

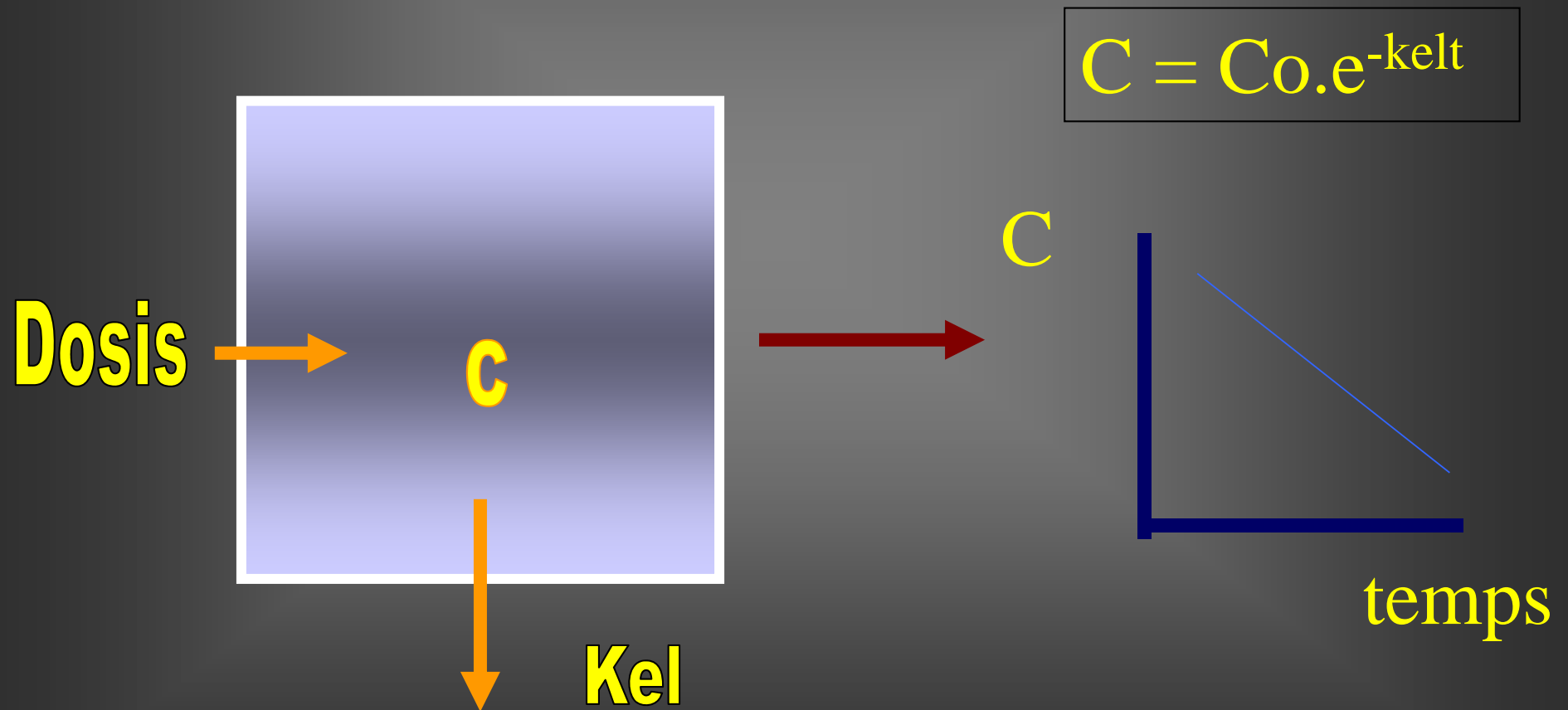
FONAMENTS FARMACOLÒGICS DELS ANESTÈSICS ENDOVENOSOS

Dra. Angels Camps
Servei d'Anestesiologia
Hospital Universitari de la Vall
d'Hebrón

FARMACOLOGIA CLINICA

- FARMACOCINÈTICA
 - Estudia el que l'organisme fa al fàrmac
- FARMACODINÀMICA
 - Estudia el que el fàrmac fa al organisme

SISTEMA MONOCOMPARTIMENTAL



FARMACOCINÈTICA

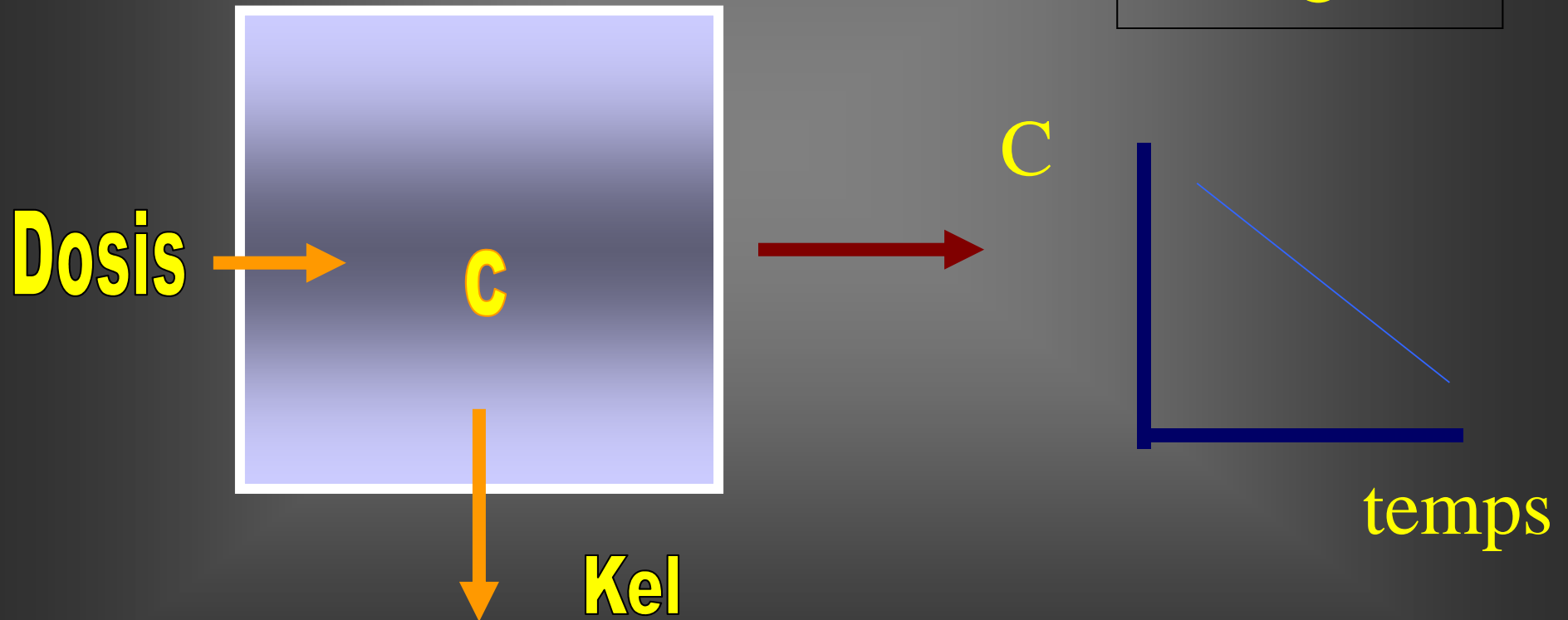
FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA MONOCOMPARTIMENTAL

Volumen de distribució

$$V_d = \frac{D}{C}$$



FARMACOCINÈTICA

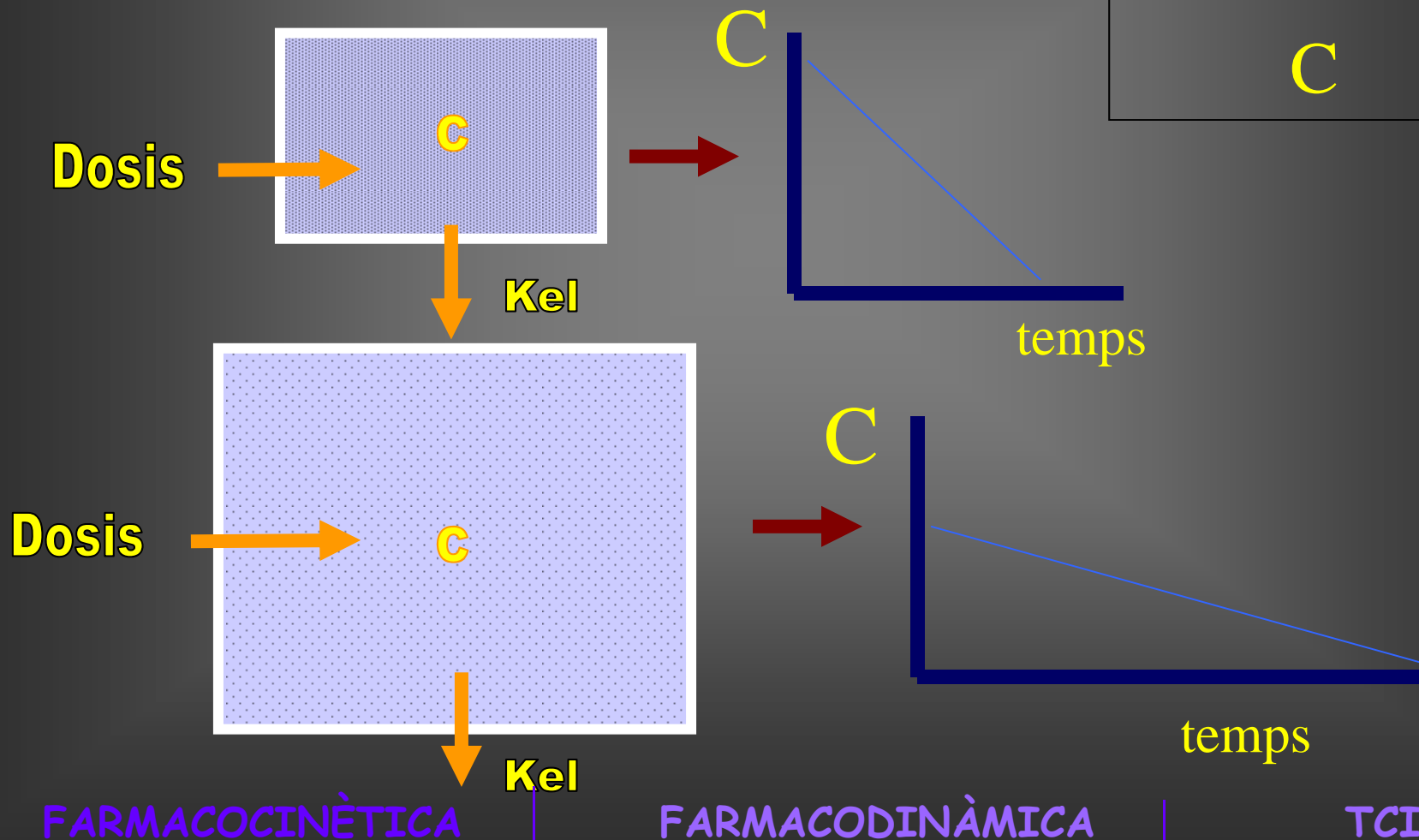
FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA MONOCOMPARTIMENTAL

Volumen de distribució

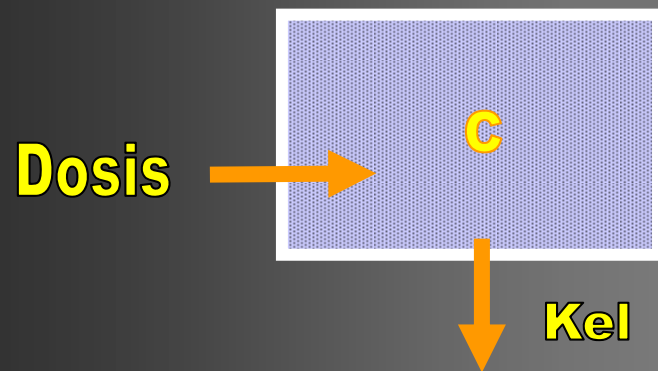
$$V_d = \frac{D}{C}$$



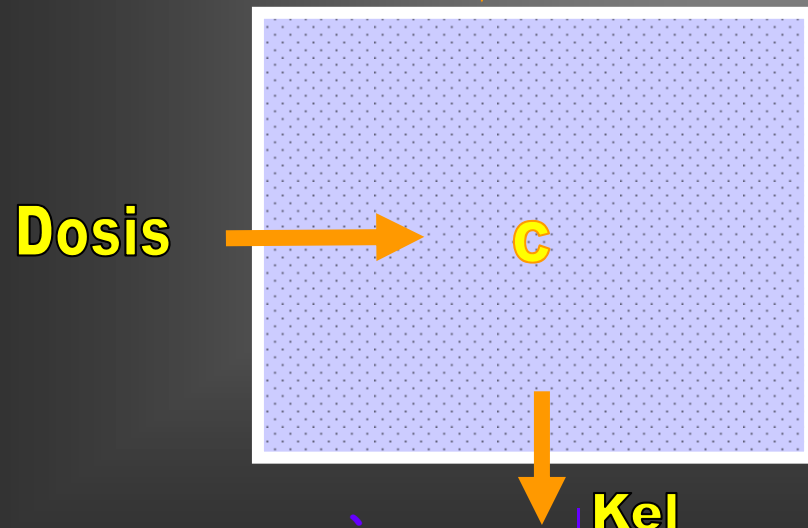
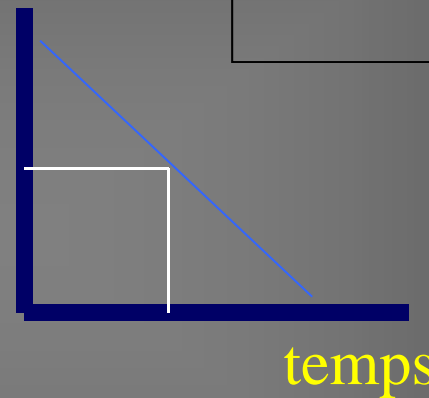
SISTEMA MONOCOMPARTIMENTAL

Temps de vida mitjana

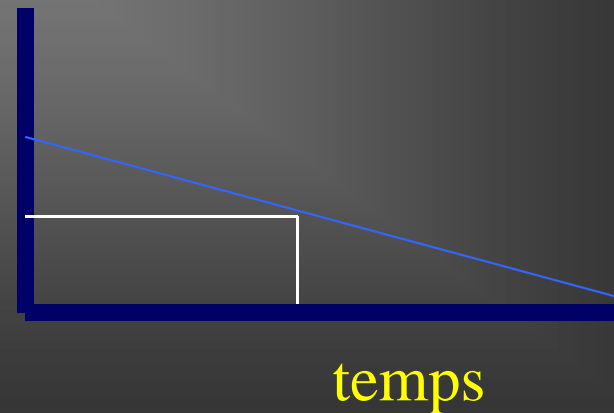
$$T_{1/2} = \frac{\log 2 \cdot V_d}{Cl}$$



100%
50%



100%
50%



FARMACOCINÈTICA

Kel

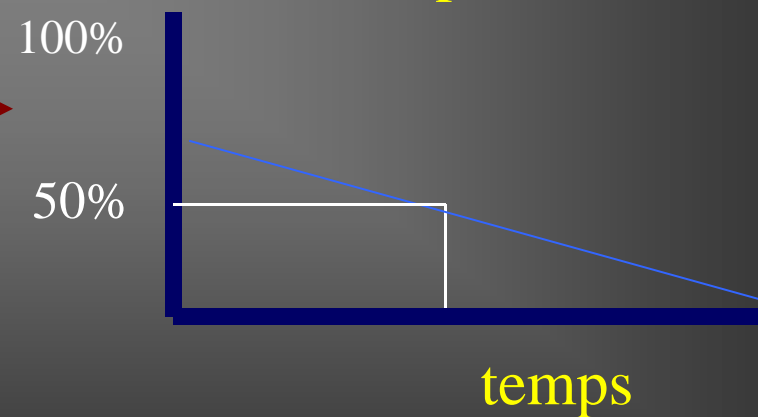
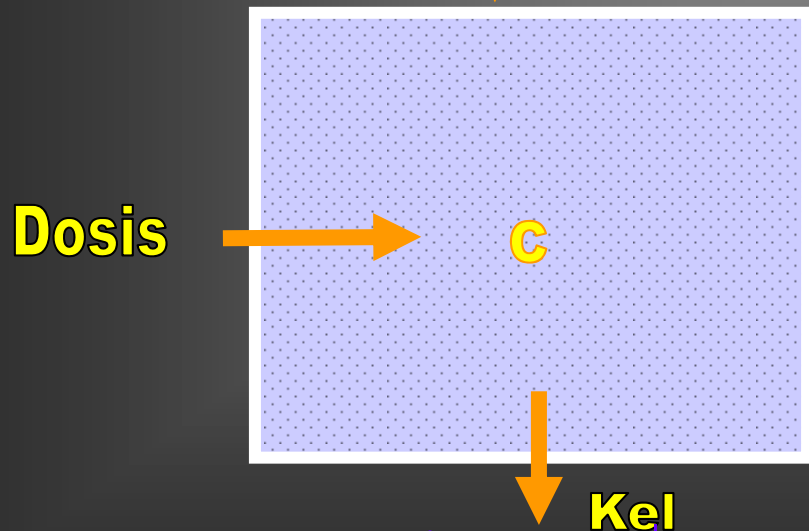
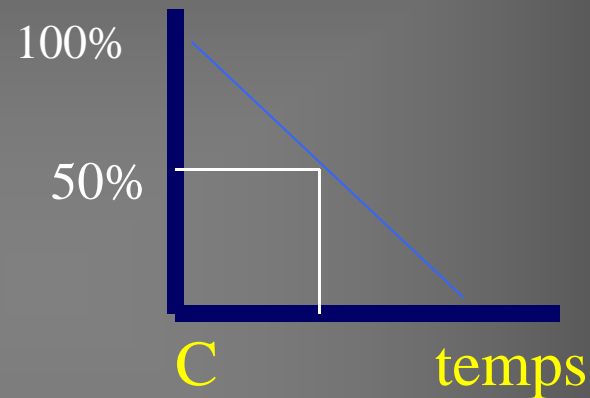
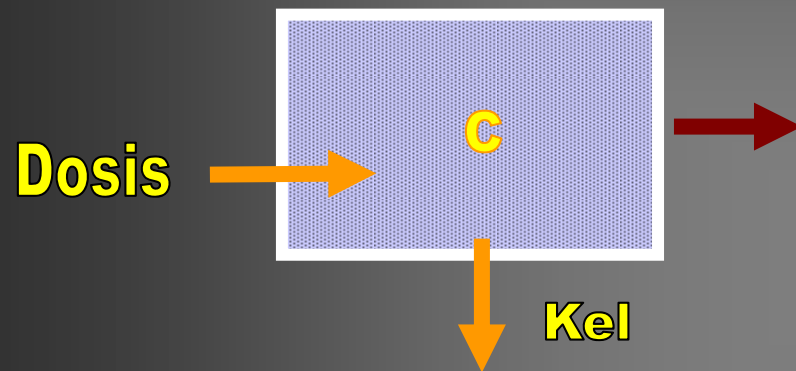
FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA MONOCOMPARTIMENTAL

Aclariment o Clearance

$$Cl = Vd \cdot Kel$$



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

COMPARTIMENTS EN QUE ES CONSIDERA REPARTIT L'ORGANISME SEGONS LA SEVA PERFUSIÓ

Teixits amb bona perfusió (V1)

Cervell, cor, pulmó, sist. hepato-renal, ronyons, gl. endocrines, mèdul.la espinal

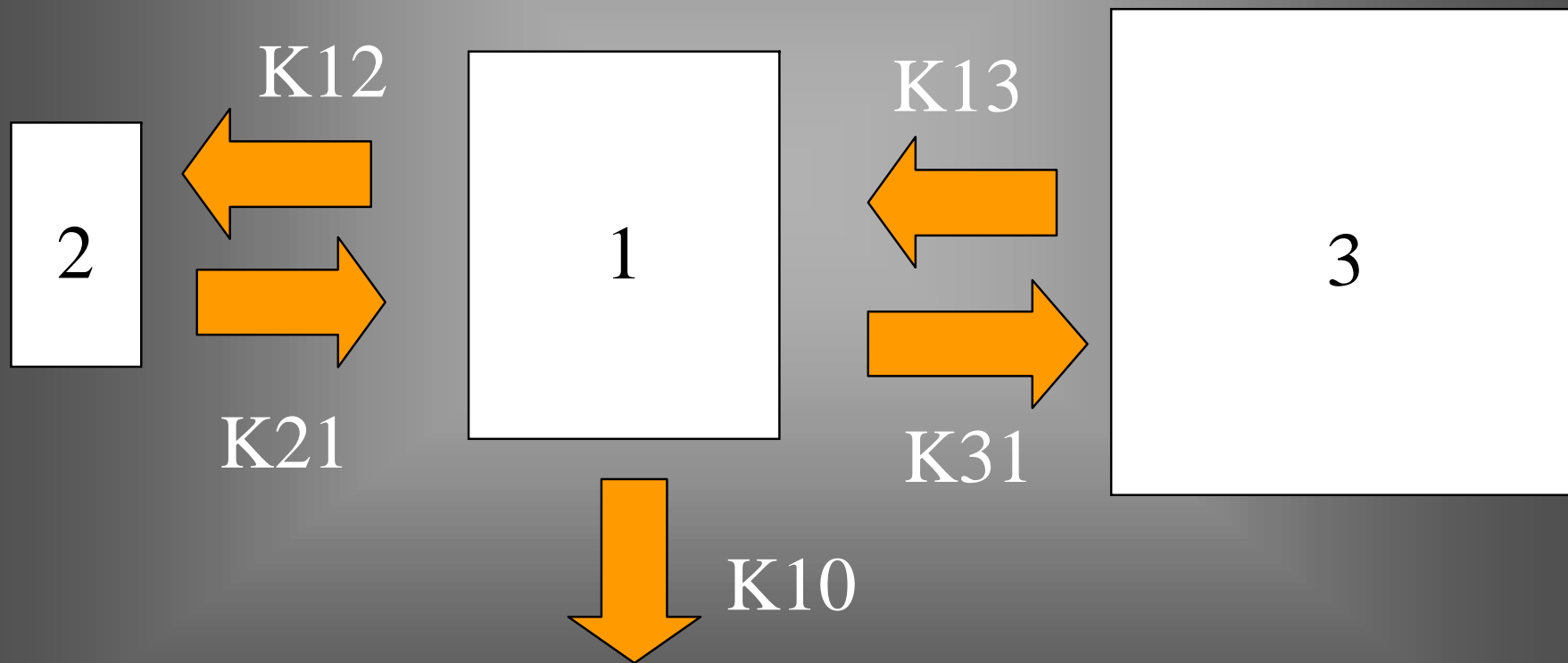
Teixits no grassos (V2)

Massa muscular, teixit subcutani

Teixits grassos i moll d'os (V3)

