

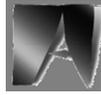
# **Administración de Etomidato-Lipuro en ovejas gestantes a término.**

**Estudio del paso placentario y  
efectos cardiovasculares, respiratorios y  
del equilibrio ácido-base, en las madres  
y sus fetos**



**TESIS DOCTORAL  
LAURA FRESNO BERMEJO**

*Foto de la cubierta: Imagen del feto tras la realización de la histerotomía.*



Universitat Autònoma de Barcelona

**Administración de Etomidato-Lipuro en ovejas  
gestantes a término.**

**Estudio del paso placentario y efectos  
cardiovasculares, respiratorios y del equilibrio  
ácido-base, en las madres y sus fetos.**

**Memoria presentada por Laura Fresno Bermejo  
para optar al grado de Doctor en Veterinaria**

**Félix García Arnas**, Profesor Titular del Departament de Medicina i Cirurgia Animals, de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la memoria titulada «ADMINISTRACIÓN DE ETOMIDATO-LIPURO EN OVEJAS GESTANTES A TÉRMINO. ESTUDIO DEL PASO PLACENTARIO Y EFECTOS CARDIOVASCULARES, RESPIRATORIOS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE, EN LAS MADRES Y SUS FETOS» presentada por **Laura Fresno Bermejo** para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección y, considerándola finalizada, autoriza su presentación para que ésta sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

Bellaterra, 27 de marzo de 2007.

Félix García Arnas

Edifici V-Campus de la UAB / 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) / Barcelona, Spain

Tel: +34 93 581 10 91 - Fax: +34 93 581 20 06

d.med.cirurgia.animal@uab.es www.uab.es

# AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que mediante su apoyo y amistad han hecho posible la realización de este estudio:

Al Dr. Félix García, mi director de tesis, por su ayuda y dedicación durante la realización de este trabajo, y por su confianza y su paciencia a lo largo de estos años.

A la Dra. Anna Andaluz, por su gran amistad, confianza y su disposición en toda ocasión, que ha hecho que sea como una co-directora de tesis.

Al Dr. Carles Cristòfol y su equipo, por sus consejos y su colaboración durante la realización del estudio placentario del etomidato, y sobretodo, por su paciencia!

A mis compañeros de equipo y amigos: Xavi Moll, Asiul Chacaltana, Otilia Bambo, Carla Fonseca, Jordi Miñana y Anna Morist, por su gran ayuda desinteresada, su apoyo, y su colaboración en la fase experimental de este estudio.

A todos mis compañeras/os de despacho y, por supuesto, buenas/os amigas/os. En especial a mis amigas Carolina Naranjo y Andrea Carvalho, también embarcadas en sus tesis doctorales; y a Lola Torres y David Argüelles, que siempre han sabido ser buenos compañeros, con sus consejos, apoyo y ánimos incansables.

A todos los alumnos internos que durante estos años han prestado su colaboración en el Departament de Medicina i Cirurgia Animals, y sobretodo en la dura fase experimental de este estudio, por su ayuda y su interés. En especial, quiero agradecer a Carolina García su constante apoyo y desinteresada colaboración en esta fase experimental, y por supuesto, su amistad.

A Carmen Núñez, del Hospital Clínic Veterinari, por su paciencia y su amabilidad en toda ocasión.

A todos los pastores de les Granges Experimentals de la UAB, por su buena disposición y colaboración en todo momento. Y, como no, a las ovejas, que sin ellas obviamente este trabajo no hubiera sido posible.

A Xavi Such y Vanessa Castillo, por su buena disposición y amabilidad en prestarme su ecógrafo; y a Ivonne Espada, por su paciencia y amabilidad en enseñarme a hacer mis primeras ecografías de diagnóstico de gestación en las ovejas.

A mis compañeros Marga Navarro y Jorge Carmona, por compartir conmigo sus conocimientos en equilibrio ácido-base y estadística, respectivamente.

A la empresa B/Braun, por su colaboración durante el procedimiento experimental, en especial a Nuria Llamas por su atención y rapidez en proporcionarme el material que necesitaba, sobretodo el Etomidato-Lipuro!

A mis padres, Manuela y Juan, a mi hermano Alberto, y a Luis. Por los ánimos que me han dado siempre, su confianza, su cariño, y su apoyo incondicional, aunque siempre insistentes, si no con la pregunta ¿Cuándo lees la tesis?, apresurándome en escribirla cuanto antes. Sin duda, ellos se merecen mi más profundo agradecimiento.

A toda mi familia, mis tíos y primos, por su cariño, sus ánimos y su apoyo.

A todos mis compañeros y amigos que en algún momento me han ayudado. No podré citarlos a todos, por no olvidarme a ninguno, pero algunos de ellos merecen especial mención. Quiero agradecer especialmente a Marta Lacambra su gran amistad, desde que éramos pequeñas, sus consejos y apoyo incondicional durante todos estos años, y como no, nuestras conversaciones más intelectuales sobre anestesia. Al Dr. José Ramírez (Pepe para los amigos) por su confianza, su amistad, y por su constante interés en mi trabajo.

A la Generalitat de Catalunya, por la beca que me otorgó, la cual me inició en mi carrera investigadora, permitiéndome la realización de los estudios de doctorado y un trabajo que no hubiese sido posible de otra forma.

A todos ellos, muchas gracias.

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1. ETOMIDATO</b> .....	<b>17</b>
2.1.1 Generalidades .....	17
2.1.2. Mecanismo de acción .....	18
2.1.3. Farmacocinética Clínica .....	19
Farmacocinética .....	19
Volumen de distribución y Clearance .....	19
Metabolismo y excreción .....	21
Unión a proteínas .....	21
Interacción con otros fármacos .....	22
2.1.4 Propiedades y efectos adversos .....	22
Efectos sobre el sistema cardiovascular .....	22
Efectos sobre el sistema respiratorio .....	24
Efectos sobre el sistema nervioso central .....	25
Mioclonos .....	26
Dolor a la inyección/Tromboflebitis .....	27
Efectos sobre la síntesis de cortisol .....	28
Hemólisis .....	30
Efectos sobre la pseudocolinesterasa .....	30
2.1.5 Uso clínico .....	30
Rango terapéutico .....	30
Dosificación .....	31
Uso en gestantes .....	32
<b>2.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN</b> .....	<b>32</b>
2.2.1. Cambios en la composición corporal .....	33
2.2.2. Cambios hematológicos .....	34
2.2.3. Alteraciones cardiovasculares .....	34
2.2.4. Alteraciones respiratorias .....	35
2.2.5. Alteraciones gastrointestinales .....	35
2.2.6. Alteraciones metabólicas y hepáticas .....	36
2.2.7. Alteraciones renales .....	36
<b>2.3. EFECTOS DE LA GESTACIÓN EN LA FARMACOCINÉTICA DE SUSTANCIAS</b> .....	<b>36</b>
2.3.1. Absorción .....	37
2.3.2. Distribución .....	37
2.3.3. Eliminación .....	38
a) Metabolismo .....	38
b) Excreción .....	39
<b>2.4. PASO PLACENTARIO DE SUSTANCIAS</b> .....	<b>39</b>
2.4.1. Características de los fármacos .....	40
2.4.2. Características de la placenta .....	41
a) Anatomía comparada. Placenta ovina vs humana .....	41
b) Mecanismos de paso placentario .....	43
c) Factores limitantes del paso placentario .....	44

<b>3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>47</b>
3.1. OBJETIVOS .....	49
3.2. ELECCIÓN DE LA ESPECIE .....	49
3.3. ELECCIÓN DE LA DOSIS .....	50
3.4. ELECCIÓN DEL LUGAR DE EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS PARA ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO .....	51
3.5. ESTUDIO DEL PASO PLACENTARIO DEL ETOMIDATO .....	53
3.5.1. MATERIAL Y MÉTODOS .....	53
PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES: PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO .....	53
DISEÑO EXPERIMENTAL .....	57
PERÍODO DE ESTUDIO .....	58
Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg .....	58
Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	58
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	60
3.5.2. RESULTADOS .....	60
Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg .....	60
Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	61
3.5.3. DISCUSIÓN .....	64
Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg .....	64
Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	65
3.6. ESTUDIO DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES, RESPIRATORIOS Y DEL ESTADO ÁCIDO-BASE EN LA OVEJA Y EN EL FETO DURANTE LA ANESTESIA CON ETOMIDATO ..	68
3.6.1. MATERIAL Y MÉTODOS .....	68
PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES: PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO .....	68
DISEÑO EXPERIMENTAL .....	70
PERÍODO DE ESTUDIO .....	71
Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg .....	71
Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	71
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	72
3.6.2. RESULTADOS .....	72
Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg .....	72
Experimento 2: Administración de etomidato 1mg/kg iv seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	76
3.6.3. DISCUSIÓN .....	81
Experimento 1: Administración de etomidato 1 mg/kg iv .....	82
Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min-1 durante 1 hora .....	84
<b>4. CONCLUSIONES</b> .....	<b>89</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>93</b>

# ***1. INTRODUCCIÓN***

El uso de fármacos en general, y concretamente, el uso de anestésicos en madres gestantes es poco aconsejable ya que, cualquier fármaco administrado a la madre es susceptible de cruzar la barrera placentaria y provocar efectos indeseados en el feto. No obstante, existen casos en los que el uso de anestésicos generales es inevitable, principalmente en intervenciones quirúrgicas de urgencia en la madre gestante o en partos complicados que requieran la realización de una cesárea.

Una anestesia general en la hembra gestante siempre tendrá consecuencias sobre el feto, ya sea por un efecto directo de los agentes anestésicos sobre el feto o bien por un efecto indirecto. En este último caso, serán las alteraciones que dichos agentes producen sobre la madre, especialmente alteraciones hemodinámicas, las que repercutirán sobre el feto. De estas alteraciones hemodinámicas, es la disminución de la perfusión uteroplacentaria secundaria a la hipotensión materna la que principalmente puede afectar negativamente al feto (Palahniuk y Shnider, 1974).

En los últimos años, el avance en la aplicación de técnicas de cirugía fetal para la reparación intrauterina de anomalías congénitas en humanos ha incrementado la necesidad de realizar anestésias generales en pacientes gestantes. La reparación de malformaciones congénitas se lleva a cabo mediante técnicas fetoendoscópicas (Estes et al., 1992). Actualmente están en continuo estudio, avance y desarrollo las técnicas de reparación intrauterina de hernias diafragmáticas, labio leporino, bridas amnióticas, mielomeningocele y gastrosquisis (Adzick y Harrison, 1994). La detección precoz de estas malformaciones, gracias a las avanzadas técnicas diagnósticas, permite la reparación de las mismas en etapas tempranas de la gestación (Hafner et al., 1997). La reparación fetal de estas anomalías permite la corrección completa de estos defectos sin cicatriz (Stelnicki et al., 1999), con menores secuelas en el caso de las bridas amnióticas y

mielomeningocele y aumenta la supervivencia neonatal en casos de hernia diafragmática.

La necesidad de emplear técnicas de anestesia general en gestantes cada vez con más frecuencia, ya sea para intervenciones de urgencia en la madre, cirugía fetal, o cesáreas, exige a los anestésistas un mayor conocimiento de los efectos de los anestésicos generales tanto en la madre gestante como en el feto.

El feto es susceptible a sufrir los efectos derivados de la administración de fármacos durante su desarrollo. Estos efectos dependerán de numerosos factores, entre ellos de la edad gestacional del feto y de las propiedades farmacocinéticas del fármaco administrado (Reynolds y Knott, 1989). Además, a lo largo de la gestación, la madre sufre unos cambios fisiológicos importantes que podrán afectar el comportamiento farmacocinético de los fármacos que se le administren. La elección del protocolo anestésico deberá asegurar la viabilidad y el bienestar fetal o neonatal.

En general, los anestésicos generales son fármacos muy liposolubles que para poder realizar su acción a nivel del sistema nervioso central (SNC) necesitan cruzar la barrera hematoencefálica. Debido a estas características de liposolubilidad y a que la placenta se comporta esencialmente como una membrana lipídica, cabe esperar que el paso placentario de fármacos liposolubles como los anestésicos generales sea fácil y rápido, llegando así al feto.

A lo largo de los años, se ha venido estudiando el efecto de varios agentes anestésicos tanto en el feto, como en el neonato, a nivel cardiovascular, respiratorio y del equilibrio ácido-base. Por obvias razones éticas, no es posible la determinación de los efectos de los anestésicos en fetos humanos, y los efectos que se describen en la literatura son a partir de los resultados obtenidos en el neonato tras la cesárea de la madre a la que se le ha administrado el fármaco a estudiar. Sin embargo, el uso de modelos

experimentales como la oveja, ha hecho posible la determinación de los efectos de los anestésicos en el feto ovino. Aunque la extrapolación de resultados obtenidos en animales a humanos debe realizarse con cautela, la especie ovina se ha venido empleando durante años como modelo experimental en el que, a pesar de las diferencias anatómicas y fisiológicas con la especie humana, el comportamiento de los fármacos liposolubles, como son los anestésicos generales, suele ser muy parecido.

Por el momento, han sido estudiados algunos agentes anestésicos inhalatorios e inyectables en la especie ovina. Muchos de estos fármacos se emplean comúnmente y causan hipotensión en la madre, pudiendo disminuir el flujo sanguíneo uterino y placentario con el consecuente riesgo de hipoxia y acidosis fetal. Entre los anestésicos inhalatorios, se ha demostrado que tanto el halotano como el isofluorano pueden producir hipotensión tanto en la madre como en el feto (Palahniuk y Shnider, 1974; Biehl et al., 1983; Yarnell et al., 1983; Bachman et al., 1986). Así mismo, pueden disminuir la frecuencia cardíaca fetal (halotano e isofluorano) y materna (isofluorano) y provocar un aumento de la  $\text{PaCO}_2$  en la madre y el feto y acidosis fetal (Palahniuk y Shnider, 1974). Entre los anestésicos inyectables, se ha observado que el propofol, además de producir hipotensión en la madre, provoca un aumento de la presión arterial en el feto y alteraciones en el equilibrio ácido-base tanto en la madre como en el feto, con un aumento de la  $\text{PaCO}_2$  en ambos y una acidosis fetal (Andaluz et al., 2005). Sin embargo, el uso de ketamina en ovejas gestantes se ha relacionado con un aumento de la presión arterial materna y del flujo sanguíneo uterino, pero sin cambios en la frecuencia cardíaca materna y fetal y presión arterial fetal. No obstante, una ligera disminución del pH materno y fetal refleja un aumento de la  $\text{PaCO}_2$  (Levinson et al., 1973).

En la especie humana, debido a que la valoración de los efectos de los anestésicos no puede realizarse en el feto, se valoran los efectos

neonatales de los agentes anestésicos administrados en mujeres sometidas a cesárea. Tradicionalmente, el estado clínico del neonato se ha venido valorando mediante la puntuación Apgar, el estado ácido-base, el tiempo de respiración sostenida y los cambios neurológicos y comportamentales (Datta y Alper, 1980). En general, las puntuaciones Apgar para los anestésicos inyectables como el propofol y el tiopental, y para anestésicos inhalatorios como el halotano, isofluorano, enflurano y desflurano, suelen ser elevadas, cuando se emplean a dosis bajas, indicando una insignificante depresión clínica de los neonatos (Abboud et al., 1985; Dailland et al., 1989; Valtonen et al., 1989; Moore et al., 1989; Ghaly et al., 1988; Abboud et al., 1995).

El etomidato es un anestésico general inyectable, del grupo de los imidazoles carboxilados, conocido principalmente por su estabilidad cardiovascular y respiratoria (Morgan et al., 1977; Gooding y Corssen, 1977; Criado et al., 1980; Newby et al., 1983; Brüssel et al., 1989; Ebert et al., 1992; Scheffer et al., 1993). Se ha empleado en medicina humana y veterinaria, tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico (Gooding y Corssen, 1976; Nagel et al., 1979; Scorgie, 1983; Oduro et al., 1983; Ko et al., 1994), y desde el 1979 se ha empleado en anestesia obstétrica de forma satisfactoria (Downing et al., 1979; Gregory y Davidson, 1991). La administración de etomidato en cesáreas no parece afectar el estado ácido-base de la madre ni del neonato, presentando éste un buen estado clínico tras su nacimiento por cesárea y un menor tiempo en establecer la respiración espontánea sostenida que tras la administración de tiopental (Downing et al., 1979; Giese y Stanley, 1983; Regaert y Noorduyn, 1984; Gregory y Davidson, 1991; Esener et al., 1992).

Sin embargo, aunque el uso del etomidato en obstetricia es satisfactorio, su paso placentario, así como sus efectos sobre la función cardiovascular fetal son poco conocidos.

## ***2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA***

## 2.1. ETOMIDATO

### 2.1.1 Generalidades

El etomidato, ethyl 3-[(1R)-1-phenylethyl]imidazole-4-carboxylate, es un agente anestésico inyectable, no barbitúrico, que pertenece al grupo de los imidazoles carboxilados (Fig 2.1). El etomidato es una base débil con un pka de 4.2. Está prácticamente no ionizado en el plasma humano, a un pH fisiológico de 7.4. Se trata de un fármaco altamente lipófilo, con un índice de partición de octanol/agua de  $\log P=2.99$  (Levron y Assoune, 1990) y un peso molecular de 244.289 g/mol. De los anestésicos generales, el etomidato es el único agente ópticamente activo que se administra en su forma ópticamente pura (el isómero R[+]) (Tomlin et al., 1998).

El etomidato se ha venido empleando satisfactoriamente tanto en medicina humana como en medicina veterinaria (Gooding y Corssen, 1976; Nagel et al., 1979; Scorgie, 1983; Oduro et al., 1983; Ko et al., 1994). Fue sintetizado por Janssen en 1965 y su primera referencia del estudio de sus propiedades hipnóticas en ratas es del 1971 por Janssen y colaboradores. Los primeros ensayos clínicos en humanos fueron realizados en 1972 (Doenicke, 1974) y fue aprobado para su uso como anestésico general inyectable en los Estados Unidos en el 1983.

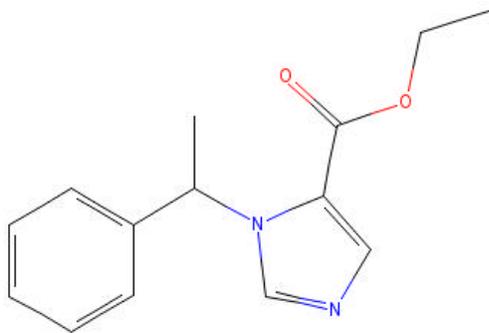


Fig 2.1. Estructura química del etomidato (Ethyl 3-[(1R)-1-phenylethyl]imidazole-4-carboxylate).

Las principales ventajas del etomidato están relacionadas con su farmacocinética y la mínima depresión cardiovascular y respiratoria que

produce (Gooding et al. 1979; Criado et al. 1980; Robertson, 1992). Es un fármaco que no libera histamina (Doenicke et al., 1973), y no produce inmunosupresión (Doenicke y Kropp, 1976). Tampoco se ha descrito toxicidad o teratogenicidad tras su administración (Fragen et al., 1976; Friedman, 1988).

Sin embargo, algunos de los efectos adversos que presenta el etomidato han limitado su uso. Entre estos efectos adversos destacan el dolor a la inyección, tromboflebitis, hemólisis, náuseas, vómitos, inhibición de la síntesis de esteroides, y la aparición de mioclonos (Holdcroft et al., 1976; Fragen and Caldwell, 1979; Wagner y White, 1984; Kruse-Elliott et al., 1987; Reddy et al., 1988; Muir y Mason, 1989; Gillies y Lees, 1989; Crozier et al., 1993; Carroll y Hartsfield, 1996; Moon, 1997).

Para reducir estos efectos secundarios, y debido a que el etomidato es insoluble en agua e inestable en solución neutra requiriendo de formulaciones específicas, se han probado varios solventes e intentado varios métodos de administración del etomidato. Entre estos métodos destacan la dilución de la preparación en suero salino fisiológico, la inyección mediante infusión continua, la premedicación del paciente con opioides, benzodiacepinas o anestésicos locales; y el uso de distintos solventes como soluciones acuosas de tampón fosfatadas, Cremophor EL<sup>®</sup>, polietilenglicol, etanol, emulsión lipídica o propilenglicol (Zacharias et al., 1978; Doenicke et al., 1994).

Actualmente, el etomidato está disponible comercialmente en dos formulaciones distintas: en una solución al 0.2% en propilenglicol al 35vol% (Hypnomidate<sup>®</sup>, Janssen-Cilag) y en una emulsión lipídica de triglicéridos de cadena media (Etomidato-Lipuro<sup>®</sup>, B/Braun)(Fig 2.2).

Sin embargo, la formulación con base de propilenglicol se ha asociado a varios efectos adversos: hipotensión, colapso cardiovascular, disfunción del sistema nervioso central, convulsiones, dolor a la inyección, acidosis láctica,

hiperosmolalidad, reacciones alérgicas, hemólisis intravascular (Nebauer et al., 1992; Moon, 1994; Doenicke et al., 1997) e hipertensión pulmonar en la oveja (Pearl y Siegel, 1987; Quinn et al., 1990; Doenicke et al., 1997).

Las ovejas son particularmente sensibles al propilenglicol, ya que se ha observado hemólisis y hemoglobinuria tras la administración de anestésicos que contienen este solvente (Nebauer et al., 1992).

El Etomidato-Lipuro se comercializa a una concentración de 2 mg/mL de etomidato y contiene como solvente la lipofundina MCT 20%, una emulsión lipídica que consiste en aceite de soja, triglicéridos de cadena media, glicerol y lecitina de huevo, además de contener oleato sódico y agua.



Fig 2.2. Presentaciones comerciales del etomidato.

### 2.1.2. Mecanismo de acción

El etomidato es un potente agente hipnótico, sin propiedades analgésicas, que produce sus efectos depresores del sistema nervioso central (SNC) por sus efectos sobre el receptor del  $\gamma$ -ácido aminobutírico (GABA) (Davis y Cook, 1986).

Existen estudios en los que se atribuye la acción anestésica del etomidato a un efecto directo mimético de éste sobre el receptor activando una corriente GABAérgica (Evans y Hill, 1977). Sin embargo, este efecto directo no se considera suficientemente efectivo para provocar sus efectos hipnóticos.

Tomlin et al. (1998) sugirió que el principal mecanismo de acción del etomidato responsable de sus efectos anestésicos era la acción del mismo sobre el receptor GABA<sub>A</sub> mediante la unión directa a lugares específicos de la proteína e incrementando alostéricamente la afinidad del GABA por su receptor. Concretamente, parece que el etomidato ejerce su acción sobre la subunidad  $\beta$  del receptor GABA<sub>A</sub> y su potencia puede verse incrementada por la presencia de determinados tipos de subunidad  $\alpha$  (Belelli et al., 2003).

Sin embargo, según algunos autores (Doenicke et al., 1999b; Belelli et al., 2003), parece ser que ambos mecanismos de acción contribuyen a los efectos del etomidato. El etomidato a bajas concentraciones actúa potenciando el efecto del GABA sobre su receptor (efecto modulador), mientras que a altas concentraciones actúa activando directamente el receptor (efecto activador o mimético).

El etomidato presenta estereoselectividad, es decir, solamente el isómero R(+) parece tener propiedades hipnóticas, mientras que el isómero S(-) carece de ellas (Wertz et al., 1990; Bergen y Smith, 1997). Se ha descrito que el isómero S(-) es unas 15 veces menos potente como anestésico general que el isómero R(+) (Tomlin et al.,

1998). Adicionalmente, se han demostrado interacciones del etomidato con sistemas de segundos mensajeros como el metabolismo del óxido nítrico. Esta interacción es común para otros agentes anestésicos como el tiopental y el halotano (Tonner et al., 1999; Paris et al., 2003).

### 2.1.3. Farmacocinética Clínica

Los datos farmacocinéticos del etomidato que se documentan en la literatura están obtenidos a partir de estudios realizados en pacientes no gestantes.

Aunque se describe el uso del etomidato en mujeres gestantes sometidas a cesárea, estos estudios únicamente describen el paso placentario del etomidato de la madre al neonato, y las muestras obtenidas en estas pacientes son insuficientes para determinar la farmacocinética del etomidato en gestantes. Asimismo, tampoco se han realizado estudios del paso placentario del etomidato en una hembra gestante no sometida a cesárea en otros modelos experimentales.

### Farmacocinética

Van Hamme y colaboradores (1978) estudiaron la farmacocinética del etomidato en humanos tras la administración intravenosa de un bolo único de etomidato a una dosis de 0.3 mg/kg, mientras que Hebron (1983) evaluó la farmacocinética del etomidato durante una infusión prolongada durante 48 horas. En este estudio se administró una infusión continua de 130  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 10 minutos continuándose con una infusión de 3.5  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ . Ambos estudios coincidieron en que la farmacocinética del etomidato correspondía a un modelo tricompartmental con eliminación de primer orden desde el compartimento central. Otros autores también documentan un modelo tricompartmental para el etomidato (Levron y Assoune, 1990; Sfez et al., 1990), de manera que el fármaco se distribuye rápidamente a los compartimentos central y periférico (Davis y Cook, 1986) que incluye el cerebro y órganos

altamente perfundidos (corazón, hígado, riñones), para después distribuirse en un compartimento más profundo (Van Hamme et al., 1978).

A pesar de la pequeña fracción de etomidato que queda en el compartimento central (un 7% según Van Hamme et al., 1978; y un 19% según Hebron, 1983), el etomidato se elimina rápidamente gracias a su eficiente extracción hepática (Van Hamme et al., 1978).

Se ha observado que el etomidato no presenta acumulación (Kay, 1976b). Sin embargo, tras una infusión prolongada de etomidato, Hebron (1983) observó una vida media de eliminación más prolongada, tiempos de recuperación más prolongados y tasas de transferencia intercompartmental distintas a las observadas en el estudio realizado por Van Hamme et al. (1978) tras la administración de un único bolo de etomidato. Adicionalmente, tras la administración de etomidato a una velocidad de infusión elevada, se ha observado que las concentraciones plasmáticas alcanzadas pueden ser desproporcionadamente grandes, en comparación con dosis más bajas, indicando una saturación de las esterasas que hidrolizan el etomidato (Heykants et al., 1975; Prakash et al., 1981).

En el estudio de Schüttler et al. (1985) se observa que tras el cese de una infusión continua de etomidato en humanos, se observa un segundo aumento de la concentración de etomidato. Esto puede deberse a mecanismos de asimilación y redistribución por los tejidos, presentando especial impacto en las concentraciones de etomidato en sangre venosa periférica.

### Volumen de distribución y Clearance

#### *Resultados obtenidos para la especie humana*

Tras la administración de etomidato intravenoso a una dosis de 0.3 mg/kg en humanos, el volumen total de distribución del etomidato

es de 2.2-5.8 L/kg, con una fase de distribución inicial de 2.6-2.8 minutos, una fase de redistribución de 22-29 minutos y una vida media de eliminación de 3.5-5.1 horas (Van Hamme et al., 1978; Arden et al., 1986; Levron y Assoune, 1990).

El volumen de distribución del etomidato disminuye con la edad debido a varios factores, tales como variaciones en el volumen vascular, el output cardíaco, la distribución del flujo sanguíneo en los distintos órganos y la unión a proteínas (Arden et al., 1986).

La clearance total del etomidato es de 12.5-22 mL/kg min<sup>-1</sup> (Van Hamme et al., 1978; Arden et al., 1986; Levron y Assoune, 1990). Según Van Hamme et al. (1978), la clearance plasmática total es de 860 mL/min y la clearance sanguínea total es de 754 mL/min. Dado que únicamente se excreta un 2% de etomidato sin metabolizar, la clearance hepática corresponde a 739 mL/min, siendo de 0.5 la ratio de extracción hepática del etomidato. Al tratarse de una ratio de extracción hepática intermedia, significa que la clearance del etomidato dependerá parcialmente, y estará moderadamente influida, por los cambios del flujo sanguíneo hepático y del metabolismo. En el estudio de Hebron et al. (1983), en el que se administró una dosis de etomidato de 0.3 mg/kg seguida de una infusión continua de 1-25 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 48 horas, la clearance plasmática del etomidato fue de 25 mL/kg min<sup>-1</sup>, valores parecidos a los obtenidos tras la administración de un único bolo intravenoso de etomidato. Sin embargo, se ha descrito que la propia infusión continua de etomidato puede disminuir su metabolización hepática. Esto puede ser atribuible a un efecto vasoconstrictor en el lecho arterial hepático, tal y como se describe en un estudio realizado en perros, en los que se administró una infusión continua de etomidato a una dosis de 80 µg/kg min<sup>-1</sup>. En este estudio, se observó una disminución del flujo sanguíneo hepático y un aumento de la resistencia vascular arterial hepática, aún cuando la

presión arterial media, resistencia vascular periférica sistémica y output cardíaco se mantuvieron constantes (Thomson et al., 1986; Pablo y Bailey, 1999).

Debido a que la clearance del etomidato depende parcialmente del flujo sanguíneo hepático (Arden et al., 1986), y éste disminuye con la edad, la clearance del etomidato disminuye significativamente en la vejez. En humanos, hay una disminución de 2 mL/kg min<sup>-1</sup> por cada década en el rango de edades estudiadas (Levron y Assoune, 1990).

