $t_{1/2\alpha}$ és de 2-4 minuts i el β de 3 hores. La C_p eficaç és de 0,2-0,3 ng/ml.

S'uneix a les proteïnes plasmàtiques en un 76%

Té una metabolització hepàtica i per esterases plasmàtiques..

El seu efecte està augmentat en insuficiència hepàtica, renal i hipoproteïnèmia.

L' aclariment disminueix amb l'edat.

La interacció amb N_2O i fentanil disminueix la C_p50 .

No provoca alliberació de histamina ni gran incidència de al·lèrgies.

Existeixen pocs estudis en nens per sota dels 10 anys per la qual cosa no està indicat en nens.

Efectes sobre el SNC :

Produeix estimulació dels receptors GABA. No té efecte analgèsic.

Produeix una disminució de la PIC sense alterar la pressió de perfusió cerebral. És adequat per Neuro-cirurgia.

Efectes cardiorculatoris:

L'Etomidat produeix una mínima repercussió hemodinàmica.. Disminueix el flux coronari i el consum d' O_2 miocàrdic d'una manera proporcional mantenint un equilibri entre l'aportació i la demanda. És molt adequat per malalts hemodinàmicament inestables o hipovolèmics.

Efectes respiratoris:

Els efectes sobre la ventilació són mínims. Després d' una injecció endovenosa es produeix un curt període de hiperventilació seguit de una lleugera apnea.

Efectes indesitjables:

Apareixen moviments musculars excitatoris d' origen espinal en un 40% dels casos .

El dolor a la injecció es produeix pel solvent amb una freqüència del 10-50% i de tromboflebitis en un 15%. La incidència disminueix diluint el fàrmac i afegint-li lidocaïna.

La incidència de NVPO és molt elevada (30-50%)

És un inhibidor potent de la síntesis d' esteroïdes durant 4-8 hores in vitro. S'han descrit augment de la mortalitat en malalts de UCI tractats amb infusions d'Etomidat durant llargs períodes de temps. Però mai ha estat descrit en anestèsia. Així i tot no es recomana utilitzar-lo en perfusió contínua.

KETAMINA

La Ketamina es comença a utilitzar a partir de 1965. És una mescla de isòmers S(+) i R(-) , el primer amb més poder analgèsic i hipnòtic i menys efectes psicotrops.

Farmacocinètica:

Presenta una alta solubilitat i un índex de unió a les proteïnes plasmàtiques del 40%.

Segueix un model bicompartimental. El $t_{1/2\alpha}$ és de 7-15 minuts i el $t_{1/2\beta}$ de 2-3 hores. La metabolització és hepàtica amb metabolits amb certa potència analgèsica.

La insuficiència renal o hepàtica no modifica el metabolisme.

La Ketamina és l' únic agent anestèsic amb propietats analgèsiques. Produeix una anestèsia dissociativa: Molt bona analgèsia amb una hipnosi superficial amb reflexes conservats. La dosi per via endovenosa es de 1-3 mg/Kg i es produeix el pic d'efecte al cap d'un minut. La duració del efecte és de 15 minuts amb una recuperació completa als 30 minuts. Per via intramuscular la dosi es de 4-8 mg/kg y el pic d'efecte es produeix al cap de 3-5 minuts. En nens la dosi es de 0.5 mg/kg per via endovenosa, i de 2-3 mg/Kg per via intramuscular. Per via rectal té molt bona absorció i la dosi és de 7-10 mg/kg i el pic d'efecte és als 9 minuts. La via intranasal és també molt efectiva en nens a dosi de 5 mg/kg. La via oral també és possible tot i que té un primer pas hepàtic important. La dosi es de 3-10 mg/Kg i l'efecte es produeix als 30 minuts. La C_p per produir analgèsia és de 0,2 μ g/ml i per hipnosi de 1,5-2,5 μ g/ml associat a N_2O .

Actualment s'està utilitzant també per via peridural, en regional endovenosa i s'associa als bloqueigs perifèrics.

Efectes sobre el SNC:

Antagonitza de forma no competitiva els receptors NMDA produint una dissociació entre el tàlem i el sistema límbic. Els receptors NMDA estan tant al cervell com a la medul·la espinal. Tenen a veure amb la memòria i el aprenentatge. L'analgèsia es produeix per unió als receptors opiacis μ . La unió als receptors δ produeix la disfòria.

Produeix una vasodilatació cerebral, augmenta el FSC, el consum de O_2 cerebral i la PIC. No està indicat en neurocirurgia.