Ossos, dents, lligaments, cabells

SISTEMA TRICOMPARTIMENTAL

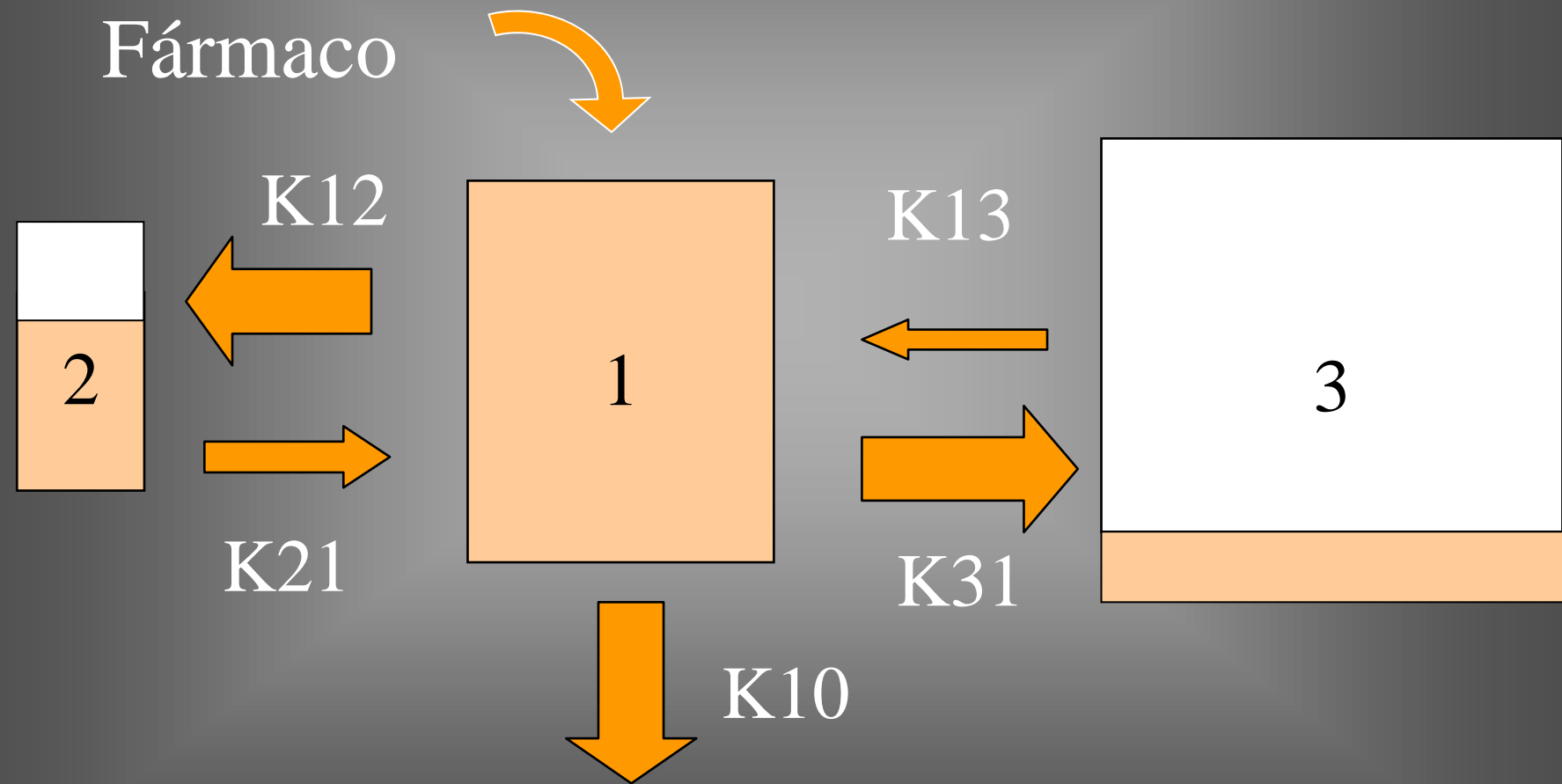


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA TRICOMPARTIMENTAL

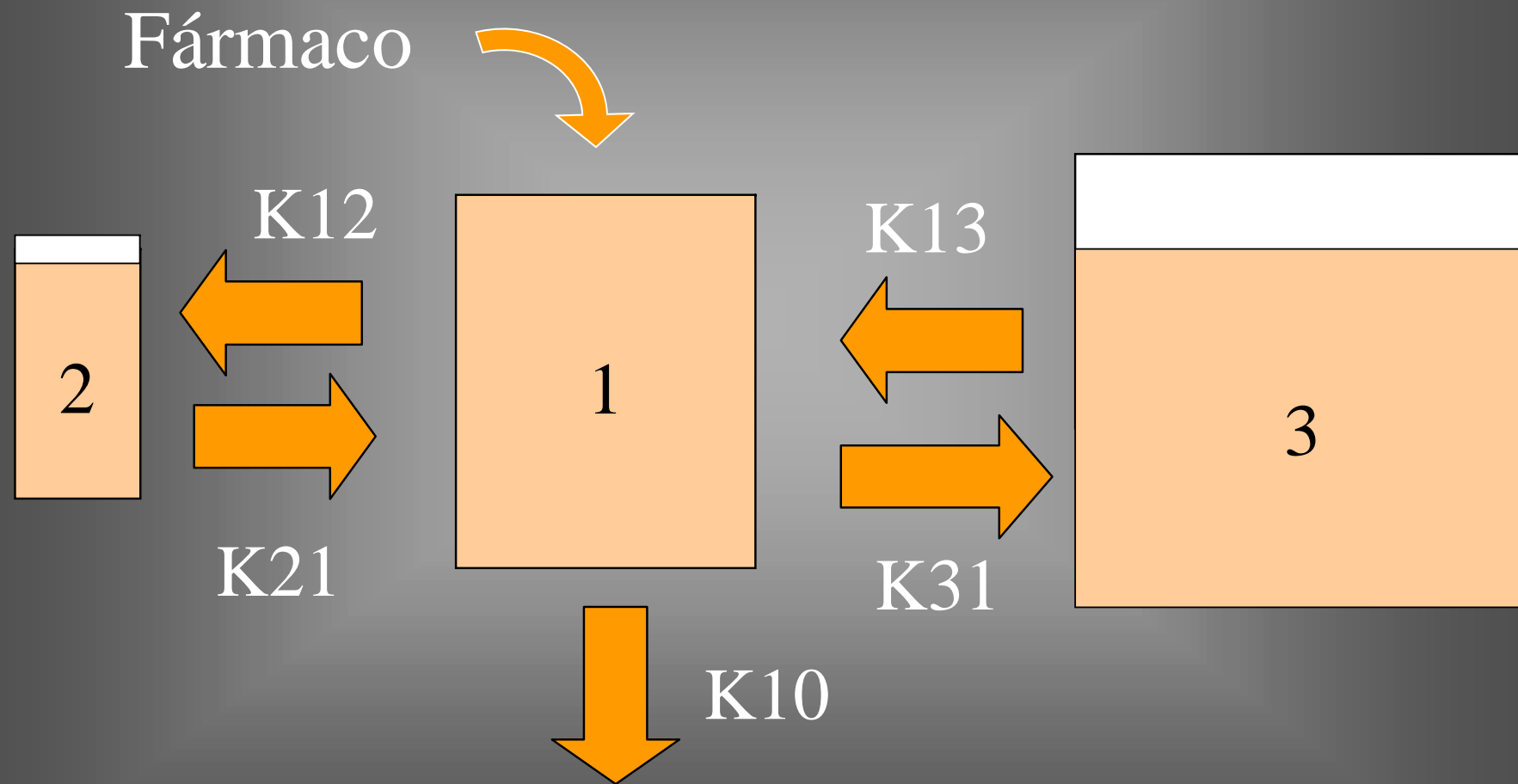


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA TRICOMPARTIMENTAL

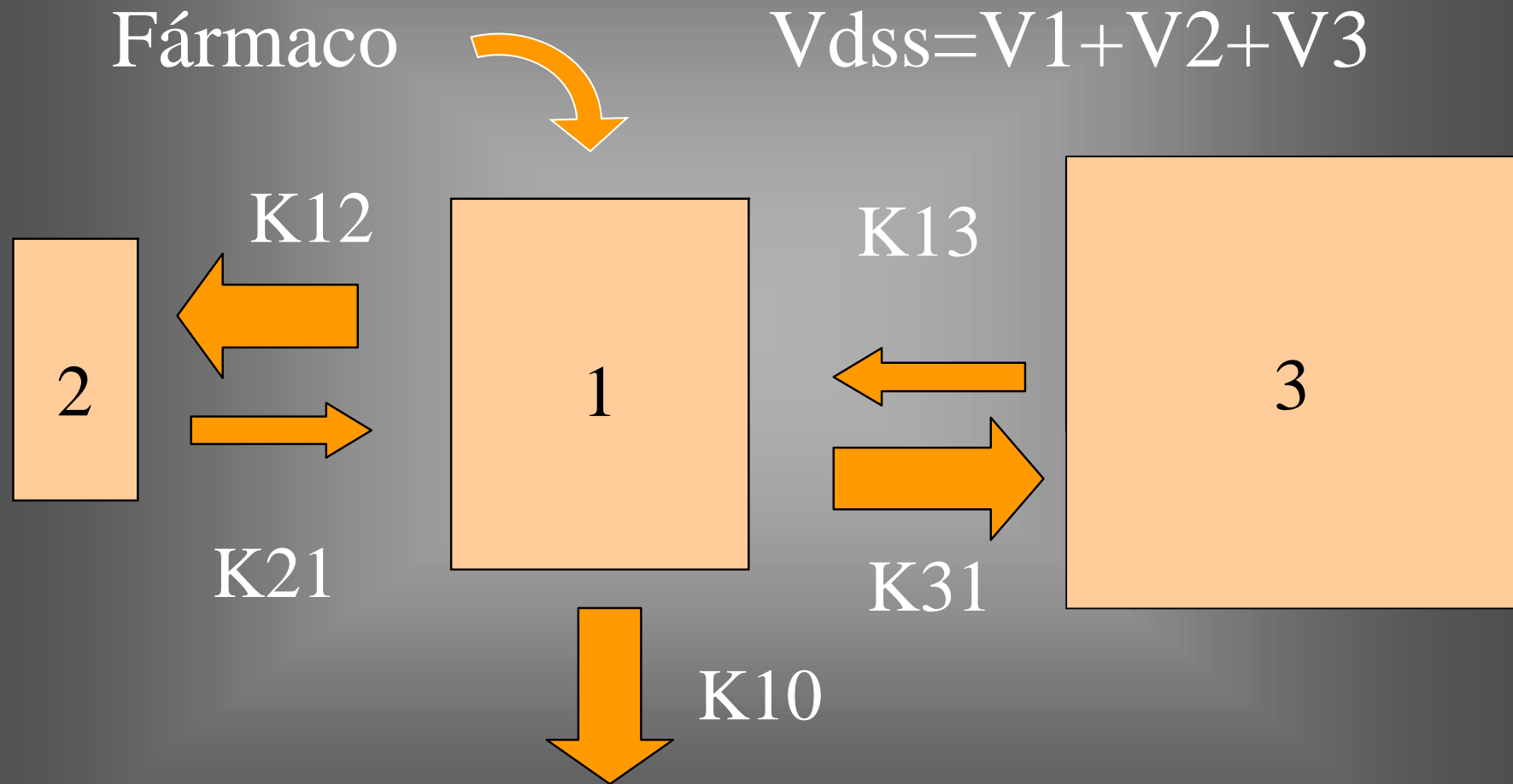


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

SISTEMA TRICOMPARTIMENTAL

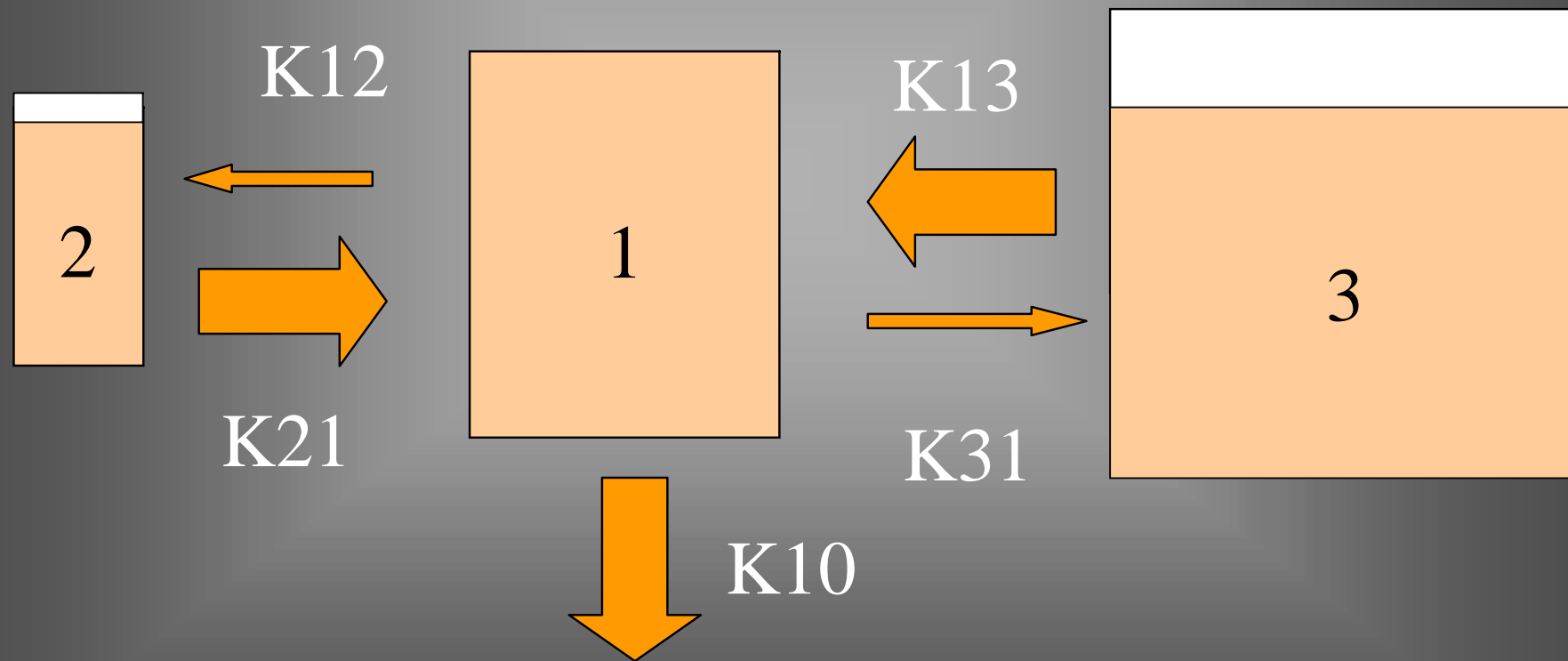


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

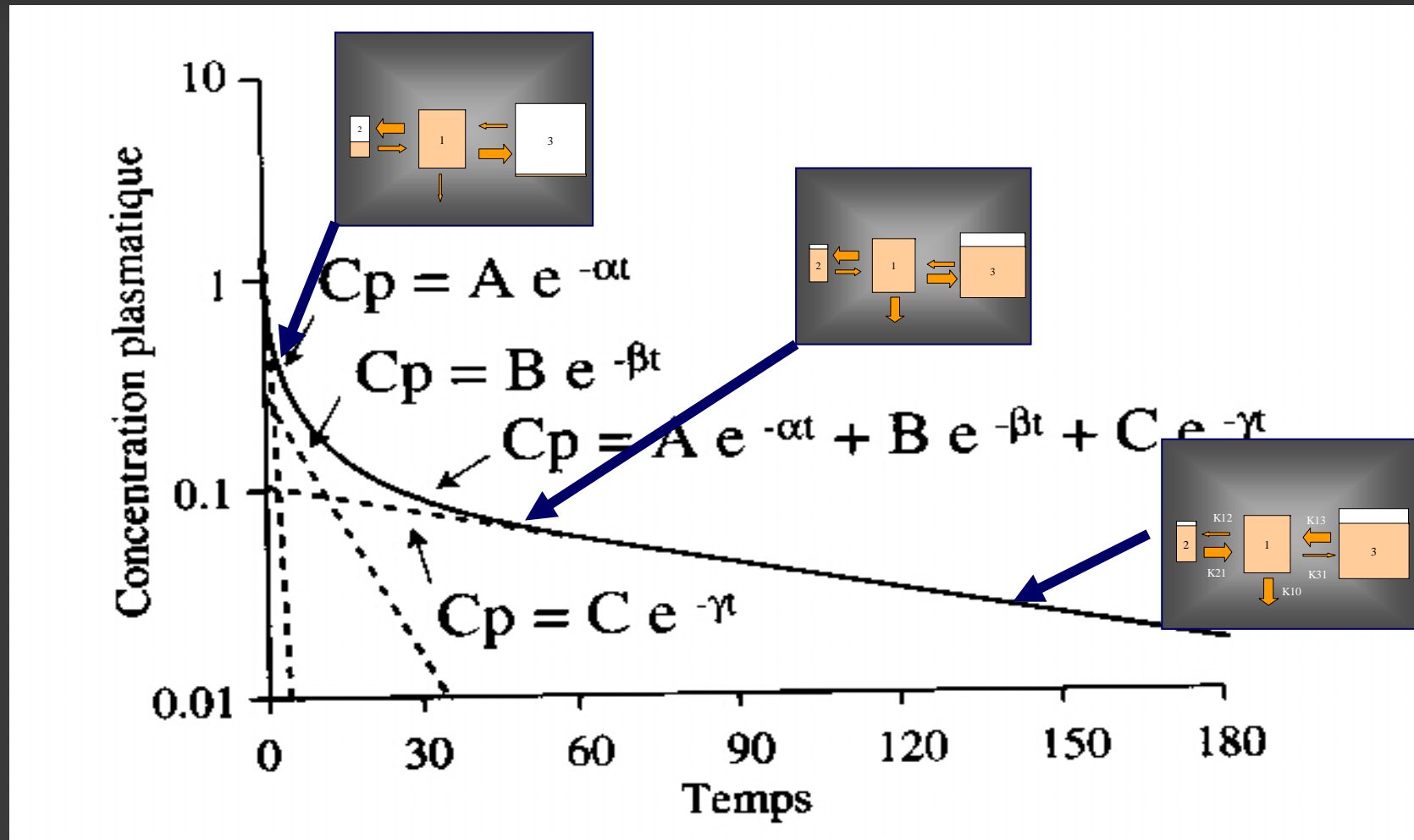
SISTEMA TRICOMPARTIMENTAL



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} + C e^{-\gamma t}$$

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

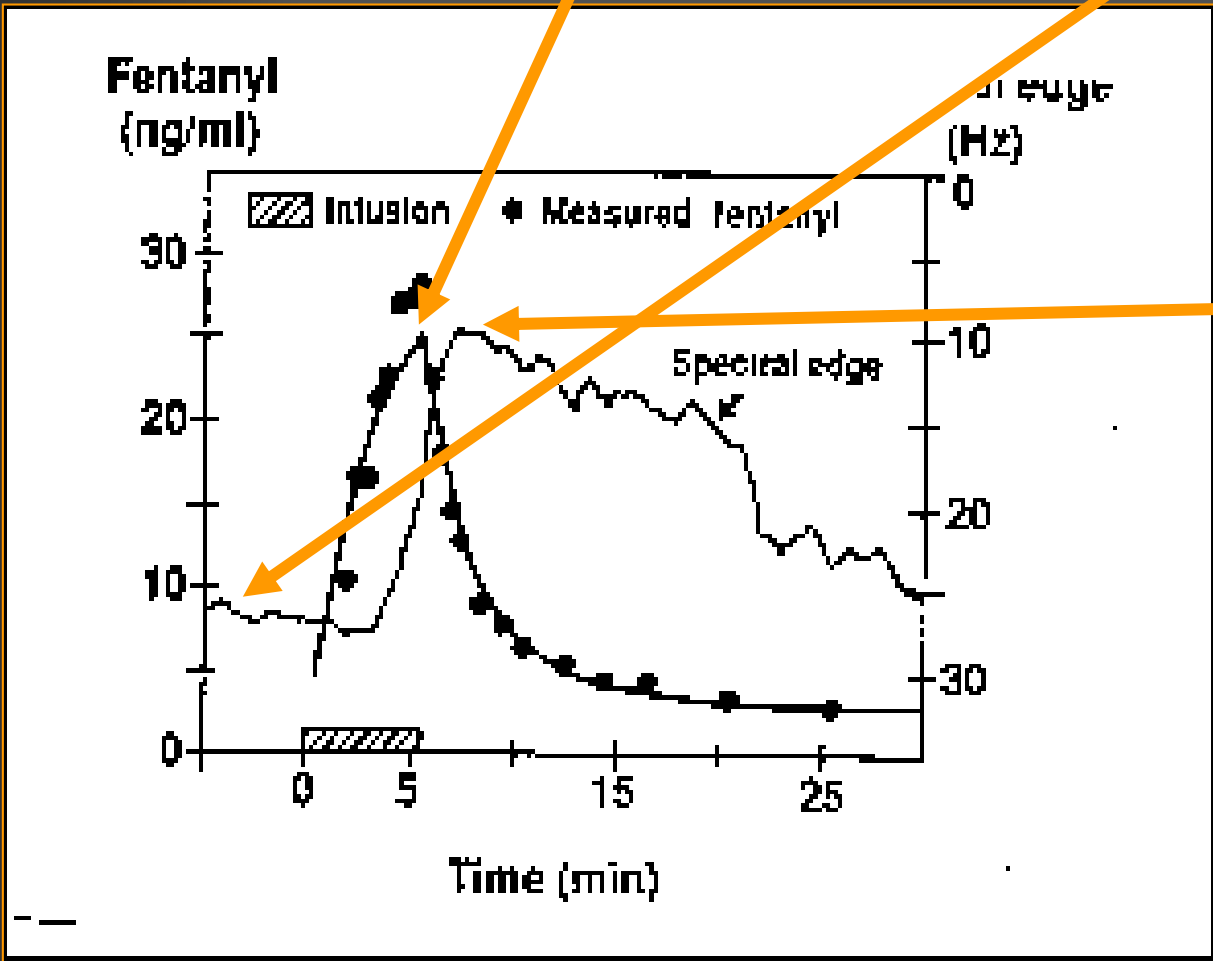
PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DELS MÒRFICS

	Fentanilo	Alfentanilo	Sulfentanilo
T1/2 (min)			
α	1.0	0.67	1.4
β	19	15	25
γ	475	111	562
Volumen de distribució (l)			
Central	13	2.2	18
Perifèric :			
ràpid	50	6.7	47
lent	245	15	476
Equilibri (steady state)	354	23	541
Clearance (l/min)			
central	0.51	0.2	1.2
Intercompartimental :			
ràpid	4.8	1.4	4.8
lent	2.3	0.15	1.3
Constants (min⁻¹)			
k10 Kel	0.049	0.02	0.06
k12	0.38	0.65	0.27
k13	0.179	0.11	0.07
k21	0.096	0.21	0.1
k31	0.007	0.01	0.02

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

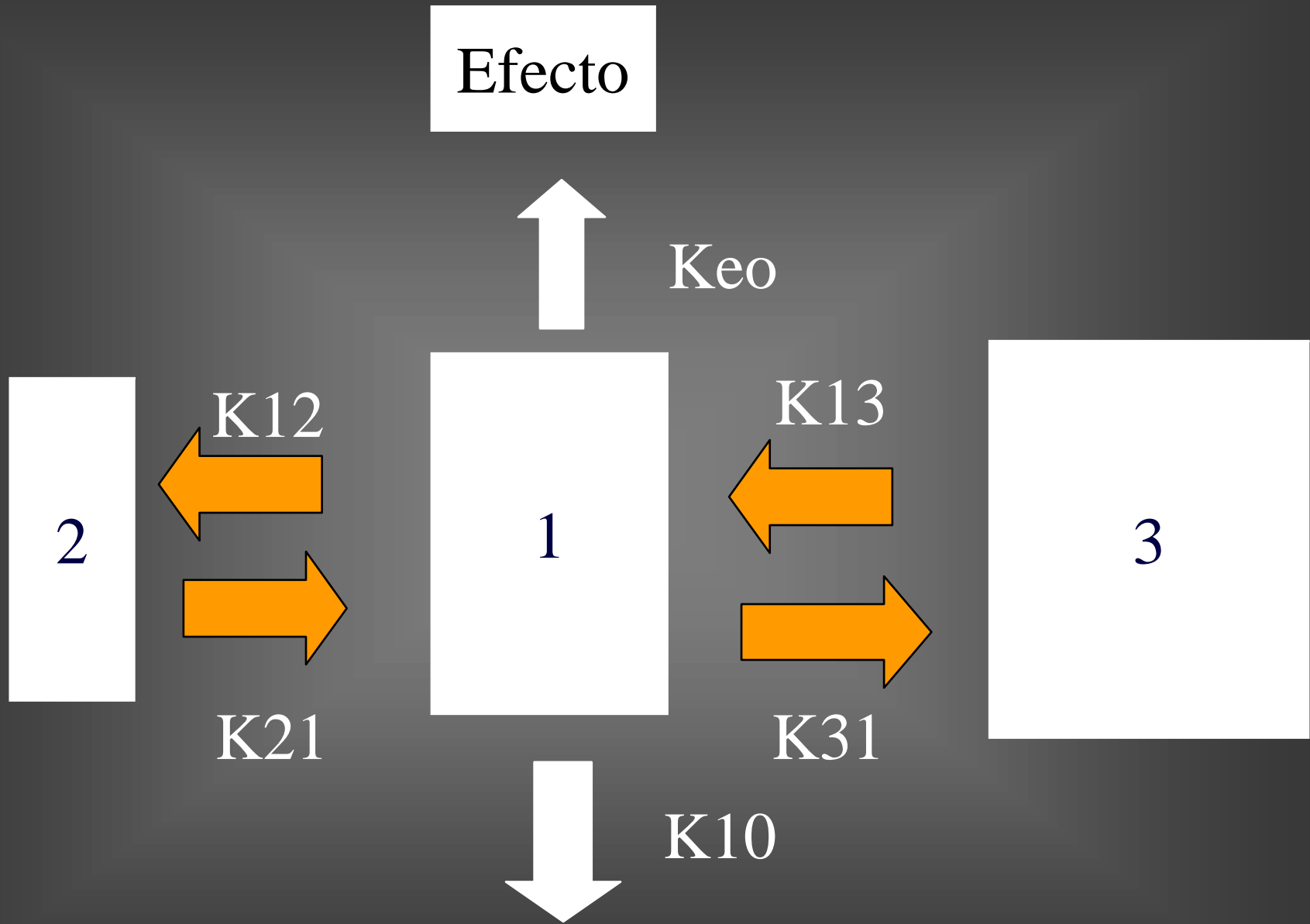


Cp

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

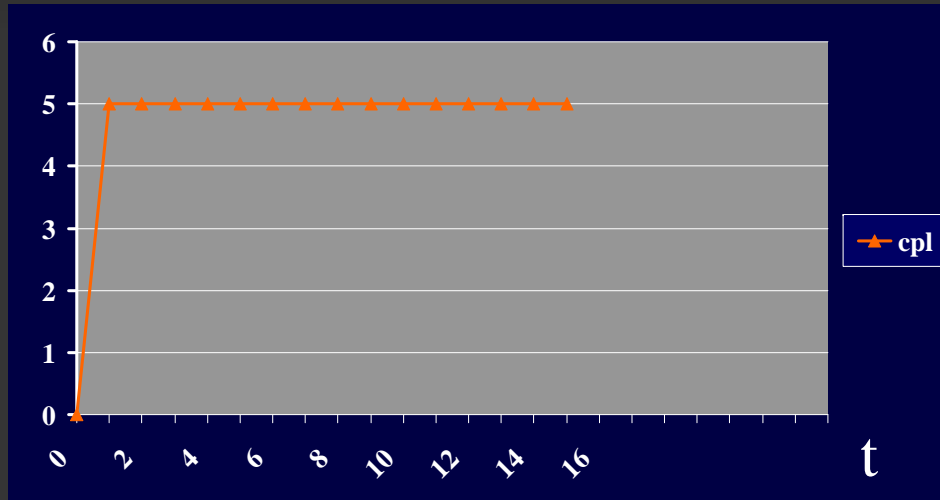
PARÀMATRES FARMACOCINÈTICS DELS MÒRFICS

	Fentanilo	Alfentanilo	Sulfentanilo
T1/2 (min)			
α	1.0	0.67	1.4
β	19	15	25
γ	475	111	562
Volumen de distribució (l)			
Central	13	2.2	18
Perifèric :			
ràpid	50	6.7	47
lent	245	15	476
Equilibri (steady state)	354	23	541
Clearance (l/min)			
central	0.51	0.2	1.2
Intercompartimental :			
ràpid	4.8	1.4	4.8
lent	2.3	0.15	1.3
Constants (min⁻¹)			
k10 Kel	0.049	0.02	0.06
k12	0.38	0.65	0.27
k13	0.179	0.11	0.07
k21	0.096	0.21	0.1
K31	0.007	0.01	0.02
keo	0.145	0.77	0.227