En pacientes con cirrosis hepática, se ha observado un aumento de la vida media de eliminación, debido a un aumento del volumen total de distribución y una disminución de la clearance plasmática (Van Beem et al., 1983; Levron y Assoune, 1990).

La farmacocinética del etomidato en niños de 7 a 13 años se caracteriza por volúmenes de distribución iniciales superiores, fases de distribución iniciales más prolongadas y una clearance total más elevada que en adultos (Sfez et al., 1990).

El tiempo medio de residencia (MRT) del etomidato en niños es de 172±101 min y de 228±80 min en el adulto (Sfez et al., 1990).

### *Resultados obtenidos en otros mamíferos*

Aunque el uso de etomidato está ampliamente extendido en la práctica clínica veterinaria, solo se han realizado algunos estudios farmacocinéticos en el perro y en el gato. Las propiedades farmacocinéticas del etomidato en el gato son parecidas a aquéllas descritas para los humanos. En esta especie animal, tras la administración de un bolo de etomidato a una dosis de 3 mg/kg, la disposición del etomidato se correspondió con un modelo mixto de 2 y 3 compartimentos. El volumen de distribución total

fue de  $4.88 \pm 2.25$  L/kg, una fase de distribución inicial de 0.05 horas, una fase de distribución intermedia de 0.35 horas y una fase de eliminación de 2.89 horas. La clearance total fue de  $2.47 \pm 0.78$  L/kg h<sup>-1</sup>, dos veces superior a la observada en humanos (Wertz et al., 1990).

En el perro, según el estudio de Ghoneim y Van Hamme (1979), la disposición del etomidato tras la administración de una dosis de 1.6 mg/kg se correspondió con un modelo tri-compartimental, presentando un comportamiento farmacocinético parecido al del gato. El volumen de distribución fue de 102.75 L, una fase de distribución inicial de 0.04 horas, una fase de distribución intermedia de 0.24 horas y una fase de eliminación de 2.12 horas. La clearance total fue de 36.97 L/h ( $2.46$  L/kg h<sup>-1</sup>, considerando que el peso medio de los perros empleados en el estudio fue de 15 kg), valor parecido al obtenido en gatos.

### Metabolismo y excreción

La corta acción del etomidato no depende únicamente de su rápida redistribución, sino de su rápida metabolización. El etomidato ((R)-(+)-ethyl-1(1-phenylethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate) se metaboliza principalmente en el hígado mediante hidrólisis de la cadena éster, para dar lugar primariamente a un ácido carboxílico inactivo ((R)-(+)-ethyl-1(1-phenylethyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid) como metabolito principal. En menor medida, puede sufrir una N-desalquilación oxidativa (Ghoneim y Van Hamme, 1979; Branson, 2003), dando lugar a ácidos mandélicos y benzoicos.

Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se excretan por vía renal y biliar. Un 90-98% del fármaco se elimina como metabolitos inactivos en orina, mientras que una cantidad muy pequeña, el 2%, aparece en orina en su forma inalterada (Davis y Cook, 1986). El 75-85% del etomidato administrado en una sola dosis se elimina por el riñón en 24 horas, mientras que el

13% se excreta vía biliar por las heces (Fragen et al., 1976; Reves et al., 2005).

Sin embargo, cabe destacar que, en algunas especies animales, la hidrólisis del etomidato no tiene lugar únicamente en el hígado, sino que existe cierto metabolismo plasmático (Gooding y Corssen, 1976). Esta vía metabólica alternativa está llevada a cabo por las esterasas plasmáticas, y su grado es variable según la especie animal de que se trate.

Así como en las ratas, el etomidato sufre una hidrólisis plasmática, esta vía metabólica no está presente ni en el plasma humano ni en el canino (Van Hamme et al., 1978; Ghoneim y Van Hamme, 1979). Tampoco se ha detectado hidrólisis plasmática de etomidato in vitro en muestras de caballo, vaca, oveja, cobaya o conejos blancos. Sin embargo, se ha observado un moderado grado de hidrólisis en conejos marrones y ratas Wistar (Calvo et al., 1979), y no se descarta una considerable hidrólisis plasmática del etomidato en el gato (Wertz et al., 1990).

Debido a esta degradación del etomidato a nivel plasmático, es necesaria la adición de inhibidores de la actividad esterasa, como el fluoruro potásico (KF), cuando se requieran realizar estudios farmacocinéticos. Es el ion fluoruro el que inhibe la esterasa plasmática y así la hidrólisis plasmática del etomidato (Ghoneim y Van Hamme, 1979).

### Unión a proteínas

El etomidato presenta una unión moderada a las proteínas plasmáticas, ligándose en un 75% a éstas, mayoritariamente a la albúmina (Meuldermans y Heykants, 1976; Haskins, 1992). Varios estudios realizados indican que la unión del etomidato a proteínas plasmáticas disminuye en pacientes con insuficiencia renal o patología hepática crónica, y normalmente viene relacionado con disminuciones en la concentración plasmática de albúmina (Carlos et al., 1979).

En general, variaciones en la concentración de albúmina plasmática pueden tener un gran impacto en la fracción de fármaco libre. Sin embargo, estas variaciones en la concentración de albúmina suelen tener mayores repercusiones en fármacos que presentan una elevada unión a proteínas.

En pacientes con enfermedad hepática y renal que pueden presentar alteraciones en la concentración de proteínas plasmáticas, puede verse incrementada la potencia del etomidato por un aumento de la fracción libre de fármaco, aunque no se observan cambios en el inicio y duración del efecto clínico (Bergen y Smith, 1997).

### **Interacción con otros fármacos**

Existe una interacción farmacocinética entre el etomidato y el fentanilo cuando éstos se administran simultáneamente, observándose una disminución del volumen de distribución y de la clearance plasmática del etomidato. Estos efectos pueden estar debidos posiblemente a un desplazamiento del etomidato de sus lugares de unión en los tejidos por parte del fentanilo, aumentando así su volumen de distribución; así como por una disminución del flujo sanguíneo hepático combinado con una disminución del metabolismo del etomidato, reduciendo su clearance plasmática (Schüttler et al., 1983). Se ha descrito también que el etomidato potencia la acción bloqueante neuromuscular que ejercen los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (Reves et al., 2005). Sin embargo, en los estudios de Olkkola y Tammisto (1994a, 1994b), éste no parece interactuar con bloqueantes como el rocuronio en ningún grado clínicamente significativo.

#### **2.1.4 Propiedades y efectos adversos**

##### **Efectos sobre el sistema cardiovascular**

Frecuentemente, la inducción intravenosa de la anestesia general está asociada con la aparición de hipotensión. Varios mecanismos parecen ser responsables de esta disminución de la pre-

sión arterial, incluyendo un efecto directo sobre el corazón, principalmente sobre la contractibilidad del miocardio. Otros mecanismos que afectan la estabilidad hemodinámica son aquellos que influyen sobre la vascularización periférica y sobre la actividad del sistema nervioso autónomo y mecanismos de regulación neurocardiovascular.

##### *Generalidades*

La principal ventaja del etomidato es su estabilidad cardiovascular, observándose efectos cardíacos y periféricos mínimos en pacientes anestesiados con este fármaco. Por ello, el etomidato se ha descrito como el anestésico de elección en pacientes que presentan compromiso cardiovascular.

En varios estudios realizados tanto en humanos como en animales sanos, se han demostrado mínimos cambios en la frecuencia cardíaca, presiones arteriales sistólica, diastólica y media, presión venosa central, volumen cardíaco de eyección, output cardíaco, índice cardíaco y en la resistencia vascular pulmonar y sistémica (Kettler et al., 1974; Gooding y Corssen, 1976; Gooding y Corssen, 1977; Lindeburg et al., 1982; Brüssel et al., 1989; Pascoe et al., 1992; Ebert et al., 1992; Scheffer et al., 1993). Pacientes pediátricos con una limitada reserva hemodinámica tampoco mostraron cambios hemodinámicos significativos tras la administración de etomidato (Sarkar et al., 2005). En investigaciones realizadas sobre modelos de hipotensión hipovolémica inducida experimentalmente en perros, se ha observado que el etomidato mantenía la presión arterial, presentando cierto efecto protector sobre estos animales anestesiados con etomidato (Wauquier, 1983; Pascoe et al., 1992). También se han observado efectos mínimos e incluso un aumento sobre el flujo sanguíneo coronario tras la administración de etomidato, sin cambios en la demanda de oxígeno (Kettler et al., 1974; Prakash et al., 1981). Sin embargo, en el estudio de Criado et al. (1980) tras la administración de etomidato se observa-

ron cambios hemodinámicos comparables a los barbitúricos, con una disminución de la presión arterial, del volumen de eyección cardíaco y output cardíaco, y un aumento de la frecuencia cardíaca compensatorio. El resto de variables cardiovasculares se mantuvieron constantes.

Se ha observado también estabilidad cardiovascular en pacientes a los que se les ha administrado una infusión continua de etomidato ( $1-25 \mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ ) durante más de 48 horas como agente sedante en la unidad de cuidados intensivos (Newby et al., 1983).

### *Contractibilidad cardíaca*

Los efectos directos del etomidato sobre el corazón son controvertidos. Aunque algunos estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren un efecto inotrópico negativo del etomidato (Criado et al., 1980; Ebert et al., 1990), otros estudios *in vitro* realizados sobre músculo atrial humano (Gelissen et al., 1996) y en corazones aislados de ratas (Süzer et al., 1998), concluyen que la mínima depresión hemodinámica que pudiera producir el etomidato no es debida a un efecto directo inotrópico negativo, ya que el etomidato a dosis clínicas no produce inhibición de la contractibilidad cardíaca. Nagel et al. (1979) en un estudio realizado en perros llega a la misma conclusión, afirmando que el etomidato produce efectos negligibles en la actividad inotrópica cardíaca a las dosis estudiadas ( $1.5-3.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ). Aunque el etomidato pueda ejercer cierto efecto inotrópico negativo, este efecto aparece a dosis superiores a las dosis anestésicas (Kissin et al., 1983).

### *Resistencia vascular periférica*

El etomidato tampoco parece provocar efectos directos sobre la resistencia vascular periférica, a diferencia del propofol que induce un efecto vasodilatador directo principalmente sobre arterias y arteriolas (Gooding y Corssen, 1977; Criado et al., 1980; Brüssel et al., 1989). Sin embargo, pacientes que presenten algún tipo de

cardiomiopatía pueden no responder del mismo modo. Aunque en estudios realizados en pacientes con enfermedad cardíaca, la administración de etomidato no ha provocado alteraciones cardiovasculares (Gooding et al., 1979; Lindeburg et al., 1982), se ha observado que animales con miopatía ventricular inducida, la resistencia periférica aumenta tras la administración de etomidato (Pagel et al., 1998; Branson, 2003).

### *Regulación neurocardiovascular*

El mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la inducción de la anestesia no solo depende de efectos directos sobre el sistema cardiovascular y del tono basal del sistema nervioso autónomo, sino que además está afectado por la regulación de los estímulos autónomos eferentes por parte del reflejo baroreceptor y que influyen en la función cardíaca y en la resistencia vascular periférica. La función de estos reflejos neurocirculatorios puede verse alterada por diversos estados patofisiológicos, así como por intervenciones farmacológicas. Tanto los anestésicos generales inhalatorios como los anestésicos inyectables y regionales pueden alterarlos (Priano et al., 1989).

Parece ser que el etomidato es el único agente anestésico intravenoso que preserva las respuestas mediadas por los baroreceptores a situaciones de hipotensión e hipertensión (Hughes y MacKenzie, 1978), a diferencia del pentotal y el propofol que presentan efectos sobre estos mecanismos de control (Ebert et al., 1992; Scheffer et al., 1993; Kissin et al., 1983; Brüssel et al., 1989). El etomidato, mantiene la presión arterial debido a que provoca mínimas disminuciones en las vías simpáticas eferentes, tanto en humanos como en perros, y preserva los reflejos autónomos neurocardiovasculares, manteniendo la capacidad de los baroreceptores a estabilizar la presión arterial mediante las modificaciones apropiadas de la frecuencia cardíaca (Hughes y MacKenzie, 1978; Priano et al., 1989; Ebert et al., 1990; Ebert et al., 1992; Scheffer et al.,

1993). Además, el etomidato, no solo no inhibe la actividad nerviosa simpática eferente, sino que según el estudio realizado en gatos por Inoue y Arndt (1982), y a diferencia del methohexitone, althesin y ketamina, tampoco inhibe la descarga vagal eferente cardiointroitoria. Esto es importante ya que normalmente la frecuencia cardíaca está dominada fisiológicamente por influencias vagales más que simpáticas, y la inhibición por algunos anestésicos de estos estímulos vagales eferentes son independientes de la presión arterial (Inoue y Arndt, 1982).

Se ha observado que la estructura química del etomidato es muy parecida a los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, fármacos que también se emplean como sedantes-hipnóticos. Debido a esta similitud, se han realizado investigaciones en ratones (Paris et al., 2003) para evidenciar los posibles efectos del etomidato sobre los distintos subtipos de  $\alpha_2$ -adrenoreceptores. Estos estudios han concluido que el etomidato puede estimular los receptores  $\alpha_{2B}$ -adrenérgicos, resultando en una respuesta hipertensiva pasajera tras la inyección intravenosa rápida. Por otra parte, el etomidato presenta muy baja afinidad por el subtipo  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico, responsable del efecto hipnótico de los agentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Este efecto  $\alpha_{2B}$ -adrenérgico podría oponerse a los efectos hipotensores de otros agentes anestésicos coadministrados.

### **Efectos sobre el sistema respiratorio**

El etomidato deprime muy ligeramente el sistema respiratorio. Tras la administración de etomidato, suele haber un breve período de hiperventilación con mantenimiento o aumento de la profundidad respiratoria. Este período de hiperventilación puede ir seguido o no de un breve período de hipoventilación o apnea transitoria que no suele requerir la instauración de ventilación asistida ya que la recuperación a la ventilación espontánea ocurre a los pocos segundos (entre 5 y 90 segundos) (Morgan et al., 1975;

Gooding y Corssen, 1976; Morgan et al., 1977; Famewo y Odugbesan, 1978; Choi et al., 1985). Tras la administración de etomidato, un ligero aumento de la  $\text{PaCO}_2$  puede ser el único cambio estadísticamente significativo de las variables ácido-base (Gooding et al., 1979).

En el perro, en un estudio realizado por Nagel et al. (1979), tras la administración de etomidato a dosis de 1.5 ó 3 mg/kg, se observó un aumento significativo de la frecuencia respiratoria acompañada de una disminución del volumen tidal, manteniéndose el volumen respiratorio. Estos cambios no se acompañaron de alteraciones en las presiones parciales de gases sanguíneos arteriales tras la administración de la dosis de 1.5 mg/kg. Tras la inyección de 3 mg/kg únicamente se observó una ligera disminución de la  $\text{PaO}_2$  y ligera acidosis respiratoria asociada a la reducción del volumen tidal, con un leve aumento de la  $\text{PaCO}_2$  y disminución del pH. Se cree que estos cambios son secundarios al aumento del espacio muerto y a una disminución de la ventilación alveolar.

También se ha descrito la aparición de hipoxia en ovejas anestesiadas con etomidato (Carroll y Hartsfield, 1996).

Parece ser que el etomidato presenta un efecto depresor del sistema nervioso central dosis-dependiente (Nagel et al., 1979; Pablo y Bailey, 1999) e independiente de la velocidad de inyección, ya que a diferencia de lo que ocurre con el propofol, no se ha observado un efecto directo de la velocidad de inyección del etomidato con la aparición de apneas (Gillies y Lees, 1989).

Sin embargo, a pesar que el etomidato deprime la respuesta a variaciones de la tensión de  $\text{CO}_2$  a nivel medular de forma similar a otros anestésicos, el etomidato estimula directamente la respiración por medio de un mecanismo alternativo independiente de  $\text{CO}_2$ . Esta estimulación respiratoria viene reflejada en un aumento de la frecuencia respiratoria y un mantenimiento del volumen tidal, resultando en un aumento global

del volumen minuto (Choi et al., 1985; Gillies y Lees, 1989). Tras la inducción de la anestesia con etomidato, la ventilación normocárbica se mantiene mejor que con la inducción con barbitúricos (Gooding y Corssen, 1976; Morgan et al., 1977; Choi et al., 1985), sugiriendo que la administración de etomidato puede ser útil en aquellos casos en los que el mantenimiento de la ventilación espontánea sea deseable (Choi et al., 1985).

### **Efectos sobre el sistema nervioso central**

El principal efecto del etomidato a nivel del sistema nervioso central es la producción de hipnosis, causada por una inhibición de la actividad de la corteza cerebral (Newberg et al., 1985), concretamente en el neocórtex telencefálico (Doenicke et al., 1999b). Además de estos efectos hipnóticos, se ha visto que el etomidato presenta un efecto anticonvulsionante y acciones antihipóxicas y protectoras cerebrales.

Aunque la administración de etomidato se ha asociado a movimientos mioclónicos tanto en humanos como en animales, se ha llegado a pensar en un posible efecto epileptogénico. De hecho, aunque ha sido relacionado con un incremento en la actividad electroencefalográfica (EEG) de los focos epileptogénicos y con el movimiento mioclónico, la actividad mioclónica no se relaciona con cambios en el EEG asociado con crisis convulsivas (Bergen y Smith, 1997; Doenicke et al., 1999b; Branson, 2003). Asimismo, se ha demostrado que es un agente anticonvulsionante útil para el tratamiento del status epilepticus. Pacientes que sufren de status epilepticus en los que el tratamiento común (diazepam) ha fracasado, el tratamiento con etomidato con una dosis de una a tres veces superior a la dosis hipnótica (0.3 mg/kg) ha sido efectiva. Velocidades de infusión entre 30-100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ , también han tenido éxito (Wauquier, 1983; Cohn et al., 1983).

Los efectos protectores del cerebro son debidos a que el etomidato reduce significativamente

el flujo sanguíneo cerebral (CBF), la tasa metabólica cerebral para el consumo de oxígeno y la demanda de oxígeno del cerebro, ejerciendo una acción protectora del SNC contra la isquemia, hipoxia, hipotensión e hipovolemia (Renou et al., 1978; Wauquier, 1983). De esta manera, el etomidato permite una mayor resistencia a situaciones donde hay una disminución del suministro de oxígeno, ya que la disminución de la tasa metabólica cerebral hace que la demanda de oxígeno cerebral disminuya (Bergen y Smith, 1997).

Normalmente, los anestésicos producen una depresión metabólica cerebral como efecto pasivo secundario a la disminución de la actividad neuronal que inducen. Los efectos del etomidato a nivel del metabolismo cerebral son secundarios a sus efectos sobre la función neuronal con pocos o ningún efecto directo o tóxico en las vías metabólicas (Newberg et al., 1985).

El etomidato disminuye el CBF. El mecanismo por el cual el etomidato realiza este efecto es controvertido. Según Renou et al. (1978) esta disminución del CBF está probablemente relacionada con la reducción de la tasa metabólica cerebral para el consumo de oxígeno. Esta depresión metabólica podría inducir una disminución en la producción de  $\text{CO}_2$  y una consecuente disminución de la tensión de  $\text{CO}_2$  en los tejidos. Como resultado habría una acción vasoconstrictora directa en los vasos cerebrales y una disminución del CBF. Sin embargo, según Newberg et al. (1985), la acción vasoconstrictora del etomidato es independiente de sus efectos sobre el metabolismo cerebral, actuando como un potente vasoconstrictor directo (Newberg et al., 1985).

El etomidato produce una disminución en la presión intracraneal (ICP) en pacientes con una ICP elevada, previniendo la falta de perfusión que puede estar asociada al desarrollo de edema cerebral (Wauquier, 1983; Levy et al., 1995; Branson, 2003). Esta disminución de la ICP parece estar debida a un efecto directo de la dismi-

nución del CBF (Moss et al., 1979; Newberg et al., 1985). A diferencia de otros anestésicos inyectables como los barbitúricos y el propofol, la disminución de la ICP producida por el etomidato va acompañada de un mantenimiento e incluso aumento de la presión arterial media y por lo tanto de la presión de perfusión cerebral (Moss et al., 1979; Bergen y Smith, 1997). En el caso de los barbitúricos y propofol, la disminución de la ICP suele ser debida a una disminución de la presión arterial media lo que provoca una reducción de la presión de perfusión cerebral causando mayor riesgo de isquemia cerebral en el caso de alteraciones hemodinámicas cerebrales (Bergen y Smith, 1997).

La administración de etomidato también se ha asociado a reducciones de la presión intraocular (Famewo y Odugbesan, 1978; Bergen y Smith, 1997).

## **Mioclonos**

Los mioclonos asociados al etomidato se describen típicamente como contracciones benignas de los músculos de regularidad y simetría variables. Pueden presentarse como ligeras contracciones clínicamente insignificantes, hasta episodios severos de contracciones musculares con hipoventilación asociada (Van Keulen y Burton, 2003). Los mioclonos aparecen en el 50-80% de los pacientes que no han estado premedicados (Holdcroft et al., 1976; Doenicke et al., 1999b).

Aunque los mecanismos específicos que provocan los mioclonos están poco estudiados, la etiología subyacente se cree que está relacionada con una hiperexcitabilidad de las neuronas del cerebro que afectan el movimiento y control de los músculos esqueléticos (Reddy et al., 1993; Doenicke et al., 1999b; Van Keulen y Burton, 2003). El mecanismo por el cual el etomidato induce excitación y mioclonos parece atribuirse a una desinhibición de las estructuras subcorticales (Giese et al., 1985; Doenicke et al., 1999b).

El etomidato interacciona con los receptores GABA suprimiendo el sistema reticular activado del cerebro. Con la interrupción del GABA, las vías asociadas al control músculo-esquelético pueden volverse más sensibles, permitiendo una transmisión nerviosa espontánea, llevando a contracciones musculares mioclónicas (Van Keulen y Burton, 2003).

Tal y como se ha comentado anteriormente, la aparición de mioclonos asociados a la administración de etomidato no están relacionados con cambios en el EEG y no están generados por ningún foco epiléptico (Ghoneim y Yamada, 1977; Bergen y Smith, 1997).

La premedicación con benzodiazepinas y/o opioides puede reducir la aparición de estos episodios de mioclonos, ya que estos fármacos parecen inhibir la actividad neuronal subcortical (Holdcroft et al., 1976; Zacharias et al., 1979b; Helmers et al., 1981; Doenicke et al., 1999b). En el estudio de Giese et al. (1983), la administración de una dosis única de fentanilo previa a la inducción con etomidato en humanos disminuyó la incidencia de mioclonos de un 73% a un 10%.

Mientras unos autores describen que un pretratamiento mediante dosis subanestésicas de etomidato puede resultar en una disminución de la frecuencia de mioclonos (Doenicke et al., 1999b), otros sugieren que un aumento de la dosis de etomidato también puede disminuir su aparición (Schou, 2004).

Según Famewo y Odugbesan (1978), la inyección lenta de etomidato también reduce la incidencia de mioclonos, aunque en otros estudios la aparición de fenómenos excitatorios no ha estado influida por la velocidad de inyección (Zacharias et al., 1979b).

La administración de relajantes neuromusculares (pancuronio) no reduce la aparición de mioclonos (Famewo y Odugbesan, 1978).

Se ha demostrado que la administración de diazepam puede reducir los movimientos mioclónicos que aparecen durante la anestesia con etomidato (Lindeburg et al., 1982), aunque no se documentan episodios de mioclonos que requieran otro tratamiento médico que no sea la suplementación de oxígeno en caso de hipoventilación (Van Keulen y Burton, 2003).

### **Dolor a la inyección/Tromboflebitis**

El dolor a la inyección asociado a la administración de etomidato está ampliamente descrito y es uno de los efectos adversos que puede limitar su uso como anestésico inyectable. El etomidato es un fármaco poco soluble en agua que puede ser formulado en soluciones acuosas con tampones fosfatados, Cremophor EL<sup>®</sup>, polietilenglicol, etanol, propilenglicol, y en emulsiones lipídicas (Doenicke et al., 1994). Tanto las formulaciones en propilenglicol, por su elevada osmolaridad, como aquellas en tampones fosfatados, por su bajo pH (pH de 3.3), están asociadas a mayor dolor a la inyección (Famewo y Odugbesan, 1978; Zacharias et al., 1979a). La sustitución del propilenglicol por una emulsión lipídica, ha demostrado disminuir considerablemente la incidencia de dolor a la inyección (Doenicke et al., 1999a).

Su inyección en venas de mayor calibre también disminuye considerablemente el dolor, probablemente debido a un efecto de dilución (Famewo y Odugbesan, 1978; Helmers et al., 1981), así como su inyección rápida (Zacharias et al., 1979b). Este hecho parece ser debido a que con la inyección rápida, el fármaco irritante permanece en contacto con la pared de la vena por un menor período de tiempo, ocasionando menor dolor.

Sin embargo, se ha observado que el uso de analgésicos narcóticos previos a la administración de etomidato no reduce la incidencia de dolor a la inyección (Famewo y Odugbesan, 1978).

Además del dolor a la inyección, también se ha descrito la aparición de secuelas venosas tras la administración de etomidato en sus distintas formulaciones. Secuelas como flebitis, trombosis y tromboflebitis ocurren con una mayor incidencia (23-50%) tras la administración de etomidato en propilenglicol, mientras que no se ha observado esta complicación tras el uso de etomidato en emulsión lipídica (Zacharias et al., 1979a; Korttila y Aromaa, 1980; Doenicke et al., 1999a). Existen varias posibles causas de aparición de secuelas venosas tras la administración de un fármaco. El tipo de formulación empleada, una mayor dosis y una velocidad rápida de administración de la misma, pueden ser factores a considerar.

Las lesiones en la pared venosa pueden estar ocasionadas por la aguja, o bien por irritación química u osmótica. En la formulación del etomidato en propilenglicol al 35%, la irritación osmótica puede ser importante ya que la solución presenta una presión osmótica de 4900 mosmol/kg. De esta manera, es posible que tras una administración rápida, la pared de la vena entre en contacto con una mayor concentración del fármaco que si se administrara de forma lenta (Zacharias et al., 1979a), pudiendo producir mayor daño. Asimismo, la frecuencia de aparición de secuelas venosas es dosis-dependiente (Zacharias et al., 1979a).

Es importante destacar que el propilenglicol, debido a su hiperosmolalidad, no solo provoca dolor a la inyección y secuelas venosas, sino que además se asocia a liberación de histamina. Sin embargo, no parece encontrarse una correlación directa entre la liberación de histamina y las secuelas venosas y el dolor a la inyección, probablemente debido a que los mecanismos que los causan no son los mismos (Zacharias et al., 1979a; Doenicke et al., 1999a). La hiperosmolalidad del propilenglicol puede ocasionar una lesión directa en la íntima del endotelio vascular, resultando en un daño físico local y liberación de histamina a la circulación sanguínea, mientras que el dolor y las secuelas venosas pueden atribuirse a una estimulación de los receptores de dolor e irrita-

ción de los tejidos vasculares. De hecho, es probable que los mecanismos que producen inflamación de los vasos y dolor también difieran (Zacharias et al., 1979a; Doenicke et al., 1999a).

### Efectos sobre la síntesis de cortisol

Una de las mayores preocupaciones que concierne al uso del etomidato, es su efecto sobre la síntesis de corticosteroides. El primer estudio publicado en el que se describió un efecto inhibitorio del etomidato sobre el cortisol plasmático apareció en el 1982, por Preziosi y Vacca.

En el 1983, Ledingham y Watt observaron un alarmante aumento de la mortalidad en pacientes críticos sedados con infusiones continuas de etomidato y que presentaban una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol. Estudios posteriores confirmaron que este aumento de la mortalidad era probablemente debida a una inhibición de la función adrenocortical por el etomidato.

Esta supresión adrenocortical es posiblemente el efecto adverso que más limita su uso. De hecho, algunos autores (Wagner y White, 1984; Wanscher et al., 1985) no recomiendan el uso del etomidato ni para la inducción ni para el mantenimiento anestésico.

El etomidato produce un bloqueo efectivo y completo de la respuesta adrenocortical, ocasionando una disminución de la concentración de cortisol y aldosterona plasmáticos tanto en humanos como en animales (Wagner y White, 1984; Kruse-Elliott et al., 1987; Dodam et al., 1990) y un aumento de la ACTH endógena (DeJong et al., 1984). Se describe que concentraciones de etomidato de 30 ng/mL ya inducen una inhibición de la secreción de cortisol *in vitro* (Moore et al., 1985). El mecanismo por el cual el etomidato suprime estos niveles de corticosteroides plasmáticos se ha demostrado en varios estudios *in vitro* e *in vivo* (Wagner et al., 1984; Fraser et al., 1984). El principal sitio de acción parece ser los enzimas mitocondriales dependientes del citocromo P-450 de las células adrenocorticales, donde bloquean el enzima convertidor de la ca-

dena lateral de colesterol, la actividad 11 $\beta$ -hidroxilasa y 17 $\alpha$ -hidroxilasa (Fig 2.3). En general, la inhibición de enzimas que catalizan reacciones en rutas multienzimáticas, causan un aumento de los componentes proximales al bloqueo y una disminución de la síntesis de componentes distales al bloqueo. La acumulación de 11-deoxicorticosterona y de 11-deoxicortisol, precursores de la aldosterona y del cortisol, respectivamente, tras la administración de etomidato en bolo o en infusión continua, tanto en el perro como en el hombre, confirma una acción inhibitoria del etomidato sobre la actividad 11 $\beta$ -hidroxilasa (Fraser et al., 1984; Wagner et al., 1984; DeJong et al., 1984; Duthie et al., 1985).