El seu principal inconvenient és la gran freqüència d'aparició de disfòries, malsons i deliris que en alguns malalts es converteixen en trastorns psicològics crònics. L'addició de petites dosis de benzodiazepines disminueix de manera important aquest efecte.

Efectes cardiovasculars:

Augmenta l'activitat simpàtica: Augmenta la tensió arterial, la freqüència cardíaca, el cabal cardíac i les resistències perifèriques. També augmenta el consum de O_2 del miocardi malgrat incrementar el flux coronari. No està indicat en cardiòpates. Però si ho està en malalts hemodinàmicament inestables.

Efectes respiratoris

No és depressor respiratori, conserva la resposta al CO_2 . Els reflexes de la via aèria estan conservats encara que no protegeixen del tot d'una broncoaspiració.

Encara que no s'utilitza actualment amb molta freqüència degut als seus efectes indesitjables i perquè en la actualitat disposem del Propofol i l'Etomidat, és un molt bon hipnòtic i és un fàrmac ideal en condicions precàries.

En els últims anys i a rel del creixent interès en la "preemptive analgesia" i als nous descobriments sobre els receptors NMDA sobre la "memòria del dolor" s'ha tornat a utilitzar la Ketamina, però a dosis mínimes, pel seu efecte potenciador dels mòrfics degut a la seva acció de bloqueig dels receptors NMDA tant al cervell (Còrtex i hipocamp) com a la medul·la espinal. A dosis que no produeixen hipnosis ni efectes indesitjables de 0.15 mg/Kg seguit o no de 2 μ g/kg/min abans o després de la incisió alguns estudis han demostrat una disminució important de les necessitats de mòrfics en el postoperatori prevenint la hiperalgèsia causada per aquests.

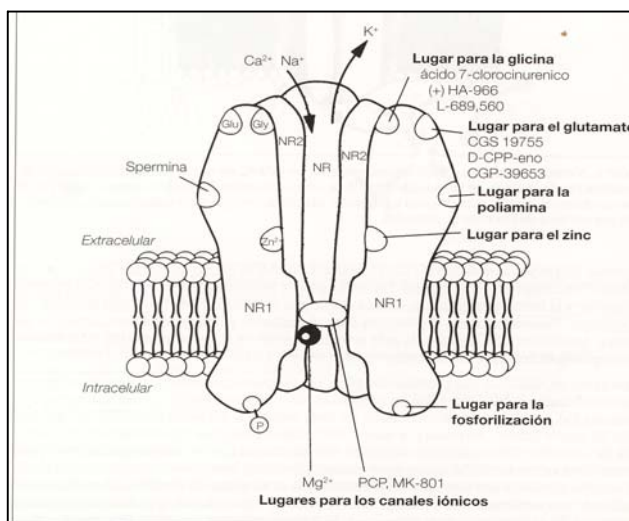


Fig 2. Model de receptor NMDA en els que s'observen els llocs on es produeix la acció antagonista. La ketamina es uneix al PCP (fenilciclidina).

BENZODIACEPINES

Tots els derivats benzodiacepínics tenen una estructura química similar. Tots tenen unes propietats similars, ansiolítiques, sedants, hipnòtiques i relaxants de la musculatura estriada en diferent grau. Es diferencien sobretot per la seva farmacocinètica. N'hi ha moltes però en l'actualitat d'interès pel anestesiòleg és sobre tot el Midazolam . També parlarem del Diacepam, tot i que degut a la seva vida mitjana tant llarga des de l'aparició del Midazolam es fa servir molt menys. Altres són el Loracepam, el Flunitrazepam....

El Midazolam es la primera benzodiacepina hidrosoluble en ph baix, per la qual cosa pot ésser dissolta en solució aquosa. A ph fisiològic es liposoluble i per tant travessa ràpidament les membranes . Posseeixen una acció ansiolítica , sedant o hipnòtica segons la dosi. La seva diferència es farmacocinètica .