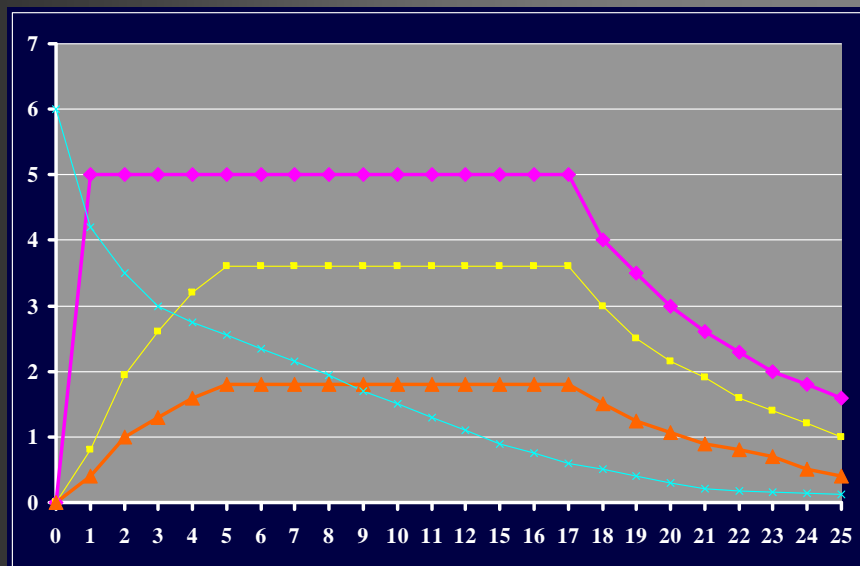
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



$$C = \frac{R_0}{V_d K_{el}} (1 - e^{-k_{el} t})$$



$$C_{pl} = 2C_{pl}$$

$$B = V_1 \cdot C_{pd}$$

$$E = V_1 \cdot C_{pd} \cdot K_{10}$$

$$T = V_1 \cdot C_{pd} \cdot \int_0^t k_{1i} \cdot e^{-k_{1i} \cdot t} dt$$

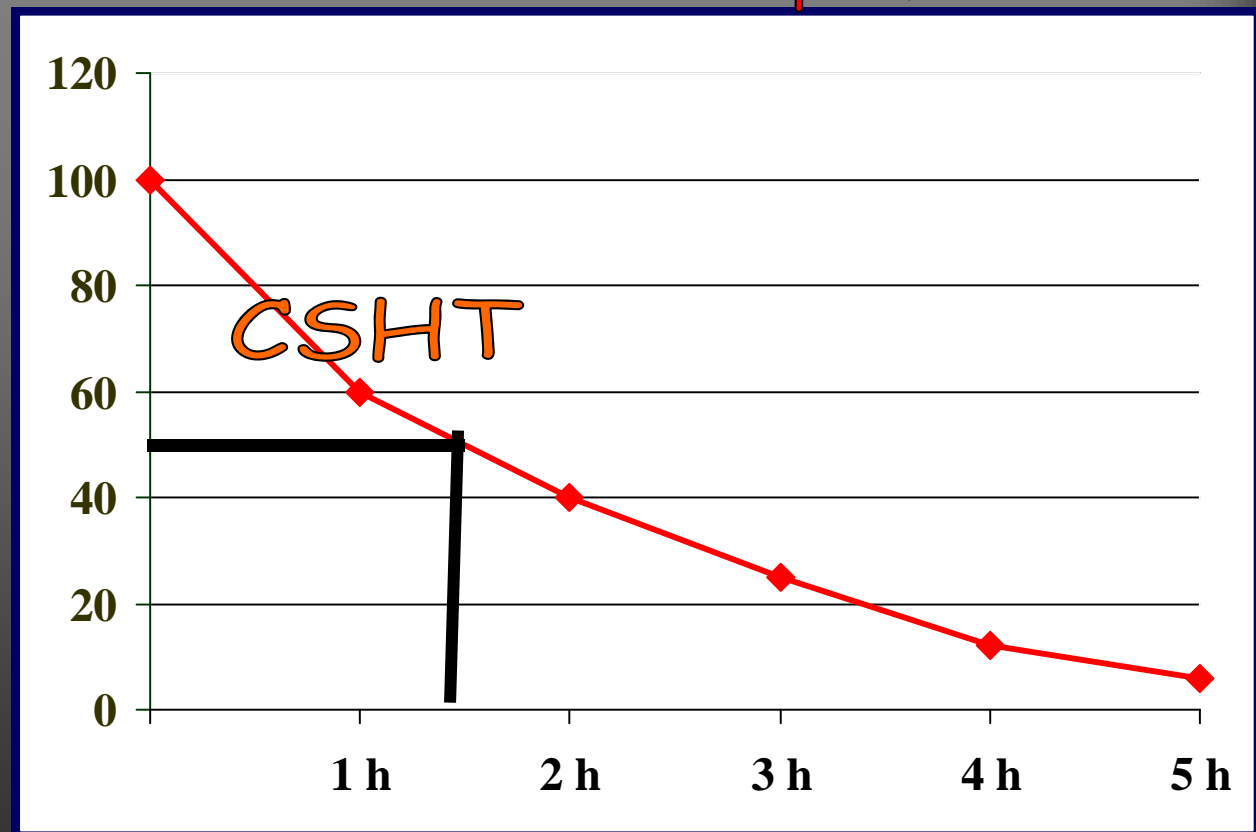
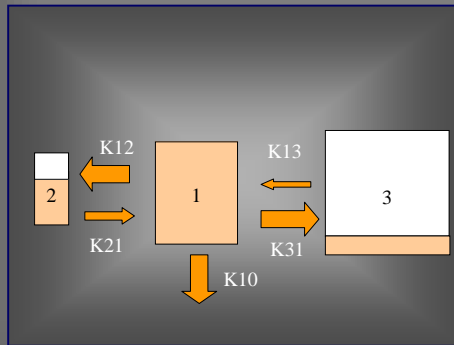
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Context Sensitive Half Time

1 hora de perfusió



FARMACOCINÈTICA

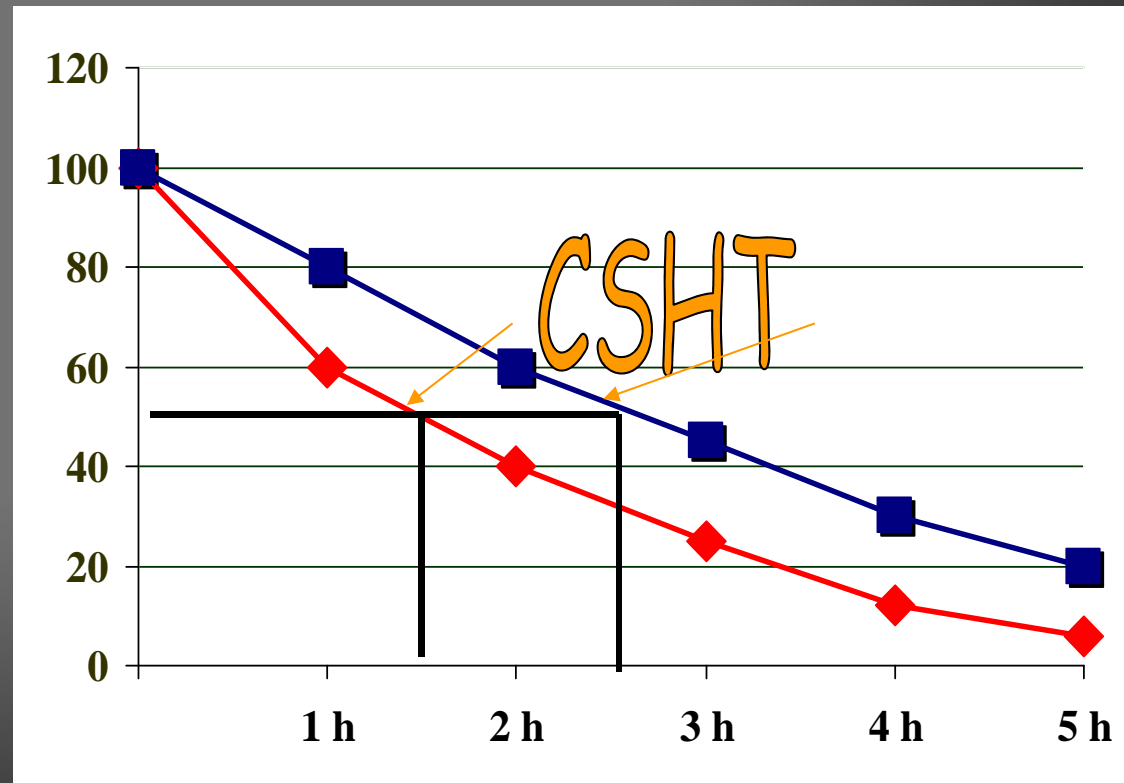
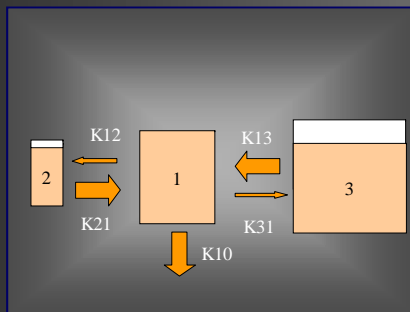
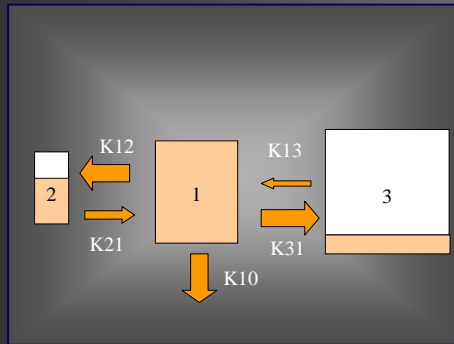
FARMACODINÀMICA