La inhibición del enzima convertidor de la cadena lateral de colesterol y de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa en una etapa más temprana se ha demostrado por una falta de respuesta de la progesterona y 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona a la estimulación de ACTH endógena. Sin embargo, algunos autores sugieren que este bloqueo es incompleto, ya que se mantienen concentraciones altas de 11-deoxicorticosteroides (Fraser et al., 1984).

No se descarta un posible bloqueo adicional de la 18-hidroxilasa por parte del etomidato, enzima que convierte la corticosterona en aldosterona (Wagner et al., 1984; Fraser et al., 1984).

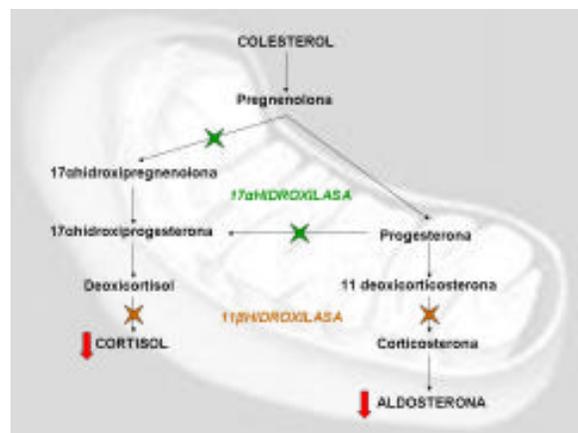


Fig 2.3. Esquema de la supresión adrenocortical. El etomidato inhibe principalmente la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxilasa y 17 $\alpha$ -hidroxilasa, enzimas que intervienen en la síntesis de cortisol y aldosterona.

Tras la administración de etomidato, los niveles de cortisol plasmáticos pueden mantenerse dentro de los valores normales ya que la vida media del cortisol en plasma es de unos 60-90 min. Sin embargo, el test de estimulación de ACTH indica una clara supresión de la corteza adrenal ya en ese momento (Wagner y White, 1984). La duración de la supresión adrenocortical puede ser de 24 horas tras la inducción de etomidato en bolo único, con una máxima supresión a las 3-4 horas tras la inducción anestésica (Fragen et al., 1984; Wagner et al., 1984). Esta supresión puede ser de hasta al menos 4 días tras la administración de una infusión continua durante 20 horas (Wagner et al., 1984).

Resultados parecidos se han obtenido en estudios realizados en perros (Kruse-Elliott et al., 1987; Dodam et al., 1990) y en gatos (Moon, 1997), en los que la administración de una única dosis de etomidato (2 mg/kg) provocó una supresión adrenocortical máxima entre las 2 y 6 horas.

El etomidato también suprime el cortisol sérico en el neonato (Reddy et al., 1988; Crozier et al., 1993). Se han observado reducciones en las concentraciones de cortisol plasmáticas en el neonato de hasta el 50% a las 2 horas postparto, tras la administración de etomidato en las madres. A las 6 horas, las concentraciones de cortisol se acercan a los valores control, indicando que la duración de la supresión adrenocortical del etomidato en el neonato es de unas 6 horas (Crozier et al., 1993). El cortisol, el glucagon y las catecolaminas se requieren para la adaptación a la vida extrauterina con el objetivo de mantener un suministro continuo de glucosa mediante la gluconeogénesis y la glucólisis. Las concentraciones de cortisol plasmáticas son inferiores en los bebés nacidos mediante cesárea que por parto natural, y una disminución en la síntesis de cortisol podría, por lo tanto, perjudicar la capacidad adaptativa del bebé aumentando la incidencia de hipoglucemias (Crozier et al., 1993).

Aún así, parece ser que la supresión adrenocortical del etomidato en el neonato no presenta significancia clínica alguna (Reddy et al., 1988).

Se desconoce el efecto del etomidato en la síntesis de cortisol durante la etapa fetal, período en el que parece que los estrógenos maternos ejercen un efecto inhibitorio sobre la síntesis de cortisol fetal (Reddy et al., 1988).

La respuesta hormonal mediada por corticoides permite al organismo afrontar situaciones de estrés inesperadas (p.e. una hemorragia postoperatoria). Así, la supresión adrenocortical constituye una preocupación en el caso de los pacientes quirúrgicos por la consiguiente disminución en la respuesta al estrés quirúrgico (Branson, 2003). Curiosamente, uno de los objetivos de la anestesia es suprimir precisamente esta respuesta hormonal de estrés, ya que los cambios endocrinos y metabólicos que sobrevienen tras un estrés quirúrgico pueden resultar en un aumento de la mortalidad postoperatoria debido a un estado catabólico inducido por la misma respuesta hormonal de estrés (Kehlet y Binder, 1973; Wagner y White, 1984). Sin embargo, el hecho que se asocie una elevada mortalidad al uso de etomidato, implica que uno debe valorar los riesgos y beneficios de alcanzar un estado en el que la habilidad del organismo a responder a estados de estrés inesperados se vea alterado farmacológicamente (Wagner y White, 1984). No obstante, cabe añadir que esta supresión adrenocortical por el etomidato no representa una completa atenuación de la respuesta de estrés, puesto que la acción de las catecolaminas tras la administración de etomidato no se ve afectada de forma distinta en pacientes a los que se les ha administrado tiopental (Fragen et al., 1984).

Algunos autores sugieren la suplementación con glucocorticoides y mineralocorticoides en pacientes con insuficiencia adrenal o que desarrollen un estrés adicional durante el período

postoperatorio inmediato y hayan recibido etomidato (Wagner y White, 1984; Levy et al., 1995).

## Hemólisis

El etomidato, así como otros fármacos que vienen formulados en una solución de propilenglicol, puede provocar trombosis intravascular y hemólisis debido a una lisis osmótica de los eritrocitos, ya que la osmolaridad que presenta esta preparación es muy elevada. El etomidato, en la solución original de propilenglicol, tiene una osmolaridad de 4900 mosmol/L, unas 12 veces superior a la del etomidato presentado como emulsión lipídica (Etomidato®-Lipuro), la cual presenta una osmolaridad de 400 mosmol/L, muy cercana a la fisiológica (Nebauer et al., 1992; Doenicke et al., 1994; Schou, 2004). La hemólisis causada por la preparación de etomidato en propilenglicol es considerable. Tras una inyección única a una dosis de 0.3 mg/kg, la concentración de hemoglobina libre aumentó en un 514% (Doenicke et al., 1997) y la concentración de haptoglobina disminuyó en un 44-52.8% (Nebauer et al., 1992; Doenicke et al., 1997). Sin embargo, no se observaron estas alteraciones tras la administración de etomidato en emulsión lipídica en ninguno de estos estudios, indicando que el propilenglicol es la causa de la hemólisis.

En principio, la hemólisis y la lisis celular asociada a una única dosis de inducción de etomidato en pacientes sanos no supone un daño renal detectable. Sin embargo, el uso combinado de fármacos que contienen propilenglicol puede aumentar la severidad de la hemólisis, incrementando las concentraciones de hemoglobina libre, pudiendo exceder la capacidad de unión de ésta con la haptoglobina, ejerciendo así efectos tóxicos (Doenicke et al., 1997). Las ovejas suelen ser más sensibles al propilenglicol, ya que se ha observado hemólisis intravascular y hemoglobinuria tras la administración de otros

anestésicos cuya preparación contenía propilenglicol (Nebauer et al., 1992). Adicionalmente, se ha asociado la administración de propilenglicol a la aparición de hipertensión pulmonar en la oveja (Pearl y Siegel, 1987; Quinn et al., 1990).

## Efectos sobre la pseudocolinesterasa

El etomidato es un inhibidor competitivo y no competitivo de la pseudocolinesterasa plasmática. No obstante, en pacientes con niveles plasmáticos normales de pseudocolinesterasa, la duración de la acción de fármacos que se metabolizan por dicho enzima no se ve prolongada por el etomidato (Davis y Cook, 1986). Sin embargo, es importante destacar que en pacientes gestantes los niveles de pseudocolinesterasa pueden estar disminuidos hasta en un 33% (Ciliberto y Marx, 1998), con lo que el efecto de estas sustancias podría prolongarse.

### 2.1.5 Uso clínico

#### Rango terapéutico

En los animales, el etomidato ejerce una potente acción hipnótica con un amplio margen de seguridad. En los primeros estudios realizados en ratas, el etomidato ejerció una potente acción hipnótica a una dosis de 1 mg/kg, siendo al menos de 3.2 a 7.5 más potente que el methohexital, y de 16 a 20 veces más potente que el tiopental y el propanidid (Janssen et al., 1971).

En esta especie, el margen de seguridad del etomidato i.v. fue muy amplio, siendo la LD50 unas 30 veces superior a la ED50 calculada para provocar hipnosis. Este margen de seguridad es unas 3 veces superior al margen de seguridad del methohexital y propanidid, y unas 9 veces superior al del tiopental (Janssen et al., 1971). En otros estudios realizados en ratas por Kissin et al. (1981), el margen de seguridad obtenido para el

etomidato fue parecido, con una ratio LD50:ED50 de 26.

En el perro, el margen de seguridad del etomidato también es muy amplio, presentando un índice terapéutico de 16. Esto significa que la dosis letal del etomidato (en un 50% de los animales estudiados) es de 16 veces superior a la dosis clínica (Robertson, 1992). La potencia anestésica del etomidato en esta especie es 11 veces superior a la del tiopental (Kissin et al., 1983), el cual presenta un índice terapéutico de 7 (Robertson, 1992).

## Dosificación

### *Dosis empleadas en la especie humana*

Diversos estudios realizados tanto en humanos como en otras especies animales, han demostrado que la duración del efecto hipnótico del etomidato es dosis-dependiente. En estos estudios, al doblar la dosis de etomidato, también se duplicaba el tiempo que el animal permanecía anestesiado (Janssen et al., 1971; Kay, 1976b; Carroll y Hartsfield, 1996).

En el hombre, aunque la dosis de etomidato para la inducción anestésica puede variar entre 0.2-0.6 mg/kg (Reves et al., 2005), la dosis recomendada y más comúnmente empleada en una inducción anestésica rutinaria es de 0.3 mg/kg (Doenicke, 1974; Van Hamme et al., 1978; Reves et al., 2005). Como se ha comentado, la duración de la anestesia es dosis-dependiente, y se ha descrito que cada 0.1 mg/kg de etomidato administrado proporciona 100 segundos de pérdida de consciencia (Reves et al., 2005).

En anestesia humana, se han descrito varios esquemas de infusiones continuas de etomidato, de 2 y 3 etapas, para la realización del mantenimiento anestésico. Estos regímenes consisten en administrar una infusión de etomidato rápida a una dosis de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 10 minutos para continuar con una infusión de 10  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$

(Scorgie, 1983; Lees, 1983; Reves et al., 2005), o bien 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 3 minutos, 20  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 27 minutos y continuar con 10  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  (Fragen et al., 1983; Reves et al., 2005).

En pacientes pediátricos, además del uso de etomidato vía i.v. a una dosis de 0.2 mg/kg (Kay, 1976a), se describe la administración de etomidato vía rectal a una dosis de 6.5 mg/kg, alcanzándose la hipnosis a los 4 minutos tras su administración (Linton y Thornington, 1983).

Varios autores (Schwilden et al., 1985; Crozier et al., 1993) describen que la concentración plasmática de etomidato necesaria para producir hipnosis en humanos es de 250-300 ng/mL. Según Paris et al. (2003) estas concentraciones son algo superiores, 1,2-8,2  $\mu\text{M}$  (lo que equivale a 293-2003 ng/mL) y Levron y Assoune (1990) reportan una concentración de alrededor de los 500 ng/mL para asegurar un plano quirúrgico. Según el estudio de Doenicke et al. (1994), concentraciones de al menos 230-240 ng/mL en humanos son suficientes para producir una adecuada profundidad hipnótica. La premedicación de los pacientes con diazepam y fentanilo puede hacer disminuir 2.5 veces esta concentración hipnótica de etomidato (Doenicke et al. 1982).

### *Dosis empleadas en animales domésticos*

En el perro, el rango de dosis de etomidato empleadas para la inducción de la anestesia es amplio. Algunos autores describen el uso de dosis de inducción bajas, de aproximadamente 0.25-0.3 mg/kg (Brüssel et al., 1989; Muir y Mason, 1989). Pascoe et al. (1992) describe una dosis media de 1mg/kg. Mientras que otros autores emplean dosis más elevadas, de 2-4 mg/kg (Nagel et al., 1979; Kruse-Elliott et al., 1987; Muir y Mason, 1989). Las dosis más comúnmente empleadas en perros no premedicados están comprendidas entre 1.5-3 mg/kg (Nagel et al., 1979; Kruse-Elliott et al., 1987; Thurmon et

al., 1996), aunque el uso de premedicación puede disminuir las dosis de inducción de etomidato a 0.5 mg/kg e incluso inferior (Ko et al., 1994). En el perro, también se ha estudiado la duración de la hipnosis tras la administración de diferentes dosis de etomidato. Dosis de 1.5 y 3.0 mg/kg producen una anestesia de  $8 \pm 5$  y  $21 \pm 9$  minutos, respectivamente (Nagel et al., 1979).

En el gato, aunque se ha utilizado el etomidato para conseguir la inducción de la anestesia a una dosis de 1 mg/kg tras la premedicación con un tranquilizante (Branson, 2003), se describe el uso del etomidato como agente inductor a dosis de hasta 2-3 mg/kg (Wertz et al., 1990; Moon, 1997). El etomidato se metaboliza rápidamente en el gato, por lo que puede administrarse repetidamente o mediante infusión continua para el mantenimiento anestésico (Wertz et al., 1990).

Las dosis de infusión continua de etomidato descritas, tanto en perros como en gatos premedicados, son de 50-150  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  (Ko et al., 1994; Pablo y Bailey, 1999).

En la especie ovina, tras la administración de etomidato a una dosis de 1 mg/kg se alcanzó un plano de anestesia quirúrgica de unos 5 minutos y una recuperación hasta que el animal se puso en pie de 10-20 minutos. Al doblar la dosis a 2 mg/kg, el plano de anestesia quirúrgica se prolongó hasta los 12 minutos (Carroll y Hartsfield, 1996).

En la especie caprina, se ha empleado el etomidato en bolo y en infusión continua combinado con el uso de óxido nitroso y alfentanilo. Las dosis de etomidato empleadas en este caso fueron de 1.2 mg/kg para el bolo y de 1-1.5 mg/kg  $\text{h}^{-1}$  para la infusión (Carroll y Hartsfield, 1996).

En general, es importante recordar que con la edad, hay un menor requerimiento de dosis de etomidato para producir un mismo efecto hipnótico que en un paciente joven. Este cambio farmacocinético relacionado con la edad está parcialmente explicado por una disminución del

volumen inicial de distribución característico de los pacientes de edad avanzada. Es decir, a una dosis determinada, las concentraciones plasmáticas de etomidato son superiores en un paciente mayor y son debidas a este menor volumen de distribución inicial. Este hallazgo es característico no solo del etomidato sino también de otros agentes anestésicos como el tiopental. Este menor requerimiento de etomidato no está asociado a una mayor sensibilidad cerebral a los anestésicos generales (Arden et al., 1986).

### Uso en gestantes

Varios estudios describen que el uso del etomidato en mujeres gestantes, especialmente para la realización de cesáreas, ha sido favorable y no parece inducir efectos adversos distintos a aquéllos que aparecen tras otros usos de este fármaco (Downing et al., 1979; Regaert y Noorduyn, 1984; Crozier et al., 1993). En el neonato, tras una dosis de inducción de 0.3-0.4 mg/kg de etomidato administrada a la madre, el estado clínico de éste ha sido satisfactorio (Downing et al., 1979; Reddy et al., 1988).

El uso de etomidato para la realización de una cesárea también está descrito en perros y gatos. En estas especies, se describen dosis de inducción de 1.5-3 mg/kg (Thurmon et al., 1996).

## 2.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo, tienen lugar una serie de cambios fisiológicos y anatómicos que afectan a las funciones de los distintos órganos y sistemas. Los cambios más tempranos son debidos, por una parte, a la demanda metabólica que conlleva el feto, el útero y la placenta, y por otra, al aumento de hormonas gestacionales, particularmente progesterona y estrógenos. A partir de la mitad de la gestación, estos cambios suelen ser anatómicos y corresponden a la presión mecánica que progresivamente ejerce el feto

(Ciliberto y Marx, 1998). Estos cambios fisiológicos se resumen en la tabla 2.1. Estas alteraciones fisiológicas suelen ser mayores en los animales que en los humanos, debido a que el peso al nacimiento comparado con el peso adulto, y por lo tanto, la carga fisiológica, es superior en los primeros. Concretamente, este peso al nacimiento corresponde, en humanos, ovejas, perros y ga-

tos, a un 5.7, 11.4, 16.1 y 13.2% del peso adulto, respectivamente (Thurmon et al., 1996). Estos cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación pueden modificar el comportamiento farmacocinético de las sustancias que se administran a la madre, tal y como se detallará más adelante.

Órganos o sistemas	Variable	Cambios
Composición corporal	Agua corporal total y agua extracelular	↑
	Reserva de grasas	↑
	Concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, glicerol, y ácidos grasos libres no esterificados	↑
Sistema cardiovascular	Frecuencia cardíaca	↑
	Output cardíaco	↑
	Volumen sanguíneo	↑
	Volumen plasmático	↑
	Hematocrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas	↓
	Presión arterial Presión venosa central	o o, ↑(parto)
Sistema respiratorio	Volumen minuto	↑
	Consumo de oxígeno	↑
	pHa y PaO <sub>2</sub>	o
	PaCO <sub>2</sub>	↓
	Capacidad pulmonar total	o
	Capacidad funcional residual	↓
Sistema gastrointestinal	Tiempo de vaciado gástrico y presión intragástrica	↑
	Motilidad gástrica y pH secreciones gástricas	↓
	Concentración de Cl <sup>-</sup> y enzimas gástricas	↑
Sistema hepático	Colinesterasa plasmática	↓
	Concentración sérica de enzimas	↑
Sistema renal	Flujo plasmático renal y tasa de filtración glomerular	↑
	BUN y creatinina	↓

Tabla 2.1. Resumen de las alteraciones fisiológicas durante la gestación.

### 2.2.1. Cambios en la composición corporal

Durante la gestación, la madre experimenta un conjunto de cambios adaptativos en su composición corporal que pueden afectar al comportamiento farmacocinético de los fármacos.

En general, durante el segundo y último tercio de la gestación, hay un aumento del peso corporal total materno debido principalmente a la retención de líquidos y depósito de grasas.

Esta retención de líquidos se debe a un aumento significativo del agua corporal total y del

agua extracelular (Larciprete et al., 2003). Aunque el útero, placenta, feto y fluido amniótico participan en este aumento del agua corporal total, el mayor componente se debe al incremento del agua extracelular (Reynolds y Knott, 1989). En menor medida, también hay un ligero aumento del agua intracelular al final de la gestación en aquellos tejidos que más la necesitan (mamas y pelvis inferior) para garantizar un buen parto y puerperio (Larciprete et al., 2003).

Durante los dos primeros trimestres de la gestación hay un aumento de la grasa corporal que se mantiene durante toda la gestación, principal-

mente como reservorio graso subcutáneo. Además, durante el último tercio, las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, glicerol, y ácidos grasos libres no esterificados incrementan alcanzando niveles máximos alrededor del parto (Reynolds y Knott, 1989).

### **2.2.2. Cambios hematológicos**

Esta retención de líquidos repercute en ciertos valores hematológicos ya que contribuye a la expansión del volumen plasmático. De hecho, durante la gestación, normalmente hay un aumento de la capacidad del lecho vascular (Larciprete et al., 2003). Como consecuencia, el volumen plasmático aumenta hasta en un 40-50% en un intento de rellenar este aumento de la capacidad vascular (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998). Debido a que el volumen plasmático aumenta en mayor proporción que el recuento de eritrocitos (20-30%), el resultado es una hemodilución, con una disminución relativa de la concentración de hemoglobina y del valor hematocrito (Ciliberto y Marx, 1998).

Del mismo modo, las proteínas plasmáticas también aumentan aunque, debido a la hemodilución, se observará una hipoproteinemia e hipoalbuminemia relativa, sobretudo durante la primera mitad de la gestación (Reynolds y Knott, 1989; Thurmon et al., 1996).

Sin embargo, durante la gestación, la concentración de  $\alpha$ 1-ácido glicoproteína (AAG) se mantiene bastante constante (Reynolds y Knott, 1989), y durante el parto se ha observado que sus concentraciones pueden aumentar de forma significativa. Esto puede ser debido a que la AAG es una proteína plasmática de fase aguda que generalmente puede verse incrementada en situaciones de estrés (Flynn et al., 1988).

### **2.2.3. Alteraciones cardiovasculares**

La hembra gestante experimenta una serie de adaptaciones cardiovasculares en respuesta al

crecimiento y desarrollo fetal, para poder abastecer las demandas metabólicas maternas y fetales.

Durante la gestación, los estrógenos plasmáticos circulantes disminuyen la resistencia vascular periférica, resultando en un aumento del output cardíaco, mientras que las presiones arteriales sistólica y diastólica se mantienen invariables o ligeramente inferiores respecto a pacientes no gestantes (Thurmon et al., 1996, Jensen et al., 2002). Además de esta disminución de la resistencia vascular periférica, hay un aumento en la frecuencia cardíaca (15%) y en el volumen de eyección (35%) que hacen que el output cardíaco al final de la gestación aumente en un 30-50% por encima de los valores normales (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998). Durante la gestación, la presión venosa central no varía debido a un aumento en la capacidad venosa (Thurmon et al., 1996). La distensión venosa a lo largo de la gestación puede aumentar hasta en un 150% (Ciliberto y Marx, 1998).

Durante el parto, el output cardíaco aumenta un 10-25% más como consecuencia de las contracciones uterinas. Adicionalmente, la presión arterial sistólica y la presión venosa central también suelen aumentar. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la posición, concretamente el decúbito dorsal, de la madre gestante en el momento del parto puede inducir una disminución del retorno venoso y del output cardíaco debido a la compresión por el útero grávido de la vena cava y la aorta (Nandi et al., 1991; Kinsella y Lohmann, 1994). Esta disminución del retorno venoso y del output cardíaco en el paciente despierto puede compensarse mediante un aumento de la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. Sin embargo, en el paciente anestesiado, estos mecanismos compensatorios pueden estar disminuidos e incluso anulados, pudiendo inducir una hipotensión severa. Adicionalmente, la compresión de la aorta abdominal conduce a una disminución del flujo sanguíneo renal materno y flujo sanguíneo uteri-

no, provocando una disminución en la perfusión uterina y el consiguiente compromiso fetal (Ciliberto y Marx, 1998).

#### **2.2.4. Alteraciones respiratorias**

La gestación provoca importantes alteraciones en los mecanismos ventilatorios. Debido a los aumentos de progesterona, hay una relajación de la musculatura lisa bronquial, lo que induce un aumento en la conductancia de las vías respiratorias y una disminución de la resistencia pulmonar total. Sin embargo, debido al desplazamiento anterior del diafragma y vísceras abdominales producido por la compresión del útero grávido, la capacidad funcional residual se ve disminuida hasta en un 20% al final de la gestación (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998). Aún así, la capacidad total pulmonar solo disminuye ligeramente debido a un mecanismo compensatorio que aumenta los diámetros tóxicos transversos y anteroposteriores. Este mecanismo es debido a un efecto hormonal que produce una mayor laxitud de ligamentos en la caja torácica (Ciliberto y Marx, 1998).

Durante la gestación, hay un aumento progresivo del volumen ventilatorio minuto que puede llegar a ser del 50%. Este aumento corresponde tanto a un aumento del volumen tidal (40%), como de la frecuencia respiratoria (15%). Debido a este aumento de la ventilación, las presiones parciales de gases arteriales ( $\text{PaCO}_2$  y  $\text{PaO}_2$ ) disminuyen. Además, el aumento de las concentraciones de progesterona hace aumentar la sensibilidad del centro respiratorio a la presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). Esta disminución de la  $\text{PaCO}_2$  produce una alcalosis respiratoria que, sin embargo, no afecta al pH arterial debido a una compensación renal crónica (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

El consumo de oxígeno aumenta en un 20% debido al desarrollo fetal, placentario, uterino y mamario. Este aumento en el consumo de oxígeno puede llegar a ser de un 60% en el momento

del parto debido a una sobrecarga cardíaca y respiratoria.

Debido al aumento del consumo de oxígeno y a la disminución de reservas debidas a una disminución de la capacidad funcional residual, la hembra gestante tiene pocas defensas contra la aparición de hipoxia. Episodios de hipoventilación pueden inducir hipoxemia e hipercapnia más fácilmente en hembras gestantes que en aquellas que no lo están. Adicionalmente, esta hipoxemia puede verse exacerbada durante el parto debido al aumento en el consumo de oxígeno (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

Estas alteraciones respiratorias, además de suponer un riesgo anestésico para la paciente gestante, debido principalmente a la disminución de la capacidad funcional residual y al aumento del consumo de oxígeno, alteran la farmacocinética de los anestésicos inhalatorios. En gestantes, la inducción anestésica y los cambios en la profundidad anestésica son más rápidos que en no gestantes, debido a la rápida tasa de equilibrio de las presiones parciales de anestésico inspirado y alveolar, causada por el aumento de la ventilación alveolar y la disminución de la capacidad funcional residual. Además, el aumento de progesterona y endorfinas hace que el requerimiento de anestésicos inhalatorios sea inferior (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

#### **2.2.5. Alteraciones gastrointestinales**

Durante la gestación, tienen lugar una serie de cambios a nivel gastrointestinal que pueden suponer un riesgo anestésico adicional para la madre.

El desplazamiento del estómago por el útero grávido, la disminución en la motilidad gástrica y el aumento sérico de la progesterona provocan un retraso en el vaciamiento gástrico. El tono del esfínter esofágico inferior está disminuido, mientras que la presión intragástrica está aumentada.

Todas estas alteraciones en la función gástrica, provocan un aumento del reflujo gastroesofágico y hacen que el riesgo de regurgitación, y por lo tanto de deglución desviada, sea elevado en pacientes gestantes. Además, debido a que las secreciones ácidas y las concentraciones enzimáticas de las secreciones gástricas están aumentadas, el contenido gástrico presenta un pH inferior al habitual (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

Adicionalmente, en pacientes gestantes, la incidencia de vómitos perioperatorios está aumentada en casos de hipotensión, hipoxia, y como consecuencia de reacciones tóxicas a los anestésicos locales (Thurmon et al., 1996).

Así, deberemos considerar el mayor riesgo de aspiración de contenido gástrico que supone anestesiar a estos pacientes. Esta aspiración pulmonar de contenido gástrico, ya sea por regurgitación o por vómito, puede dar lugar a atelectasias, neumonía obstructiva, abscesos pulmonares y/o pneumonitis química, que pueden resultar fatales (Ciliberto y Marx, 1998).

### **2.2.6. Alteraciones metabólicas y hepáticas**

Todas las funciones metabólicas están aumentadas durante la gestación. El metabolismo de las proteínas, de las grasas, y sobretodo, de los carbohidratos, están acelerados para proporcionar los nutrientes necesarios para el crecimiento fetal. La secreción de insulina en la hembra gestante está aumentada como respuesta al aumento de glucosa, por lo que el riesgo de hipoglucemia en gestantes es superior que en no gestantes (Ciliberto y Marx, 1998).

Aunque la gestación induce alteraciones poco importantes a nivel hepático, es importante tener en cuenta la acción de las hormonas gestacionales sobre los enzimas hepáticos (Reynolds y Knott, 1989). A pesar de que el output cardíaco y el volumen plasmático están elevados, el flujo san-

guíneo hepático no se ve alterado. Las concentraciones séricas de enzimas están ligeramente aumentadas y la concentración de colinesterasas plasmáticas disminuye un 24-28% durante la gestación. Aún así, los niveles de colinesterasas son suficientes para hidrolizar fármacos que se eliminan por esta ruta, aunque en algunos casos sus efectos podrían prolongarse (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

### **2.2.7. Alteraciones renales**

Durante las primeras semanas de gestación, el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular aumentan progresivamente hasta aproximadamente un 50-60% por encima de los valores normales, permaneciendo elevados hasta después del parto. Este aumento en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular sigue un perfil paralelo al aumento del volumen sanguíneo y output cardíaco. Además, estas elevaciones en el flujo plasmático y filtración glomerular hacen aumentar la clearance de urea y creatinina durante la gestación, siendo sus concentraciones plasmáticas inferiores (40%) que en pacientes no gestantes (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998).

La presencia de glucosuria y proteinuria puede ser normal en la paciente gestante debido a una saturación de los mecanismos de reabsorción por parte de los túbulos renales (Ciliberto y Marx, 1998).