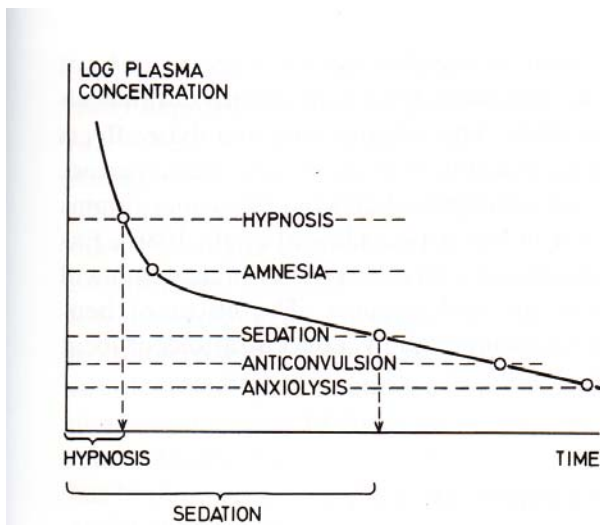


Fig 3. Relació de l'efecte de les diferents benzodiacepines segons la seva concentració plasmàtica.

Farmacocinètica:

Es comporten segons un model bi o tricompartmental.

El Diacepam té una bona absorció oral. Per via sublingual , nasal o rectal permet una absorció molt ràpida en menys de 20 minuts ja que evita el primer pas hepàtic. En canvi per via intramuscular l' absorció és erràtica.

El Midazolam també té una ràpida acció intranasal, rectal i intramuscular en 10-30 minuts.

El $T_{1/2\alpha}$ del Diacepam es de 30 minuts i el β de més de 24 hores. El $T_{1/2\alpha}$ del Midazolam es de 7-15 minuts i el β de 2,7 hores . Tot i que és la benzodiacepina amb el temps de vida mitjana més curta es molt més llarga que els altres hipnòtics i en perfusió contínua té un CSHT molt elevat, la qual cosa la fa poc recomanable.

El Diacepam està unit a les proteïnes plasmàtiques en un 98%, per aquest motiu qualsevol fàrmac que el desplaci fa que augmenti molt el seu efecte.

En obesos augmentarà molt el temps d'eliminació.

El metabolisme és hepàtic per oxidació i conjunció. El diacepam produeix dos metabolits actius: l' oxacepam i el desmetildiacepam. El midazolam produeix també dos metabolits poc actius. Hi ha un grup de pacients (5,6%) metabolitzadors lents amb una increment del temps de eliminació de 7 hores.

L' Aclariment del Diacepam disminueix amb l'edat i augmenta en els fumadors. El del Midazolam augmenta en els malalts alcohòlics. La Cimetidina disminueix el metabolisme del Diacepam per competició enzimàtica.

| Tabla 1. Características farmacocinéticas de las principales benzodiazepinas | | | | |
|--|----------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | $T_{1/2}$ alfa (min) | VI ($l \cdot kg^{-1}$) | $T_{1/2}$ beta (horas) | Cl ($ml \cdot min^{-1}$) |
| Diazepam | 9-130 | 0,31-0,41 | 31,3-46,6 | 26-35 |
| Lorazepam | 3-10 | 0,30-0,41 | 14,3-14,6 | 70-75 |
| Midazolam | 3-38 | 0,17-0,44 | 2,1-2,4 | 202-324 |
| Flunitrazepam | 15±8 | 0,61±0,36 | 25±11 | 94±37 |

$T_{1/2}$ alfa: vida media de distribución;VI: volumen de distribución central; $T_{1/2}$ beta: vida media de eliminación; Cl: aclaramiento Modificada de (1).

Efectes sobre el SNC:

A dosi baixes és amnèsic. Poc produir verborrea i desinhibició psíquica. A dosi una mica més altes produeixen sedació, i més altes són hipnòtics.

Les benzodiacepines actuen en uns receptors específics de la membrana i potencien la acció del GABA inhibint la transmissió en el SNC. Cada benzodiacepina té una afinitat diferent pels receptors i aquesta afinitat determina la potència. Sobre els receptors pot actuar un antagonista específic que és el Flumazenil.

Les benzodiacepines produeixen una disminució del FSC i del consum d'O₂. Per tant tenen un efecte protector cerebral, el Midazolam més que el Diacepam però menys que el Pentotal. No produeixen analgèsia però disminueixen la dosi mòrfics i la CAM dels halogenats.

Tenen un efecte anticonvulsivant per inhibició del sistema límbic (Hipocamp). El Diacepam augmenta el llindar convulsivant dels anestèsics locals.

Posseeixen una acció relaxant sobre la musculatura estriada per acció medul·lar i supraespinal però no a la unió neuromuscular.

Efectes cardiovasculars:

Les benzodiacepines produeixen una lleugera disminució de les resistències perifèriques i hipotensió arterial. Són lleugerament inotròpic negatiu. El Flunitrazepam és el que presenta més inestabilitat hemodinàmica.