TCI

Context Sensitive Half Time

1 hora de perfusió

2 hores de perfusió

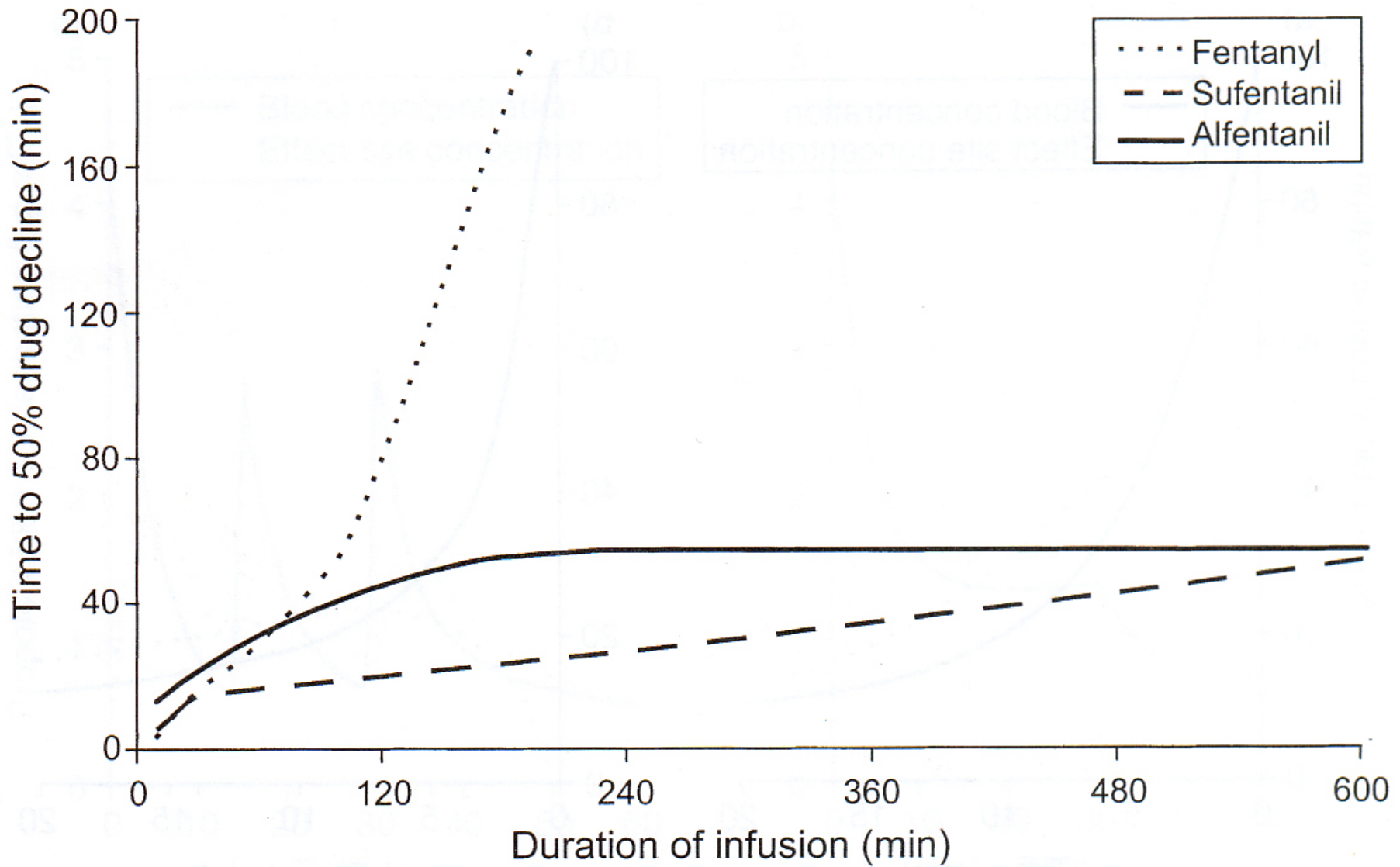


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Context

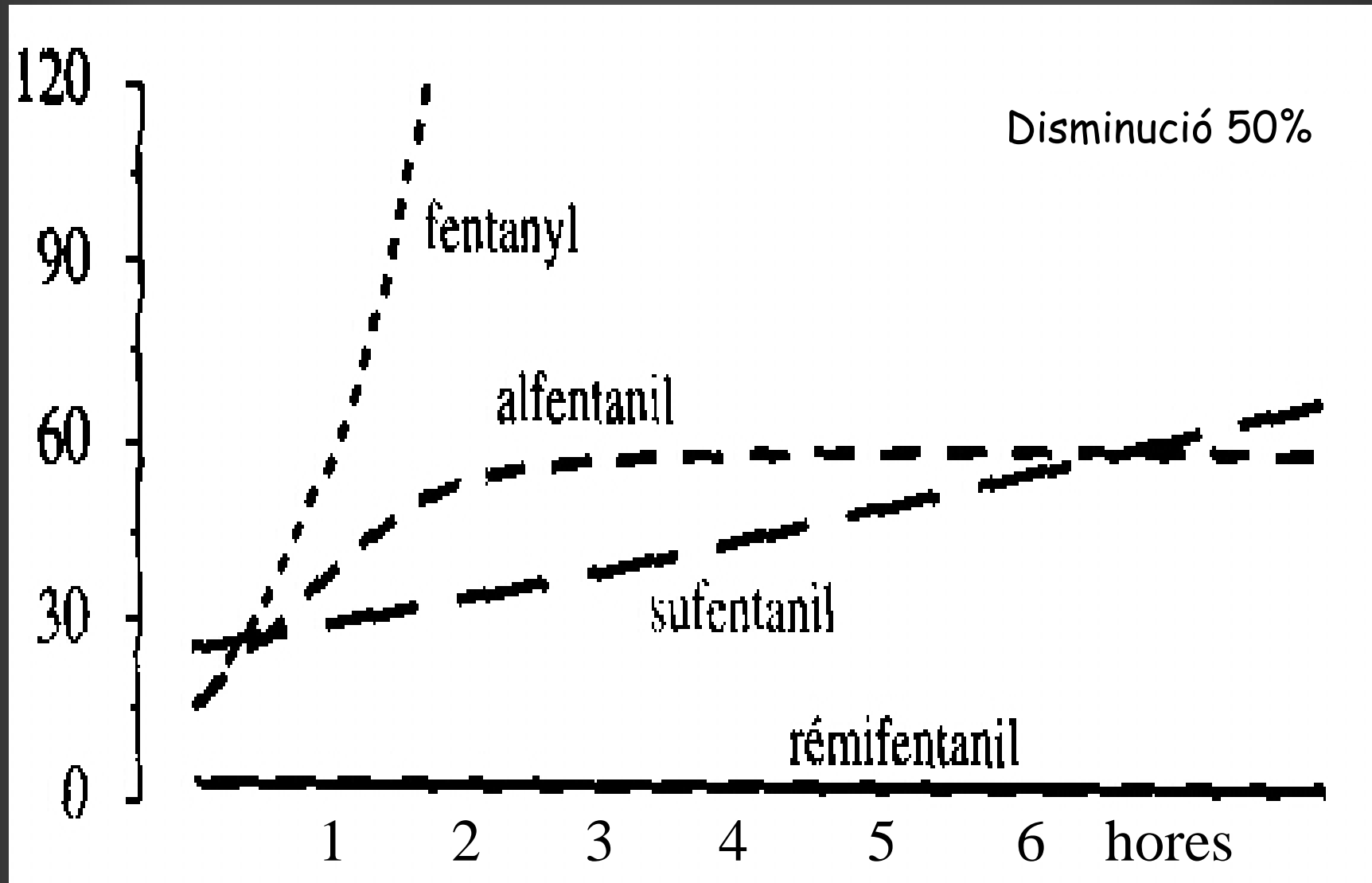


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

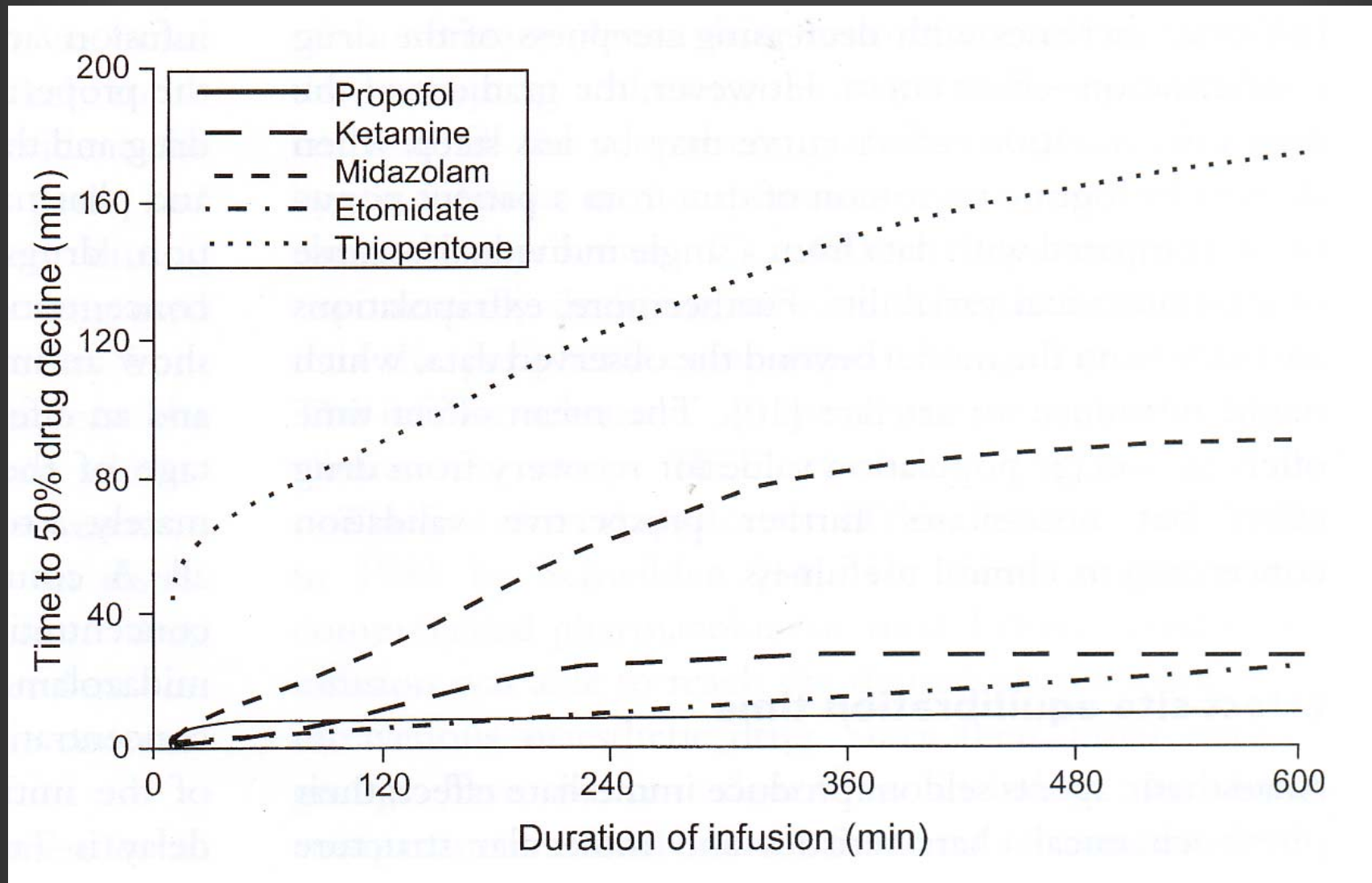
CSHT



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

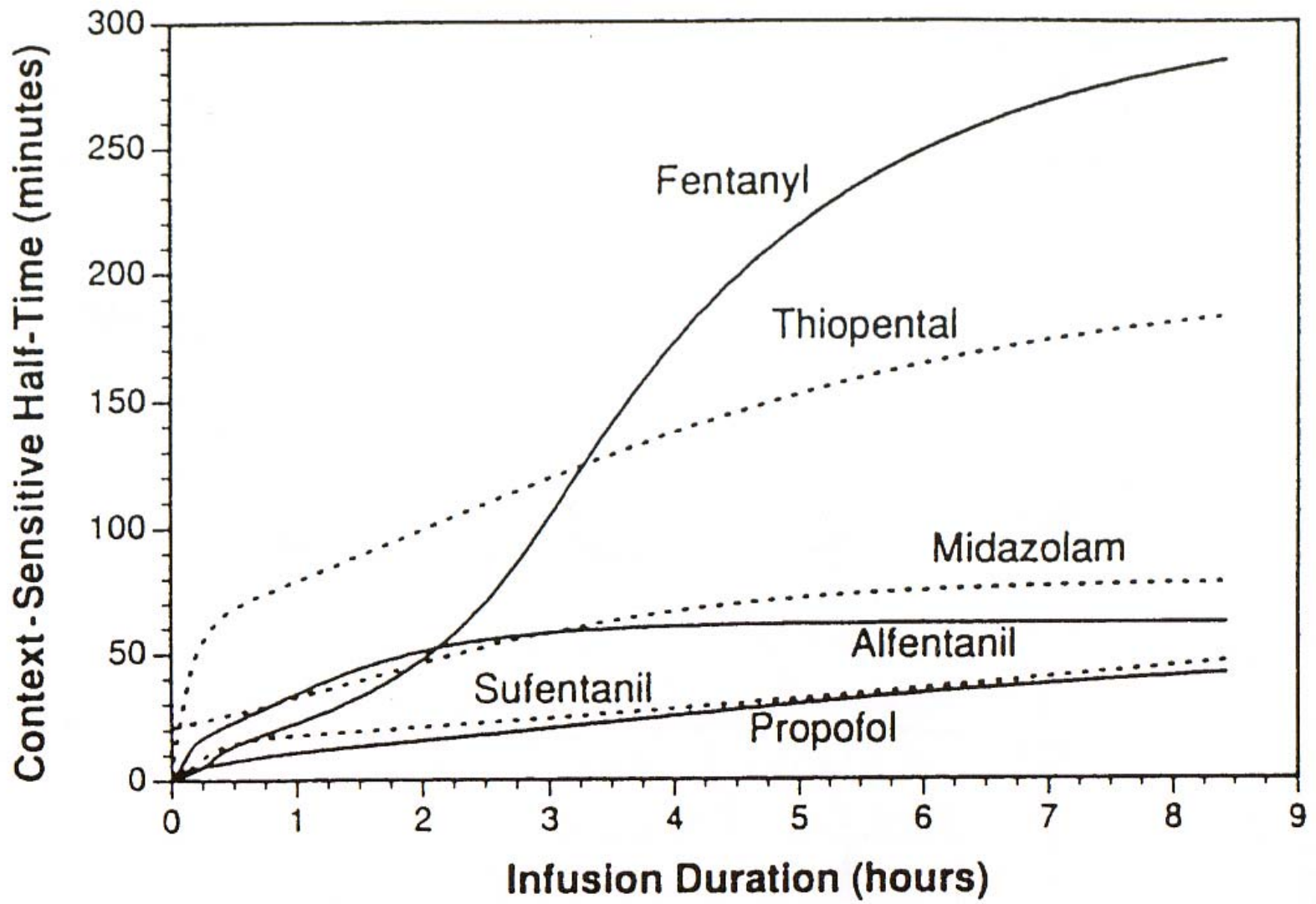
TCI



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

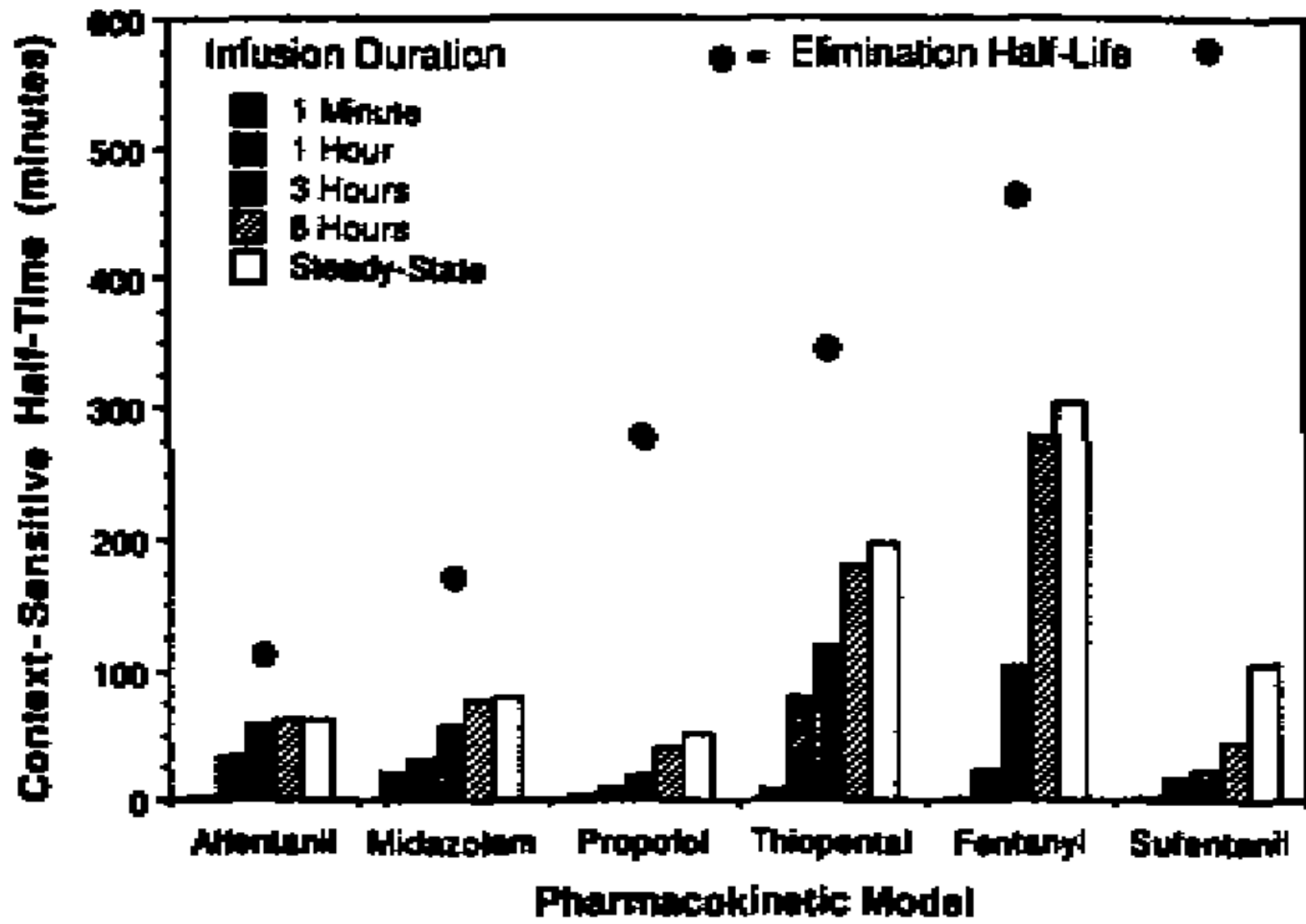
TCI



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

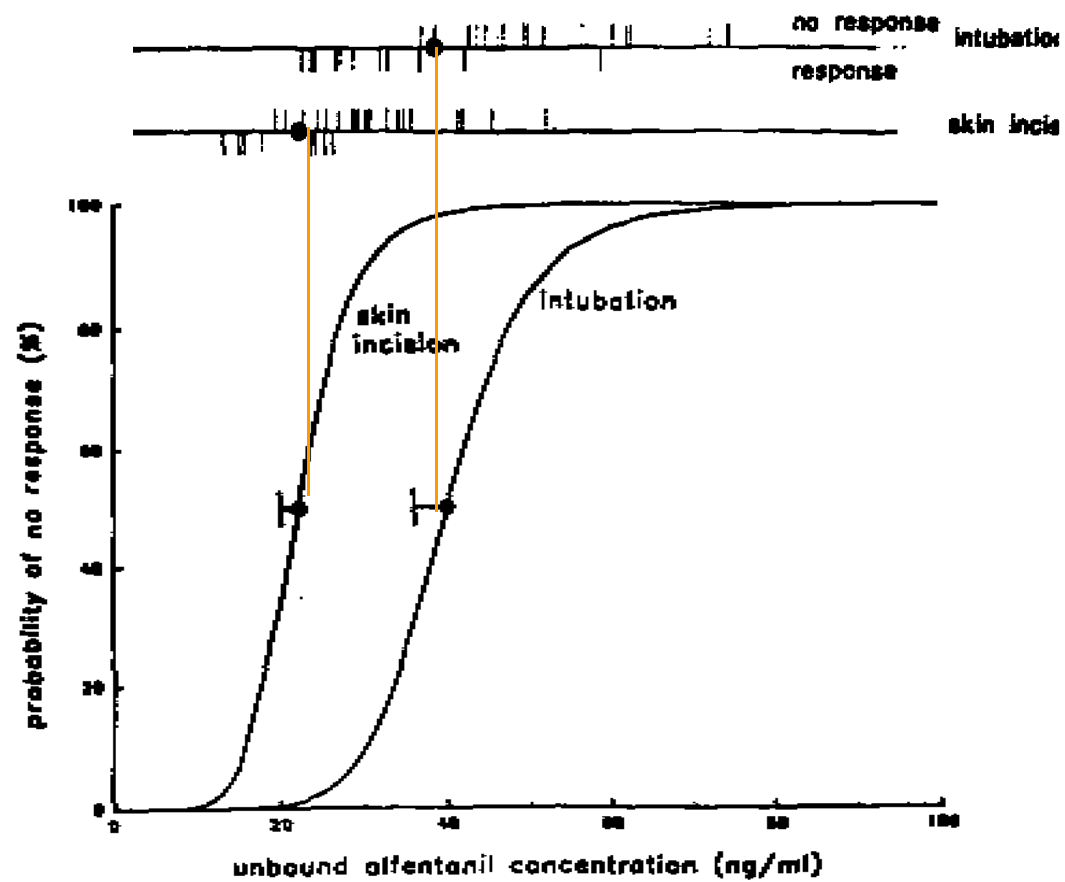


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

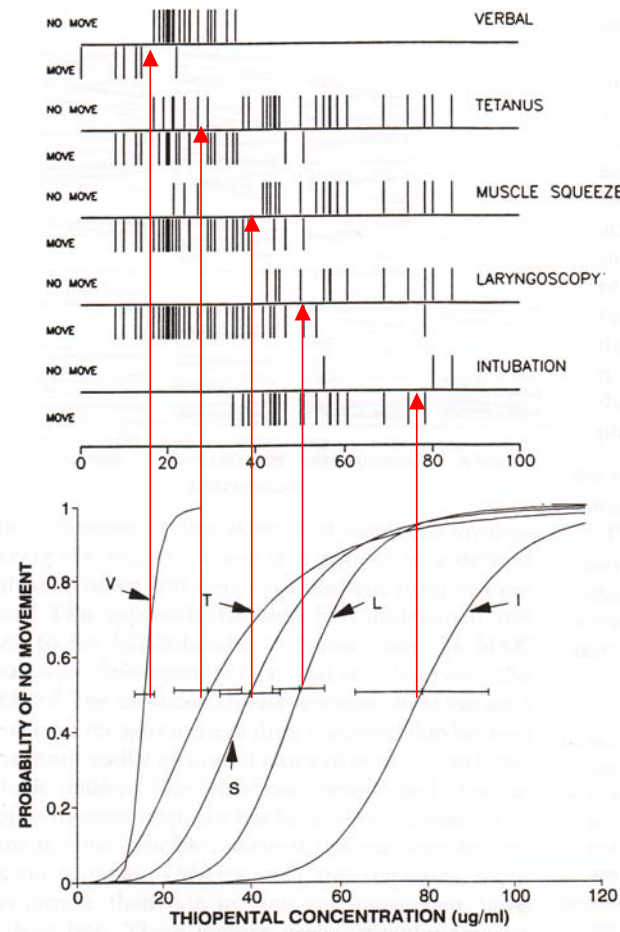
Cp1 50



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

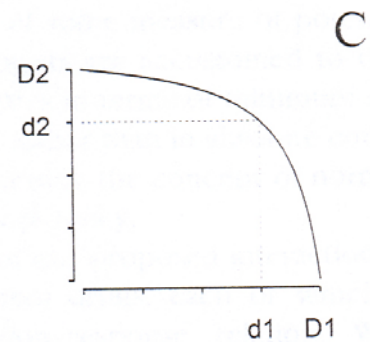
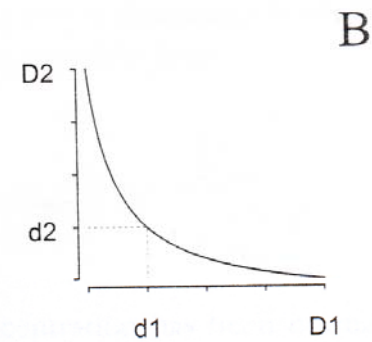
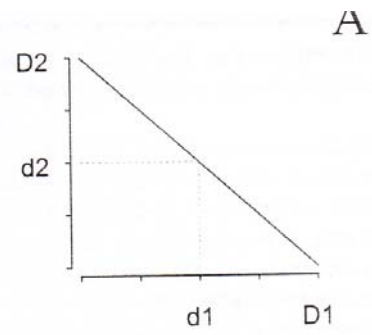


Fig. 1. Isobolograms: (A) additivity, (B) synergy, (C) infraadditivity. D_1 and D_2 are isoeffective doses of two drugs administered alone. The administration of the two drugs in combination (d_1, d_2) results in the same effect. If D_1 and D_2 are the D_{50} doses, in each case the line represents the 50% isobole.

The Interaction of Fentanyl on the Cp_{50} of Propofol for Loss of Consciousness and Skin Incision

Chris Smith, M.B., Ch.B.,* Angus I. McEwan, M.B., Ch.B.,* Rajiv Jhaveri, M.B., Ch.B.,†
Michael Wilkinson, M.B., Ch.B.,* David Goodman, B.S.,‡ L. Richard Smith, Ph.D.,§ Andrew T. Canada, Ph.D.,†
Peter S. A. Glass, M.B., Ch.B.||

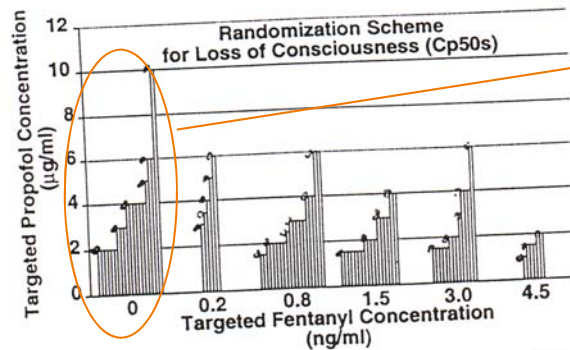


Fig. 1. Target concentrations of propofol and fentanyl to which patients were randomized for assessment of loss of response to verbal command (Cp_{50s}).

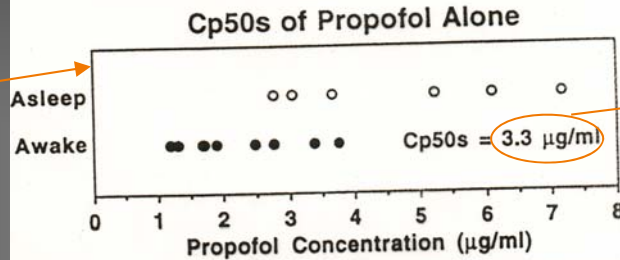


Fig. 3. Propofol concentration at which patients did respond (awake) (filled circles) and did not respond (asleep) (open circles) to a verbal command when only propofol was administered. The concentration at which 50% of patients did not respond to command (Cp_{50s}) was 3.3 µg/ml, and the concentration at which 95% of patients did not respond to command (Cp_{95s}) was 5.4 µg/ml.

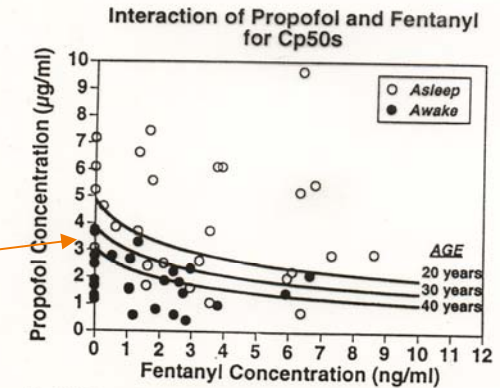


Fig. 4. Measured arterial propofol and fentanyl concentrations at which patients did and did not respond to a verbal command at 10 min after the initiation of the infusion of these drugs. Solid lines = modeled concentration of propofol, according to decade of age when combined with the measured fentanyl concentrations, at which 50% of patients did not respond to verbal command (Cp_{50s}).

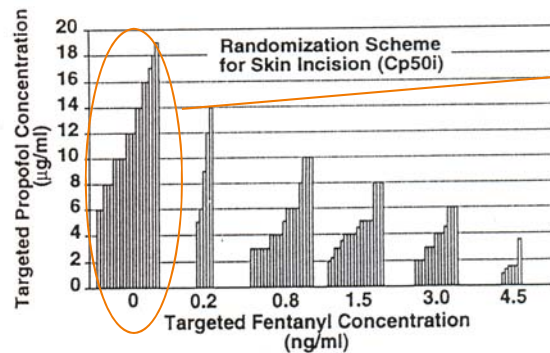


Fig. 2. Target concentrations of propofol and fentanyl to which patients were randomized for assessment of response to skin incision (Cp_{50i}).

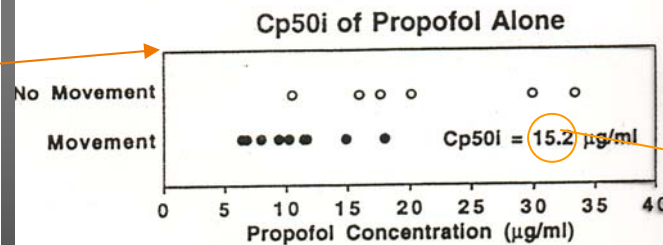


Fig. 5. Propofol concentration at which patients did respond (movement) (filled circles) and did not respond (no movement) (open circles) to skin incision when only propofol was administered. The concentration at which 50% of patient did not respond to incision (Cp_{50i}) was 15.2 µg/ml (95% confidence interval 7.6, 22.8).

Reduction of Propofol Cp_{50i} by Fentanyl

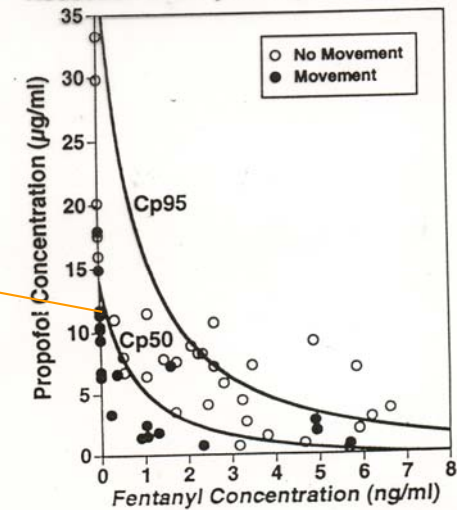


Fig. 6. Reduction by increasing concentrations of fentanyl of propofol concentration at which 50% or 95% of patients did not move at skin incision (Cp_{50i} and Cp_{95i} , respectively). Solid lines = logistic regression solution.

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

The Interaction of Fentanyl on the Cp_{50} of Propofol for Loss of Consciousness and Skin Incision

Chris Smith, M.B., Ch.B.,* Angus I. McEwan, M.B., Ch.B.,* Rajiv Jhaveri, M.B., Ch.B.,†
Michael Wilkinson, M.B., Ch.B.,* David Goodman, B.S.,‡ L. Richard Smith, Ph.D.,§ Andrew T. Canada, Ph.D.,†
Peter S. A. Glass, M.B., Ch.B.¶

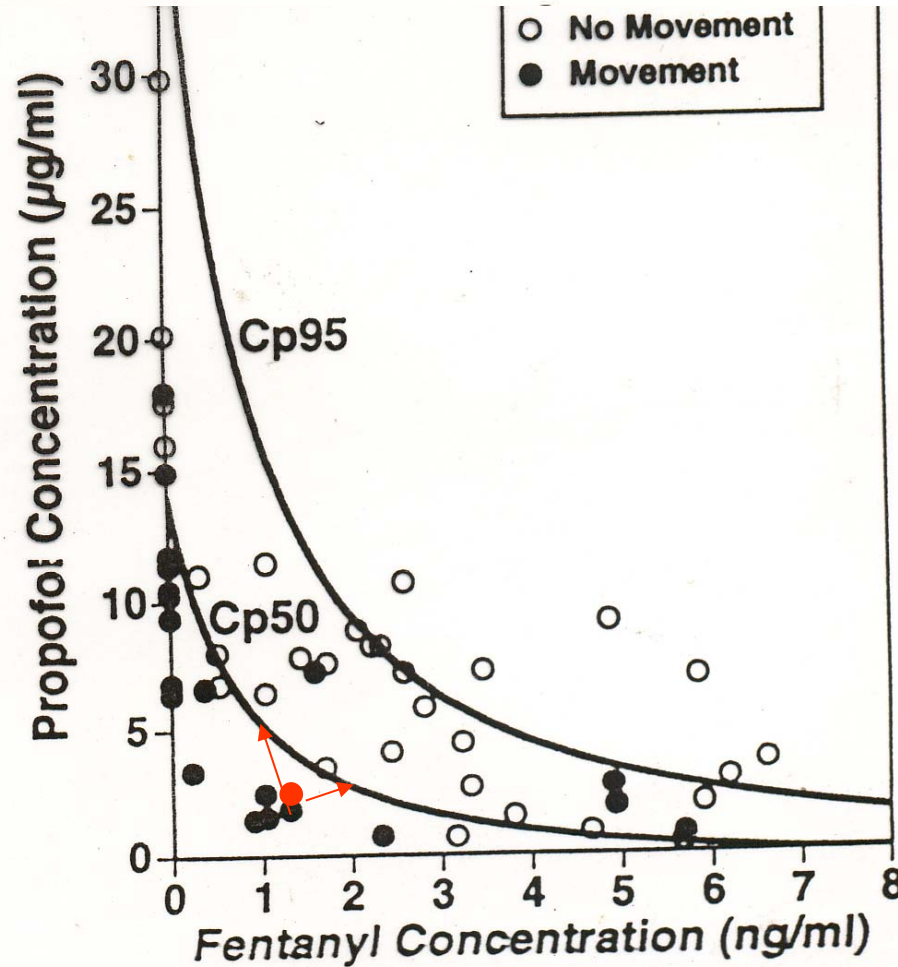
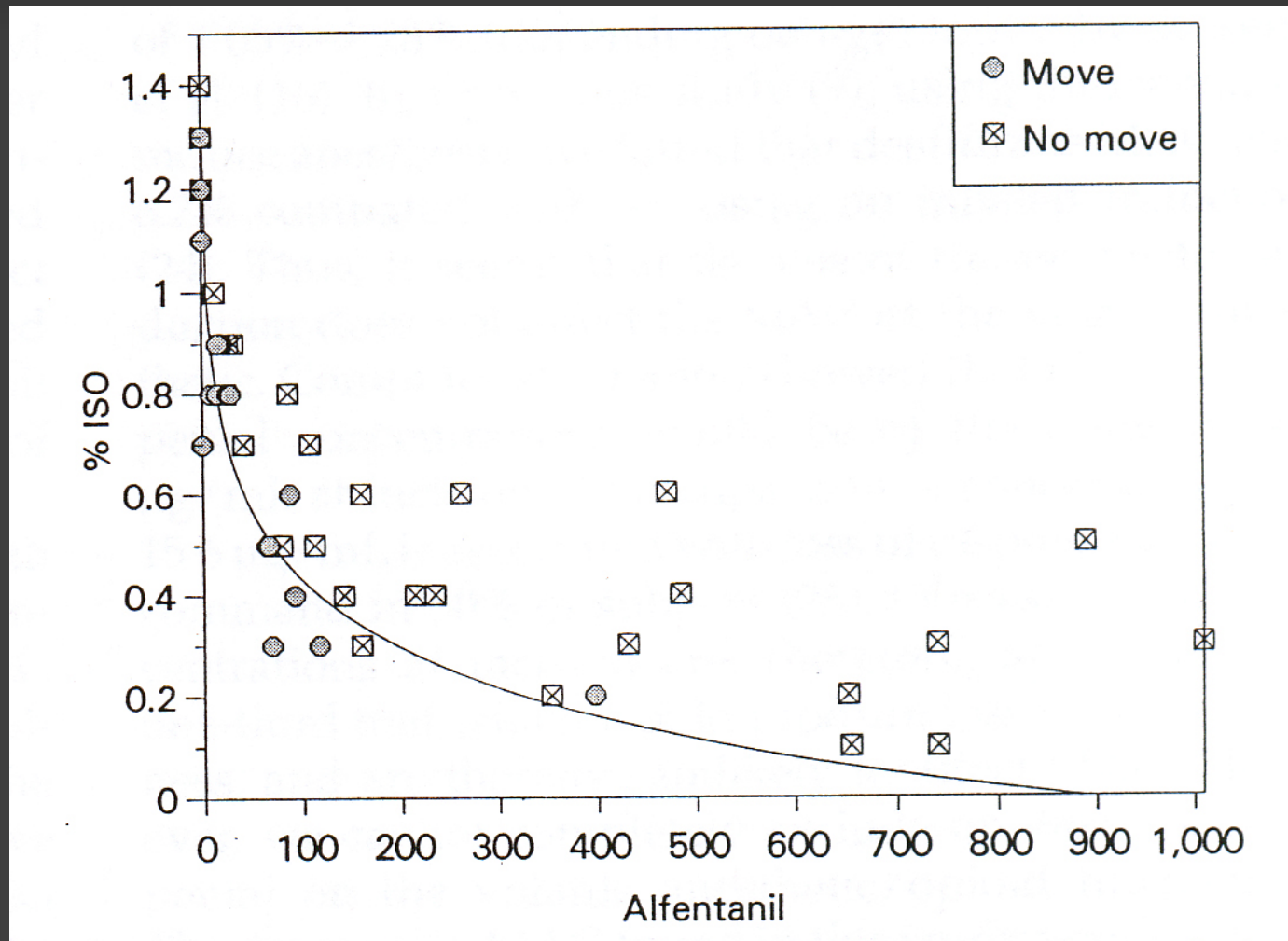


Fig. 6. Reduction by increasing concentrations of fentanyl of propofol concentration at which 50% or 95% of patients did not move at skin incision (Cp_{50i} and Cp_{95i} , respectively). Solid lines = logistic regression solution.

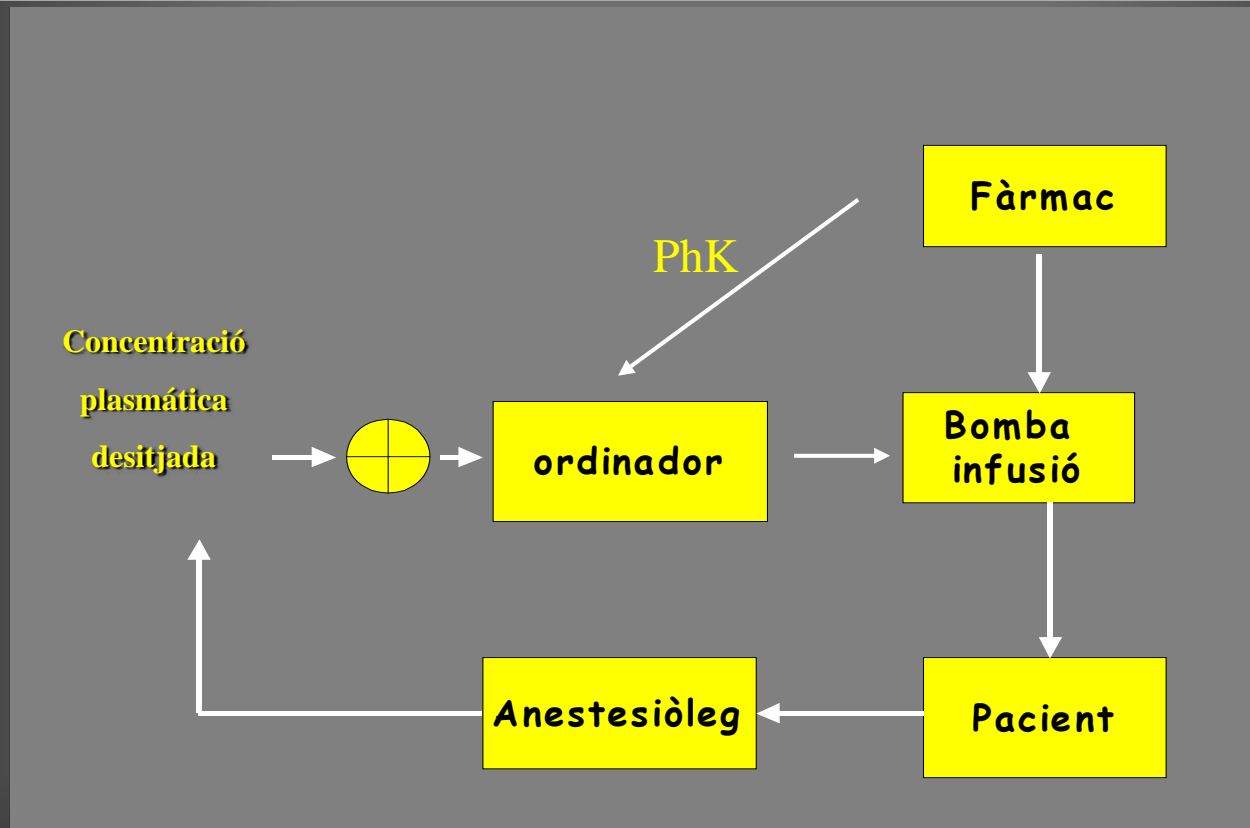


FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

TCI (Target Concentration Infusion)
CACI (Computer - Assisted Continuous Infusion)
AIVOC (Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration)