## **2.3. EFECTOS DE LA GESTACIÓN EN LA FARMACOCINÉTICA DE SUSTANCIAS**

Debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación, el comportamiento farmacocinético de las sustancias que se administran a la madre puede verse modificado, pudiendo influir en su absorción desde el sitio de administración, unión a proteínas plasmáticas, distribución del fármaco en los tejidos maternos,

biotransformación hepática, excreción, paso placentario, y distribución y metabolismo fetal (Thurmon et al., 1996).

### 2.3.1. Absorción

En el caso de fármacos administrados vía oral, la reducción de la motilidad gástrica y prolongación del tránsito intestinal que ocurre durante la gestación puede provocar retrasos en la absorción de algunos fármacos y alteraciones en su biodisponibilidad. Dependiendo de si el fármaco administrado presenta una absorción lenta o rápida, esta reducción en la motilidad puede aumentar o disminuir respectivamente, la absorción del fármaco (Reynolds y Knott, 1989).

No obstante, estas alteraciones en la absorción de fármacos carecen de importancia cuando el fármaco se administra vía parenteral, como es el caso de los agentes anestésicos inyectables e inhalatorios. Sin embargo, la absorción de sedantes/hipnóticos administrados de forma subcutánea o intramuscular también puede verse alterada en pacientes gestantes. Debido a la distensión venosa y dilatación de capilares venosos que causan una disminución del flujo sanguíneo, la absorción de sustancias administradas puede verse enlentecida (Ciliberto y Marx, 1998).

### 2.3.2. Distribución

El cambio en la composición corporal que sufre la hembra gestante altera los volúmenes de distribución de los fármacos.

La retención de líquidos y el aumento de las reservas grasas hacen que los volúmenes de distribución de todos los fármacos se expandan, afectando sobretodo a los fármacos polares que se distribuyen por el espacio extracelular (Reynolds y Knott, 1989). De hecho, la vida media de eliminación de fármacos como los anestésicos inyectables se ve prolongada durante la gestación, debido a este aumento del volumen de distribución (Ciliberto y Marx, 1998).

Además, en el caso de los fármacos lipófilos como los anestésicos inyectables, su distribución también se verá probablemente afectada por cambios en la unión a las proteínas plasmáticas y a los lípidos. El aumento de la grasa corporal también actúa como un reservorio de fármacos lipófilos.

La distribución de los anestésicos locales administrados en el canal espinal, ya sea como inyección epidural o inyección espinal también puede verse alterado. El aumento de las reservas grasas en el espacio epidural, además del aumento del volumen venoso de los vasos extradurales, provoca una reducción del volumen o capacidad de los espacios extradural y subaracnoideo para las soluciones de anestésicos locales, aumentando la difusión de los fármacos administrados. De esta manera, para conseguir el mismo nivel de bloqueo espinal, las dosis de anestésico local empleadas en gestantes pueden reducirse a aproximadamente una tercera parte (Ciliberto y Marx, 1998; Greene y Benson, 2002).

### *Unión a proteínas plasmáticas*

Debido a la hipoalbuminemia relativa presente en la gestación y a la presencia de mayores concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, glicerol, y ácidos grasos libres no esterificados que pueden competir por los lugares de unión a la albúmina, hay una reducción de la unión de muchos fármacos a esta proteína que contribuye a un aumento en el volumen de distribución y clearance de los fármacos afectados (Reynolds y Knott, 1989). La albúmina es la proteína a la que mayormente se unen los fármacos ácidos, tales como anticonvulsionantes, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y algunos fármacos neutros como la warfarina y el diazepam. Por otro lado, los fármacos básicos tales como los anestésicos locales y la mayoría de analgésicos opioides y  $\beta$ -bloqueantes se unen principalmente y con gran afinidad a la AAG (Reynolds y Knott, 1989; Benet et al., 1996). El etomidato,

aun siendo una base débil, se une principalmente a la albúmina (Meuldermans y Heykants, 1976).

En general, cambios en las concentraciones de albúmina y AAG durante la gestación y el parto, pueden afectar la eficacia, distribución, paso placentario y clearance de los fármacos que se unen a ellas (Flynn et al., 1988; Reynolds y Knott, 1989).

### 2.3.3. Eliminación

La eliminación de un fármaco comprende su metabolismo y su excreción. En la hembra gestante, el fármaco puede metabolizarse en varios lugares.

#### a) Metabolismo

##### *Metabolismo hepático*

Los fármacos que actúan en el sistema nervioso central o que su lugar de acción es a nivel intracelular, deben ser fármacos liposolubles. Para ser excretados eficientemente por el riñón, deberán sufrir un proceso de biotransformación en el hígado que los transformará en fármacos más hidrofílicos (Reynolds y Knott, 1989).

En general, durante la gestación, el flujo sanguíneo hepático no está alterado. Esto es importante ya que dependiendo de si la tasa de extracción hepática de un fármaco determinado es alta o baja, la clearance de este fármaco dependerá del flujo sanguíneo hepático o de la actividad de los enzimas hepáticos, respectivamente.

Sin embargo, cabe destacar que la progesterona es un potente inductor enzimático y puede incrementar significativamente el metabolismo de los fármacos, mientras que los estrógenos lo inhiben competitivamente. Cambios en la ratio estrógenos/progesterona durante la gestación pueden explicar las variables tasas de eliminación de ciertas sustancias en las distintas etapas de la gestación debido a diferencias en la

actividad enzimática hepática (Reynolds y Knott, 1989).

En general, cuanto más liposoluble es un fármaco, más se prolonga su vida media durante la gestación, mientras que ocurre lo contrario para fármacos polares (Reynolds y Knott, 1989).

##### *Metabolismo placentario*

La placenta es un órgano altamente metabólico. Su consumo de oxígeno es de 10 mL/kg min<sup>-1</sup> (Pridjian, 2005). La placenta contiene múltiples formas del sistema del citocromo P-450 en la mitocondria y el retículo endoplasmático, aunque son la mitad de las que se encuentran en el hígado. Sin embargo, la placenta juega un papel poco importante comparado con la detoxificación de fármacos por parte del hígado fetal (Reynolds y Knott, 1989).

##### *Metabolismo fetal*

El hígado fetal presenta la capacidad de metabolizar sustancias y éste, junto con la placenta, son los responsables del efecto de primer paso. Hasta un 85% de la sangre venosa umbilical pasa por el hígado antes de llegar a la circulación general fetal (Thurmon et al., 1996).

En general, el metabolismo fetal de fármacos no es tan eficiente como en el adulto debido a la menor actividad que presenta el sistema enzimático microsomal hepático, siendo el proceso más eficiente de eliminación la sulfatoconjugación y la excreción renal (Thurmon et al., 1996). Además, existen grandes diferencias entre especies en cuanto al perfil de enzimas metabólicos presentes en el feto a lo largo de su desarrollo. La mayoría de fetos no-primates presentan solo una débil capacidad de oxidación, reducción y conjugación de xenobióticos y la maduración de los sistemas en las distintas etapas postnatales dependen del enzima en cuestión y de la especie animal.

Sin embargo, el feto humano es capaz de oxidar sustratos endógenos y exógenos mediante el sistema del citocromo P-450 ya al final del primer trimestre. En general, el feto humano a término ya presenta todos los enzimas hepáticos del adulto aunque su actividad es la mitad que la de éste (Reynold y Knott, 1989).

### *Otros lugares*

Existen otros lugares de metabolismo de fármacos, como las esterasas plasmáticas que contribuyen a la degradación de algunas sustancias. Los bloqueantes neuromusculares como el suxametonio, se metabolizan mediante hidrólisis por la pseudocolinesterasa plasmática, que puede disminuir un 24-28% durante la gestación (Ciliberto y Marx, 1998). Este hecho puede originar una prolongación de los efectos de dichos fármacos.

El etomidato también puede sufrir una hidrólisis llevada a cabo por esterasas plasmáticas, sin embargo esta vía metabólica no está presente en muchas especies animales (Ghoneim y Van Hamme, 1979; Van Hamme et al., 1978; Davis y Cook, 1986).

### **b) Excreción**

Durante las primeras semanas de gestación, la tasa de filtración glomerular incrementa hasta un 50-60% permaneciendo elevada hasta después del parto (Thurmon et al., 1996; Ciliberto y Marx, 1998). Este hecho hace que la clearance de urea y creatinina aumenten durante la gestación y paralelamente, aquellos fármacos más polares e hidrosolubles, que principalmente se eliminan por excreción renal, serán eliminados más rápidamente durante la gestación y presentarán vidas medias más cortas (Reynolds y Knott, 1989; Thurmon et al., 1996). Sin embargo, la eliminación de fármacos lipofílicos puede verse retardada debido al metabolismo hepático previo que deben sufrir (Thurmon et al., 1996).

## **2.4. PASO PLACENTARIO DE SUSTANCIAS**

Los anestésicos generales presentan unas propiedades farmacológicas que les permiten cruzar la barrera hemato-encefálica y ejercer su acción a nivel del sistema nervioso central. Estas mismas características físico-químicas de los anestésicos también permiten su paso placentario, de manera que no es posible anestesiarse selectivamente a la madre sin ejercer efectos sobre el feto (Nandi et al., 1991). Además, estos fármacos administrados en la hembra gestante, pueden afectar al feto tanto directamente como resultado del paso placentario, como indirectamente como resultado de los efectos de dicho fármaco sobre la madre.

Debido a que cualquier fármaco administrado a la madre es susceptible de cruzar la barrera placentaria, será importante conocer en qué cantidades alcanza al feto. Esto viene determinado por la tasa de transferencia placentaria. Adicionalmente, las concentraciones plasmáticas de fármaco en el feto, también estarán determinadas por la redistribución, metabolismo y unión a proteínas plasmáticas fetales de dicho fármaco (Thurmon et al., 1996).

La tasa de transferencia placentaria de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco que pasa al feto por unidad de tiempo (masa/tiempo) y no a su velocidad (distancia/tiempo). De manera que los factores que determinan la tasa de transferencia placentaria pueden resumirse en la siguiente ecuación de Fick (Reynolds y Knott, 1989; Greene y Benson, 2002):

$$Q/t = KA (C_m - C_f)/D$$

Donde:

«Q/t» es la cantidad de fármaco difundido por unidad de tiempo.

«K» es la constante de difusión de una sustancia determinada que tiene en cuenta el pKa, el peso molecular, la liposolubilidad y la unión a proteínas plasmáticas.

- «A» es el área de la superficie de difusión.
- «Cm» es la concentración de la sustancia en la sangre materna en la arteria uterina.
- «Cf» es la concentración en sangre fetal.
- «D» es el grosor de la membrana placentaria.

De esta manera, los factores que principalmente determinan el paso placentario de fármacos y su distribución y eliminación de los tejidos fetales incluyen las propiedades físico-químicas del compuesto; las características anatómicas de la circulación materna, de la placenta y del feto; y los sucesos hemodinámicos y farmacocinéticos que se dan en éstos (Nandi et al., 1991; Thurmon et al., 1996). Así, podemos resumir estos factores en:

- Características de los fármacos
- Características de la placenta

#### **2.4.1. Características de los fármacos**

Las propiedades físico-químicas principales de los fármacos que influyen en la difusión de éstos a través de la placenta son su peso molecular, su liposolubilidad, el grado de ionización, y el grado de unión a proteínas plasmáticas.

La mayoría de anestésicos difunden rápidamente a través de la barrera placentaria debido a que son moléculas con un bajo peso molecular (PM<500), muy liposolubles, tienen un bajo grado de unión a las proteínas plasmáticas y están poco ionizados a pH fisiológico. Los bloqueantes neuromusculares son una excepción por ser poco liposolubles y presentar un alto grado de ionización.

##### *Peso molecular y liposolubilidad*

En general, aquellos fármacos liposolubles con un peso molecular inferior a 600-1000 cruzan las membranas lipídicas rápidamente.

En caso de sustancias hidrosolubles, éstas solo cruzan fácilmente las membranas lipídicas hasta un peso molecular de 100. Por encima de este tamaño, la permeabilidad es inversamente dependiente al peso molecular de la sustancia (Reynolds, 1989).

##### *Grado de ionización y gradiente de pH*

Las diferencias en la afinidad que el plasma fetal y materno presentan por los fármacos, afectará la distribución de éstos a través de la placenta. Estas diferencias están determinadas básicamente por el gradiente de pH y la unión a proteínas plasmáticas.

El gradiente de pH afectará la distribución de la fracción de fármaco no ionizado, que es el que tiende a equilibrarse a cada lado de la placenta, por ser la fracción más liposoluble (Fig 2.4). El grado de ionización de dicho fármaco está determinado por su pKa (que es característico de cada sustancia) y por el pH del medio en que se encuentra. De manera que fármacos que son bases débiles, como los opioides y los anestésicos locales, estarán más ionizados a medida que el pH disminuye y se encontrarán menos ionizados a pH superiores. En el caso de los ácidos débiles, ocurriría al contrario y las proporciones se invertirían (Brown, 2003).

Así, los fármacos que son bases débiles cruzan la placenta hacia la circulación fetal en su forma no ionizada. Debido a que el pH fetal es normalmente 0.1 unidades inferior al pH materno, el fármaco se ionizará en el plasma y tejidos fetales quedando atrapado por no poder cruzar la placenta con facilidad. A este fenómeno se le conoce como «ion trapping». Así, fármacos que sean bases débiles se encontrarán en concentraciones superiores en el feto que en la madre (Reynolds, 1989; Reynolds y Knott, 1989; Greene y Benson, 2002).

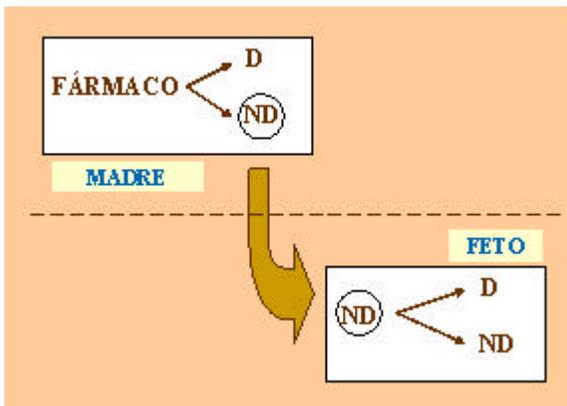


Fig 2.4. Grado de ionización de una sustancia y paso placentario. (D: disociado, ND: no disociado).

### Unión a proteínas plasmáticas

El grado de unión a las proteínas plasmáticas también afecta la distribución de los fármacos a través de la placenta, de forma que únicamente la fracción de fármaco que no está unido a proteínas puede cruzar la barrera placentaria. Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos pueden estar unidos a varias de las distintas fracciones que componen las proteínas plasmáticas, de manera que hay fármacos que se unen mayoritariamente a la albúmina y otros que se unen a la AAG.

Durante la gestación, debida a la hipoalbuminemia relativa de la madre y al aumento progresivo de las proteínas plasmáticas en el feto, frecuentemente las concentraciones de albúmina fetales exceden aquellas de la madre hacia el final de la gestación. Este hecho hace que la unión de los fármacos a la albúmina en algunos casos puede ser superior en el feto. Lo contrario suele ocurrir para los fármacos que se unen a la AAG, cuyas concentraciones en el feto nunca alcanzan las de la madre (Krauer et al., 1984; Reynolds, 1989).

### 2.4.2. Características de la placenta

#### a) Anatomía comparada. Placenta ovina vs humana

La placenta de los mamíferos es una estructura que se forma por aposición de membranas

fetales y tejidos maternos, y su principal función consiste en regular el intercambio fisiológico entre la madre y el feto. Los tejidos placentarios, en especial los de origen fetal, establecen una barrera placentaria para evitar la mezcla de la sangre fetal y materna (Noden y de Lahunta, 1990). En general, la placenta se comporta como cualquier membrana lipídica. De forma que las reglas que gobiernan el paso a través de membranas son las mismas que las que gobiernan el paso placentario. Sin embargo, uno de los factores que determinan la tasa de transferencia placentaria es el grosor de la placenta, y éste es variable en las distintas especies animales, pudiendo haber diferencias en el paso placentario de determinadas sustancias. Las placentas de los mamíferos comparten un origen común, que consiste en la presencia de 6 capas que separan las dos circulaciones, materna y fetal. Hay tres capas celulares de origen fetal en la placenta corioalantoidea, y que se mantienen constantes en las distintas especies de mamíferos. Estas son: el endotelio que tapiza la luz de los vasos alantoideos, el tejido conjuntivo del mesodermo corioalantoideo y el epitelio del corion. Sin embargo, los diferentes grupos de mamíferos ofrecen notables diferencias en relación con la persistencia del número de capas de origen materno. Estas son las tres que constituyen la mucosa uterina: el endotelio vascular, el tejido conjuntivo que lo rodea y el epitelio superficial (Noden y de Lahunta, 1990). En función del número de capas maternas que persisten, las placentas pueden clasificarse en (Noden y de Lahunta, 1990):

- *Placenta epiteliocorial*: En esta placenta persisten las 6 capas originarias, estando el corion fetal en contacto con el epitelio uterino materno. Es característica de los équidos, suidos, bóvidos y parcialmente en ovejas y cabras.
- *Placenta sindesmocorial*: Esta placenta está formada por 5 capas. Se pierde el epitelio uterino, estableciendo contacto el corion fetal con el tejido conjuntivo materno. Es característica de ovejas y cabras.

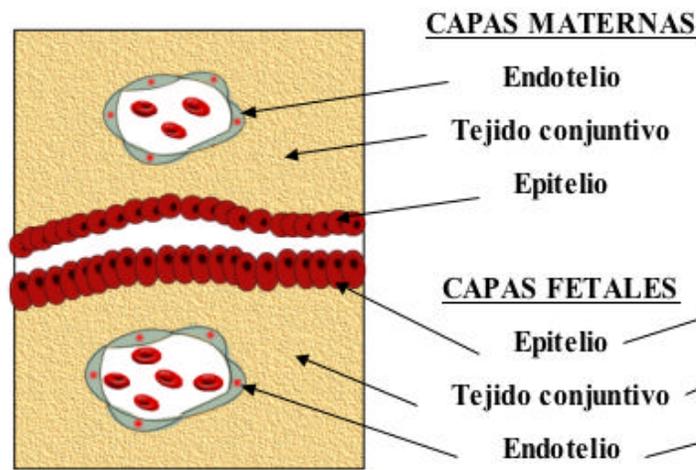
- *Placenta endoteliocorial*: Durante la implantación, el epitelio y tejido conjuntivo del endometrio se pierden, persistiendo únicamente 4 capas y estableciendo contacto el corion fetal con el endotelio de los vasos uterinos. Es característica de perros y gatos.
- *Placenta hemocorial*: En esta placenta hay una pérdida de todas las capas maternas y persisten las 3 capas fetales. Es una placenta más fina que las anteriores en la que el corion fetal o sincitiotrofoblasto contacta directamente con la sangre materna. Es característica de humanos, primates no humanos y roedores.

Las placentas de los mamíferos también pueden clasificarse según la disposición de las microvellosidades o zonas especializadas de aposición entre los tejidos fetales y maternos, donde se producen los intercambios fisiológicos principales. Así, la placenta puede ser difusa (équidos, suidos), cotiledonaria (rumiantes), zonular (perro, gato) o discoidea (humano, primates, roedores) (Noden y de Lahunta, 1990).

### *Placenta ovina vs humana*

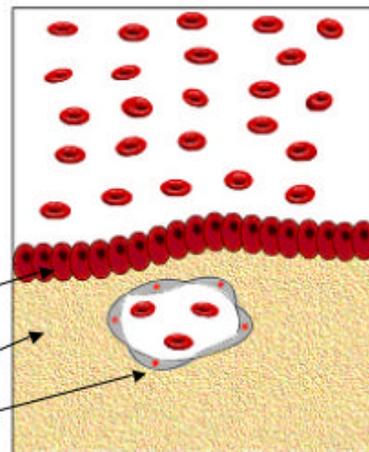
La oveja presenta un tipo de placenta parcialmente epiteliocorial y parcialmente sindesmocorial, cotiledonaria, formada por 80-100 cotiledones (Noden y de Lahunta, 1990). Es una placenta gruesa, con persistencia de 5 ó 6 capas, según la zona. Sin embargo, la placenta humana es una placenta de tipo hemocorial, con 3 capas, discoidea y formada por 8-10 cotiledones (Pridjian, 2005) (Fig 2.5). Debido al mayor grosor de la placenta ovina, se considera que su permeabilidad es inferior a aquella de la placenta humana, pudiendo influir en el paso placentario de sustancias cuya transferencia sea dependiente de permeabilidad (Reynolds, 1989; Pridjian, 2005). No obstante, el sistema de flujo sanguíneo materno y fetal en la especie ovina no es distinto al de la especie humana, no influyendo así esta menor permeabilidad placentaria en el paso de sustancias cuya transferencia depende del flujo sanguíneo (Reynolds, 1989).

### PLACENTA OVINA



Placenta epiteliocorial

### PLACENTA HUMANA



Placenta hemocorial



Placenta cotiledonaria



Placenta discoidea

Fig 2.5. Diferencias en la estructura placentaria entre la especie ovina y la especie humana.

## b) Mecanismos de paso placentario

El paso de fármacos a través de la membrana placentaria puede ocurrir mediante diversos mecanismos, pero el más importante es por difusión pasiva (Fig 2.6).

### *Difusión pasiva*

La placenta es esencialmente una membrana lipídica y se comporta como tal, de forma que se le pueden aplicar las leyes físicas que gobiernan la difusión de lípidos. Así, las moléculas hidrosolubles hasta un peso molecular de 100 difundirán rápidamente a través de la placenta, pero la tasa de transferencia de moléculas de peso molecular superior se verá ralentizada progresivamente.

En cambio, las moléculas liposolubles difundirán fácilmente hasta un peso molecular de 600, mientras que los iones de cualquier tamaño difundirán muy lentamente. Los gases respiratorios y la mayoría de fármacos cruzan la placenta por difusión pasiva (Reynolds, 1989; Reynolds y Knott, 1989).

Este mecanismo no es saturable, no consume energía y tiene lugar bajo un gradiente de concentración. La difusión pasiva estará afectada por la superficie y el grosor de la placenta, que es variable entre especies, y puede afectar la permeabilidad de sustancias más hidrosolubles. Sin embargo, esta barrera de difusión no parece pre-

sentar una gran significancia clínica en el paso de sustancias liposolubles a través de la placenta en ninguna especie animal (Vertommen et al., 1995; Hall et al., 2001).

### *Difusión facilitada*

Es un mecanismo de transporte a través de membrana que permite a las sustancias cruzar membranas lipídicas a favor de gradiente de concentración, pero de forma más rápida que en la difusión pasiva. Este mecanismo es saturable, selectivo y estereoespecífico y es susceptible de competición (Reynolds y Knott, 1989; Pridjian, 2005).

Nutrientes como la glucosa y productos de desecho como el lactato utilizan este mecanismo de transporte.

### *Transporte activo*

Este proceso requiere energía y permite a las sustancias cruzar una membrana en contra de un gradiente de concentración. Es un mecanismo selectivo y estereoespecífico, saturable, y sujeto a competición e inhibición.

Sustratos esenciales que en la madre están en baja concentración como los aminoácidos, o iones que requieren una regulación muy precisa como el  $I^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$  y  $K^+$  utilizan este tipo de transporte transmembrana (Reynolds y Knott, 1989; Pridjian, 2005).

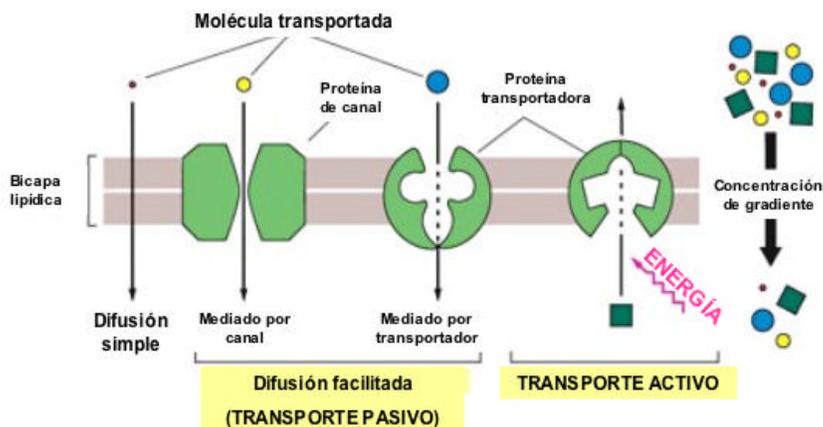


Fig 2.6. Principales mecanismos de paso transmembrana.

## Pinocitosis

Algunas moléculas proteicas de gran tamaño presentan mecanismos de transporte mediante endocitosis mediada por receptor. Existen sitios de unión en la superficie de la placenta corioalantoidea que selectivamente unen ciertos tipos de macromoléculas, como las IgG, el complejo hierro-transferrina y proteínas LDL, que sufren un proceso de pinocitosis y así son asimiladas por el feto (Reynolds y Knott, 1989; Pridjian, 2005).

Otras moléculas proteicas de gran tamaño también pueden cruzar la placenta mediante mecanismos de pinocitosis no mediadas por receptor (Pridjian, 2005) (Fig 2.7).

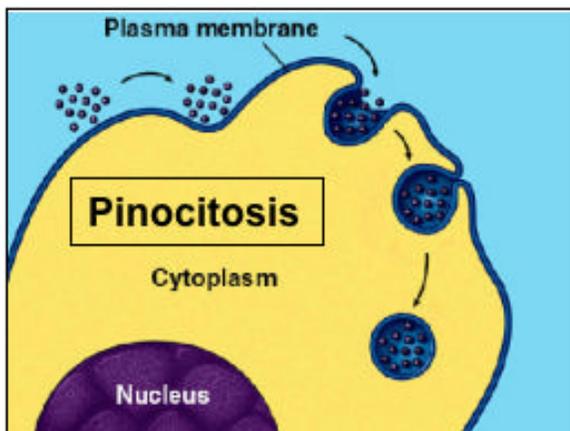


Fig 2.7. Mecanismo de pinocitosis.

## Mecanismos de filtración

Estos procesos de filtración no parecen ser muy relevantes en la placenta, pero pueden ser importantes en el paso de agua y solutos en el caso de las placentas hemocoriales. Estos mecanismos pueden ser debidos a la existencia de poros acuosos que hacen que la permeabilidad de la placenta a sustancias hidrofílicas sea proporcional a su coeficiente de difusión acuoso y se reduzca proporcionalmente con el peso molecular (Reynolds y Knott, 1989).

## c) Factores limitantes del paso placentario

Según las características de distribución que presenta cada fármaco, el paso placentario de este fármaco puede estar limitado principalmente por el flujo sanguíneo placentario, o bien por la permeabilidad de la membrana placentaria.

### *Transferencia dependiente de flujo sanguíneo*

Si un fármaco cruza la placenta a mayor velocidad de la que accede el flujo sanguíneo placentario, se habla de modelos limitados por el flujo sanguíneo. En este caso la membrana celular es muy permeable al fármaco y no ofrece resistencia a su paso. Este modelo se aplica a moléculas muy liposolubles, de bajo peso molecular (<600) y débilmente ionizadas, como la mayoría de anestésicos generales (Reynolds y Knott, 1989; Casabó y Merino, 2001). Este modelo también puede aplicarse a las moléculas hidrosolubles de peso molecular <100.

Así, el paso placentario de moléculas altamente difusibles viene determinado por el flujo sanguíneo uterino y umbilical (Wilkening et al., 1982; Reynolds y Knott, 1989).

El flujo sanguíneo uterino es directamente proporcional a la presión de perfusión e indirectamente proporcional a la resistencia vascular uterina (Thurmon et al., 1996). Las contracciones uterinas aumentan la resistencia vascular uterina modificando el flujo sanguíneo uterino, de manera que cuando se administra una sustancia en forma de bolo intravenoso a la madre, y ésta coincide con una contracción uterina, hay una reducción del paso placentario de dicha sustancia al feto (Reynolds y Knott, 1989; Nandi et al., 1991).

La anestesia en pacientes gestantes también puede disminuir el flujo sanguíneo uterino. Sin embargo, además de alterar el paso placentario de sustancias, también puede contribuir a la disminución de la viabilidad fetal.

### *Transferencia dependiente de permeabilidad*

Si un fármaco cruza la placenta a menor velocidad de la que accede el flujo sanguíneo placentario, la distribución del fármaco a través de la placenta estará limitada por la permeabilidad de la membrana placentaria. Este modelo se aplica a moléculas hidrosolubles, de alto peso molecular y alto grado de ionización. Cuanto más peso molecular presente la sustancia, menor permeable será y más lentamente cruzará la placenta (Reynolds y Knott, 1989; Casabó y Merino, 2001). En cambio, las sustancias liposolubles

de bajo peso molecular presentarán una elevada permeabilidad placentaria. Existen varios grados de permeabilidad en función de la liposolubilidad y el peso molecular de los fármacos.

Adicionalmente, estas sustancias cuya transferencia placentaria sea dependiente de la permeabilidad también estarán afectadas por el grosor de la placenta. Es decir, los compuestos polares cruzarán más lentamente la placenta ovina que la humana, mientras que los compuestos liposolubles no se verán tan afectados y presentarán menor disparidad (Reynolds y Knott, 1989; Vertommen et al., 1995; Hall et al., 2001).