Efectes respiratoris:

Produeixen depressió respiratòria dosi-dependent. Disminueixen el volum corrent augmentant el CO₂. S'ha d'anar en compte en la insuficiència respiratòria crònica.

La injecció ràpida augmenta la fracció lliure i per tant el seu efecte.

| Fàrmaco (por kg) | Vía | Dosis para la sedación | Latencia | Efectos máximos |
|------------------|---------|------------------------|-----------|-----------------|
| Midazolam | i.m. | 0,1-0,3 mg | 5-10 min | 30-45 min |
| | nasal | 0,3-0,4 mg | 10-15 min | 20-30 min |
| | rectal | 0,3-0,4 mg | 10-15 min | 20-30 min |
| | subling | 0,3-0,4 mg | 10-15 min | 20-30 min |
| | oral | 0,3-0,5 mg | 10-15 min | 20-30 min |
| | i.v. | 0,1-0,3 mg | 3-5 min | 15-20 min |
| Lorazepam | i.v. | 0,001-0,025 mg | 5-30 min | 60 min |
| Diazepam | i.v. | 0,05-0,1 mg | 10-15 min | 30 min |
| | rectal | 0,2-0,3 mg | 30 min | 60 min |
| Flunitrazepam | i.v. | 1,5-3 µg | 5-8 min | 25 min |

Ús clínic

- Premedicació:

Tenen acció sedant i ansiolítica.

La dosi de Diacepam oral o sublingual és de 5-10 mg. És útil com premedicació la nit abans de la intervenció.

La dosi de Midazolam com premedicació es de 1-3 mg i s'ha de donar al menys 5-10 minuts abans de la inducció.

- Sedació:

En intervencions amb anestèsia locoregional. Amb 1-3 mg el malalt dorm durant 10-15 minuts

- Amnèsic:

Les benzodiacepines, tot i el que sovint es creu, no poseeixen amnèsia retrògrada. I l'efecte amnèsic és igual que el del Propofol a dosis equipotencials.

És útil donar-lo abans d'exploracions no molt doloroses però desagradables per abolir el record posterior com pot ser una intubació per fibroscopi. S'ha de recordar que el efecte no és immediat sinó que s'ha d'esperar 5-10 minuts.

- Hipnòtic:

Com inductor anestèsic es necessiten dosis molt elevades. La inducció és lenta i el seu T1/2 més llarg que el dels altres hipnòtics no el fan recomanable. A més existeixen grans diferències interindividuals.

La dosi del Diacepam com inductor és de 0,4-1,8 mg/kg i del Midazolam de 0,5 mg /Kg.

La inducció amb benzodiacepines pot estar indicada en malalts amb inestabilitat hemodinàmica i en els quals no hi ha pressa a despertar-los com són els malalts de UCI.

- Sedació a UCI.

És el fàrmac sedant que manté més estable l'estat hemodinàmic i es utilitza molt a les unitats de crítics junt amb mòrfic (Clorur mòrfic o Remifentanil). Però degut al perfil farmacocinètic si es manté molts dies s'acumula i una vegada retirat, els malalts poden tardar dies a despertar-se. El més adequat és que quan el malalt està estable es canviï a Propofol.

La dosi per malalts crítics és de 0,3 mg/Kg i una perfusió de 20- 200 µg/Kg/h.

Efectes secundaris:

El Diacepam produeix irritació venosa, i dolor a la injecció. Al dissoldre'l o mesclar amb altres fàrmacs precipita.

Produeix reaccions anafilactòides

Es potencia amb l' alcohol (competició als receptors GABA)

Des de 1997 hi ha publicats alguns treballs sobre una nova benzodiacepina que encara no està comercialitzada.

És el Ro 48-6791 . Té una potència tres vegades més gran que el Midazolam i un t1/2 més curt.

ELTANOLONE.

Tot i que hi ha articles publicats des de 1978 no s'ha comercialitzat encara. És un derivat esteroïdal hidrosoluble, no produeix dolor a la injecció, no produeix inestabilitat hemodinàmica ni apnea ni moviments involuntaris.