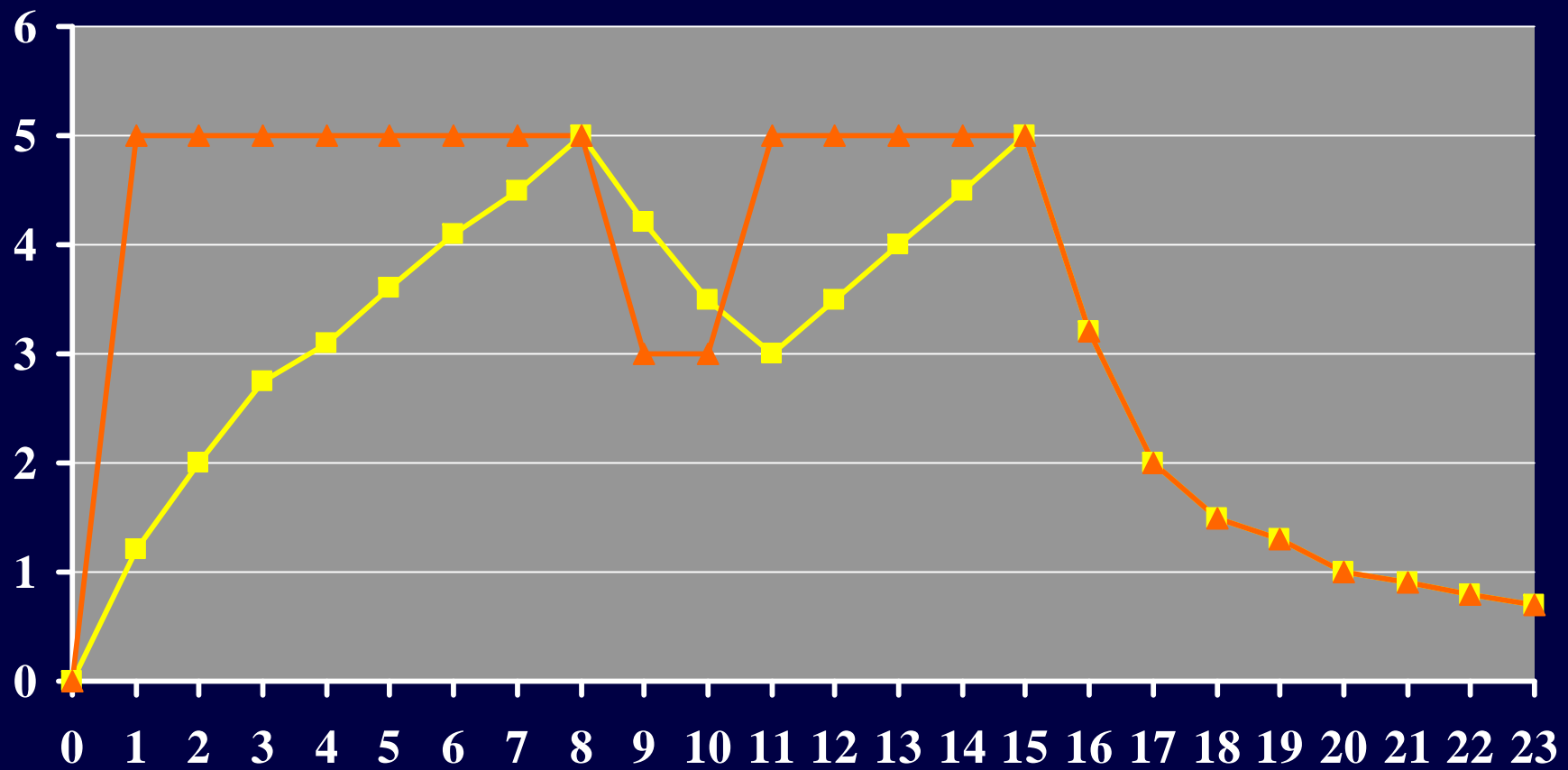
Alvis, Anesthesiology 1985

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

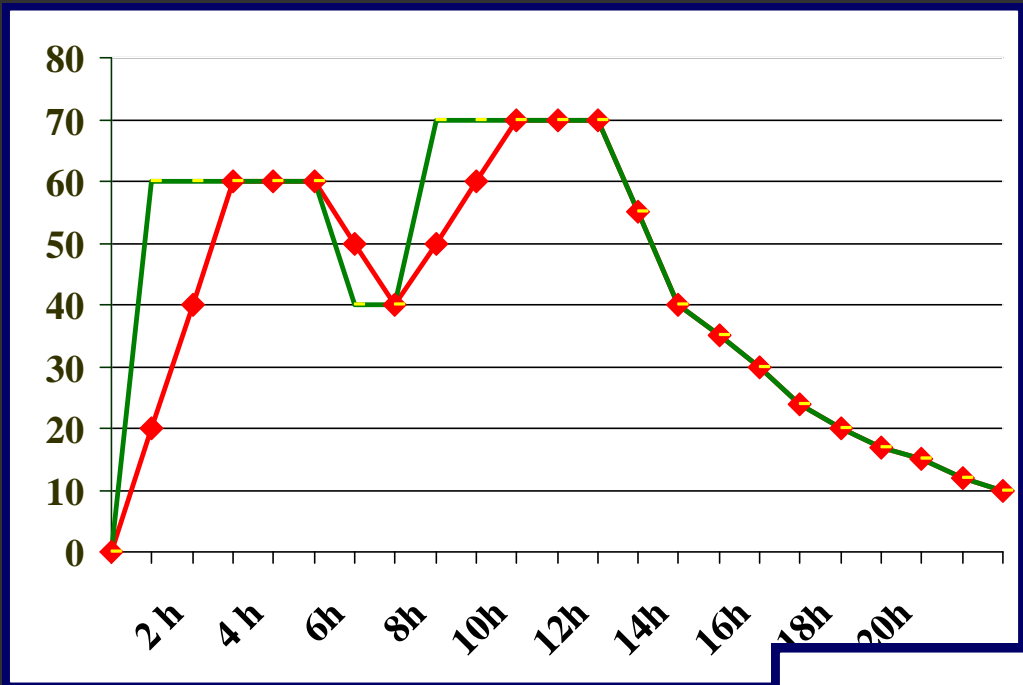
COMPARACIÓ DE PERFUSIÓ AMB BOMBA MANUAL I TCI



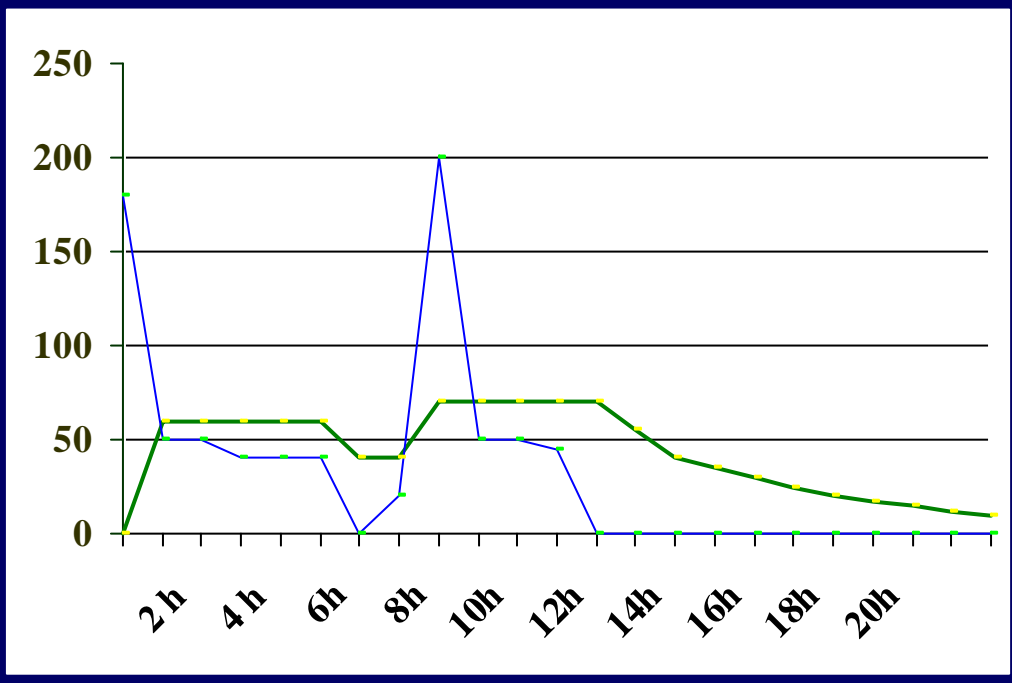
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



— Infusión manual
— TCI

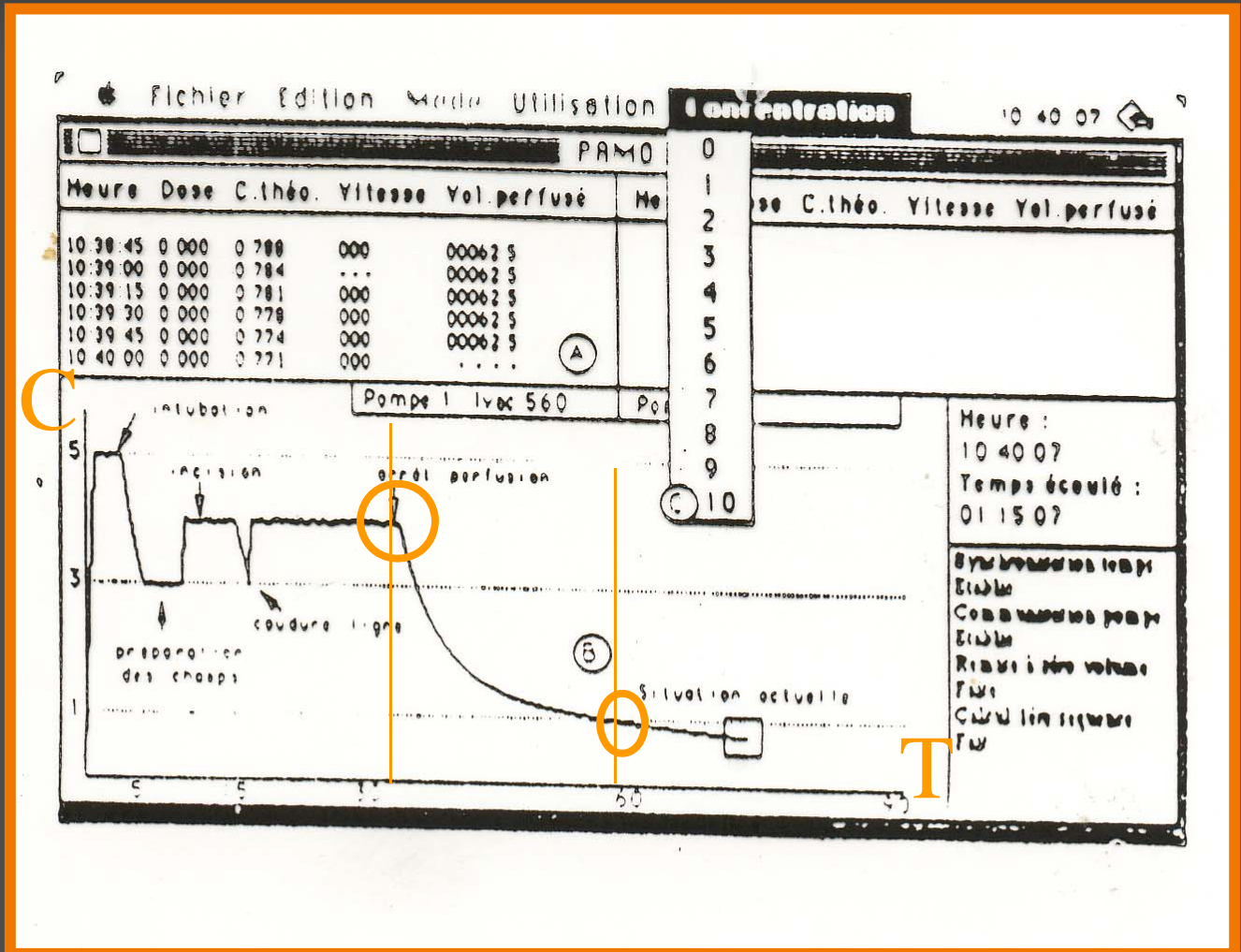


— Cpl
— Débito bomba

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

- Variabilitat farmacocinètica
 - Unió a les proteïnes plasmàtiques
 - Relació greix/massa magra
 - Ph sanguini
- Variabilitat interindividual
 - Cabal cardíac
 - Volèmia
 - funció renal
 - funció hepàtica

AVANTATGES DE LA TCI

- Menys fàrmac total utilitzat
- Més estabilitat hemodinàmica
- Menys temps a despertar
- Menys efectes secundaris:
Rigidesa, depressió respiratòria,
vòmits, retenció urinària

STANPUMP (Shafer)

- Fentanilo
- Alfentanilo
- Sulfetanilo
- Dexmedetomidina
- Thiopental
- Midazolan
- Propofol
- Lidocaina
- Ketamina
- Methohexital
- Etomidate
- Methadona
- Pancuronium
- Vecuronium
- Atracurium
- Rocuronium
- Loracepan
- Remifentanilo

Steven.shafer@stanford.edu

Grasseby

Fresenius/Becton Dickinson

Propofol
remifentanilo
(Sulfentanilo)



Alaris

Braun



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

NOU VOCABULARI DE FARMACOLOGIA

TCI (Target concentration infusion)

TC (Target concentration)

Concentració teòrica/Concentració real

CSHT (Context Sensitive Half Time)

Ce Effect side (receptor, biofase, efecte)

Cp 50, Cp 95 (Concentració plasmàtica 50, 95)

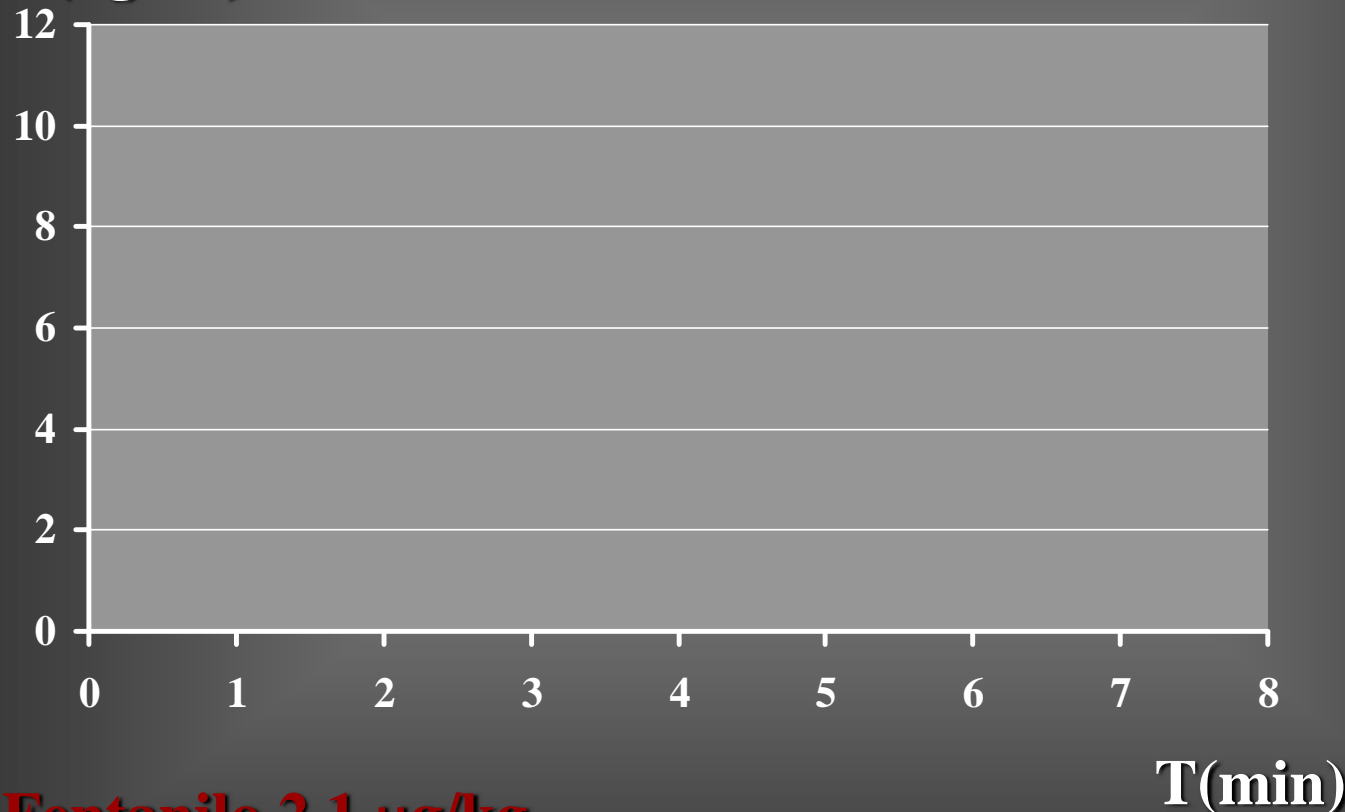
Cp 50 int, Cp50 inc, Cp50 per

FUTUR de la TCI

- Programa que tingui en compte la sinèrgia entre diferents fàrmacs
- Programa que tingui en compte les diferents patologies (Crea, bilirrubina)

Cpl i Cr després d'un bolus de Fentanilo

Conc (ng/ml)



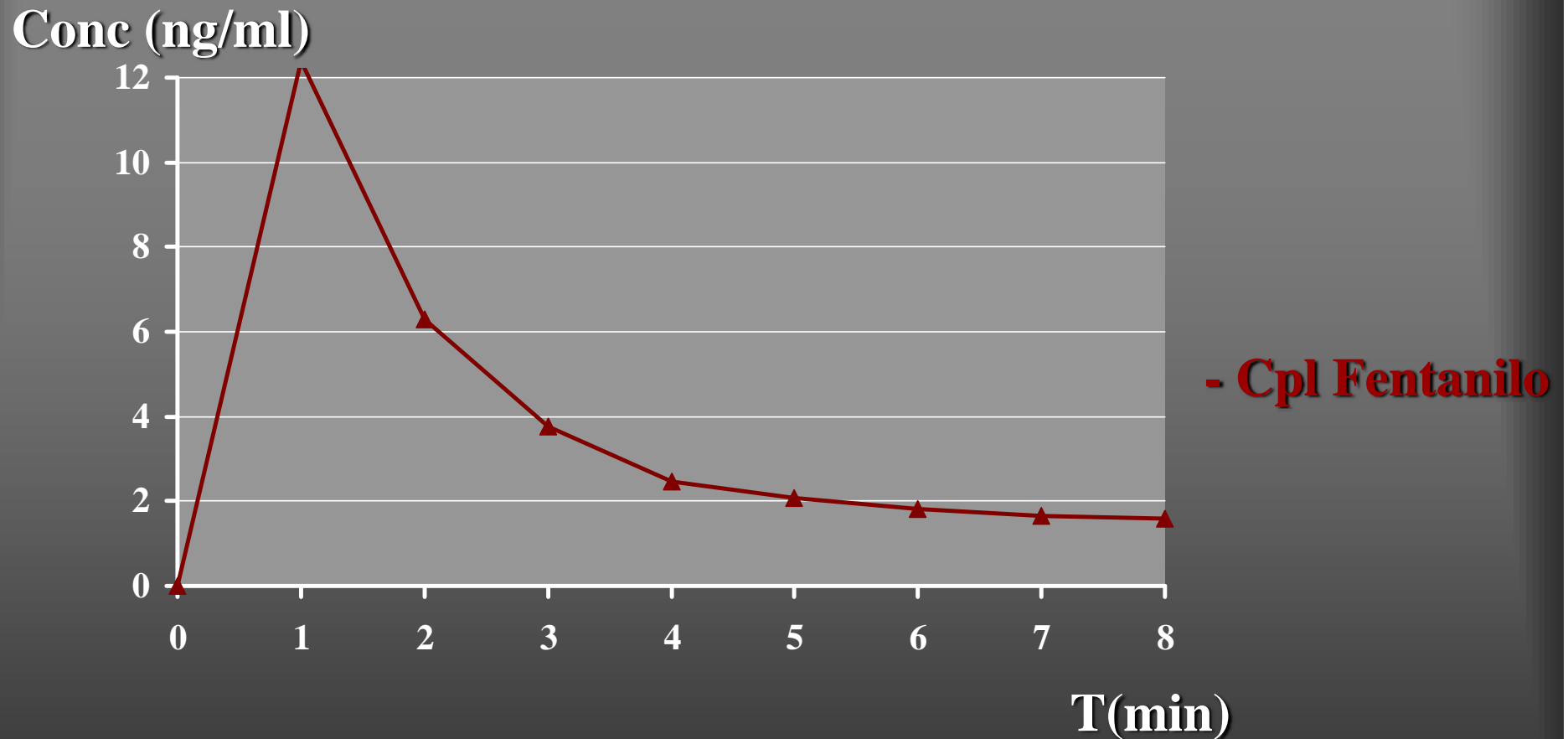
Fentanilo 2.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Cpl i Cr després d'un bolus de Fentanilo



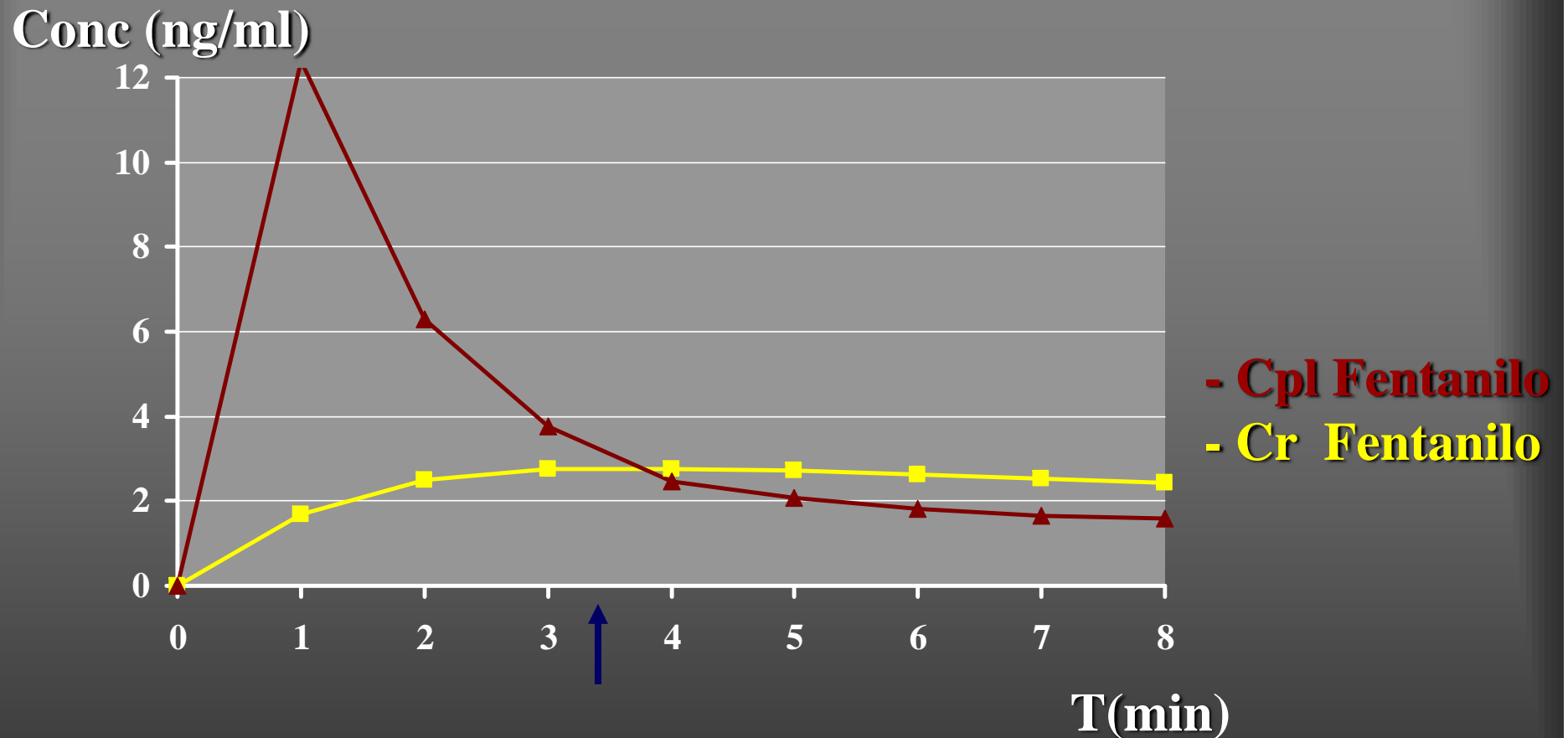
Fentanilo 2.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Cpl i Cr després d'un bolus de Fentanilo



Fentanilo 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

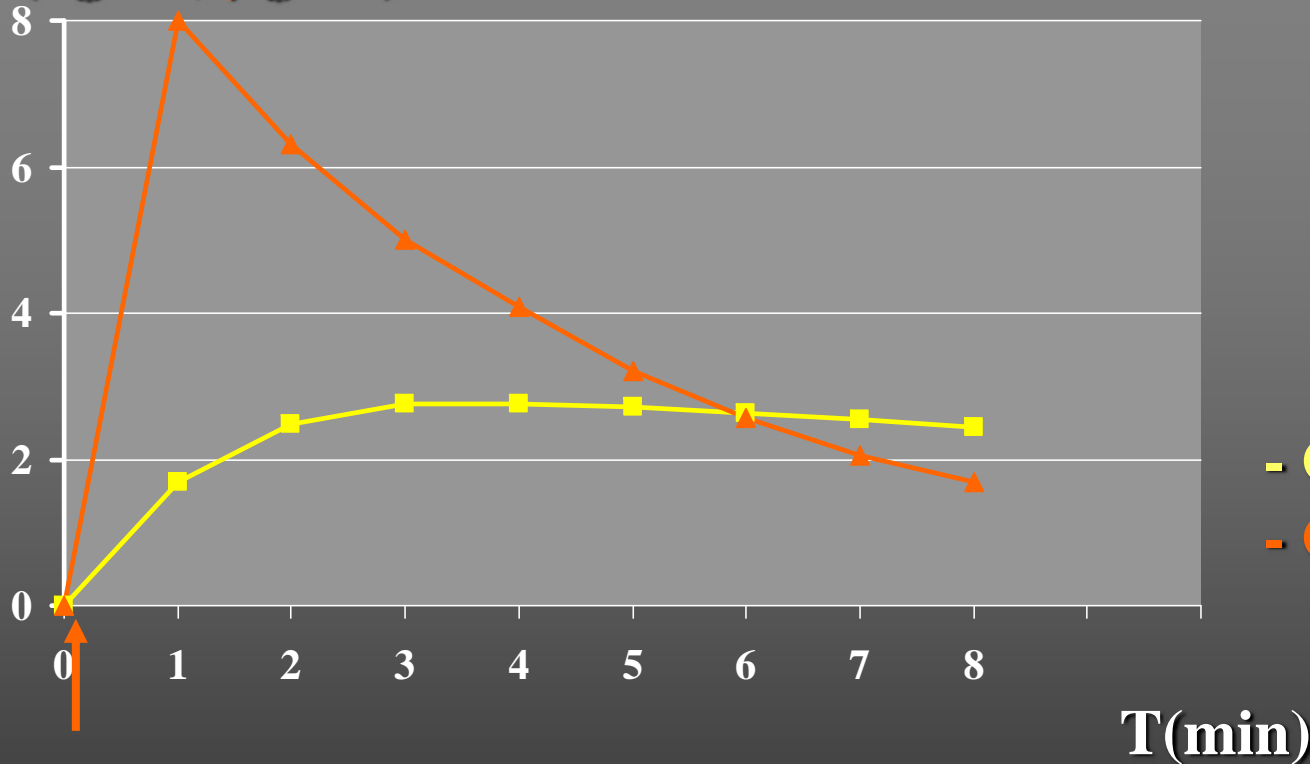
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència De Cpl a la inducció amb bolus De PROPOFOL