### ***3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL***

### 3.1. OBJETIVOS

La anestesia general en hembras gestantes a veces está indicada para intervenciones quirúrgicas durante la gestación o para la realización de cesáreas. Los agentes anestésicos administrados en la madre, ya sea durante la gestación como en el momento de la cesárea, pueden afectar la viabilidad del neonato para sobrevivir y adaptarse a su nuevo entorno. La eliminación de estos fármacos en el feto o neonato suele ser lenta, y los efectos de estas sustancias pueden prolongarse en el período neonatal (Reynolds, 1989). Así, las técnicas anestésicas aplicadas en la madre deberán asegurar la supervivencia fetal.

Por otro lado, existen ocasiones en las que la madre gestante puede presentarse en un estado crítico, o bien sus reservas hemodinámicas pueden estar limitadas, requiriendo el uso de anestésicos lo más estables a nivel cardiovascular como sea posible.

Debido a todo esto, es necesario el uso de agentes hipnóticos de acción ultracorta que proporcionen una rápida pérdida de la consciencia, una mínima depresión cardiovascular y respiratoria tanto en la madre como en el feto, sin efectos adversos en el feto y una rápida recuperación. El etomidato presenta estas propiedades y su uso en el momento de la cesárea se ha asociado a un estado clínico del neonato satisfactorio (Downing et al., 1979; Giese y Stanley, 1983; Regaert y Noorduyn, 1984; Gregory y Davidson, 1991; Esener et al., 1992). Sin embargo, no se describe el uso y efectos del etomidato durante la gestación en otros casos distintos a la realización de una cesárea.

También se ha estudiado el comportamiento farmacocinético del etomidato en pacientes gestantes y no gestantes tras la administración de un bolo único. Sin embargo, hasta ahora, los datos disponibles del paso placentario del etomidato

en pacientes gestantes estaban obtenidos a partir de las muestras sanguíneas del cordón umbilical tras el nacimiento del neonato mediante cesárea (Gregory y Davidson, 1991; Esener et al., 1992), y poco se conoce acerca de la farmacocinética de este fármaco en el feto.

Los objetivos principales de la presente tesis son cuatro:

1. Determinar el comportamiento farmacocinético del etomidato en la oveja gestante y en sus fetos tras la administración de un bolo único iv de etomidato a una dosis de 1 mg/kg.
2. Determinar el comportamiento farmacocinético del etomidato en la oveja gestante y en sus fetos tras la administración de una infusión continua de etomidato de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  precedida de un bolo iv de etomidato de 1 mg/kg.
3. Evaluar los efectos cardiovasculares, respiratorios y ácido-base en la oveja gestante y en sus fetos tras la administración de un bolo único iv de etomidato a una dosis de 1 mg/kg.
4. Evaluar los efectos cardiovasculares, respiratorios y ácido-base en la oveja gestante y en sus fetos tras la administración de una infusión continua de etomidato de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  precedida de un bolo iv de etomidato de 1 mg/kg.

La valoración de los resultados obtenidos nos permitirá determinar cuál es el riesgo potencial que la administración de etomidato supone tanto para la oveja gestante como para el feto.

### 3.2. ELECCIÓN DE LA ESPECIE

El uso de ovejas gestantes como modelos animales para la investigación de la fisiología fetal, las interacciones entre madre y feto, y el paso

placentario de sustancias es muy popular y está ampliamente descrito en la literatura (Harrison, 1995). Concretamente, el estudio del paso placentario de agentes anestésicos, tanto inyectables como inhalatorios, y sus efectos sobre el feto, se ha venido realizando comúnmente empleando la oveja gestante crónicamente cateterizada como modelo experimental (Levinson et al., 1973; Palahniuk y Shnider, 1974; Biehl et al., 1983; Bachman et al., 1986; Alon et al., 1993; Vertommen et al., 1995; Santos et al., 1999; Andaluz et al., 2003; Andaluz et al., 2005).

La oveja, es un animal que por su tamaño y carácter dócil es fácil de manejar. La duración de la gestación en estos animales no es excesivamente larga y el tamaño de los fetos a los 3-4 meses de gestación permite la manipulación de los mismos para la realización de, principalmente, procedimientos quirúrgicos, la inserción de catéteres vasculares y amnióticos, y la extracción de muestras sanguíneas u otros fluidos.

La especie ovina, de la misma manera que la especie humana, son especies monotócicas, es decir, gestan comúnmente una cría, o incluso dos. Otras especies monotócicas, como la bovina o equina, presentan gestaciones más prolongadas, lo que prolonga significativamente el tiempo de estudio; y el mayor tamaño de estas especies dificulta su manipulación.

A pesar del inconveniente que presenta las diferencias estructurales de las placentas ovina (epiteliocorial/sindesmocorial) y humana (hemocorial), haciendo la placenta ovina menos permeable a compuestos hidrofílicos, este problema es menos significativo si tratamos con sustancias liposolubles de bajo peso molecular (Vertommen et al., 1995). Todos los tipos de placenta comúnmente empleados en la investigación del paso placentario de sustancias se comportan esencialmente como membranas lipídicas,

y la mayoría de fármacos cruzan las membranas lipídicas por difusión pasiva, siendo la transferencia placentaria dependiente del flujo sanguíneo (Reynolds, 1989). A pesar de las diferencias anatómicas que existen en la estructura placentaria entre especies, el flujo sanguíneo de la placenta ovina no difiere mucho del de la humana (Reynolds, 1989). De esta manera, aunque la extrapolación de datos obtenidos en estudios realizados en animales a humanos debe realizarse con precaución, el uso de ovejas gestantes es un modelo válido para el estudio del paso placentario de sustancias cuya transferencia es dependiente del flujo sanguíneo.

### **3.3. ELECCIÓN DE LA DOSIS**

Las referencias bibliográficas existentes sobre el uso de etomidato en la especie ovina son escasas. La dosis de etomidato para la inducción de la anestesia en la oveja empleada en el presente estudio fue descrita previamente por Carroll y Hartsfield (1996). En este estudio, tras la administración de 1 mg/kg de etomidato en ovejas, la anestesia quirúrgica conseguida fue de unos 5 minutos y la recuperación hasta ponerse en pie de unos 10-20 minutos; mientras que tras una dosis de 2 mg/kg, la anestesia quirúrgica conseguida se prolongó unos 12 minutos. Sin embargo, no existen datos acerca de dosis en infusiones continuas en esta especie.

El mantenimiento anestésico mediante una infusión continua de etomidato ha sido descrito en la especie caprina, en las que tras una inducción realizada con xilacina, ketamina y etomidato el mantenimiento anestésico se realizó mediante óxido nítrico en oxígeno y una infusión continua de etomidato 1-1.5 mg/kg h<sup>-1</sup> (16-25 µg/kg min<sup>-1</sup>) (Carroll y Hartsfield, 1996). En humanos, se ha observado que la administración

iv de etomidato a 0.3 mg/kg (Doenicke, 1974) y velocidades de infusión de 20-30  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  generalmente son suficientes para inducir una hipnosis satisfactoria y aceptar la ventilación asistida (Cohn et al., 1983). No obstante, debido a que en nuestro estudio se pretendía alcanzar un estado correspondiente a un plano anestésico, la velocidad de infusión sería superior a aquella descrita para la sedación en humanos. De hecho, en perros premedicados con medetomidina, las velocidades de infusión descritas para un mantenimiento anestésico con etomidato oscilan entre 50  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  y 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  (Wauquier, 1983; Ko et al., 1994; Pablo y Bailey, 1999).

En el presente estudio, la dosis de etomidato para la infusión continua fue de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ . Esta dosis fue determinada previamente al inicio de la fase experimental mediante la realización de un estudio preliminar. En dicho estudio se observó que tras la administración de un bolo de 1 mg/kg de etomidato seguido de una infusión de 50  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  a dos ovejas no gestantes, no se consiguió un plano anestésico adecuado. En otras dos ovejas se dobló la velocidad de infusión de etomidato a 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ , alcanzándose un plano anestésico medio-superficial aceptable. Basándonos en esta información, se decidió emplear la dosis más alta de infusión en nuestro estudio.

Actualmente, el etomidato está comercialmente disponible en 2 formulaciones distintas, en una formulación de propilenglicol y en una emulsión lipídica. Varios efectos adversos asociados a la administración de propilenglicol como solvente de otros fármacos han sido descritos ampliamente tanto en humanos como en el perro. Debido a estos efectos adversos indirectos del etomidato asociados a su solvente, en el presente estudio se ha empleado la formulación en emulsión lipídica (Etomidato-Lipuro<sup>®</sup>, B/Braun).

### 3.4. ELECCIÓN DEL LUGAR DE EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS PARA ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

En la especie humana, las muestras sanguíneas maternas para la determinación de la concentración de fármacos suelen tomarse en una vena periférica del antebrazo. En el feto, debido a motivos éticos obvios, las muestras de sangre fetal solo pueden tomarse en el momento del parto, siendo el lugar más habitual de extracción de muestra el cordón umbilical. Muestras a partir de la vena umbilical (UV) dan una buena medida de la tasa del paso placentario de un fármaco en una exposición inicial, pero dan una pobre estimación del contenido de fármaco en el neonato. Para esto, la toma de muestras de la arteria umbilical (UA) da más información ya que tiene en cuenta, además del paso placentario, el metabolismo y eliminación fetal (Reynolds y Knott, 1989).

Sin embargo, en el feto, los catéteres colocados en los vasos umbilicales suelen presentar menor viabilidad y funcionalidad que aquéllos colocados en la arteria carótida y vena yugular fetales (Harrison, 1995). Debido a que las muestras de sangre a partir de la arteria umbilical pueden compararse con aquéllas a partir de arteria carótida fetal (Fig 3.1), la colocación de un catéter en este vaso puede resultar apropiada. El calibre de la arteria carótida fetal no solo permite la inserción de un catéter arterial suficiente para la extracción de muestras sanguíneas, sino que requiere de una mínima exposición del feto al ambiente, ya que únicamente debemos exteriorizar temporalmente la cabeza y cuello fuera de la cavidad amniótica.

En la madre, la colocación de catéteres vasculares suele realizarse en vasos periféricos. En la oveja gestante, la vena yugular representa

un vaso de muy fácil acceso y permite la colocación de un catéter de forma sencilla y durante períodos de tiempo prolongados (Harrison, 1995).

De esta manera, los vasos empleados para la extracción de muestras sanguíneas para análisis farmacocinético en este estudio, fueron la vena yugular y la arteria carótida en la madre y el feto, respectivamente.

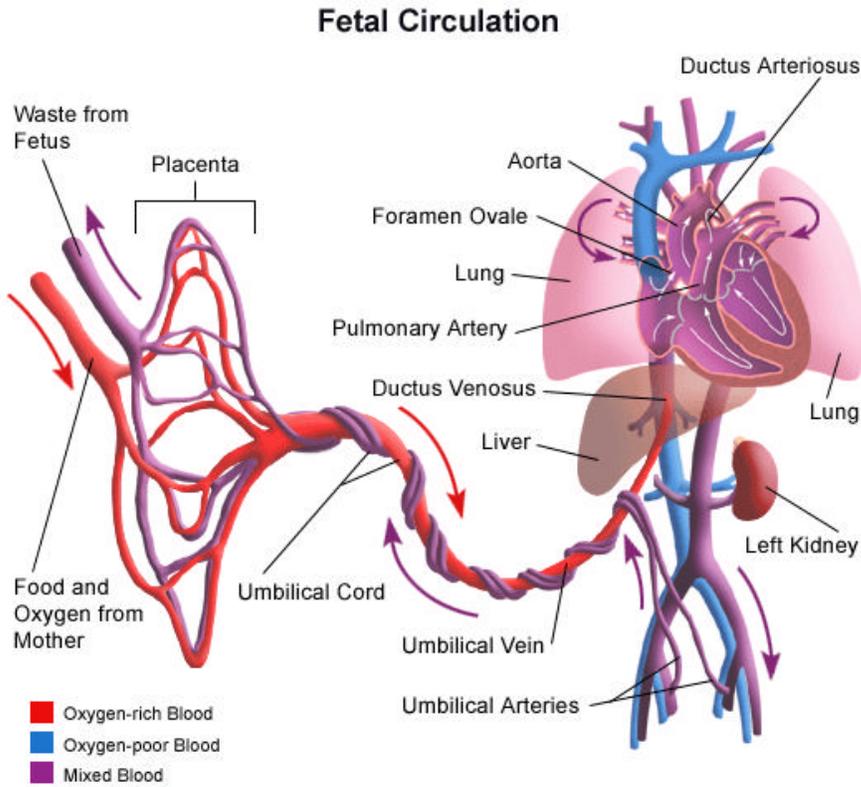


Fig 3.1. Esquema de la circulación fetal.

### 3.5. ESTUDIO DEL PASO PLACENTARIO DEL ETOMIDATO

Este apartado está basado en: *Placental transfer of etomidate in pregnant ewes after an intravenous bolus dose and continuous infusion*. Fresno L, Andaluz A, Moll X, Cristòfol C, Arboix M, García F. (Aceptado para su publicación en The Veterinary Journal el 18 de Enero de 2007).

#### 3.5.1. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y Experimentación Animal de la Universitat Autònoma de Barcelona (Número de autorización DARP465).

Se incluyeron en el estudio 12 ovejas gestantes a término, de raza Lacaune y Ripollesa, procedentes de las Granjas Experimentales de la Facultad de Veterinaria de la UAB.

La edad gestacional media de las ovejas fue de 122 días (rango 110 a 134 días; término 147-150 días) y un peso medio de  $62 \pm 9$  kg (media  $\pm$  SD).

#### PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES: PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El procedimiento anestésico y quirúrgico fue realizado según se ha descrito anteriormente por Andaluz et al. (2003) con algunas modificaciones.

Las ovejas fueron premedicadas con 0.01 mg/kg de buprenorfina (Buprex<sup>®</sup>, Schering-Plough Laboratories). La inducción anestésica se realizó mediante un bolo único intravenoso (iv) de propofol (Propofol Lipuro<sup>®</sup> 1%, B/Braun) a una dosis de 4-6 mg/kg que fue administrada a través de un catéter periférico de poliuretano de 18G

(Vasocan<sup>®</sup>, B/Braun) situado en la vena cefálica. Tras la inducción, se intubó al animal mediante un tubo endotraqueal de 9 ó 10 mm y se realizó un mantenimiento anestésico mediante isofluorano (IsoFlo<sup>®</sup>, Abbott Laboratorios) al 2-2.5% en 100% de oxígeno (2-3 L/min) a través de un circuito anestésico circular semicerrado. Durante la intervención se permitió la respiración espontánea de todos los animales. En el período de tiempo que la oveja permaneció anestesiada, se le colocó una sonda orogástrica para prevenir regurgitaciones y neumonías por aspiración.

En el período perioperatorio, la fluidoterapia administrada consistió en una solución de Ringer Lactato a una velocidad de infusión de 10 ml/kg h<sup>-1</sup>. Además, se administró una dosis de antibiótico intravenoso (cefalexina, 20 mg/kg) previamente al inicio de la cirugía. Ambos fueron administrados a través del catéter colocado en la vena cefálica.

Durante la anestesia, los animales fueron monitorizados (temperatura corporal, frecuencia cardíaca, electrocardiografía, pulsioximetría, frecuencia respiratoria y capnografía) mediante un monitor Datex Ohmeda Cardiocap II.

#### *Colocación del catéter fetal*

Se colocó la oveja en decúbito dorsal y el campo quirúrgico se preparó asépticamente. Se realizó una laparotomía media (Fig 3.2) y se localizó y aisló el útero mediante paños estériles (Fig 3.3). Mediante una pequeña histerotomía (Fig 3.4), el feto se exteriorizó parcialmente para permitir una buena exposición de la cabeza y cuello para la inserción de un catéter en la arteria carótida.

Se realizó una incisión en la piel del feto por encima de la vena yugular y arteria carótida derechas (Fig 3.5). Mediante disección fina, se aisló la arteria carótida (Fig 3.6) y se procedió a la inserción de un catéter de poliuretano de 14G y 71 cm de longitud (Drucafix-Splittocan<sup>®</sup>; B/

Braun) que fue fijado al vaso mediante suturas de seda de calibre 3/0 USP (Silkam®, B/Braun) (Fig 3.7). El catéter fue inmediatamente heparinizado y se comprobó la viabilidad del mismo.

El catéter arterial fetal fue usado durante la fase experimental para la extracción de muestras sanguíneas para la posterior determinación de las concentraciones plasmáticas de etomidato.

La incisión de la piel se suturó mediante una sutura de polidioxanona del 4/0 USP (PDS II®, Ethicon Inc) y un patrón discontinuo simple de aposición (Fig 3.8). El feto fue introducido dentro del útero (Fig 3.9), con especial precaución en minimizar las pérdidas de fluido amniótico, las cuales fueron estimadas y reemplazadas por el volumen equivalente de suero salino fisiológico 0.9% (Fig 3.10). A continuación, se procedió al cierre de las membranas placentarias y de la histerotomía mediante un doble patrón continuo de reinversión (Lembert y Cushing), empleando una sutura de polidioxanona del 3/0 USP (PDS II®, Ethicon Inc) (3.11).

El catéter fetal se tunelizó vía subcutánea a través del flanco izquierdo de la oveja (Fig 3.12), se exteriorizó y se colocó en un bolsillo de plástico suturado a la piel del flanco (Fig 3.13).

El cierre de la laparotomía se realizó de forma convencional (Fig 3.13).



Fig 3.2. Realización de la laparotomía media



Fig 3.3. Exteriorización del útero.



Fig 3.4. Incisión del útero para exteriorizar la cabeza y cuello del feto.

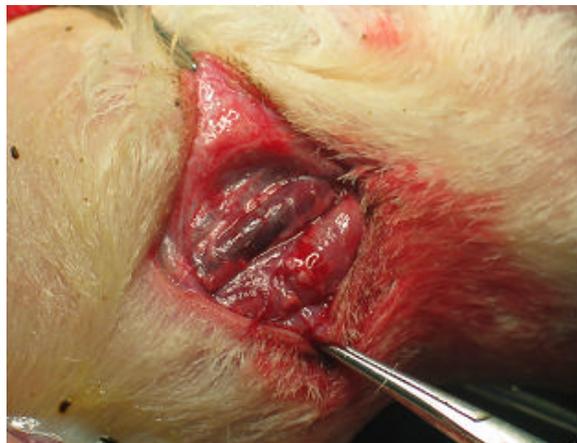
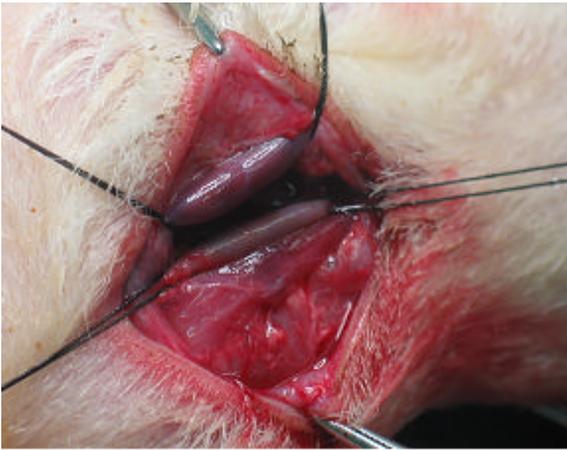


Fig 3.5. Incisión del cuello del feto por encima de los vasos yugular y carótida.



*Fig 3.6. Localización y aislamiento de la arteria carótida.*



*Fig 3.9. Reintroducción del feto en el útero.*



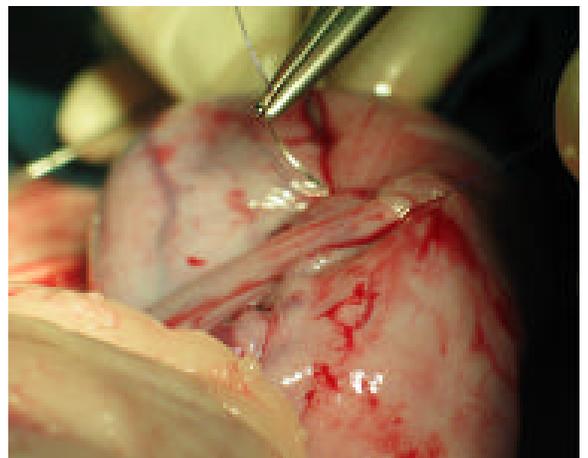
*Fig 3.7. Colocación del catéter en la arteria carótida fetal.*



*Fig 3.10. Las pérdidas de fluido amniótico se reemplazaron con suero salino fisiológico.*



*Fig 3.8. Sutura de la incisión realizada en el cuello del feto.*



*Fig 3.11. Sutura del útero mediante dos patrones de reinversión.*

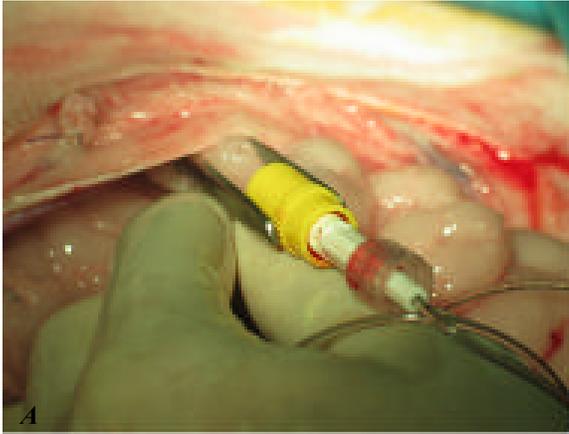


Fig 3.12. A y B Tunelización del catéter fetal a través del flanco de la oveja.

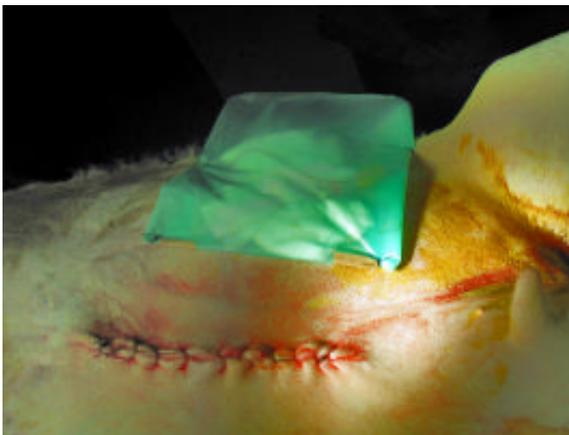


Fig 3.13. Cierre de la laparotomía media. Protección del catéter fetal.

### Colocación del catéter materno

El cuello de la oveja fue rasurado y preparado asépticamente para la colocación de un catéter central en la vena yugular y la colocación de un tubo de traqueostomía.

Se realizó una incisión semi-elíptica en la piel por encima de la tráquea y de la vena yugular derecha (Fig 3.14). La vena yugular se diseccionó cuidadosamente (Fig 3.15) y se procedió a la colocación de un catéter de poliuretano de 14G y 71-cm de longitud (Drucafix-Splittocan®; B/ Braun) (Fig 3.16). El catéter se heparinizó inmediatamente tras su colocación y se comprobó su viabilidad.

El catéter materno colocado en la vena yugular se empleó para la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de las concentraciones plasmáticas de etomidato.



Fig 3.14. Realización de una incisión elíptica en el cuello de la oveja.

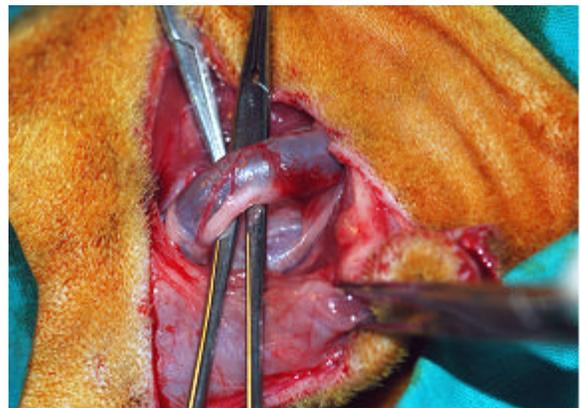


Fig 3.15. Identificación y aislamiento de la vena yugular materna.

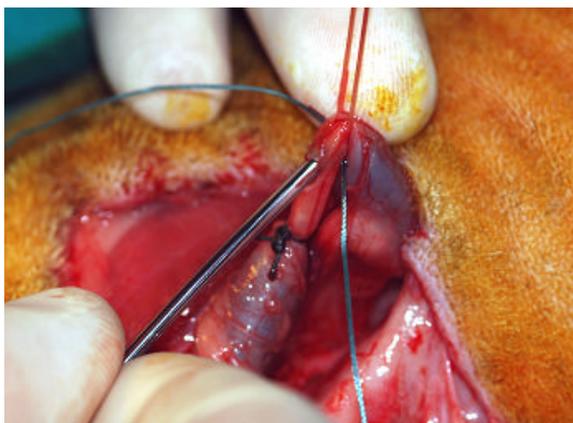


Fig 3.16. Inserción del catéter yugular materno.

### Colocación del tubo de traqueostomía

Mediante disección roma, se separaron los músculos esternotiroideo y esternohioideo de la superficie ventral de la tráquea y se realizó una traqueotomía entre el 4° y 5° anillo traqueal (Fig 3.17). Se retiró el tubo endotraqueal y se colocó un tubo de traqueostomía de 9-10 mm (Tracheostomy tube, smooth inner cánula, fenestrated soft-seal profile cuff, Smiths, Portex Limited) (Fig 3.18). El circuito anestésico se conectó al tubo de traqueostomía.

La sangre y las secreciones presentes en el lumen de la traqueostomía fueron aspiradas, siempre que fue preciso, durante todo el período postoperatorio.

Durante la recuperación de la anestesia, se administró oxígeno al 100% a través del tubo de traqueostomía.

El período de recuperación entre la cirugía y el inicio de la fase experimental fue de 24 horas. Durante este período, los catéteres materno y fetal fueron heparinizados cada 8 horas para prevenir su oclusión. La analgesia postoperatoria consistió en la administración subcutánea de buprenorfina 0.01 mg/kg cada 12 horas, inyectándose la última dosis de buprenorfina al menos 8 horas antes del inicio del experimento con la finalidad de evitar interferencias en los resultados

y en la técnica analítica. La antibioterapia consistió en la administración de cefalexina 20 mg/kg cada 12 horas.



Fig 3.17. Incisión entre el 4° y 5° anillo traqueal.

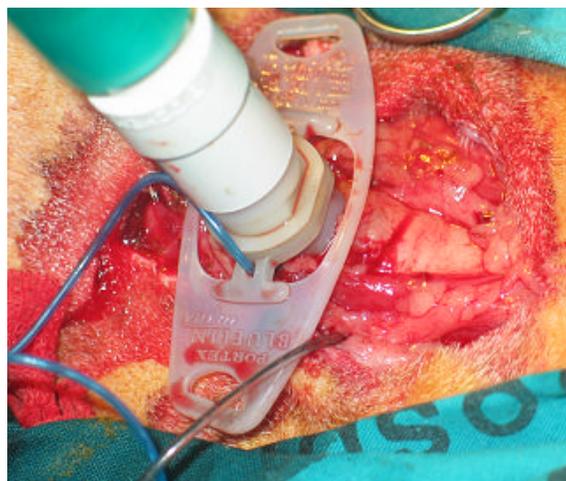


Fig 3.18. Colocación del tubo de traqueostomía.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

En el experimento 1, los animales recibieron una única dosis iv de etomidato 1mg/kg como inducción anestésica, mientras que las ovejas del experimento 2 recibieron un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a una velocidad de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 1 hora como mantenimiento anestésico. La administración continua de

etomidato se realizó mediante una bomba de infusión (Medfusion 2010 Syringe Pump, Medelinx) (Fig 3.19).



Fig 3.19. Bomba de infusión (Medfusion 2010 Syringe Pump) empleada en el estudio.

### *Recogida de muestras para el análisis farmacocinético*

En ambos experimentos, las muestras de sangre recogidas para la determinación de concentraciones plasmáticas de etomidato fueron extraídas simultáneamente del catéter colocado en la arteria carótida derecha en el feto, y del catéter de la vena yugular derecha en la madre.

El volumen total de sangre extraído fue de 4 mL en la madre y de 1 mL en el feto. La sangre fue inmediatamente depositada en tubos de recogida de sangre de heparina (Tapval®, Aquisel SL) de 4 mL y 1 mL a los que previamente se añadió 4  $\mu$ L y 1  $\mu$ L de fluoruro potásico saturado, respectivamente, para inhibir la actividad esterasa

plasmática (Ellis y Beck, 1982). Tan pronto las muestras de sangre fueron tomadas, éstas se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm para la obtención de plasma sanguíneo. El plasma fue separado y recogido en tubos de polipropileno, los cuales fueron conservados a una temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ , y durante un período inferior a un mes, hasta su posterior análisis farmacocinético.

## PERÍODO DE ESTUDIO

### **Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg**

Previamente a la administración del bolo iv de etomidato, se realizó una primera extracción de muestras sanguíneas, tanto de la madre como del feto, como muestras de control (blanco). Cinco minutos antes de recibir el bolo de etomidato, se preoxigenó a los animales administrándoles oxígeno al 100%, a unos 2-3 L/min a través del tubo de traqueostomía. Seguidamente se administró un bolo iv único de etomidato a una dosis de 1 mg/kg a través del catéter colocado en la vena cefálica.