Bibliografia

1. Anesthesia. R D Miller . Churchill Livingstone. 6^a ed. 2004
2. Pocock G, Richards CD. Cellular mechanism in general anesthesia. Br J Anaest 1991;66:116-128
3. Halsey MJ How do intravenous anaesthesia work? En Intravenous anaesthetics- what is new?. Eds Dundee JW and Sear JW. Balliere's Clinical Anaesthesiology: International practice and research, 1991,5, n^o2, capítol 3:303-325.
4. Fingelkurts AA, Kivisaari R, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ, Kahkonen S. Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex. Hum Brain Mapp. 2004; 22:27-39
5. Aguilera L, Taibo JM en : Farmacología en Anestesiología. FEEA 2003:127-142.
6. Wilson JX, Gelp AW. Free radicals, antioxidants and neurologic injury: posible relationship to their protection by anesthetics. J Neurosurg Anesthesiol 2002;14:559-573
7. Ihmsen H, Albrecht S, Hering W, Schttler J, Schwilden H. Modelling acute tolerance to the EEG effect of two benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:153-61.

8. Tang J, Wang B, White PF, Gold M, Gold J: Comparison of the sedation and recovery profiles of Ro 48-6791, a new benzodiazepine, and midazolam in combination with meperidine for outpatient endoscopic procedures *Anesth Analg*. 1999;89:893-8.
9. Fujita Y, Ishikawa H, Yokota K Anaphylactoid reaction to midazolam. *Anesth Analg*. 1994;79:811-2
10. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wronski M. The comparative amnesic effects of Midazolam, propofol, thiopental and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997;87:749-64.
11. Persson p, Nilsson A, Hartvig O, Tamsen A. Pharmacokinetics of Midazolam in total I.V. *Anesthesia*. *Br J Anaesth* 1987;59:548-556.
12. Bührrer m, Maitre P,O, Hung OR, Ebling WF, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental Pharmacodynamics.I Defining the pseudo-steady-state serum concentration-EEG effect relationship. *Anesthesiology* 1992;77:226-236.
13. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL y Stanski DR. . Thiopental Pharmacodynamics.II Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:237-244.
14. Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: The effect of age revisited. *Anesthesiology* 1990;72:412-422.
15. Schüttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol. A multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92:727-38
16. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502-16
17. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM. Response surface model for anesthetic drug interaction. *Anesthesiology* 2000;92:1603-16
18. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol and nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1991;75:197-203.
19. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmots JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg*. 2000 ;91:714-9.
20. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*. 1993;78:657-65.
21. Buczko GB. Sedation in critically ill patients: a review. *Med Health R I*. 2001;84:321-3
22. Skipsey IG, Colvin JR, Mackenzie N, Kenny GN, Feiss P. Sedation with propofol during surgery under local blockade. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia*. 1993;48:210-3.
23. Nathan N, Debord J, Narcisse F, Dupuis JL, Lagarde M, Benevent D, Lachatre G, Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1993;44:77-85. *Anesthesiology*. 2001;95:6-17.
24. Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology*. 2001;95:6-17.
25. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90:1502-16.
26. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson MB. Propofol, An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994, 81:1005-1043.
27. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, Mandema JW, Shafer SL. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1994: 80:104-22.
28. Geps E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as a constant rate IV infusion in human. *Anst Analg* 1987;66: 1256-63.
29. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67:41-8
30. Cremer OI, Moons KGM, bouman EACKruijswijk JE et al. Long term propofol infusion and cardiac failure in adult head injured patients. *Lancet* 2001;357:117.8
31. Hatch DJ. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999;353:1117-8
32. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM. The non-hypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994;80:642-656.

33. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia*. 1999;54:861-7.
34. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg*. 2000;91:68-75
35. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*. 1984;61:652-6
36. De Ruiter G, Popescu DT, de Boer AG, Smeekens JB, Breimer DD. Pharmacokinetics of etomidate in surgical patients. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1981;249:180-8
37. Schuttler J, Wilms M, Stoeckel H, Schwioden J, Lauen PM. Pharmacokinetic interaction of etomidate and fentanyl. *Anesthesiology*, 1993;59, A247 (abstract).
38. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*. 1982;71:539-42.
39. Rebozo Morales JA, Gonzalez Miranda F. Ketamina. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999;46:111-22
40. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*. 1998; 87:1186-93.
41. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000;90:1419-22.
42. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, Breier A. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:301-7.
43. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*. 2002; 95:103-8.
44. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2002 ; 94:1263-9.
45. Van Hemelrijck J, Muller P, Van Aken H, White PF. Relative potency of etomidate, propofol, and thiopental for induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 1994 ;80:36-41.