Conc (ng/ml, µg/ml)



- Cr Fentanilo
- Cpl Propofol

Fentanilo 2,1 µg/kg
Propofol 2 mg/Kg

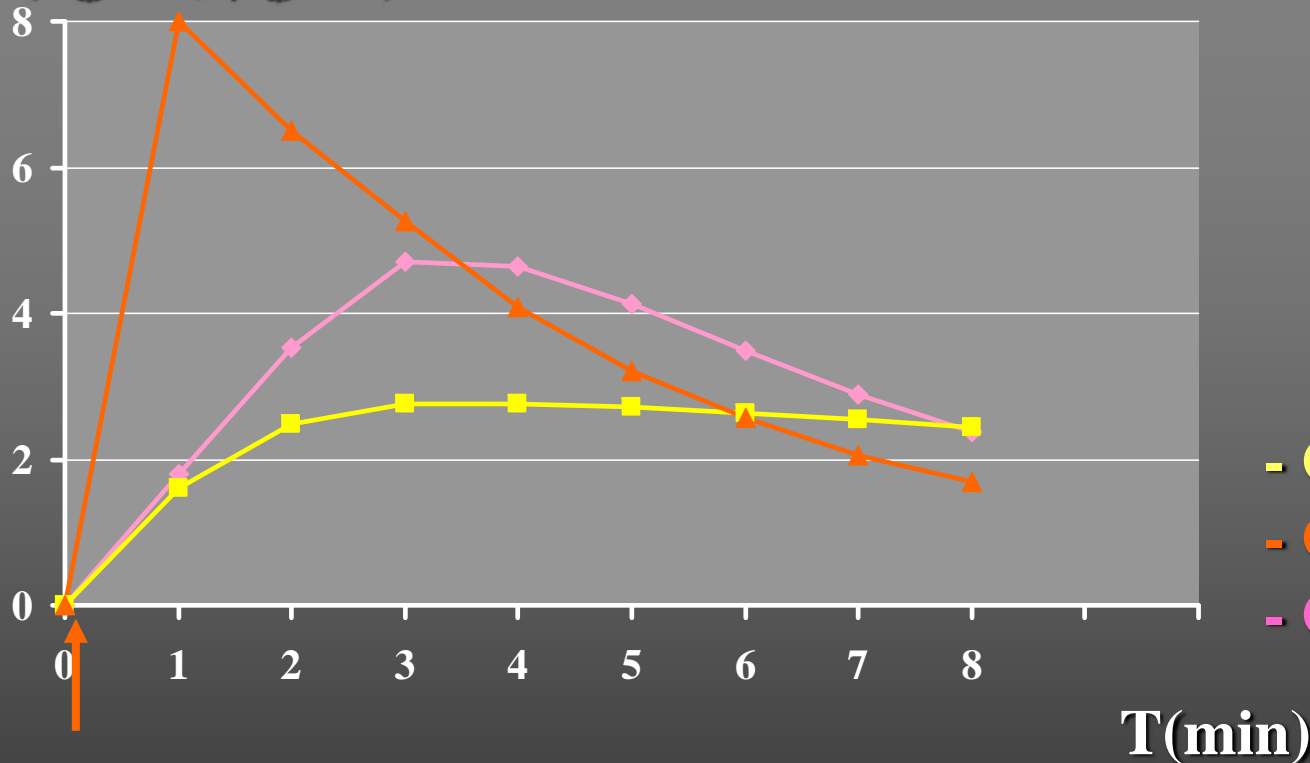
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb bolus de PROPOFOL

Conc (ng/ml, $\mu\text{g/ml}$)



- Cr Fentanilo
- Cpl Propofol
- Cr Propofol

Fentanilo 2,1 $\mu\text{g/kg}$
Propofol 2 mg/Kg

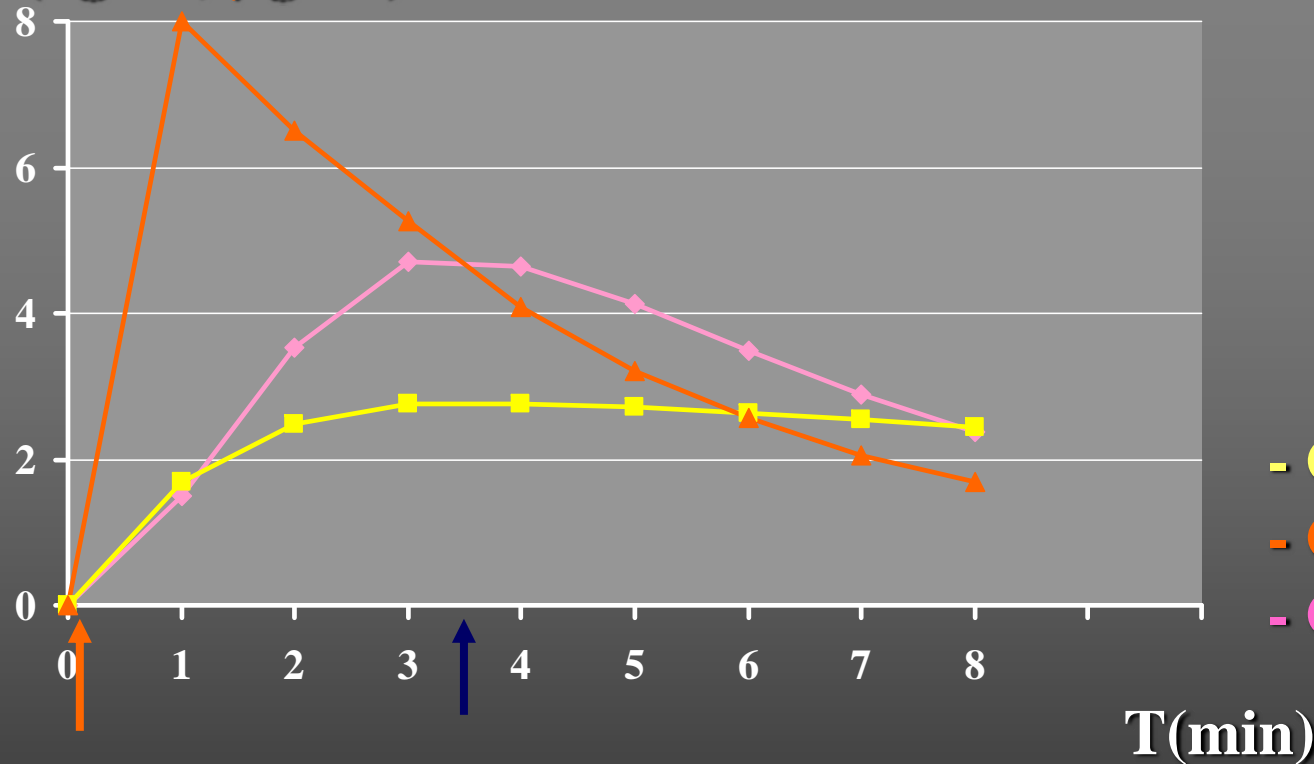
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb bolus de PROPOFOL

Conc (ng/ml, µg/ml)



- Cr Fentanilo
- Cpl Propofol
- Cr Propofol

Fentanilo 2,1 µg/kg
Propofol 2 mg/Kg

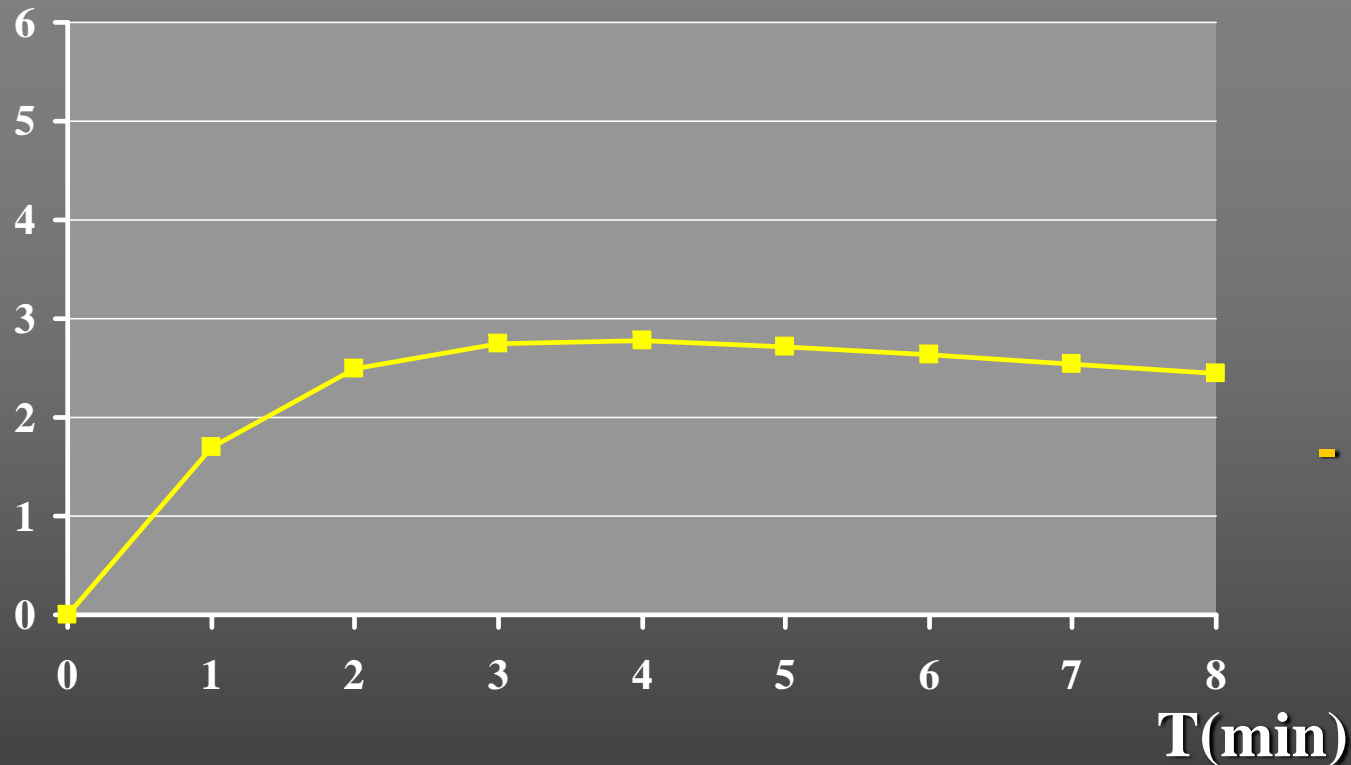
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb DIPRIFUSOR

Conc (ng/ml)



Fentanilo 2,1 µg/kg, bolus

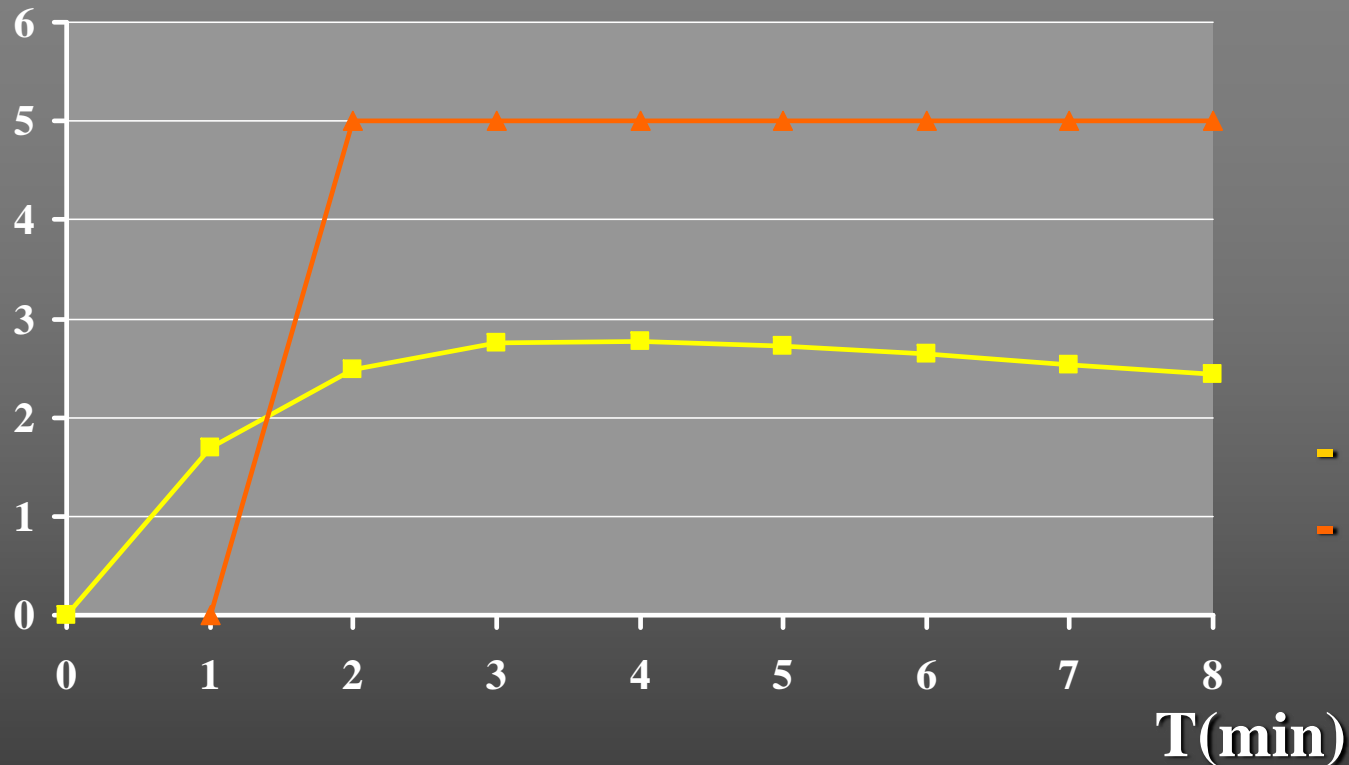
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb DIPRIFUSOR

Conc (ng/ml, $\mu\text{g/ml}$)



- Cr Fentanilo
- Cpl Diprivan

Fentanilo 2,1 $\mu\text{g/kg}$

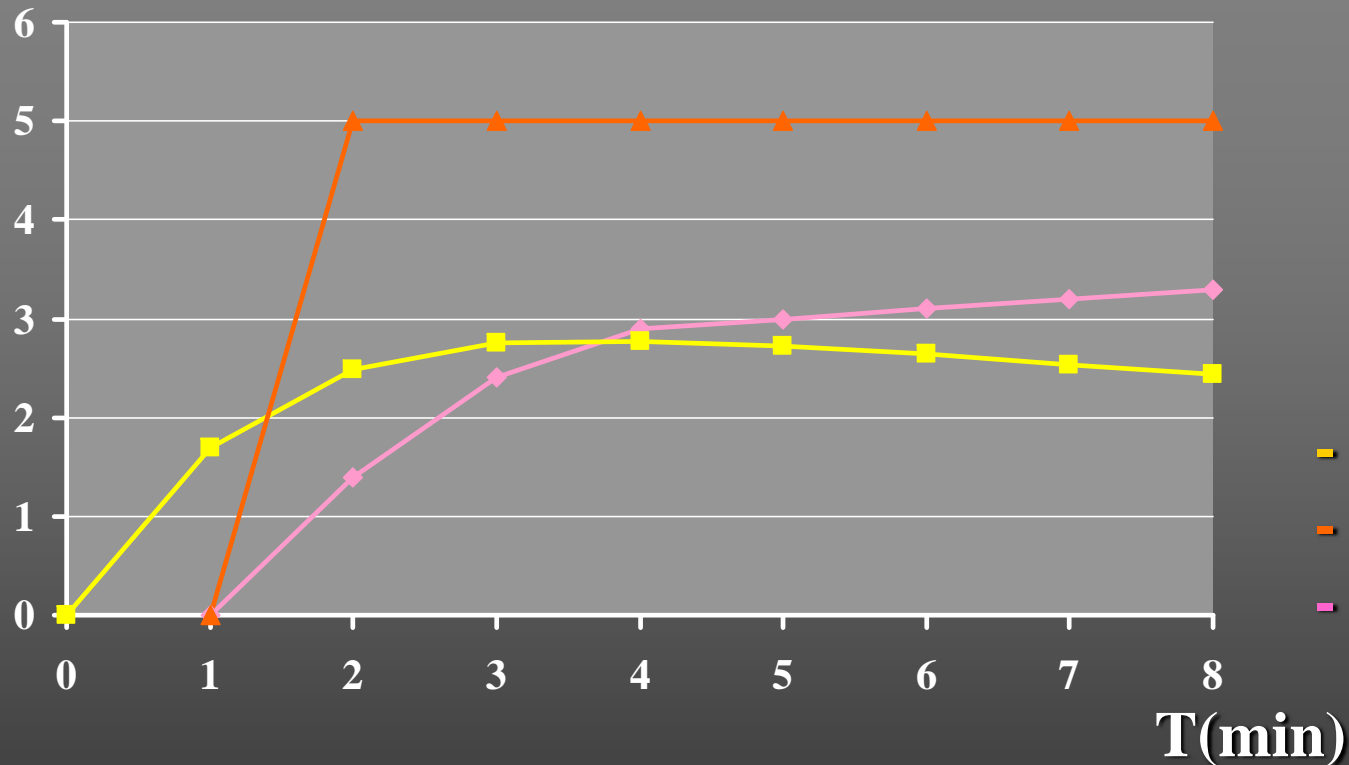
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb DIPRIFUSOR

Conc (ng/ml, $\mu\text{g/ml}$)



- Cr Fentanilo
- Cpl Diprivan
- Cr Diprivan

Fentanilo 2,1 $\mu\text{g/kg}$

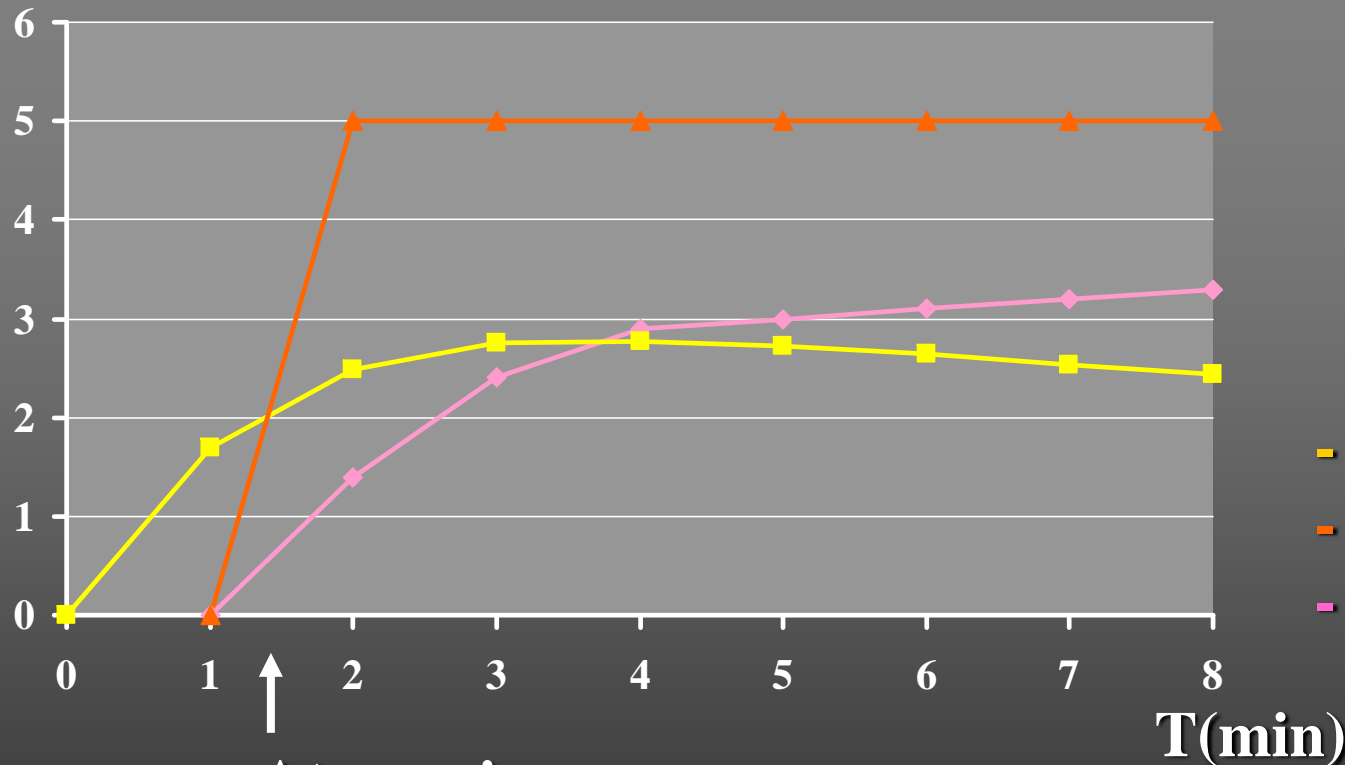
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb DIPRIFUSOR

Conc (ng/ml, $\mu\text{g/ml}$)



- Cr Fentanilo
- Cpl Diprivan
- Cr Diprivan

Atracurium

Fentanilo 2,1 $\mu\text{g/kg}$

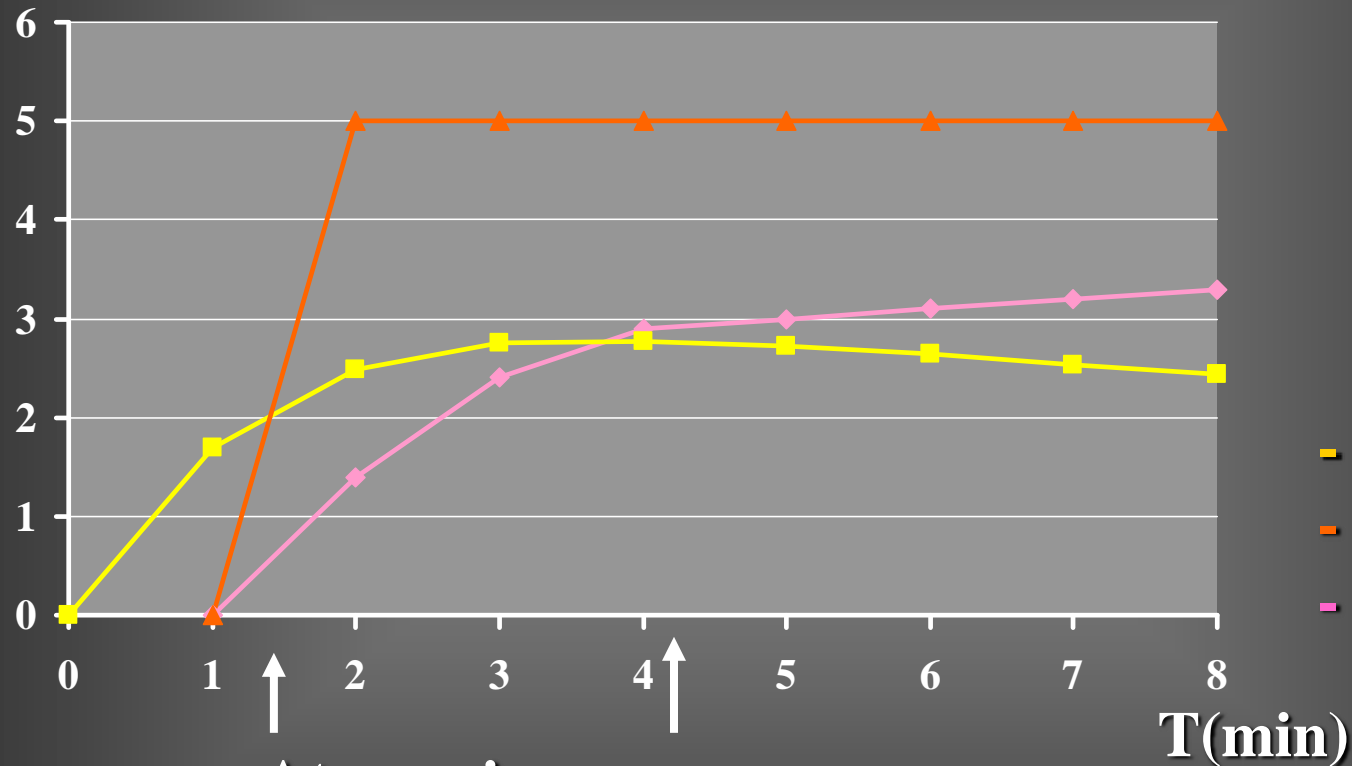
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Seqüència de Cpl a la inducció amb DIPRIFUSOR

Conc (ng/ml, µg/ml)