Las muestras de sangre para el análisis farmacocinético se tomaron simultáneamente, en la madre y en el feto, a los tiempos 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos tras la inducción con etomidato.

### **Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ durante 1 hora**

De la misma manera que en el experimento 1, se tomaron muestras sanguíneas de control maternas y fetales antes de la administración de

etomidato y se inició la oxigenoterapia unos 5 minutos antes de la anestesia con etomidato.

Se administró a los animales, a través del catéter colocado en la vena cefálica, un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido inmediatamente de la administración de una infusión continua de etomidato a una velocidad de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 1 hora.

Durante la infusión, las muestras maternas y fetales para el análisis farmacocinético se tomaron simultáneamente a los 2, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Una vez la infusión se completó, se inició el período de recuperación y las extracciones de sangre se realizaron a los tiempos 65, 70, 75, 80, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 360, 420, 480 y 540 minutos.

Durante todo el período de estudio, las ovejas se mantuvieron en el prequirófano, a una temperatura confortable y constante.

Todos los animales fueron monitorizados y recibieron fluidoterapia consistente en una solución de Ringer Lactato a una velocidad de 10 ml/kg  $\text{h}^{-1}$ . Durante el período de tiempo que se prolongó la anestesia con etomidato, se intentó mantener a los animales preferiblemente en decúbito esternal. La oxigenoterapia se discontinuó a partir de los 120 minutos tras la administración del bolo de etomidato en el experimento 1 y tras la finalización de la infusión de etomidato en el experimento 2. A partir de ese momento, se les ofreció agua y comida a todos los animales hasta la finalización del estudio.

Todos los animales fueron eutanasiados al final del experimento mediante la administración de una sobredosis iv de pentobarbital sódico.

### *Determinación de las concentraciones plasmáticas de etomidato*

Las concentraciones plasmáticas de etomidato se cuantificaron mediante una técnica validada de

HPLC (High Performance Liquid Chromatography), empleando el metomidato como estándar interno. Todos los reactivos empleados en la técnica eran de grado analítico (JT Baker). Los patrones de referencia de etomidato y metomidato empleados presentaban una pureza Farmacopea Europea. Las soluciones patrones estándares de etomidato y metomidato, de 0.1 a 0.001  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , fueron realizadas en metanol. El sistema de HPLC empleado fue un Agilent serie 1100, con bomba cuaternaria, inyector automático termostatzado, horno termostatzado para columnas y un detector de rayos UV diode array. El software empleado para el sistema de HPLC fue un Agilent Chem Station (version A.06.01).

Para la extracción y cuantificación de las concentraciones de etomidato, se depositaron alícuotas de 200  $\mu\text{L}$  de plasma en un tubo Eppendorf de 1.5 mL. Tras la adición de 10 ng de metomidato (en aquellas muestras que necesitaran el estándar interno), se añadieron 200  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío (grado HPLC) para precipitar las proteínas plasmáticas. Las muestras fueron entonces homogeneizadas durante 5 minutos en un agitador multivortex (Vx-2500, VWR). Tras la agitación, se añadieron 200 mg de NaCl sólido y se homogeneizó nuevamente, durante otros 5 minutos, en el agitador multivortex. Finalmente, las muestras fueron centrifugadas a 13000 rpm durante 5 minutos (Biofuge Pico). La capa orgánica superior se recogió, se colocó en un vial de cristal de HPLC de 2 mL, y se le añadieron 50  $\mu\text{L}$  de agua desionizada. Tras 5 segundos de agitación, se inyectaron 20  $\mu\text{L}$  de cada muestra del vial al sistema de HPLC.

El análisis cromatográfico se realizó usando una columna de fase reversa de C18 (Spherisorb, 200 x 4.6 mm, de 5  $\mu\text{m}$  de tamaño de partícula, Waters). La fase móvil estaba compuesta por un 72% de metanol y un 28% de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , con un

pH de 7.2. La velocidad de flujo fue de 1.5 mL/min, estableciéndose la temperatura de la columna a 40°C, y la detección de UV realizándose a 240 nm ( $\pm 10$  nm). A estas condiciones, los tiempos de retención respectivos fueron de 2.6 y 3.2 min para el metomidato y el etomidato.

Para la cuantificación de las concentraciones de etomidato plasmáticas, se construyeron curvas de calibración cada día del análisis usando plasma blanco de oveja. Para ello, se realizaron alícuotas de 200  $\mu$ L de plasma a unas concentraciones respectivas de 12.5, 25, 50, 125 y 250 ng/mL de etomidato en las que se añadió 10 ng de metomidato, como estándar interno. El límite de cuantificación de la técnica analítica fue de 12.5 ng/mL y el límite de detección se estableció en 5 ng/mL.

### *Análisis farmacocinético*

Los parámetros farmacocinéticos para el etomidato en las madres y en los fetos fueron determinados mediante un análisis no compartimental basado en momentos estadísticos (Doménech-Berrozpe y Lauroba-Viladrosa, 2001). Usando este método, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) es el momento cero, y el tiempo de residencia medio (MRT) del fármaco en el organismo es el primer momento. La AUC fue calculada usando la regla trapezoidal de las 0 horas hasta el último tiempo ( $AUC_{0-t}$ ). Estos cálculos fueron realizados usando el programa PK Solutions Computer Program (Farrier, 1997).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS (v13.0, 2004). La comparación entre la AUC y el MRT

entre la madre y el feto y entre experimentos se realizó mediante un análisis de la varianza de un factor (ANOVA) tras la transformación logarítmica de los datos de AUC y MRT. El nivel de significación aceptado para las diferencias fue de  $P < 0.05$ .

## **3.5.2. RESULTADOS**

### **Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg**

En la fig 3.20 se muestran las concentraciones plasmáticas de etomidato a lo largo del tiempo, tanto en la madre como en el feto, tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1mg/kg.

Inmediatamente tras la administración de etomidato, puede observarse una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas de etomidato, tanto en la madre como en el feto. La disponibilidad del etomidato en el feto fue rápida, no observándose ninguna fase de absorción. El perfil farmacocinético del etomidato fue parecido en las madres y en los fetos, mostrando perfiles de eliminación paralelos.

En la tabla 3.1 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos del etomidato, en la madre y en el feto, tras la administración del bolo iv. El tiempo de residencia medio (MRT) del etomidato no fue estadísticamente diferente ( $p=0.667$ ) entre la madre ( $20 \text{ min} \pm 3$ ) y el feto ( $22 \text{ min} \pm 7$ ). Sin embargo, los valores obtenidos para la  $AUC_{0-t}$  en los fetos fueron estadísticamente inferiores ( $p=0.003$ ) que aquéllos obtenidos en las madres. Esta diferencia además, se vio reflejada en las ratios AUC fetal/materna, siendo éstas inferiores a 0.5 en todos los animales.

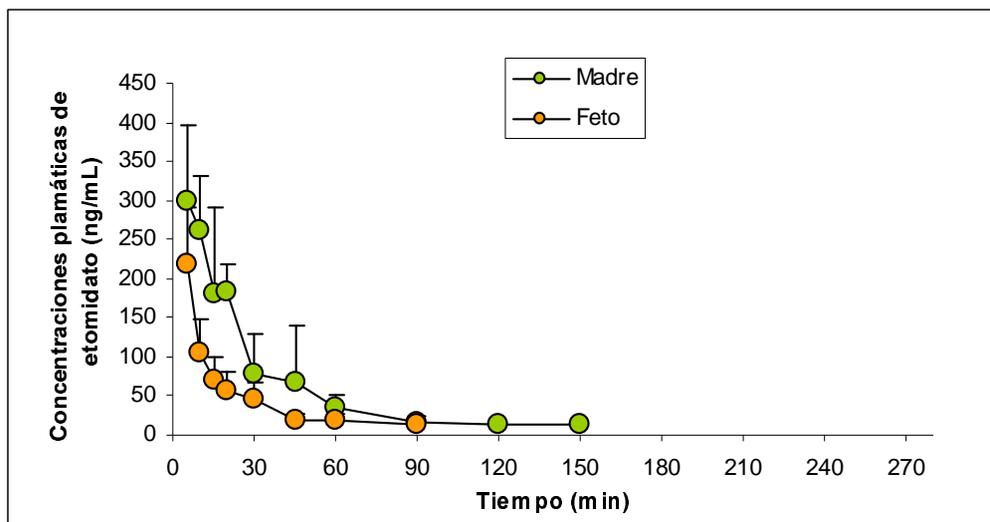


Fig 3.20. Concentraciones plasmáticas medias de etomidato en la madre y en el feto tras la administración de un único bolo iv de etomidato (1mg/kg).

Oveja n°	AUC <sub>0-t</sub> (ng·min/mL)		AUC ratio	MRT (min)	
	Madre	Feto	Feto/Madre	Madre	Feto
1	7424	3846	0.52	22	21
2	9009	3146	0.35	21	28
3	12132	4105	0.34	32	20
4	10071	4371	0.43	18	22
5	6427	4376	0.68	11	20
6	3964	2011	0.51	18	19
<b>Media ± SD</b>	<b>8171±2874<sup>a</sup></b>	<b>3642±920<sup>a</sup></b>	<b>0.45±0.32</b>	<b>20±7</b>	<b>22±3</b>

Tabla 3.1. Principales parámetros farmacocinéticos del etomidato en la madre y en el feto tras la administración de un bolo iv de etomidato (1mg/kg). <sup>a</sup> P=0.003

**Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora**

En la fig 3.21 se muestran las concentraciones plasmáticas de etomidato a lo largo del tiempo, tanto en la madre como en el feto, tras la administración de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> precedida de un bolo iv de etomidato 1mg/kg.

Inmediatamente tras el bolo de etomidato, las concentraciones plasmáticas maternas de etomidato alcanzaron un primer pico de concentración a los 5 minutos post-administración seguido de una disminución de las concentraciones durante los siguientes 5 minutos. A partir de ese momento, las concentraciones de etomidato fueron aumentando progresivamente como resultado de la infusión, mostrando un perfil de acumulación hasta la finalización de la infusión. Comparado con la administración de un único

bolo iv (experimento 1), las concentraciones plasmáticas maternas iniciales fueron superiores en la infusión de etomidato (experimento 2). En los fetos, inmediatamente tras la administración del bolo iv de 1mg/kg de etomidato, se observó una fase inicial de absorción entre los 2-5 minutos siguientes, seguido de una disminución de las concentraciones plasmáticas hasta los 10 minutos. En ese momento, las concentraciones de etomidato fetales se mantuvieron estables, observando una meseta hasta la finalización de la infusión. Tras la supresión de la infusión, los niveles plasmáticos de etomidato tanto maternos como fetales cayeron rápidamente para continuar con una fase terminal de eliminación lenta, siguiendo un perfil parecido a aquél observado para el bolo único de etomidato (1mg/kg). Los niveles plasmáticos de etomidato fetales alcanzaron un máximo a los 2 y 5 minutos de la infusión, sin embargo, a diferencia de lo que ocurrió en la madre, éstos disminuyeron para mantenerse estables a lo largo de la infusión a unas concentraciones de aproximadamente 730 ng/mL. De forma similar a lo que ocurrió con las concentraciones plasmáticas maternas, tras la supresión de la infusión, las concentraciones plasmáticas fetales cayeron siguiendo un perfil parecido a aquél observado para el bolo único de etomidato.

Tal y como puede observarse en la misma figura, las concentraciones plasmáticas de etomidato maternas fueron bastante superiores a las concentraciones plasmáticas fetales. Estas diferencias pueden observarse en la tabla 3.2 donde se han calculado los valores de las AUC correspondientes a todo el período de estudio ( $AUC_{0-540}$ ; I+R) y los valores correspondientes al período de recuperación, tras la supresión de la infusión ( $AUC_{65-540}$ ; R). Se observaron dife-

rencias estadísticamente significativas entre los valores de las AUC calculados en las madres y aquéllos calculados en los fetos ( $P=0.000$  para el período I+R,  $P=0.002$  para el período R). También se calcularon los ratios entre los valores de las AUC fetales y los valores de las AUC maternas. Los valores de estas ratios fueron cercanos a 0.4, indicando que la disponibilidad del etomidato en los fetos fue de alrededor del 40% del fármaco circulante en las madres. Este valor también fue parecido al mismo parámetro calculado tras la administración de un único bolo iv de etomidato.

En la tabla 3.3 se muestran los valores de MRT obtenidos en el experimento 2. De la misma manera que para la AUC, los valores de MRT fueron calculados para todo el período de estudio (I+R) y para el período de recuperación o post-infusión (R). En ambos casos, los valores maternos fueron ligeramente superiores a los valores fetales, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los valores medios de este parámetro obtenidos tras la administración de un único bolo iv fueron inferiores (cerca de los 21 minutos) comparados con aquéllos obtenidos tras la infusión continua (entre 36 y 46 minutos).

En la fig 3.22 se ilustra la ratio de las concentraciones medias de etomidato entre la madre y el feto durante todo el período de estudio del experimento 2. Durante el período en el que se administró la infusión continua, la ratio de la concentración aumentó hasta alcanzar un valor medio máximo de 4.3 justo al final de la infusión, en el momento de su supresión. Inmediatamente tras discontinuar la infusión continua, la ratio de las concentraciones disminuyó hasta valores comprendidos entre 2 y 0.7.

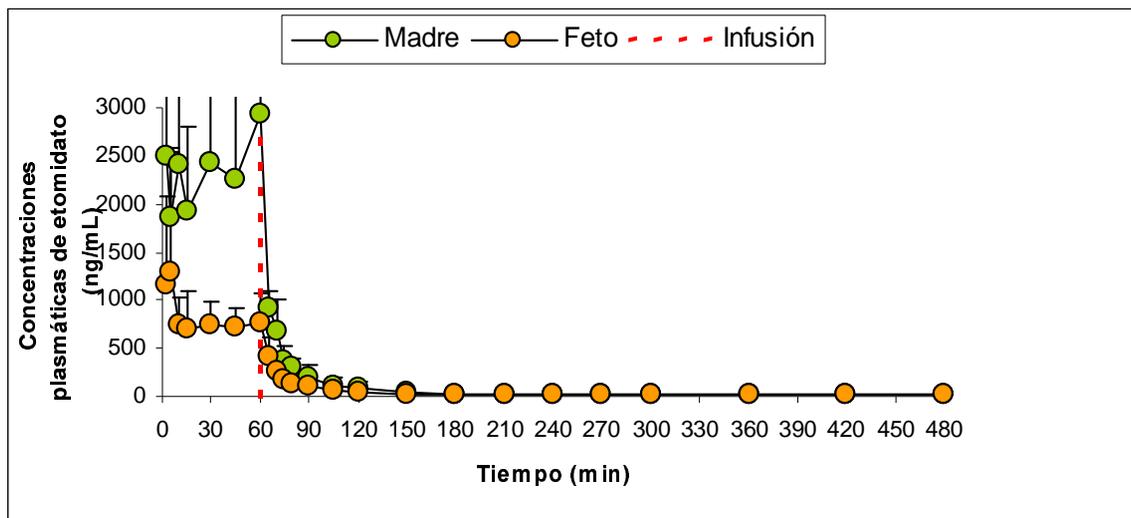


Fig 3.21. Concentraciones plasmáticas medias de etomidato en la madre y en el feto tras la administración de un bolo iv de etomidato (1mg/kg) seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante una hora.

Oveja n°	AUC <sub>0-t</sub> (ng·min/mL)				Ratio AUC	
	Madre		Feto		I+R	R
	I+R	R	I+R	R		
7	92376	31527	37922	15183	0.41	0.48
8	214263	32613	59038	12944	0.28	0.40
9	117603	25145	59976	3970	0.51	0.16
10	236546	40641	72270	13213	0.31	0.33
11	195524	20040	69743	11012	0.36	0.55
12	139626	28101	54008	16277	0.39	0.58
Media ± SD	165990 ± 57682 <sup>a</sup>	29678 ± 7045 <sup>b</sup>	58826 ± 12341 <sup>a</sup>	2100 ± 4386 <sup>b</sup>	0.37 ± 0.08	0.42 ± 0.16

Tabla 3.2. Valores de la AUC<sub>0-t</sub> maternos y fetales para el etomidato tras la administración de un bolo iv de etomidato (1mg/kg) seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante una hora. <sup>a</sup> P=0.000; <sup>b</sup> P=0.002; I, periodo de infusión (t<sub>0</sub>-t<sub>60</sub> min); R, periodo de recuperación o post-infusión (t<sub>65</sub>-t<sub>540</sub> min).

Oveja n°	MRT (min)			
	Madre		Feto	
	I + R	R	I + R	R
7	70	86	87	111
8	45	44	45	33
9	41	28	23	37
10	41	31	37	19
11	36	7	37	22
12	41	19	49	31
Media ± SD	46±12	36±28	46±22	42±34

Tabla 3.3. Valores de MRT materno s y fetales para el etomidato tras la administración de un bolo iv de etomidato (1mg/kg) seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante una hora. I, periodo de infusión (t<sub>0</sub>-t<sub>60</sub> min); R, periodo de recuperación o post-infusión (t<sub>65</sub>-t<sub>540</sub> min).

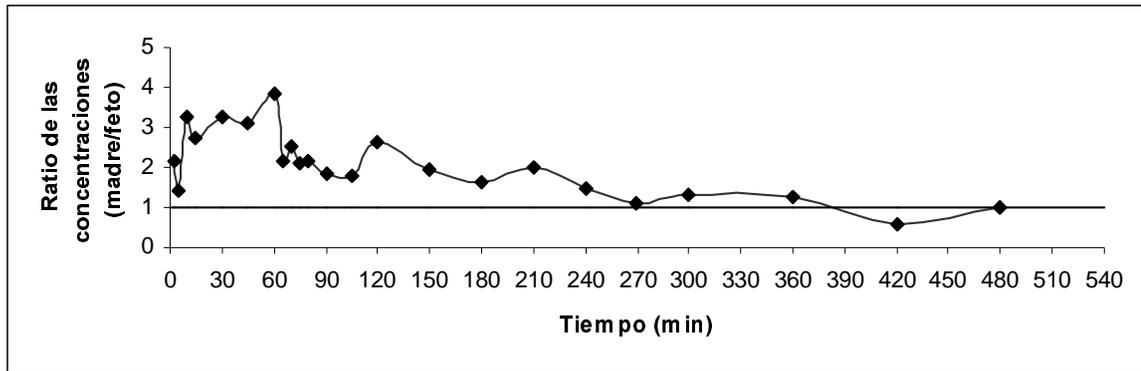


Fig 3.22. Ratio de las concentraciones plasmáticas medias entre la madre y el feto tras la administración de un bolo iv de etomidato (1mg/kg) seguido de una infusión continua de etomidato  $100 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ min}^{-1}$  durante una hora.

### 3.5.3. DISCUSIÓN

En general, los agentes anestésicos empleados para la inducción intravenosa son fármacos muy liposolubles, de manera que pueden cruzar la barrera hemato-encefálica fácilmente y así ejercer sus efectos en el sistema nervioso central. Esta alta liposolubilidad proporciona a la mayoría de anestésicos la propiedad de cruzar la placenta rápidamente. Así, es esperable que los niveles de anestésico en la circulación fetal aparezcan en un breve período de tiempo tras la administración de un bolo iv materno, alcanzando rápidamente niveles máximos, para después disminuir de manera multiexponencial (Nandi et al., 1991).

Algunos de los factores que afectan los niveles fetales de fármaco y así, su paso placentario, son el peso molecular, la liposolubilidad y el grado de ionización. El etomidato, tal y como se ha descrito anteriormente, es una molécula pequeña, muy liposoluble y es una base débil con un pKa de 4.2. Con estas propiedades, el etomidato debería cruzar la barrera placentaria con facilidad (Gregory y Davidson, 1991).

En el presente estudio, se ha investigado el paso placentario del etomidato en la oveja gestante. Efectivamente, el etomidato ha mostrado la habilidad de cruzar la barrera placentaria y alcanzar el feto ovino inmediatamente

tras la administración iv de etomidato en la madre. Aunque las concentraciones de etomidato encontradas en este estudio presentan una elevada variabilidad, probablemente relacionadas con dificultades técnicas en el método de muestreo y con variaciones individuales debidas a la preparación de los animales, los datos obtenidos son muy concluyentes.

En este estudio, las muestras fueron tomadas a partir de sangre venosa materna y sangre arterial fetal. De esta manera, podemos comparar las concentraciones maternas susceptibles de cruzar la barrera placentaria con las concentraciones de fármaco fetales que potencialmente podrían ejercer un efecto adverso en el feto, resultantes del paso placentario y del efecto de primer paso que ejerce el hígado fetal.

#### Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg

En este experimento, tras la administración de un único bolo iv de etomidato, la disponibilidad del etomidato en el feto fue del 45% del total de fármaco circulante en la madre, tal y como mostró el valor de 0.45 obtenido en la ratio de la AUC entre madre y feto. Esto indica un alto paso placentario del etomidato. Esta alta exposición al etomidato por parte del feto era esperable debido a las propiedades farmacocinéticas del etomidato.

El paso placentario del etomidato ha sido estudiado anteriormente en mujeres gestantes sometidas a cesárea a las que se les administró etomidato a una dosis de inducción de 0.3-0.4 mg/kg (Gregory y Davidson, 1991; Esener et al., 1992; Crozier et al., 1993). En estos estudios, la determinación del paso placentario del etomidato se realizaba a partir de una única muestra recogida del cordón umbilical del neonato en el momento de la cesárea y de una muestra materna tomada en el mismo momento, siendo la ratio concentración de etomidato fetal/concentración de etomidato materna el resultado de la determinación de las concentraciones plasmáticas de etomidato fetales y maternas en un único instante. Adicionalmente, el momento en el que se tomaron las muestras fetales y maternas varía de un estudio a otro, lo que dificulta la comparación entre estudios.

Los parámetros farmacocinéticos derivados de un estudio en el que los pacientes están sometidos a una cesárea, y por lo tanto, a la pérdida de un compartimento anatómico, pueden difícilmente compararse con los datos de otros grupos de pacientes (Christensen et al., 1981); y en el neonato, tras su nacimiento por cesárea, la farmacocinética del fármaco dependerá únicamente de su función metabólica. No obstante, en el feto ovino, el comportamiento farmacocinético del fármaco reflejará no solo las funciones metabólicas fetales, sino además los mecanismos de transferencia placentaria que están implicados.

Otros factores que complican las comparaciones entre estudios, además de las variaciones en los intervalos inducción-nacimiento, son el uso de distintas dosis de etomidato y las diferencias en el origen de las muestras sanguíneas (venosa vs arterial).

En el estudio de Gregory y Davidson (1991), los niveles plasmáticos de etomidato en la madre y en el feto fueron determinados a los 9-22 minutos tras la inducción con 0.4 mg/kg de

etomidato para la realización de la cesárea. La ratio de las concentraciones de etomidato en la vena umbilical/vena materna (UV/MV) fueron de 1:2, mientras que en el estudio de Esener et al. (1992) se obtuvo una ratio UV/MV de 1:24 a los 5-7 minutos tras la inducción con 0.3 mg/kg de etomidato. Crozier et al. (1993) describen una ratio de las concentraciones plasmáticas de etomidato en la arteria umbilical/vena materna (UA/MV) de 0.48 tras la administración de 0.4 mg/kg de etomidato, parecida a la descrita por Gregory y Davidson (1991). Sin embargo, en el estudio de Crozier et al. (1993), el intervalo inducción-nacimiento fue de 4-5 minutos. No obstante, una única o incluso varias determinaciones de las concentraciones plasmáticas de etomidato en el neonato, tras su nacimiento por cesárea, no nos proporciona mayor información sobre el paso placentario de dicho fármaco.

El MRT muestra el tiempo de retención de una molécula de etomidato en el organismo. En el presente estudio, el MRT para la madre y para el feto fue de 22 y 20 minutos, respectivamente. El hecho de que el MRT sea parecido en la madre y en el feto indica que el feto presenta una capacidad de eliminación del fármaco parecida a aquélla de la madre, además de una falta de acumulación del etomidato en el feto. Adicionalmente, este corto MRT obtenido para el etomidato refleja una rápida eliminación de este anestésico tanto en la madre como en el feto.

## **Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora**

El paso placentario del etomidato también fue estudiado tras la administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante

1 hora. Durante el período de infusión, las concentraciones plasmáticas maternas de etomidato alcanzadas fueron superiores a aquéllas obtenidas tras la administración de un único bolo iv de etomidato, debido a la entrada continua de etomidato durante 1 hora, mostrando cierta acumulación. De hecho, se ha descrito que infusiones continuas de etomidato a velocidades de  $80 \mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  en perros disminuyen el flujo sanguíneo hepático. Esto puede ser atribuido a un efecto vasoconstrictor en el lecho vascular hepático por parte del etomidato (Thomson et al., 1986; Pablo y Bailey, 1999), lo que podría explicar parcialmente la acumulación de etomidato en la infusión continua.

Durante el período en el que se administró la infusión, los niveles maternos de etomidato mantuvieron una tendencia hacia su aumento sin alcanzar una fase estacionaria. De hecho, en el estudio de Hebron et al. (1983) realizado en humanos a los que se les administró una infusión continua de etomidato durante horas, éstos no alcanzaron la fase de equilibrio dinámico hasta pasadas las 4-5 horas. Sin embargo, en el presente estudio, las concentraciones fetales sí parecen alcanzar una meseta brevemente tras el inicio de la infusión de etomidato. Aún cuando las concentraciones plasmáticas maternas de etomidato siguen aumentando progresivamente durante el transcurso de la infusión, alcanzando sus niveles máximos cerca de los 3000 ng/mL, la exposición fetal al etomidato permanece constante a niveles cercanos a los 730 ng/mL hasta la supresión de la infusión. Este fenómeno muestra la presencia de un cierto efecto de barrera placentaria. Esta diferencia en las concentraciones plasmáticas de etomidato entre la madre y el feto puede verse observada en los valores de la ratio de las AUC y en las ratios de las concentraciones madre/feto. A pesar de que la exposición fetal al etomidato fue de un 40% del total de fármaco circulante en la madre durante todo el período de estudio (I+R), tal y como muestra la ratio de la AUC, la ratio de las concentraciones entre la

madre y el feto durante la infusión (I) alcanzó valores medios máximos de 4.3, indicando concentraciones de etomidato maternas de más de 4 veces superiores a las fetales. Esto indicaría que durante la administración continua de etomidato, la medicación no alcanzó el feto en mayores cantidades debido a este efecto de barrera placentaria. Existen estudios sobre el paso placentario de otros anestésicos realizado por otros autores que también sugieren que la placenta actúa como una barrera parcial a la distribución de fármacos (Dailland et al., 1989; Andaluz et al., 2003).

No obstante, el mecanismo exacto por el cual la placenta ejerce este efecto de barrera no está claramente definido. En general, varios mecanismos están implicados en el paso placentario de sustancias. Fármacos que presentan una elevada liposolubilidad y un bajo peso molecular cruzan la placenta con mucha facilidad. Sin embargo, diferencias en la afinidad del plasma fetal y materno por los fármacos, principalmente debidas a gradientes de pH y unión a proteínas, podrían afectar la distribución transplacentaria de fármacos. A cada lado de la placenta existe un gradiente de pH normal de 0.1 unidades de pH, lo que podría explicar parcialmente la reducida absorción de etomidato en la circulación fetal. Sin embargo, no explicaría porqué las concentraciones fetales de etomidato alcanzan una meseta durante la infusión, mientras que las concentraciones maternas no. De hecho, este efecto sería más apropiado de un mecanismo de transporte transmembrana saturable tal y como la difusión facilitada o el transporte activo. No obstante, debido a las propiedades físico-químicas del etomidato, su paso placentario debería llevarse a cabo mediante difusión pasiva.

Por otro lado, se ha observado que variaciones en el flujo sanguíneo uterino pueden tener un impacto significativo en el paso placentario de moléculas altamente difusibles (Wilkening et al., 1982). Sin embargo, debido a que en el presente

estudio no se realizaron mediciones de los flujos sanguíneos uterino y umbilical, no podemos concluir por qué mecanismo la placenta ejerce la función de barrera placentaria.

No obstante, a pesar de esta barrera placentaria, las concentraciones plasmáticas de etomidato detectadas en el feto tras la administración de la infusión de etomidato fueron parecidas a las concentraciones hipnóticas efectivas del etomidato descritas en humanos. Algunos autores documentan concentraciones hipnóticas mínimas de 250-300 ng/mL en humanos (Schüttler et al., 1980; Schüttler et al., 1985). Concentraciones superiores a los 500 ng/mL provocaron un plano anestésico quirúrgico (Schüttler et al., 1985; Levron y Assoune, 1990). Schüttler et al. (1985) estableció un nivel plasmático de etomidato máximo de 1000 ng/mL para su acción hipnótica. Sin embargo, concentraciones de hasta 2000 ng/mL no se asociaron a efectos adversos cardiovasculares ni respiratorios.