- Cr Fentanilo
- Cpl Diprivan
- Cr Diprivan

Atracurium

Fentanilo 2,1 µg/kg

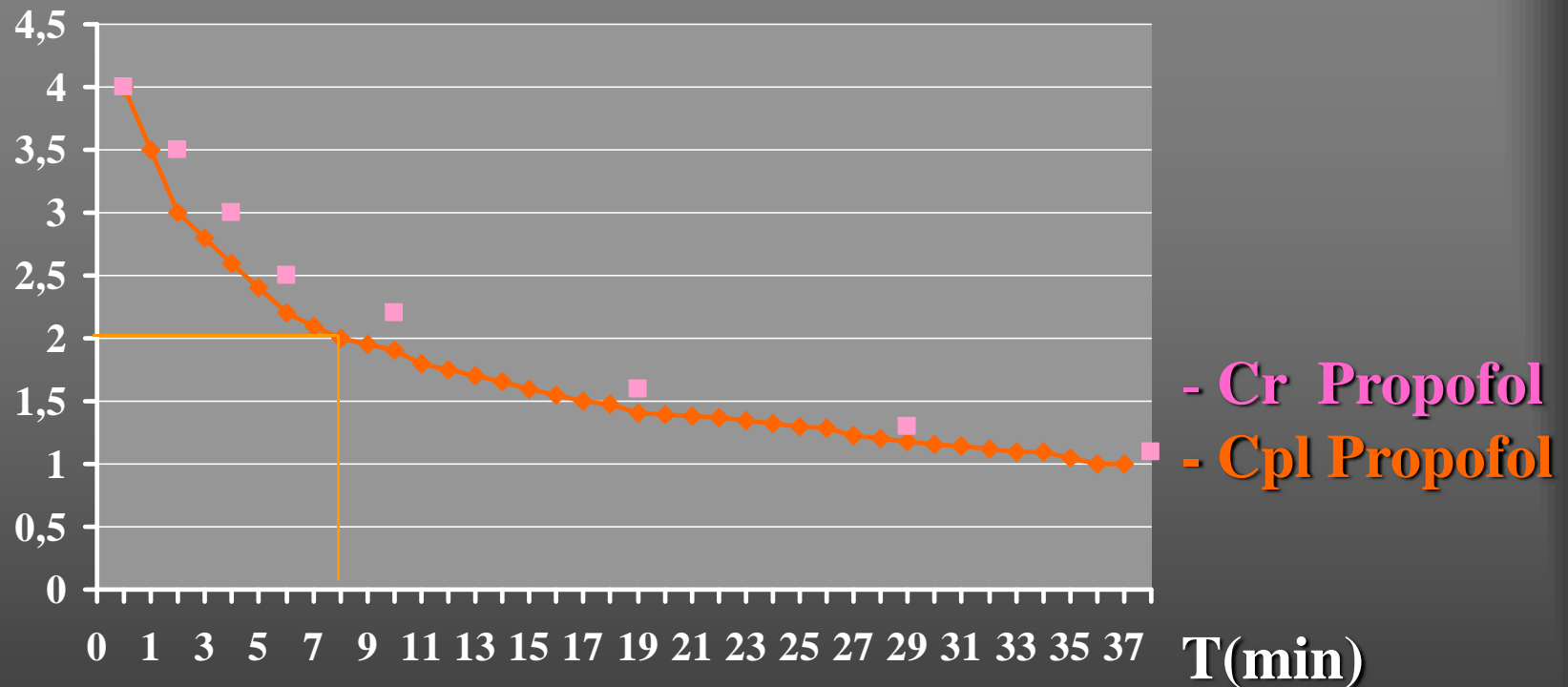
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Caiguda de la Cpl i Cr en suspendre una perfusió de PROPOFOL a Cpl de 4 mg/ml durant dues hores

Conc ($\mu\text{g/ml}$)



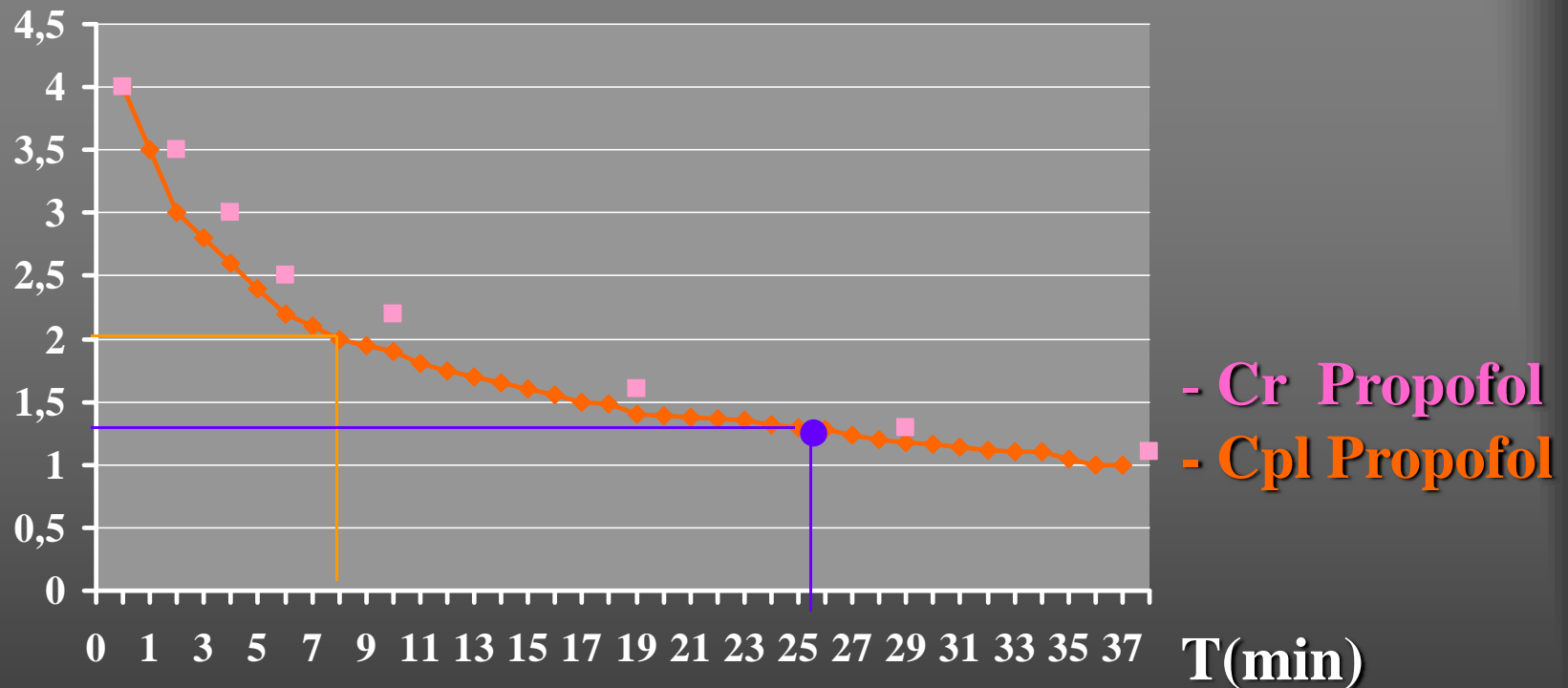
FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

TCI

Caiguda de la Cpl i Cr en suspendre una perfusió de PROPOFOL a Cpl de 4 mg/ml durant dues hores

Conc ($\mu\text{g/ml}$)



FARMACOCINÈTICA

FARMACODINÀMICA

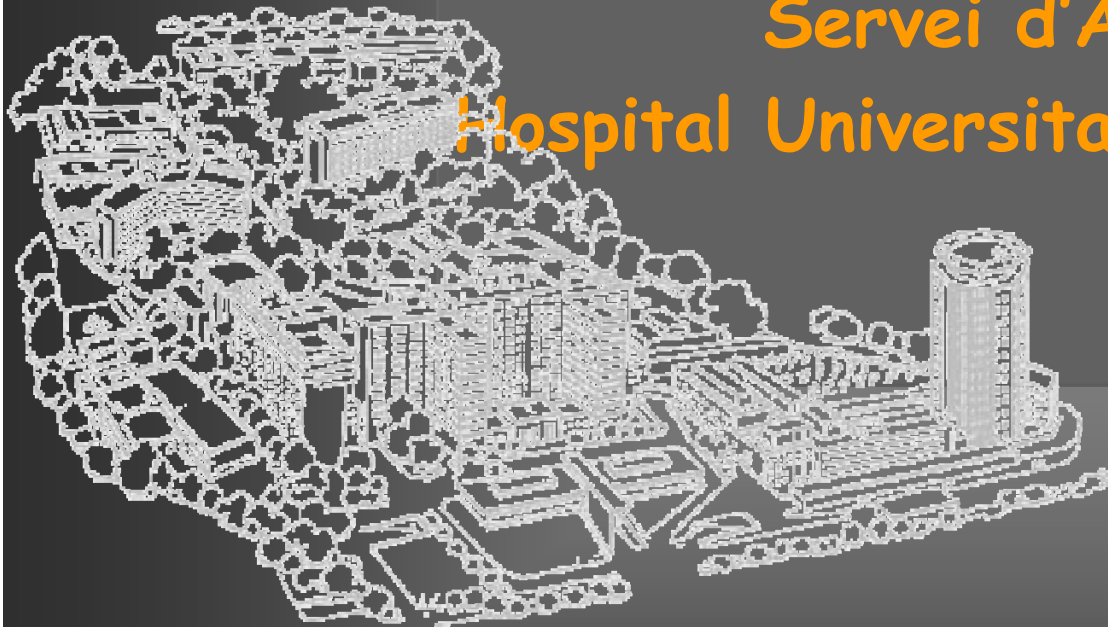
TCI

ANESTÈSICS INTRAVENOSOS

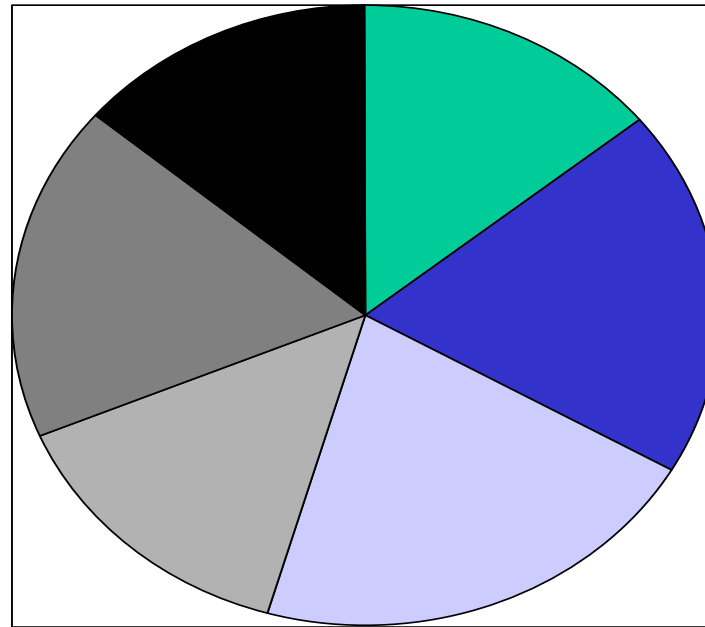
Dra. Angels Camps

Servei d'Anestesiologia

Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón



ANESTÈSIA

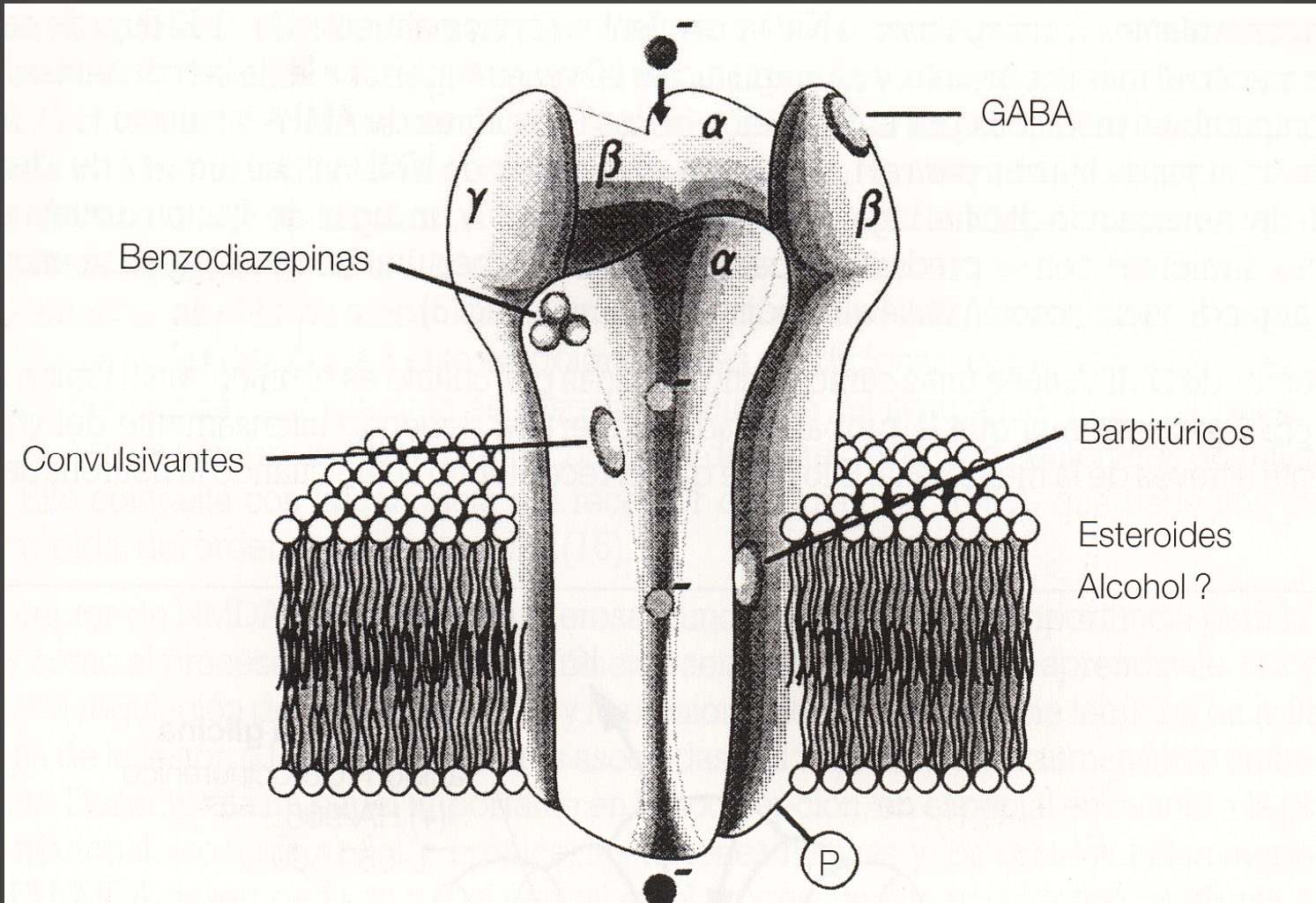


- hipnòtic
- amnèsic
- analgèsic
- sedació
- relaxació muscular
- protec. neuroveg

Inducció/Manteniment
Inhalatoris/endovenosos

HIPNÒTIC IDEAL

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



PROPIETATS FARMACOCINÈTIQUES

- Liposolubilitat
- Keo
- $T_{1/2\alpha}$
- $T_{1/2\gamma}$: perfusions contínues
- CSHT
- Unió a les proteïnes plasmàtiques: Hipoalbuminèmia
- Malalts obesos.
 - Fàrmacs liposolubles (Hipnòtics)
 - Inducció segons V_d : Pes real
 - Manteniment segons Cl : pes ideal
 - Fàrmacs hidrosolubles (Relaxants)
 - Inducció i manteniment segons pes ideal
- Sinèrgia mòrfics-hipnòtics

HIPNÒTICS MÉS HABITUALS

- Tiopenthal
- Etomidate
- **Propofol**
- Midazolam
- Ketamina

BARBITÚRICS

(Ac barbitúric)

- Acció prolongada: Fenobarbital
- Acció intermedia: Pentobarbital
- Acció curta: .Tiopenthal,
.Metohexital

TIOPENTAL: Farmacocinètica

Ac dèbil, en pols. (2,5-1%)

Liposoluble, Tricompartimental

$T_{1/2\alpha}$ 2,5-8 min, $T_{1/2\beta}$:45-60 min,

$T_{1/2\gamma}$: 5-12 h.

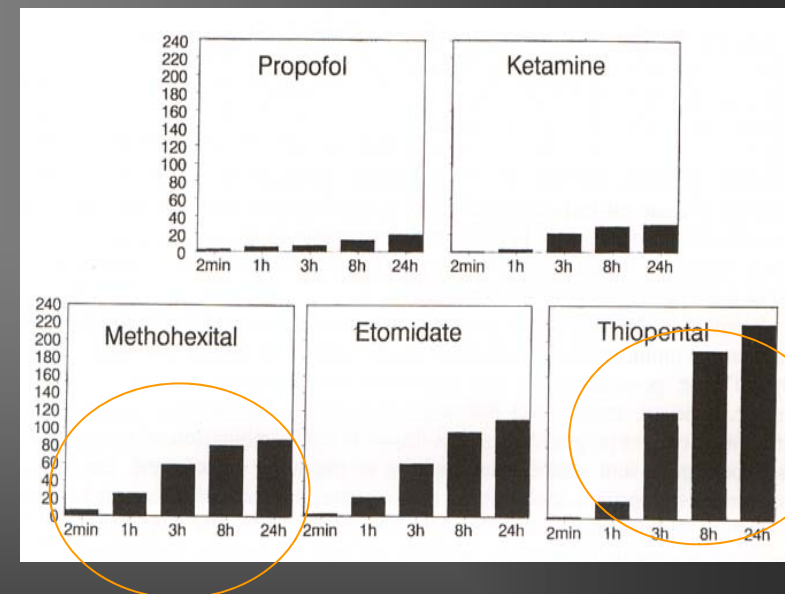
CSHT

Metabolització hepàtica. No alteració en hepatòpates

Hipoalbuminèmia !!: Unió proteïnes plasmàtiques 80%

Acidosis augmenta fracció no ionitzada:+++

$T_{1/2\gamma}$ major en obesos por augment 3C



TIOPENTAL: Acció

-SNC:

Disminució de consum O₂ cerebral (V_cO₂), fluxe cerebral (FSC)
i PIC: EEG isoeleèctric

1-2 mg/kg →⇒⇒⇒ Acció anticonvulsivant, sedant

3-7 mg/Kg →⇒⇒⇒ Cpl 20 µg/ml.== hipnòtic: BIS 40-60

Cpl 40 µg/ml ==Burst supression

Cpl 50 µg /ml ==EEG pla

- Cardiovascular: Inotrop (-): Dism TA, GC, RVP

- Respiratori: Depresor central

TIOPENTAL: Altres accions

- Barrera placentària: Atravessa
- No efecte emetitzant, no afecta motilitat gastrointestinal
- No histaminoalliberador, Al·lèrgia baixa (1/30.000)
- Pot desencadenar crisi porfíria per inducció de citocrom P450 en el fetge.
- Poc dolor a la inyecció o flebitis.
- Molt irritant i necrosi si extravasació
- La inyecció intraarterial es greu: A. locals vasodilatadors, anticoagulació sistèmica, A. Axilar

PROPOFOL

EL fàrmac més usat en TCI (diprifusor)

Dos programes farmacocinètics:

Geps

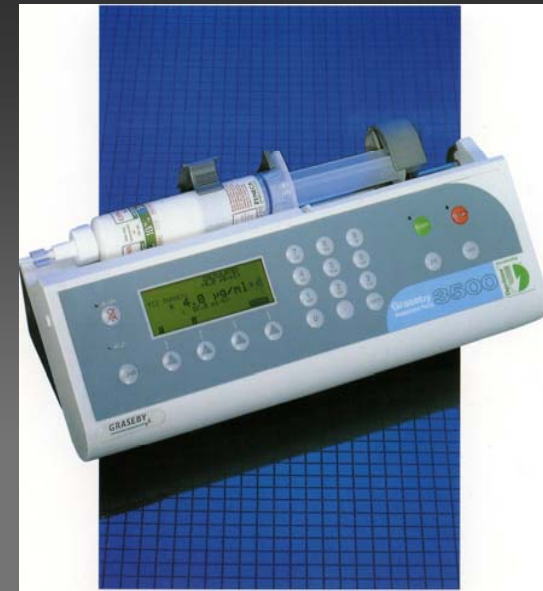
Marsh

La Cpl de pèrdua consciència es $3 \mu\text{g/ml}$

La Cpl manteniment entre $3\text{-}8 \mu\text{g/ml}$ (Mòrfic)

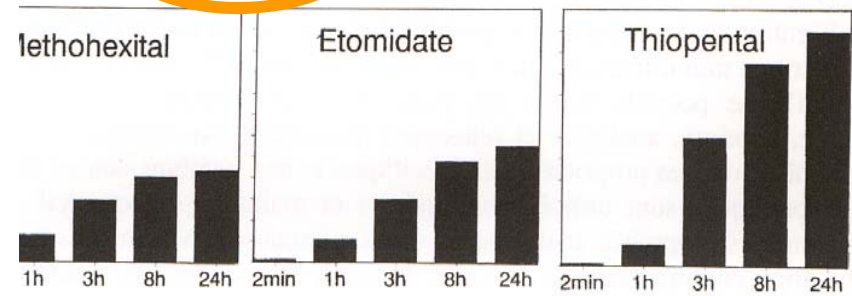
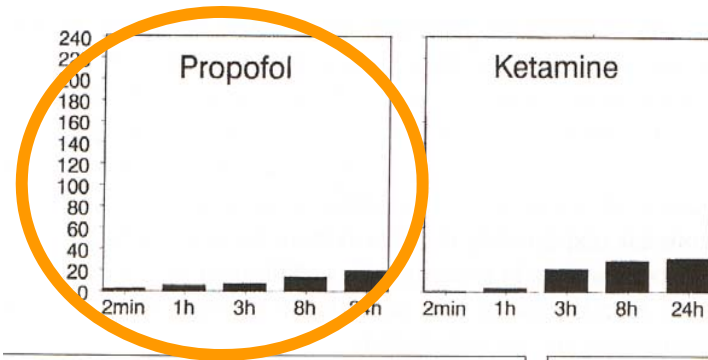
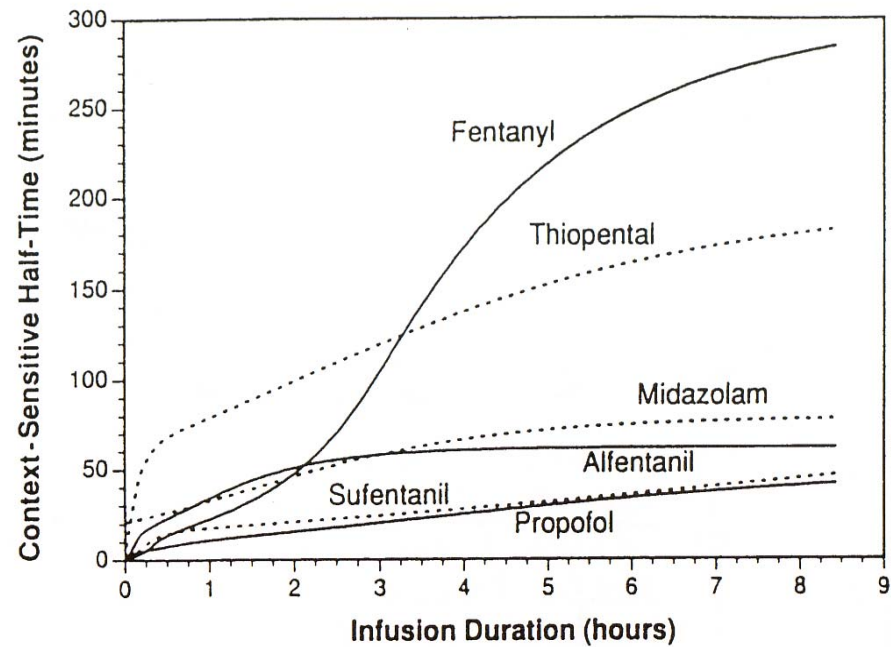
La Cpl despertar $1,2 \mu\text{g/ml}$.

Perfusions llarges no varia però s'ha de parar abans



PROPOFOL

El hipnòtic amb T1/2 inferior i CSHT
Disolt amb IL
TIVA: Inducció i manteniment



PROPOFOL: farmacocinètica

- Metabolització hepàtica. Pulmò?
- Etilisme augmenta el metabolisme
- Obesitat $V1=, V3>$
- Nens. $V1$ més gran. Dosi/pes inducció més gran
- Insuficiència hepàtica, renal, hipoproteïnèmia
- Disminuir en ASA III-IV i vells (Cp 3,1/2,7)
- Fallo multiorgànic en nens de UCI (Dosis >5 mg/Kg/h)
- (Lipids++)

Dosificació: BET	2 mg/K bolus
	12 mg/kg 10'
	10 mg/kg 10'
	8 mg/Kg 10'
A partir 1 hora	6 mg/Kg.

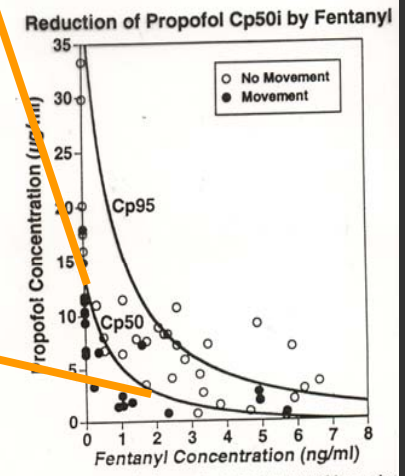
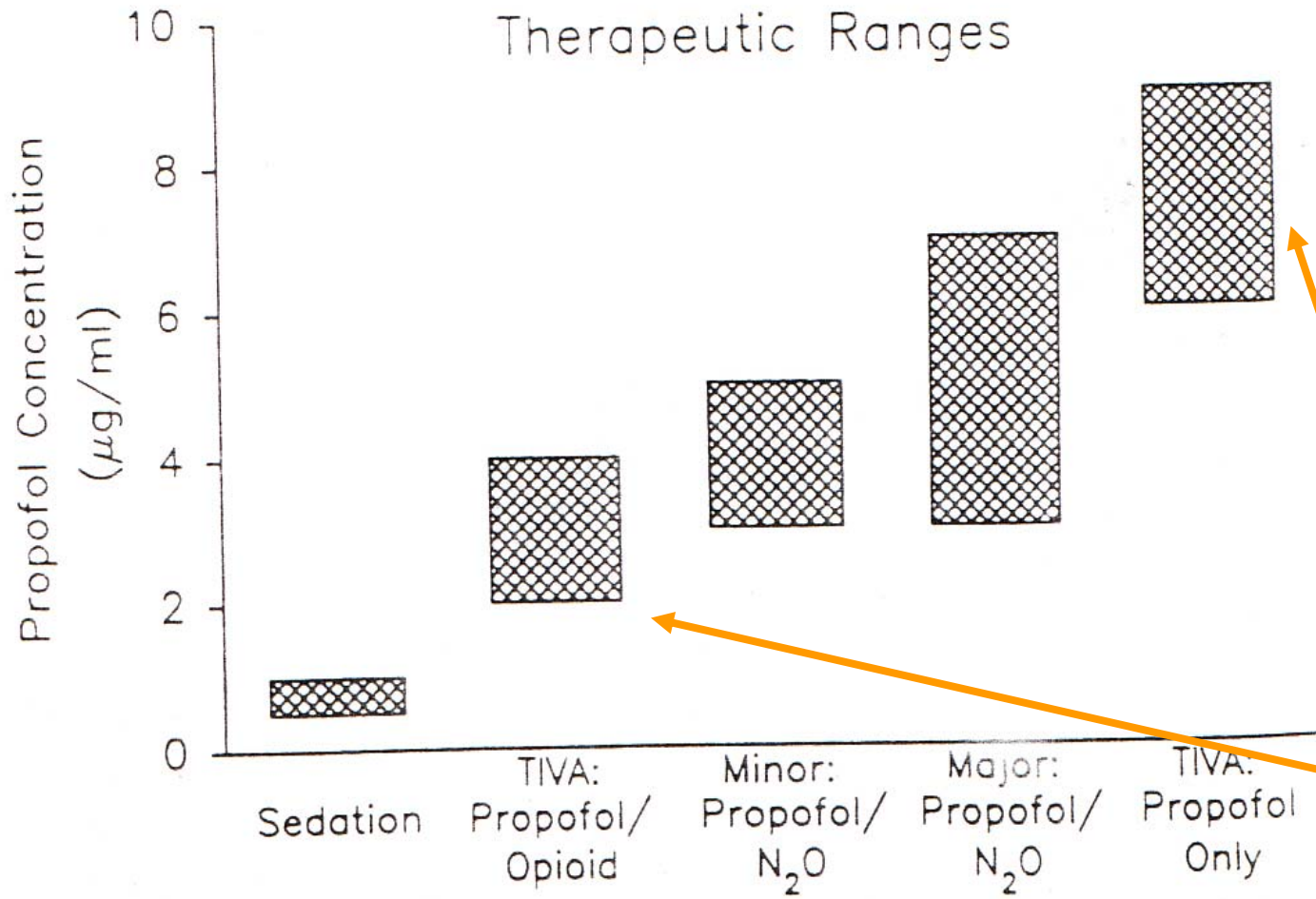


Fig. 6. Reduction by increasing concentrations of fentanyl of propofol concentration at which 50% or 95% of patients did not move at skin incision (Cp₅₀i and Cp₉₅i, respectively). Soic...
Soic... logistic regression solution.