En el presente estudio, tras la administración de una infusión continua de etomidato, las concentraciones plasmáticas medias de etomidato en el feto permanecieron por encima de los niveles anestésicos descritos en humanos. Esto podría indicar que el etomidato alcanza la circulación fetal en una cantidad suficiente para inducir cierta hipnosis. Contrariamente, las concentraciones de etomidato fetales alcanzadas tras la administración de un único bolo iv de etomidato no alcanzaron la concentración efectiva mínima para ejercer un efecto hipnótico. Sin embargo, la extrapolación de datos de la especie ovina a la humana debe realizarse con cautela. En humanos, una dosis única de etomidato de 0.3 mg/kg e infusiones continuas entre 20-30  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  ya son suficientes para producir hipnosis (Doenicke, 1974; Cohn et al., 1983). En nuestro estudio, tanto la dosis de inducción como la de mantenimiento en infusión continua en la oveja (1 mg/kg y 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ ) fueron superiores a las descritas en humanos.

De esta manera, basándonos en las concentraciones plasmáticas de etomidato presentes en el feto ovino, no podemos asegurar concentraciones hipnóticas efectivas en el feto tras la administración del bolo único iv, mientras que tras la infusión continua las concentraciones plasmáticas alcanzadas probablemente induzcan un efecto hipnótico. Esto podría demostrarse por el hecho que durante la infusión continua, las concentraciones fetales detectadas fueron superiores a las concentraciones maternas alcanzadas tras la administración de un bolo único de etomidato, momento en el que se observó un efecto hipnótico efectivo en las madres.

Los valores de MRT obtenidos en la madre y en el feto tras la infusión continua de etomidato fueron superiores a aquéllos observados tras la administración de un único bolo iv, indicando nuevamente cierto grado de acumulación del fármaco, tanto en la madre como en el feto, debido a la administración continua de etomidato. Sin embargo, el hecho que los valores de MRT en la madre y en el feto sean parecidos, indica que esta acumulación no tiene lugar en los tejidos fetales. El hecho que el etomidato no presente efectos acumulativos en el feto, confiere al etomidato una ventaja sobre otros agentes anestésicos. En el estudio de Christensen et al. (1981) realizado en mujeres gestantes, las concentraciones de tiopental en la sangre de los bebés generalmente fueron superiores que las de sus madres, debido a una eliminación más lenta del fármaco en éstos. Algo parecido se observó tras la administración iv de ketamina en mujeres gestantes, donde las concentraciones medias de ketamina fueron superiores en el feto que en la madre (Ellingson et al., 1977).

En el estudio de Andaluz et al. (2003) realizado en ovejas gestantes, a pesar que las concentraciones de propofol en la madre fueron bastante superiores que aquéllas presentes en los fetos, el MRT fetal fue más prolongado que el MRT materno, mostrando una tasa de eliminación del propofol más lenta en el feto.

### 3.6. ESTUDIO DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES, RESPIRATORIOS Y DEL ESTADO ÁCIDO-BASE EN LA OVEJA Y EN EL FETO DURANTE LA ANESTESIA CON ETOMIDATO

Este apartado está basado en: *The effects on maternal and fetal cardiovascular and acid-base variables after the administration of etomidate in the pregnant ewe.* Fresno L, Andaluz A, Moll X, García F. (En estado de revisión en The Veterinary Journal, pendiente de aceptación)

#### 3.6.1. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y Experimentación Animal de la Universitat Autònoma de Barcelona (Número de autorización DARP465).

Se incluyeron en el estudio 14 ovejas gestantes a término, de raza Lacaune y Ripollesa, procedentes de las Granjas Experimentales de la Facultad de Veterinaria de la UAB.

La edad gestacional media de las ovejas fue de 123 días (rango 110 a 134 días; término 147-150 días) y un peso medio de  $63 \pm 8.5$  kg (media  $\pm$  SD).

#### PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES: PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El procedimiento anestésico y quirúrgico fue realizado según se ha descrito anteriormente por Andaluz et al. (2003) con algunas modificaciones.

Las ovejas fueron premedicadas con 0.01 mg/kg de buprenorfina (Buprex<sup>®</sup>, Schering-Plough Laboratories). La inducción anestésica se realizó mediante un bolo único intravenoso (iv) de

propofol (Propofol Lipuro<sup>®</sup> 1%, B/Braun) a una dosis de 4-6 mg/kg que fue administrada a través de un catéter periférico de poliuretano de 18G (Vasocan<sup>®</sup>, B/Braun) situado en la vena cefálica. Tras la inducción, se intubó al animal mediante un tubo endotraqueal de 9 ó 10mm y se realizó un mantenimiento anestésico mediante isoflurano (IsoFlo<sup>®</sup>, Abbott Laboratorios) al 2-2.5% en 100% de oxígeno (2-3 L/min) a través de un circuito anestésico circular semicerrado. Durante la intervención se permitió la respiración espontánea de todos los animales. En el período de tiempo que la oveja permaneció anestesiada, se le colocó una sonda orogástrica para prevenir regurgitaciones y neumonías por aspiración.

En el período perioperatorio, la fluidoterapia administrada consistió en una solución de Ringer Lactato a una velocidad de infusión de 10 ml/kg h<sup>-1</sup>. Además, se administró una dosis de antibiótico intravenoso (cefalexina, 20 mg/kg) previamente al inicio de la cirugía. Ambos fueron administrados a través del catéter colocado en la vena cefálica.

Durante la anestesia, los animales fueron monitorizados (temperatura corporal, frecuencia cardíaca, electrocardiografía, pulsioximetría, frecuencia respiratoria y capnografía) mediante un monitor Datex Ohmeda Cardiopac II.

#### *Colocación del catéter fetal*

Se colocó la oveja en decúbito dorsal y el campo quirúrgico se preparó asépticamente. Se realizó una laparotomía media y se localizó y aisló el útero mediante paños estériles. Mediante una pequeña histerotomía, el feto se exteriorizó parcialmente para permitir una buena exposición de la cabeza y cuello para la inserción de un catéter en la arteria carótida derecha.

Se realizó una incisión en la piel del feto por encima de la vena yugular y de la arteria carótida. Mediante disección fina, se aisló la arteria carótida y se procedió a la inserción de un catéter de poliuretano de 14G y 71cm de longitud (Drucafif-

Splittocan®; B/Braun) que fue fijado al vaso mediante suturas de seda de calibre 3/0 USP (Silkam®, B/Braun). El catéter fue inmediatamente heparinizado y conectado al monitor de presión arterial para comprobar la viabilidad del mismo.

El catéter arterial fetal fue usado durante la fase experimental para la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de gases sanguíneos y para las mediciones de frecuencia cardíaca y presión arterial.

La incisión de la piel se suturó mediante una sutura de polidioxanona del 4/0 USP (PDS II®, Ethicon Inc) y un patrón discontinuo simple de aposición. El feto fue introducido dentro del útero y se procedió al cierre de las membranas placentarias y de la histerotomía mediante un doble patrón continuo de reinversión (Lembert y Cushing), empleando una sutura de polidioxanona del 3/0 USP (PDS II®, Ethicon Inc).

Durante la cirugía se tuvo especial precaución en minimizar las pérdidas de fluido amniótico, las cuales fueron estimadas y reemplazadas por el volumen equivalente de suero salino fisiológico 0.9%.

El catéter fetal se tunelizó vía subcutánea a través del flanco izquierdo de la oveja, se exteriorizó y se colocó en un bolsillo de plástico suturado a la piel del flanco.

El cierre de la laparotomía se realizó de forma convencional.

### *Colocación del catéter materno*

El cuello de la oveja fue rasurado y preparado asépticamente para la colocación de un catéter central en la arteria carótida y la colocación de un tubo de traqueostomía.

Se realizó una incisión semi-elíptica en la piel por encima de la tráquea y de la arteria carótida derecha. La arteria carótida se diseccionó cuidadosamente y se procedió a la colocación de un catéter de poliuretano de 14G

y 71-cm de longitud (Drucafix-Splittocan®, B/Braun) (Fig 3.23). El catéter se heparinizó inmediatamente tras su colocación y se comprobó su viabilidad.

De la misma manera que en el feto, el catéter arterial materno fue usado para la determinación de los gases sanguíneos y para las mediciones de frecuencia cardíaca y presión arterial.



*Fig 3.23. Inserción de un catéter en la arteria carótida materna.*

### *Colocación del tubo de traqueostomía*

Mediante disección roma, se separaron los músculos esternotiroideo y esternohioideo de la superficie ventral de la tráquea y se realizó una traqueotomía entre el 4° y 5° anillo traqueal. Se retiró el tubo endotraqueal y se colocó un tubo de traqueostomía de 9-10 mm (Tracheostomy tube, smooth inner cánula, fenestrated soft-seal profile cuff, Smiths, Portex Limited). El circuito anestésico se conectó al tubo de traqueostomía.

La sangre y las secreciones presentes en el lumen de la traqueostomía fueron aspiradas, siempre que fue preciso, durante todo el período postoperatorio.

Durante la recuperación de la anestesia, se administró oxígeno al 100% a través del tubo de traqueostomía.

El período de recuperación entre la cirugía y el inicio de la fase experimental fue de 24 horas. Durante este período, los catéteres materno y fetal

fueron heparinizados cada 8 horas para prevenir su oclusión. La analgesia postoperatoria consistió en la administración subcutánea de buprenorfina 0.01 mg/kg cada 12 horas, inyectándose la última dosis de buprenorfina al menos 8 horas antes del inicio del experimento con la finalidad de evitar interferencias en los resultados. La antibioterapia consistió en la administración de cefalexina 20 mg/kg cada 12 horas.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

En el presente estudio se realizaron 2 experimentos distintos e independientes. Para cada experimento, se empleó un tamaño muestral de 7 ovejas gestantes.

En el experimento 1, los animales recibieron una única dosis iv de etomidato 1 mg/kg como inducción anestésica, mientras que las ovejas del experimento 2 recibieron un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a una velocidad de 100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$  durante 1 hora como mantenimiento anestésico. La administración continua de etomidato se realizó mediante una bomba de infusión (Medfusion 2010 Syringe Pump, Medelinx).

Debido a los efectos adversos indirectos del etomidato relacionados con el propilenglicol, en este estudio se empleó la formulación en emulsión lipídica (Etomidato-Lipuro<sup>®</sup>, B/Braun).

### *Determinación de los efectos cardiovasculares y respiratorios*

En ambos experimentos, la frecuencia cardíaca y presión arterial (sistólica, diastólica y media) tanto de la madre como del feto; y la frecuencia respiratoria y presión parcial de  $\text{CO}_2$  espirado ( $\text{EtCO}_2$ ) de la madre fueron monitorizados constantemente a lo largo del experimento y registrados en diferentes tiempos mediante un monitor Datex Ohmeda Cardiocap II (Fig 3.24).



Fig 3.24. Monitor Datex Ohmeda Cardiocap II.

### *Recogida de muestras para la determinación del estado ácido-base*

Las muestras sanguíneas arteriales, tanto maternas como fetales, para la determinación del estado ácido-base fueron extraídas en diferentes tiempos y recogidas en jeringuillas de insulina de 1 mL heparinizadas. Las muestras fueron procesadas dentro de los 5 minutos inmediatos a su extracción, mediante el analizador de gases sanguíneos i-STAT<sup>®</sup> Portable Clinical Analyzer (Fig 3.25) empleando cartuchos CG8+ (i-STAT<sup>®</sup>, Abbott) (Fig 3.26).



Fig 3.25. Analizador de gases i-STAT<sup>®</sup> Portable Clinical Analyzer.



Fig 3.26. Cartuchos CG8+ (i-STAT®, Abbott).

### Otras determinaciones

La aparición de efectos adversos, tales como dolor a la inyección, salivación, regurgitación, mioclonos y apneas fueron registrados si éstos sucedían.

El tiempo de recuperación anestésica, concretamente el momento en que la oveja se ponía en pie, fue también anotado.

Durante todo el período de estudio, las ovejas se mantuvieron en el prequirófano, a una temperatura confortable y constante. Durante la anestesia con etomidato, se intentó mantener a los animales preferiblemente en decúbito esternal, con el fin de minimizar las alteraciones cardiorespiratorias asociadas al posicionamiento.

## PERÍODO DE ESTUDIO

### Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg

Previamente a la administración del bolo iv de etomidato, se registraron los valores control tanto de la madre como del feto. Se realizaron 3 determinaciones, en intervalos de 15 minutos, de los valores basales de la frecuencia cardíaca y presión arterial materna y fetal; y de la frecuencia respiratoria y EtCO<sub>2</sub> materna. El valor control de estas variables representa la media de estas 3 determinaciones.

El valor basal de las variables ácido-base representa el resultado de una única determinación.

Tras este período de control de 30 minutos, y 5 minutos antes de recibir el bolo de etomidato, se preoxigenó a los animales administrándoles oxígeno al 100%, a unos 2-3 L/min a través del tubo de traqueostomía.

A continuación, se administró un bolo iv único de etomidato a una dosis de 1 mg/kg a través del catéter colocado en la vena cefálica.

Las determinaciones de frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y EtCO<sub>2</sub> se realizaron en los tiempos 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos tras la inducción con etomidato.

Las extracciones de sangre para la determinación del estado ácido-base se tomaron en los tiempos 5, 15, 30, 60, 120, 240 y 480 tras la administración de etomidato, tanto en la madre como el feto.

### Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora

De la misma manera que en el experimento 1, se determinaron los valores basales maternos y fetales durante un período de control de 30 minutos, y se inició la oxigenoterapia unos 5 minutos antes de la anestesia con etomidato.

Se administró a los animales, a través del catéter colocado en la vena cefálica, un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido inmediatamente de la administración de una infusión continua de etomidato a una velocidad de 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora.

Durante la infusión, las variables cardiorespiratorias de la madre y del feto se

registraron a los 2, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Una vez la infusión se completó, se inició el período de recuperación y dichas variables se registraron en los tiempos 65, 70, 75, 80, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 360, 420, 480 y 540 minutos.

Las muestras de sangre para la determinación del estado ácido-base, tanto en la madre como en el feto, se tomaron a los tiempos 5, 15 y 45 durante la infusión; y a los tiempos 65, 75, 90, 120, 180, 300 y 540 tras la finalización de la infusión de etomidato.

Durante el procedimiento experimental, todos los animales fueron monitorizados y recibieron fluidoterapia consistente en una solución de Ringer Lactato a una velocidad de 4 ml/kg h<sup>-1</sup>. La oxigenoterapia se discontinuó a partir de los 120 minutos tras la administración del bolo de etomidato en el experimento 1 y tras la finalización de la infusión de etomidato en el experimento 2. A partir de ese momento, se les ofreció agua y comida a todos los animales hasta la finalización del estudio.

En aquellos casos en los que aparecieron episodios de apnea transitorios, se inició la ventilación asistida hasta que el animal recuperó la respiración espontánea.

Todos los animales fueron eutanasiados al final del experimento mediante la administración de una dosis iv de pentobarbital sódico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados mediante el uso del paquete estadístico SPSS (v13.0, 2004). La respuesta inducida por la administración de etomidato en las distintas variables cardiovasculares, respiratorias y ácido-base se analizó mediante un modelo mixto lineal para medidas repetidas y empleando el tipo de covarianza de Toeplitz. La variable «tiempo» se estableció como el efecto fijo y la «oveja» como el efecto aleatorio. Un valor de  $P < 0.05$  fue considerado como significativo. Cuando se

encontraron diferencias significativas, se realizó un test post-hoc de Bonferroni en el que se compararon únicamente las medidas a lo largo del tiempo con el valor control en el tiempo 0.

### 3.6.2. RESULTADOS

#### Experimento 1: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg

Se han observado algunos efectos adversos tras la anestesia con etomidato, siendo la aparición de mioclonos los más importantes. Estos episodios de mioclonos, aunque no presentaron una duración superior a los 2 minutos, se observaron en todas las ovejas dentro de los primeros 5 minutos tras la inyección del bolo iv de etomidato.

La aparición de una abundante salivación ocurrió únicamente en 2 ovejas a los 2 y 9.5 minutos tras la administración de etomidato, respectivamente.

Episodios de apnea transitoria solo aparecieron también en 2 ovejas, a los 2 y 9.5 minutos tras la inyección, respectivamente, volviendo rápidamente a la ventilación espontánea.

No se observó dolor en la inyección en ningún animal.

El tiempo de recuperación de la anestesia tras la administración de un único bolo iv de etomidato (1mg/kg) fue de  $20.8 \pm 4.3$  min (media  $\pm$  SE; rango 10-32 min). En una oveja, tras la administración de la inyección de etomidato, la recuperación, hasta que se puso en pie, se prolongó hasta el minuto 71, aunque ya en el minuto 15 hacía esfuerzos para levantarse.

#### *Variables maternas*

Tras la administración de un único bolo iv de etomidato (1mg/kg), no se observaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca (HR), presión arterial sistólica (SAP),

diastólica (DAP) y media (MAP), presión parcial de CO<sub>2</sub> en el gas espirado (EtCO<sub>2</sub>) y frecuencia respiratoria (RR) (Tabla 3.4). La tendencia de las variables cardiovasculares se representa en la fig 3.27.

A los 5 minutos tras la administración de la inyección de etomidato, se observó una caída estadísticamente significativa del pH materno. El pH se mantuvo por debajo del valor basal durante los 15 y 30 minutos tras la inyección de etomidato, recuperando su valor control a partir de los 60 minutos. Esta caída inicial del pH a los 5 minutos se acompañó de un aumento estadísticamente significativo de la presión parcial de CO<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub>). Durante los 15 y 30 minutos tras la administración de etomidato, la PaCO<sub>2</sub> permaneció ligeramente

por encima del valor basal, pero las diferencias no fueron significativas.

Desde los 5 hasta los 120 minutos tras la administración de etomidato, se observó un aumento significativo de la presión parcial de O<sub>2</sub> arterial (PaO<sub>2</sub>) comparado con el valor basal, coincidiendo con el suministro de oxígeno al 100%.

No se encontraron cambios significativos en el exceso de base materno (BE) y niveles de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) respecto a los valores control (p>0.05) (Tabla 3.5).

La saturación de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) y las concentraciones de electrolitos sanguíneos (sodio y potasio), permanecieron estables a lo largo del estudio.

	HR (bpm)	SAP (mm Hg)	DAP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	EtCO <sub>2</sub> (mm Hg)	RR (rpm)
Control	124.0 ± 8.1	102.3 ± 6.5	75.4 ± 6.7	87.7 ± 6.3	36.3 ± 3.8	43.8 ± 4.6
2 min	132.7 ± 7.8	101.3 ± 6.6	74.8 ± 5.7	86.3 ± 5.8	35.7 ± 3.1	41.0 ± 4.4
5 min	140.0 ± 6.2	101.3 ± 7.7	74.4 ± 4.5	85.1 ± 5.5	35.1 ± 2.3	40.1 ± 3.8
10 min	143.8 ± 7.9	110.7 ± 9.5	74.7 ± 7.4	90.4 ± 8.2	31.8 ± 2.7	46.8 ± 3.2
15 min	138.6 ± 11.6	110.0 ± 8.7	74.3 ± 6.3	90.3 ± 7.1	32.5 ± 3.3	50.6 ± 3.3
20 min	141.3 ± 8.1	104.6 ± 8.4	71.6 ± 7.6	86.3 ± 7.7	33.6 ± 3.6	45.0 ± 5.6
30 min	132.1 ± 5.5	107.1 ± 8.5	75.6 ± 8.9	89.4 ± 8.2	29.5 ± 4.6	45.4 ± 6.4
45 min	142.5 ± 5.3	96.0 ± 4.7	64.0 ± 5.0	76.5 ± 4.8	34.8 ± 2.3	48.8 ± 2.9
60 min	132.0 ± 3.1	95.8 ± 5.3	63.5 ± 6.0	75.8 ± 5.4	33.1 ± 2.9	39.3 ± 3.5
90 min	129.1 ± 9.6	100.7 ± 5.9	61.4 ± 6.4	77.1 ± 5.9	31.3 ± 5.1	51.0 ± 3.8
120 min	122.1 ± 8.2	99.8 ± 4.8	67.4 ± 6.9	81.0 ± 5.2	31.5 ± 3.1	50.3 ± 3.3
150 min	122.6 ± 4.5	103.3 ± 7.6	70.8 ± 6.9	84.0 ± 6.6	30.8 ± 2.2	46.1 ± 5.1
180 min	116.7 ± 5.9	104.4 ± 6.0	72.4 ± 7.0	86.7 ± 7.0	31.1 ± 2.5	41.8 ± 4.8
210 min	121.4 ± 5.6	103.1 ± 7.6	73.8 ± 6.8	85.4 ± 7.3	31.7 ± 2.3	45.8 ± 4.9
240 min	125.7 ± 7.9	96.4 ± 5.5	68.7 ± 5.3	78.8 ± 5.7	30.5 ± 2.7	47.8 ± 6.6
300 min	123.0 ± 9.3	98.2 ± 7.8	71.0 ± 5.3	81.6 ± 5.9	31.1 ± 2.8	42.3 ± 5.9
360 min	120.2 ± 10.3	104.2 ± 5.4	73.6 ± 5.1	85.6 ± 4.8	30.3 ± 3.2	39.4 ± 5.8
420 min	117.3 ± 10.8	103.5 ± 4.1	77.8 ± 3.7	88.0 ± 3.2	35.7 ± 1.2	40.5 ± 6.0
480 min	117.4 ± 10.9	112.2 ± 10.8	83.2 ± 7.6	96.4 ± 8.7	34.5 ± 1.9	42.8 ± 6.5

Tabla 3.4. Cambios en las variables cardiovasculares maternas tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg (media ± se).

	pH	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	BE (mmol/L)
Control	7.51 ± 0.01	35.4 ± 1.6	91.0 ± 3.3	28.1 ± 1.8	5.3 ± 1.9
5 min	7.42 ± 0.01*	42.7 ± 3.1*	254.0 ± 32.4*	27.6 ± 2.2	3.8 ± 2.2
15 min	7.43 ± 0.01*	39.9 ± 3.2	240.8 ± 31.8*	26.2 ± 2.6	2.4 ± 2.7
30 min	7.44 ± 0.02*	39.5 ± 1.7	237.1 ± 15.8*	26.6 ± 1.7	3.1 ± 2.0
60 min	7.47 ± 0.02	38.1 ± 1.5	226.4 ± 16.9*	27.6 ± 1.5	4.6 ± 1.7
120 min	7.48 ± 0.03	36.6 ± 0.3	199.0 ± 26.8*	27.6 ± 2.1	4.6 ± 2.6
240 min	7.49 ± 0.02	34.4 ± 1.4	92.1 ± 1.8	26.0 ± 1.2	3.1 ± 1.6
480 min	7.50 ± 0.01	34.6 ± 1.2	93.4 ± 3.8	26.7 ± 0.8	4.2 ± 0.8

Tabla 3.5. Cambios en las variables ácido-base maternas tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg (media ± se). \* Diferencias estadísticamente significativas respecto al valor control ( $P < 0.05$ ).

### Variables fetales

Tras la administración de un único bolo iv de etomidato (1mg/kg) a la madre, no se han observado cambios significativos en la HR, SAP, DAP y MAP fetales ( $p > 0.05$ ) (Tabla 3.6, Fig 3.28).

El pH fetal y materno disminuyó de forma similar (Fig 3.29). A los 5 minutos de la administración de etomidato, se observó una caída

estadísticamente significativa del pH fetal. Igual que en la madre, el pH fetal se mantuvo por debajo del valor control durante los 15 y 30 minutos tras la inyección. Esta caída del pH también se acompañó de un aumento significativo de la PaCO<sub>2</sub>, en los minutos 5, 15 y 30, siguiendo un perfil parecido al de la madre (Fig 3.30). Tanto el pH como la PaCO<sub>2</sub> fetal, volvieron a sus valores basales respectivos a partir del minuto 60 tras la inducción con etomidato.

	HR (bpm)	SAP (mm Hg)	DAP (mm Hg)	MAP (mm Hg)
Control	187.3 ± 7.8	61.1 ± 4.2	40.8 ± 2.6	49.4 ± 2.9
2 min	201.5 ± 17.5	64.7 ± 3.2	44.3 ± 2.7	52.7 ± 2.8
5 min	209.3 ± 12.9	64.4 ± 3.2	42.0 ± 3.3	51.3 ± 3.2
10 min	192.7 ± 7.5	62.0 ± 3.7	40.4 ± 4.2	48.8 ± 3.9
15 min	195.4 ± 11.3	58.1 ± 4.0	38.7 ± 3.4	47.0 ± 3.3
20 min	197.4 ± 11.3	59.0 ± 3.7	41.4 ± 3.3	48.4 ± 2.9
30 min	185.3 ± 12.8	56.8 ± 3.6	37.8 ± 3.9	46.7 ± 3.3
45 min	187.4 ± 10.0	61.8 ± 3.8	43.3 ± 3.6	50.7 ± 3.6
60 min	192.8 ± 8.5	61.8 ± 3.9	40.7 ± 3.3	49.5 ± 3.3
90 min	187.1 ± 10.3	64.8 ± 2.9	39.4 ± 3.1	49.1 ± 3.1
120 min	185.4 ± 13.1	63.4 ± 3.4	40.1 ± 2.9	49.4 ± 3.0
150 min	183.3 ± 13.1	62.8 ± 3.9	41.0 ± 3.5	50.1 ± 3.1
180 min	183.4 ± 12.2	60.7 ± 3.4	40.3 ± 5.2	48.3 ± 4.1
210 min	188.1 ± 8.5	61.8 ± 3.3	38.8 ± 3.6	48.0 ± 3.4
240 min	175.1 ± 6.6	57.4 ± 2.9	36.3 ± 3.4	45.0 ± 3.3
300 min	178.7 ± 5.8	59.0 ± 1.1	39.0 ± 3.5	47.3 ± 2.6
360 min	174.7 ± 5.3	57.5 ± 5.6	40.7 ± 4.4	49.5 ± 4.4
420 min	184.7 ± 6.6	65.3 ± 3.0	44.7 ± 5.8	53.0 ± 4.5
480 min	181.5 ± 8.6	64.5 ± 4.8	41.2 ± 6.1	50.3 ± 5.5

Tabla 3.6. Cambios en las variables cardiovasculares fetales tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg (media ± se).

La PaO<sub>2</sub>, BE y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> fetal no cambiaron significativamente respecto al valor control (p>0.05) (Tabla 3.7).

La saturación de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) y las concentraciones de electrolitos sanguíneos (sodio y potasio), permanecieron estables a lo largo del estudio.

	pH	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	BE (mmol/L)
Control	7.421 ± 0.018	44.6 ± 2.8	22.8 ± 1.9	28.2 ± 1.2	4.1 ± 1.0
5 min	7.370 ± 0.016*	52.3 ± 3.5*	24.3 ± 2.8	29.5 ± 1.3	4.6 ± 1.2
15 min	7.375 ± 0.019*	52.4 ± 3.4*	23.8 ± 3.2	29.9 ± 0.7	5.2 ± 0.4
30 min	7.372 ± 0.012*	51.8 ± 1.9*	22.6 ± 2.4	29.5 ± 0.4	4.6 ± 0.3
60 min	7.398 ± 0.016	48.0 ± 2.4	20.1 ± 2.3	28.9 ± 0.6	4.8 ± 0.5
120 min	7.396 ± 0.009	46.1 ± 2.9	21.0 ± 1.6	27.7 ± 1.2	3.3 ± 1.1
240 min	7.399 ± 0.007	47.7 ± 1.4	20.8 ± 2.3	28.9 ± 0.4	4.6 ± 0.3
480 min	7.389 ± 0.011	46.1 ± 0.8	19.2 ± 2.4	27.3 ± 0.8	2.7 ± 1.1

Tabla 3.7. Cambios en las variables ácido-base fetales tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg (media ± se). \* Diferencias estadísticamente significativas respecto al valor control (P<0.05).

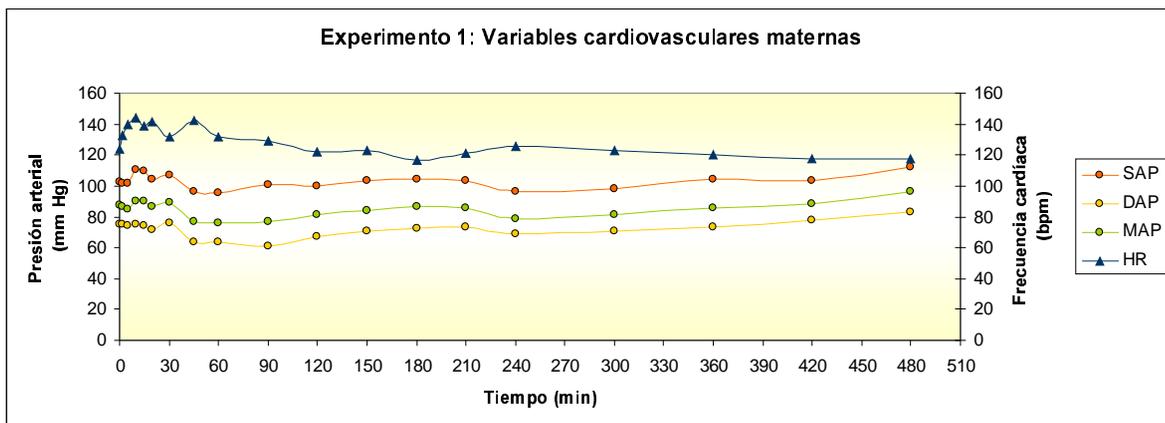


Fig 3.27. Cambios en la frecuencia cardíaca y presiones arteriales maternas tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg.