PROPOFOL: Accions

• SNC

- Receptors GABA
- Disminueix FSC, VcO₂ i PIC

• Cardiovascular:

- Vasodilatador arterial i inotròpic (-): Dism TA, GC, RVP
- Disminueix fluxe coronari i mVO₂

• Respiratori:

- Apnea de minuts i lleugera broncodilatació.
- Inhibeix el reflexe laríngi

PROPOFOL: Altres efectes

Efectes antiemètics

Menor incidència de NVPO que amb halogenats .

A dosis baixes s'ha utilitzat com antiemètic en el malalt postoperatori (10 mg).

Fenòmens excitatoris motors però menys que amb etomidat.

Dolor a la inyecció: Lent, vena gruixuda o lidocaina.

Dolor intens a la inyecció intraarterial però sense seqüeles com amb el penthotal

PROPOFOL

1. Anestèsia ambulatoria
2. Anestèsia de llarga durada (CSHT més curt)
3. Sedació per a tècniques locoregionals.
4. Intervencions fora del quiròfan (On no hi ha vaporitzadors).
5. 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.
6. Cardioversions i teràpia electroconvulsiva.
7. Sedació de malalts de Reanimació o Cures intensives. 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: Inestabilitat hemodinàmica major que amb Midazolam.

PROPOFOL/INHALATORIS

TCI/Baixos fluxes

(AVANTATGES/ INCONVENIENTS)

El vaporitzador (Ces)/Diprifusor (Cpl)

Menys contaminació

Menys NVPO amb PROPOFOL

Possibilitat de ús fora de quiròfan

Sevo més ràpid despertar?

Preu similar

BENZODIACEPINES

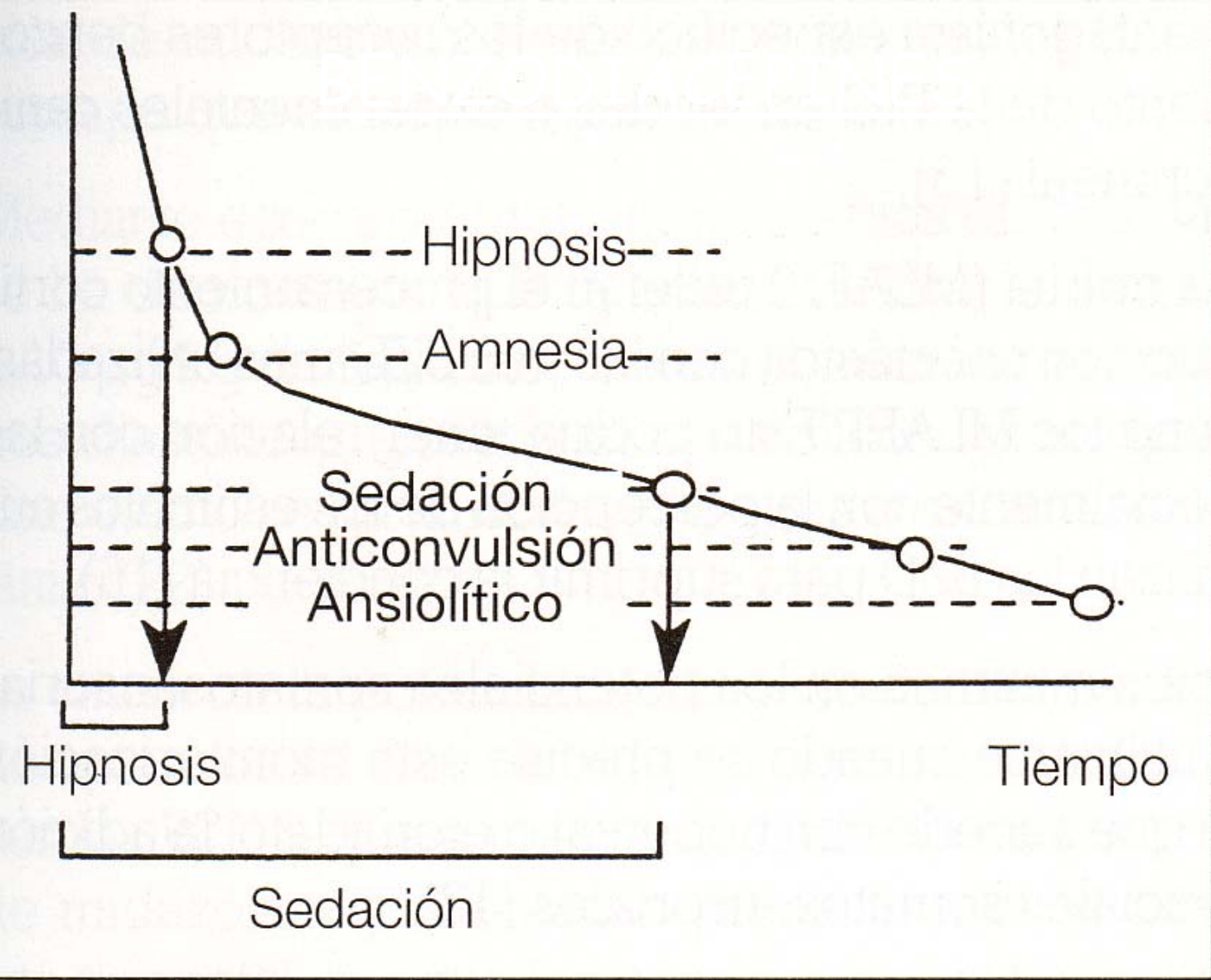
Diacepan

Flunitracepan

Loracepan

Midazolam

Ro 48-6791



Fármaco (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 μ g	5-8 min	25 min

BENZODIACEPINES: Farmacocinètica

- Bi- Tricompartimental
- Metabolització hepàtica
- Molt unides a proteïnes
- Obesitat augmenta $3C$
- Cl augmentat en fumadors i alcohòlics
- Cimetidina inhibeix metabolisme DZP
- MDZ 5% metabolitzadors lents.
- DZP 2 metabòlits actius:
 - oxacepam
 - desmetildiacepam (50 h)

Tabla 1. Características farmacocinéticas de las principales benzodiazepinas

	T1/2 alfa (min)	VI (l·kg ⁻¹)	T1/2 beta (horas)	Cl (ml·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

T1/2 alfa: vida media de distribución; VI: volumen de distribución central; T1/2 beta: vida media de eliminación; Cl: aclaramiento Modificada de (1).

BENZODIACEPINES: Accions

SNC:

Amnèsic, sedació , hipnòsi (Cpl)

Dism. FSC, VO₂ i PIC: Protector cerebral

Relaxant musculatura estriada

Cardiovascular:

Inotrop (-) lleu. (Flunitracepan++)

Potencia altres fàrmacs

Respiratori:

Depressió respiratòria: Atenció EPOC

Potenciació amb altres fàrmacs

Toxicitat local, dolor injecció , tromboflebitis (DZP)

BENZODIACEPINES: Us clínic

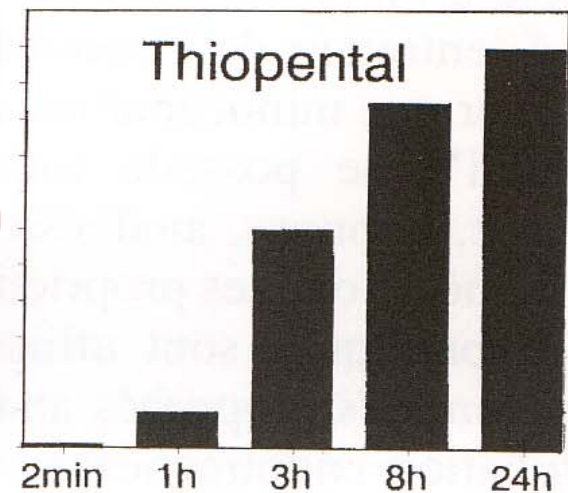
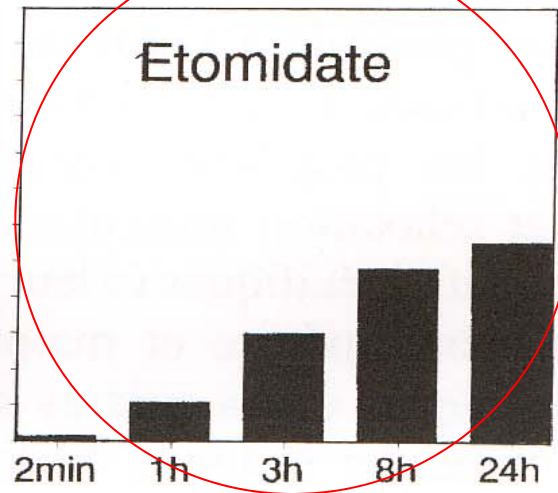
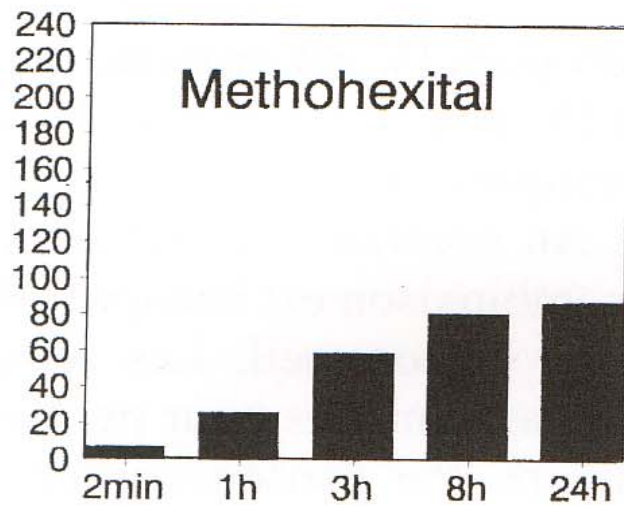
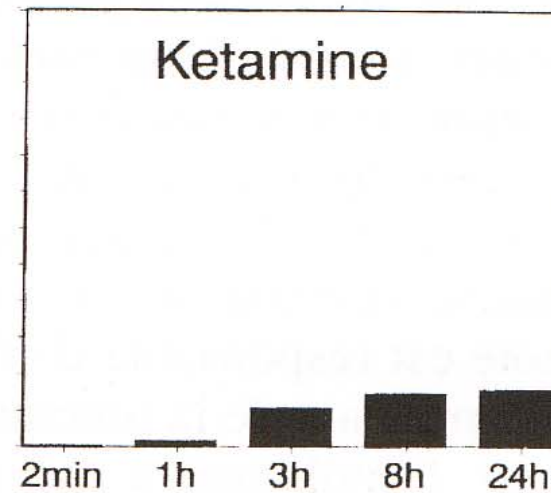
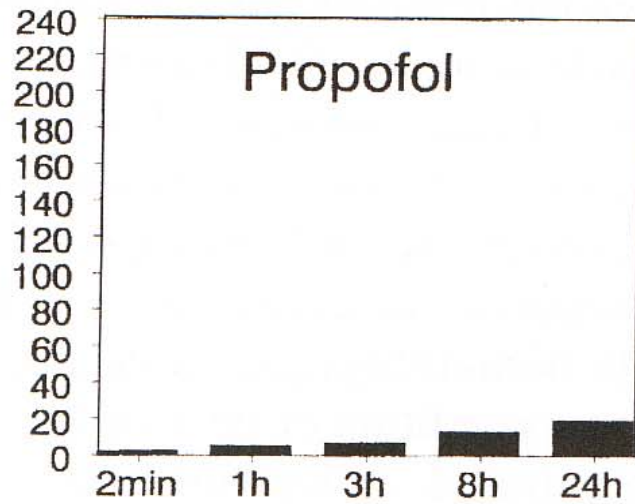
- Premedicació DZP oral, MDZ ev
- Sedació en tècniques LR
- Inducció-Manteniment (-)
- Anticonvulsivant
- Sedació continua a UCI. MDZ:

0,3 mg/Kg

20-200 μ g/Kg/H

ETOMIDAT

- Comercialitzat des de 1972
- Model bi o tricompartmental.
- Metabolització per esterases plasmàtiques i fetge
- Augmenta la Cpl si hipoalbuminèmia
- Dosis inducció: 0.3 mg/Kg. En 30 seg (Keo:1,6 min)
- ($t_{1/2\alpha}$:1-3 min). Dura 5-10 min. $T_{1/2\gamma}$:3 h
- Cp hipnosi: 300-500 ng/ml .
- Disminuir amb edat
- Es potencia amb mòrfics
- Hi ha pocs estudis en pacients per sota els de 10 anys
- No efecte analgèsic



ETOMIDAT: Accions

SNC:

Disminueix la PIC sense alterar PPC:
Útil en Neurocirurgia

Cardiovascular:

Mínima repercusió hemodinàmica
Dism. VmO₂ i fluxe coronari proporcionalment

Respiratori:

Mínim. Curta hiperventilació, curta apnea

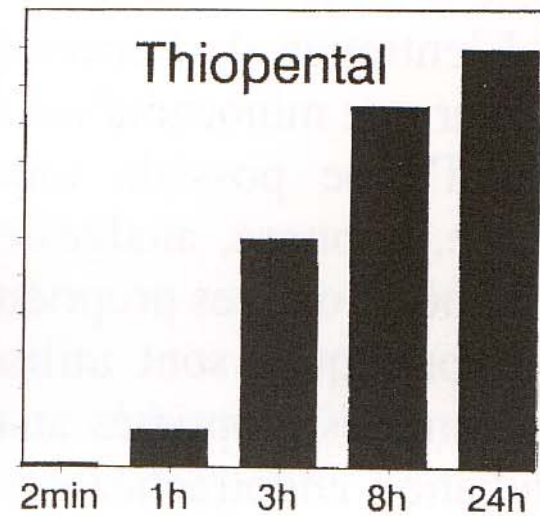
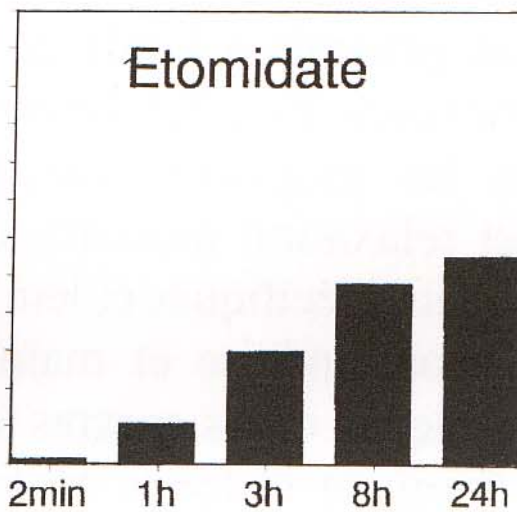
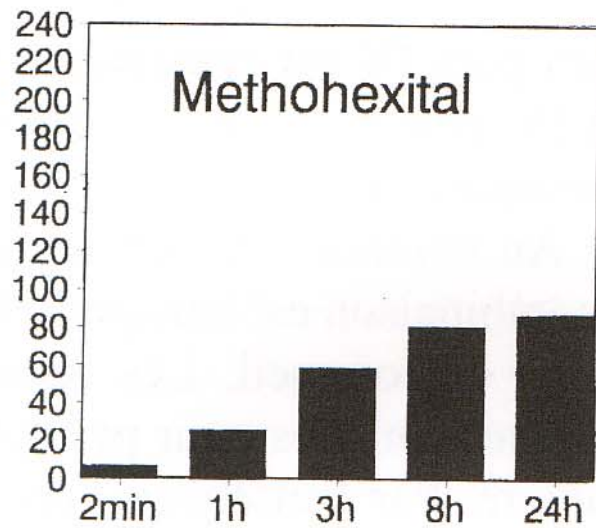
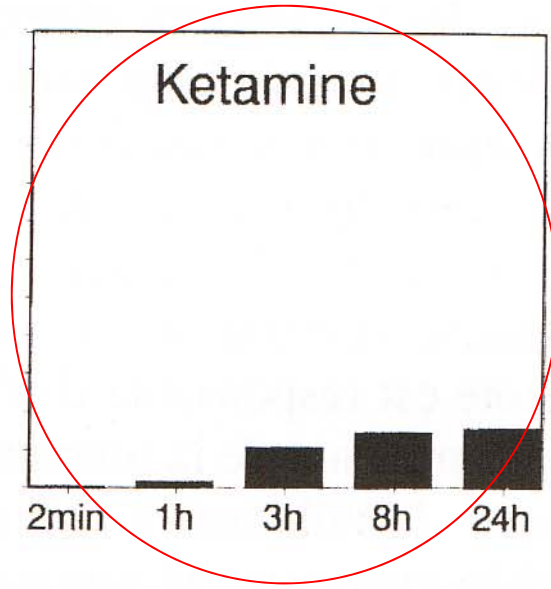
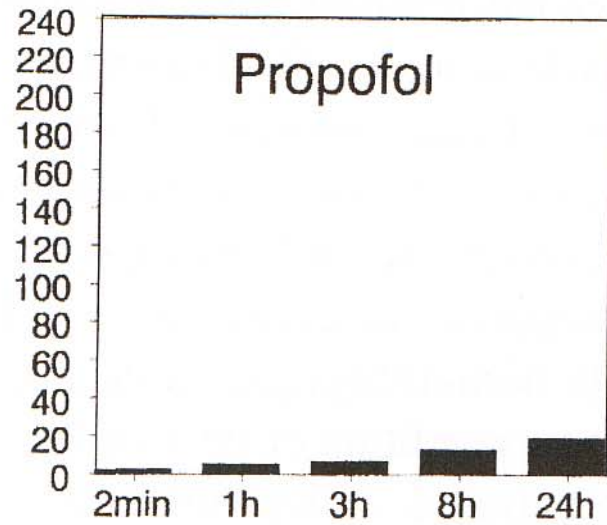
ETOMIDAT: Efectes indesitjables

- Moviments musculars excitatoris d' origen espinal (40%)
- Dolor injecció (10-50 %) tromboflebitis pel solvent que és hiperosmolar:
Diluir, afegir lidocaïna.
- Alta incidència de NVPO
- Inhibidor potent de la síntesi d' esteroïds durant 4-8 h in vitro.
S' ha descrit augment de la mortalitat en malalts de UCI amb infusions d' etomidat durant llargs períodes.
Però mai en anestèsia.
Tot i això no es recomana utilitzar-lo en perfusió.
No indicat en xoc sèptic

KETAMINA

- Inici 1979
- Únic hipnòtic amb potencial analgèsic
- Anestèsia disociativa: Molt analgèsic
- Hipnosi lleugera, amb reflexes conservats

- Molt liposoluble
- Unió proteïnes baixa
- Model bi, tricompartmental
- $T_{1/2\alpha}$: 5-10 min ; $T_{1/2\beta}$: 8-18 min; $T_{1/2\gamma}$: 2-3 hores
- Metabolització hepàtica. Metabolits certa potència analgèsica



KETAMINA

Cpl analgèsia: 0,2 µg/ml.

Cpl hipnosi : 1,5-2,5 µg /ml.

Dosis hipnosi via e.v: 2 mg/kg. Efecte 1 min. Dura 10- 15'.

Dosis hipnosi via im: 4-8 mg/kg. Efecte 5 min.

Dosis hipnosi via rectal: 7-10 mg/Kg. Efecte 9 min.

Intranasal.

Peridural

Regional ev

Bloqueigs perifèrics

Ideal per a cirurgia en condicions precàries.

La insuficiència. renal o hepàtica no modifica el seu metabolisme

KETAMINA: Accions

SNC

Antagonitza receptors NMDA : dissociació entre tàlam i sistema límbic.

Gran freqüència de disfòries, deliris, al·lucinacions: amb BDZ disminueix

Analgèsia: receptors opiàcis *mu*. Disfòria receptors *s*

Vasodil. cerebral, augmenta FSC, VcO₂ i PIC. No indicat en neurocirurgia.

Cardiovascular

Augmenta l'activitat simpàtica: TA, FC GC RVP ,

Augmenta VmO₂ encara que augmenta el fluxe coronari.

No indicat en cardiòpates.

Indicat en malalts amb inestabilitat hemodinàmica

Respiratori

No depresor, conserva resposta al CO₂. Reflexes via aèria conservats. Broncodilatador

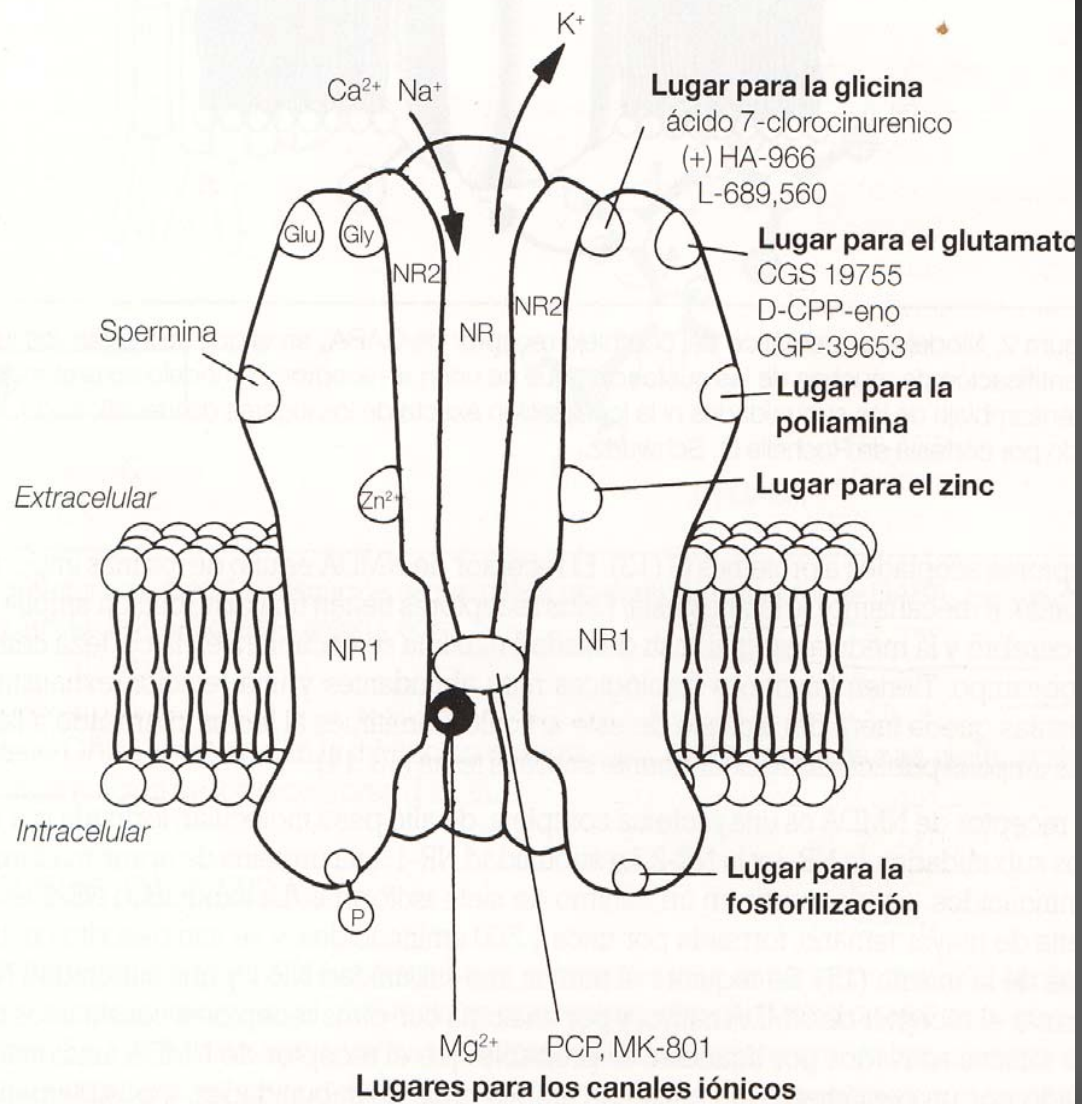


Figura 2. Modelo del receptor de NMDA en el que se muestran los sitios de unión para los ligandos y los iones.

KETAMINA: Noves indicacions

- Acció sobre receptors NMDA perifèrics
- Dosis 1/10 potencia Mòrfics, disminueix necessitats de mòrfics durant primeres 24 hores postoperatòries
- No efectes disfòrics.

Penthotal

V3>>>
Protector cerebral
Porfíria
Injecció intraarterial, extravasació

Propofol

T1/2 <
TIVA-TCI
Sedacions prolongades si estabilitat hemodinàmica

Midazolam

Sedacions per procediments
Sedacions si inestabilitat hemodinàmica

Etomidat

Induccions malalt inestable HMD

Ketamina

Únic amb propietats analgèsiques
Estabilitat hemodinàmica, conservació reflexes
Anestèsia situacions catastròfiques
Exploracions nens
Disfòries