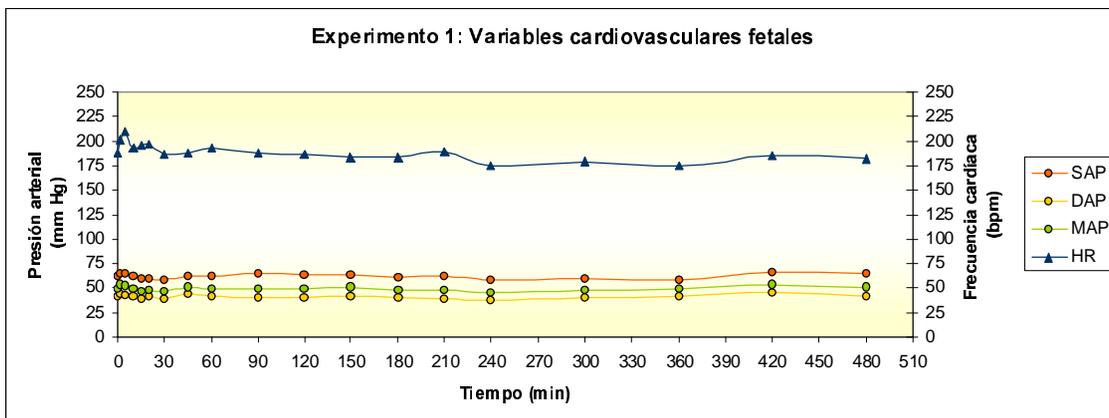


Fig 3.28. Cambios en la frecuencia cardíaca y presiones arteriales fetales tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg.

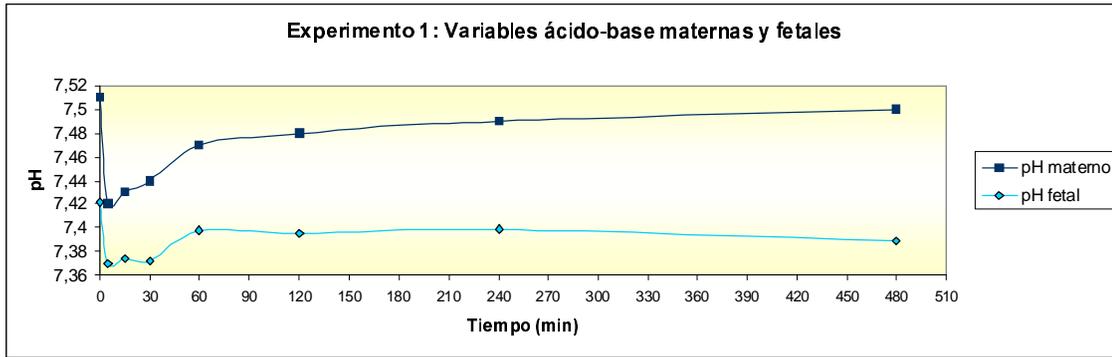


Fig 3.29. Cambios en el pH materno y fetal tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg.

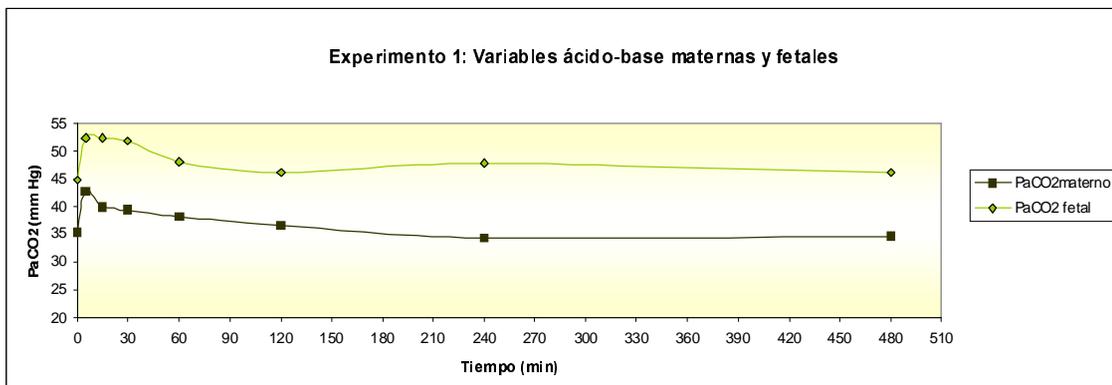


Fig 3.30. Cambios en la PaCO<sub>2</sub> materna y fetal tras la administración de un único bolo iv de etomidato 1 mg/kg.

### Experimento 2: Administración de etomidato 1mg/kg iv seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora

Los mismos efectos adversos, pero algo más severos, aparecieron en este grupo de animales. Los episodios de mioclonos o movimientos involuntarios fueron más prolongados (entre 2 y 35 minutos). Éstos aparecieron en 3 ovejas dentro de los 8 minutos tras el inicio de la infusión y en las otras 4 ovejas hacia los 30 minutos. Los mioclonos no fueron lo suficientemente graves como para requerir un tratamiento adicional.

Todos los individuos excepto uno manifestaron salivación. Durante la administración de la infusión de etomidato, la salivación apareció dentro de los 2 minutos tras la inyección del bolo inicial, mientras que en 2 ovejas apareció a los 15 minutos. Los episodios de salivación en este experimento presentaron una duración de unos 5 hasta 40 minutos.

Durante la infusión de etomidato, cortos períodos de apnea seguidos de una rápida recuperación a la respiración espontánea aparecieron en 2 ovejas a los 2 y 30 minutos, respectivamente. Sin embargo, en una tercera

oveja, estos períodos de apnea aparecieron a los 15 minutos del inicio de la infusión y se prolongaron hasta la finalización de la infusión, cuando la oveja recuperó la respiración espontánea. Durante estos períodos de apnea, se realizaron ventilaciones mecánicas ocasionales.

No se observó dolor en la inyección en ningún animal.

El tiempo de recuperación de la anestesia tras una hora de infusión continua de etomidato precedida por la administración de un bolo de etomidato fue de  $20.4 \pm 1.9$  min (media  $\pm$  SE; rango 15-27 min).

### ***Variables maternas***

Durante la administración de la infusión continua de etomidato se observó un ligero aumento de la HR, aunque los cambios no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, durante el período de recuperación, se apreció un mayor aumento de la HR, esta vez significativo, en los tiempos 60, 75, 80, 90, 105 y 120 minutos. A partir de los 150 minutos, es decir, 90 minutos tras la finalización de la infusión, la HR empezó a disminuir progresivamente.

También se observaron diferencias significativas en los valores de presión arterial durante la segunda mitad de la infusión y durante los primeros 30 minutos del período de recuperación (a los 90 minutos desde el inicio del estudio). Estos cambios se muestran en la tabla 3.8. La tendencia de las variables cardiovasculares se representa en la fig 3.31.

El EtCO<sub>2</sub> materno no presentó cambios significativos respecto su valor control, mientras que en los tiempos 80, 90 y 105 minutos del período de recuperación, se observó un ligero aumento significativo de la RR.

Desde el inicio de la infusión, se observó una caída significativa del pH materno. El pH permaneció en valores inferiores al control durante toda la infusión y los primeros 30 minutos de la recuperación (a los 90 minutos desde el inicio del estudio), a partir de los cuales volvió a valores cercanos a los iniciales.

Esta disminución del pH arterial fue acompañada de un ligero aumento de la PaCO<sub>2</sub> que fue estadísticamente significativo únicamente a los 15 y 45 minutos de la infusión, y a los 65 minutos, es decir, a los 5 minutos tras la finalización de la misma.

Se observó un aumento estadísticamente significativo en la PaO<sub>2</sub> durante toda la infusión de etomidato y 2 horas después de la infusión, respecto al valor control, correspondiente a la administración de oxígeno al 100% a través del tubo de traqueostomía (Tabla 3.9).

No se encontraron cambios significativos en el exceso de base materno (BE) y niveles de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) respecto a los valores control ( $p > 0.05$ ), sin embargo existe una tendencia a la disminución de ambos parámetros.

La saturación de O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) y las concentraciones de electrolitos sanguíneos (sodio y potasio), permanecieron estables a lo largo del estudio.

		HR (bpm)	SAP (mm Hg)	DAP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	EtCO <sub>2</sub> (mm Hg)	RR (rpm)
Control		123.7 ± 7.4	110.5 ± 4.5	80.7 ± 4.1	92.0 ± 4.0	30.0 ± 1.6	36.3 ± 4.3
2 min	Infusión	141.7 ± 19.0	106.7 ± 6.3	78.8 ± 5.5	89.1 ± 5.9	33.1 ± 1.4	27.5 ± 3.1
5 min		130.5 ± 6.1	117.2 ± 7.6	84.3 ± 7.4	96.0 ± 7.6	33.0 ± 2.2	26.5 ± 2.7
10 min		135.3 ± 7.6	128.7 ± 8.8	93.1 ± 5.7	107.1 ± 6.6	31.7 ± 2.0	25.0 ± 2.6
15 min		147.3 ± 6.1	123.1 ± 7.1	89.8 ± 5.1	102.4 ± 5.3	32.7 ± 2.4	29.0 ± 2.6
30 min		143.8 ± 9.3	124.5 ± 8.9	98.0 ± 5.9*	110.0 ± 6.3*	36.8 ± 4.9	30.1 ± 3.4
45 min		154.7 ± 11.3	132.1 ± 6.4*	101.7 ± 4.8*	114.8 ± 5.3*	29.1 ± 2.2	35.0 ± 0.9
60 min		153.7 ± 10.7	135.7 ± 7.3*	103.3 ± 6.3*	115.7 ± 6.8*	27.8 ± 2.5	39.0 ± 3.5
65 min		Recuperación	155.7 ± 8.1	133.0 ± 5.5*	101.1 ± 4.6*	118.5 ± 5.9*	24.6 ± 1.4
70 min	164.1 ± 5.3*		134.1 ± 3.4*	94.0 ± 5.0	109.1 ± 3.3*	24.1 ± 2.1	44.3 ± 6.2
75 min	183.1 ± 12.2*		137.3 ± 3.6*	90.4 ± 2.6	111.5 ± 2.9*	23.3 ± 2.1	46.1 ± 5.8
80 min	184.0 ± 7.4*		138.4 ± 5.8*	84.8 ± 5.5	111.3 ± 3.5*	25.5 ± 2.6	57.5 ± 1.3*
90 min	177.3 ± 10.8*		137.3 ± 9.2*	76.3 ± 3.5	102.3 ± 4.3	24.7 ± 2.8	54.5 ± 3.3*
105 min	165.4 ± 9.1*		123.7 ± 5.5	76.7 ± 3.2	96.1 ± 3.9	25.7 ± 2.7	54.7 ± 2.3*
120 min	173.0 ± 10.8*		113.3 ± 5.9	81.0 ± 3.7	94.8 ± 3.3	25.5 ± 2.4	50.3 ± 4.2
150 min	150.4 ± 8.6		114.2 ± 4.5	75.3 ± 3.2	88.8 ± 2.4	27.3 ± 2.5	41.7 ± 5.2
180 min	147.1 ± 7.7		107.7 ± 3.0	71.3 ± 2.8	83.1 ± 2.4	27.1 ± 2.9	41.1 ± 5.7
210 min	135.5 ± 4.9		104.5 ± 6.2	66.6 ± 3.6	79.8 ± 3.9	25.3 ± 3.3	40.6 ± 6.5
240 min	145.3 ± 8.9		104.8 ± 5.1	69.0 ± 3.5	81.5 ± 3.3	25.0 ± 2.8	34.7 ± 6.6
270 min	131.0 ± 10.7		104.6 ± 7.4	68.3 ± 3.9	82.3 ± 4.4	29.0 ± 1.7	42.0 ± 6.5
300 min	122.7 ± 8.8		103.0 ± 5.5	69.8 ± 4.3	81.5 ± 4.1	28.3 ± 2.7	35.0 ± 6.9
360 min	125.7 ± 8.0		117.3 ± 8.2	74.1 ± 6.6	90.5 ± 6.5	28.5 ± 2.2	41.0 ± 5.4
420 min	122.3 ± 7.6		107.0 ± 6.9	72.7 ± 5.8	86.8 ± 5.4	32.3 ± 1.9	36.8 ± 6.2
480 min	126.4 ± 7.3		105.4 ± 4.9	71.1 ± 3.6	85.3 ± 3.6	33.0 ± 1.5	33.3 ± 5.4
540 min	127.3 ± 6.5	112.4 ± 7.6	74.8 ± 4.1	88.7 ± 4.4	31.8 ± 1.4	24.4 ± 3.8	

Tabla 3.8. Cambios en las variables cardiovasculares maternas tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora (media ± se). \*Diferencias estadísticamente significativas respecto al valor control (P<0.05)

		pH	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	BE (mmol/L)
Control		7.487 ± 0.017	32.3 ± 1.3	82.1 ± 3.6	24.6 ± .7	1.0 ± 1.0
5 min	Infusión	7.398 ± 0.017*	38.9 ± 1.6	253.0 ± 14.2*	23.7 ± 1.1	-0.6 ± 1.3
15 min		7.350 ± 0.020*	41.8 ± 1.1*	251.1 ± 8.0*	22.8 ± 1.0	-2.4 ± 1.4
45 min		7.311 ± 0.038*	42.6 ± 5.1*	255.4 ± 13.8*	20.7 ± 1.4	-5.1 ± 1.8
65 min		Recuperación	7.305 ± 0.048*	42.6 ± 6.5*	256.4 ± 2.3*	20.1 ± 1.3
75 min	7.371 ± 0.047*		33.8 ± 2.4	252.6 ± 5.2*	19.3 ± 1.2	-5.5 ± 1.8
90 min	7.338 ± 0.024*		35.5 ± 1.4	264.1 ± 15.2*	18.8 ± 0.9	-6.6 ± 1.2
120 min	7.416 ± 0.015		30.6 ± 0.9	275.4 ± 21.4*	19.4 ± 0.8	-4.6 ± 1.1
180 min	7.452 ± 0.021		30.0 ± 1.6	270.8 ± 11.9*	20.7 ± 1.3	-2.8 ± 1.5
300 min	7.457 ± 0.020		30.1 ± 1.3	82.8 ± 3.9	21.2 ± 1.6	-2.3 ± 1.9
540 min	7.485 ± 0.013		31.3 ± 1.3	88.4 ± 3.3	23.4 ± 1.3	0.3 ± 1.4

Tabla 3.9. Cambios en las variables ácido-base maternas tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora (media ± se).

\*Diferencias estadísticamente significativas respecto al valor control (P<0.05)

### Variables fetales

Durante la administración de la infusión continua de etomidato y durante el período de recuperación, no se han observado cambios significativos en la HR, SAP, DAP y MAP fetales ( $p > 0.05$ ) (Tabla 3.10 y Fig 3.32).

Respecto al estado ácido-base, el pH fetal disminuyó y la PaCO<sub>2</sub> aumentó siguiendo un patrón parecido al descrito para el pH y PaCO<sub>2</sub> materno (Fig 3.33 y Fig 3.34), sin embargo, los cambios fueron estadísticamente

significativos únicamente a los 5 y 15 minutos tras la inyección de etomidato para el pH fetal y a los 15 minutos para la PaCO<sub>2</sub>.

Durante el período de infusión y durante el período de recuperación, no se observaron cambios significativos en la PaO<sub>2</sub> fetal ( $p > 0.05$ ).

No obstante, se observó una disminución significativa en la concentración de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y el BE a los 65 minutos del inicio del estudio, es decir, a los 5 minutos tras discontinuar la infusión de etomidato (Tabla 3.11).

		HR (bpm)	SAP (mm Hg)	DAP (mm Hg)	MAP (mm Hg)
Control	Infusión	193.3 ± 11.4	61.5 ± 2.4	44.5 ± 1.8	51.7 ± 1.5
2 min		203.5 ± 13.7	66.3 ± 2.2	44.0 ± 2.6	53.4 ± 2.2
5 min		209.0 ± 10.2	65.8 ± 3.2	40.1 ± 2.6	49.8 ± 2.9
10 min		210.3 ± 12.3	67.7 ± 3.5	46.4 ± 3.6	55.4 ± 2.5
15 min		196.7 ± 11.9	70.4 ± 6.3	45.7 ± 3.3	56.6 ± 4.3
30 min		226.4 ± 10.8	67.5 ± 2.7	46.5 ± 2.7	56.0 ± 2.5
45 min		211.3 ± 11.5	65.7 ± 1.4	47.1 ± 2.6	55.4 ± 1.8
60 min		214.3 ± 11.8	63.7 ± 2.1	46.5 ± 2.3	53.8 ± 1.8
65 min		Recuperación	207.2 ± 11.9	68.4 ± 3.8	48.4 ± 6.4
70 min	205.4 ± 9.7		65.1 ± 4.4	49.4 ± 5.8	55.8 ± 5.2
75 min	199.0 ± 9.4		71.4 ± 4.4	48.0 ± 3.0	58.0 ± 3.3
80 min	201.0 ± 9.5		69.1 ± 4.0	45.7 ± 2.9	56.3 ± 3.2
90 min	194.1 ± 11.0		61.8 ± 3.0	44.0 ± 2.9	51.7 ± 2.5
105 min	184.3 ± 9.0		63.0 ± 3.8	44.1 ± 5.3	51.7 ± 4.6
120 min	185.1 ± 10.0		67.1 ± 3.5	46.7 ± 6.2	54.1 ± 4.6
150 min	178.0 ± 7.6		62.1 ± 3.8	41.8 ± 2.6	49.4 ± 2.6
180 min	191.7 ± 14.4		61.7 ± 2.0	38.7 ± 2.7	48.0 ± 2.1
210 min	186.5 ± 12.3		59.3 ± 3.2	39.0 ± 2.5	47.5 ± 1.9
240 min	185.0 ± 12.4		63.1 ± 3.5	42.1 ± 2.2	50.5 ± 2.4
270 min	181.1 ± 11.1		58.4 ± 1.3	40.5 ± 3.0	49.0 ± 2.2
300 min	191.8 ± 16.1		63.3 ± 2.4	39.4 ± 2.6	48.8 ± 2.3
360 min	183.1 ± 18.2		62.5 ± 2.5	40.4 ± 2.5	49.5 ± 2.1
420 min	187.7 ± 13.9		59.4 ± 1.8	39.7 ± 1.7	48.0 ± 1.5
480 min	197.0 ± 14.1	60.5 ± 4.5	42.1 ± 2.1	50.1 ± 2.7	
540 min	190.5 ± 12.0	59.8 ± 5.1	42.2 ± 1.3	50.2 ± 2.8	

Tabla 3.10. Cambios en las variables cardiovasculares fetales tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora (media ± se).

		pH	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	BE (mmol/L)
Control		7.413 ± 0.021	41.5 ± 1.9	19.0 ± 2.6	26.1 ± 0.8	2.3 ± 1.1
5 min	Infusión	7.342 ± 0.025*	50.2 ± 2.2	17.0 ± 3.3	26.7 ± 0.7	1.3 ± 1.0
15 min		7.299 ± 0.035*	53.8 ± 2.9*	22.5 ± 3.5	25.7 ± 1.1	-0.1 ± 1.6
45 min		7.322 ± 0.047	48.5 ± 4.7	24.3 ± 1.4	24.3 ± 1.1	-1.7 ± 1.7
65 min		Recuperación	7.300 ± 0.079	46.0 ± 4.9	18.6 ± 2.2	22.3 ± 2.2*
75 min	7.316 ± 0.071		48.4 ± 5.7	16.1 ± 1.3	23.9 ± 1.6	-1.8 ± 2.7
90 min	7.363 ± 0.012		43.9 ± 2.6	22.0 ± 2.5	24.6 ± 1.2	-0.6 ± 1.3
120 min	7.354 ± 0.054		41.2 ± 3.1	19.7 ± 1.8	22.6 ± 1.4	-2.5 ± 2.2
180 min	7.347 ± 0.050		42.6 ± 3.2	17.8 ± 1.8	22.9 ± 1.6	-2.0 ± 2.6
300 min	7.325 ± 0.049		42.9 ± 3.5	16.8 ± 1.6	21.7 ± 1.1	-3.7 ± 1.8
540 min	7.381 ± 0.016		43.2 ± 3.1	18.6 ± 2.1	25.0 ± 1.1	0.4 ± 1.0

Tabla 3.11. Cambios en las variables ácido-base fetales tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora (media ± se).  
\*Diferencias estadísticamente significativas respecto al valor control (P<0.05)

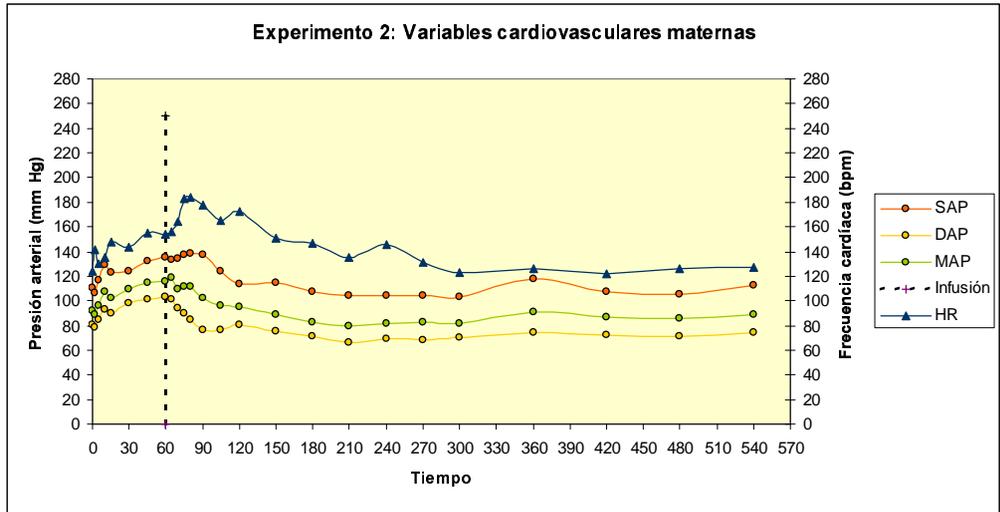


Fig 3.31. Cambios en la frecuencia cardiaca y presiones arteriales maternas tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora.

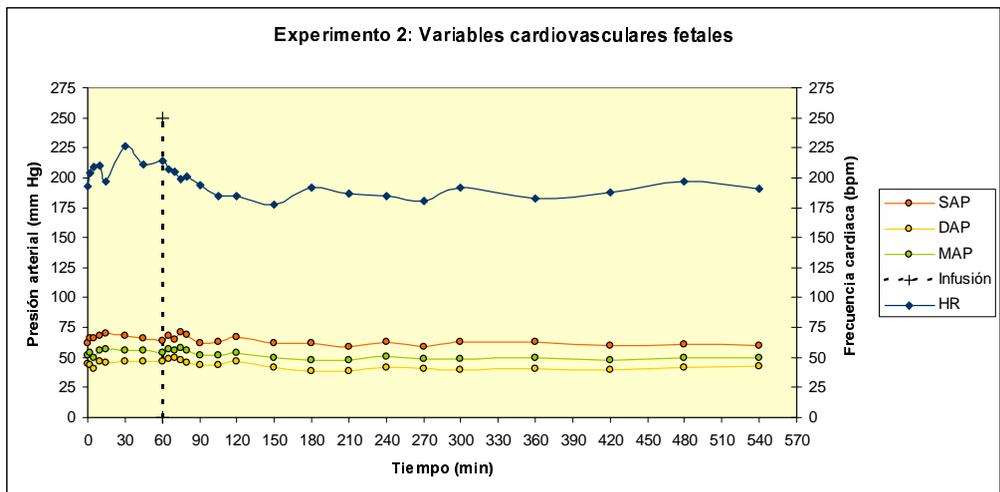


Fig 3.32. Cambios en la frecuencia cardiaca y presiones arteriales fetales tras la administración de un bolo de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora.

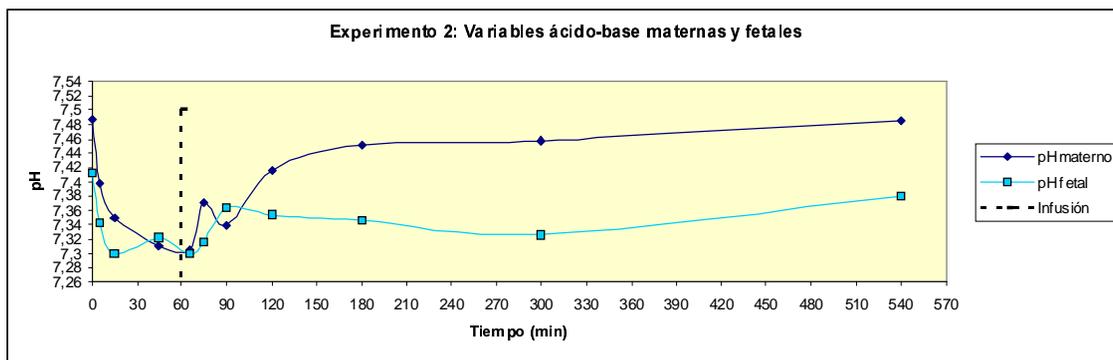


Fig 3.33. Cambios en el pH materno y fetal tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora.

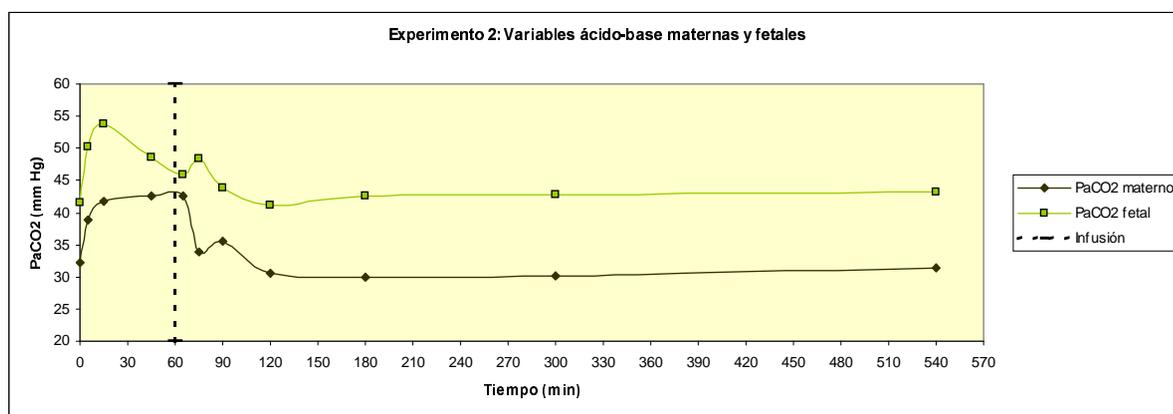


Fig 3.34. Cambios en la PaCO<sub>2</sub> materna y fetal tras la administración de un bolo iv de etomidato 1 mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora.

### 3.6.3. DISCUSIÓN

En ocasiones, la anestesia general está indicada para intervenciones quirúrgicas durante la gestación o bien para la realización de una cesárea. Durante la anestesia, el feto puede sufrir desórdenes metabólicos que pueden estar causados directamente por el agente anestésico que produce una depresión del sistema cardiovascular fetal, o bien causados indirectamente por una disminución de la perfusión uteroplacentaria secundaria a la hipotensión materna (Palahniuk y Schnider, 1974). El etomidato es un agente sedante-hipnótico que se ha venido utilizando satisfactoriamente tanto en medicina humana

como en veterinaria y que ofrece una serie de ventajas respecto a otros agentes anestésicos como son la mínima depresión cardiovascular y respiratoria que provoca (Robertson, 1992; Scheffer et al., 1993).

Se han realizado diversos estudios en pacientes gestantes y no gestantes evaluando los efectos cardiovasculares, respiratorios y del estado ácido-base tras la administración de etomidato. Sin embargo, los efectos sobre el feto no han sido descritos.

En el presente estudio, se han observado algunos efectos adversos asociados a la administración de etomidato. Carroll y Hartsfield (1996) describieron que, tras la administración

de una dosis iv de etomidato, un 20% de las ovejas presentaban una profusa salivación. En nuestro estudio, tras una dosis iv de etomidato (1mg/kg) y durante la administración de la infusión de etomidato ( $100 \mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ ) durante 1 hora, se apreciaron episodios de salivación en casi un 30% y un 85% de las ovejas, respectivamente.

La aparición de períodos de apnea, cuando ocurrían, fueron transitorios, volviendo a la respiración espontánea en menos de 2 minutos. Estos resultados coinciden con los estudios realizados por Gooding y Corssen (1976) y Morgan et al. (1975).

La aparición de mioclonos puede ocurrir tras la administración de etomidato, ya sea en el momento de la inducción o en la recuperación anestésica, y han sido descritos tanto en humanos (Gooding y Corssen, 1976; Criado et al., 1980; Helmers et al., 1981) como en animales (Muir y Mason, 1989; Ludders, 1992). En nuestro estudio, la administración de etomidato causó cortos episodios de mioclonos en la mayoría de las ovejas, normalmente al poco tiempo tras la inducción de la anestesia con etomidato. En ningún caso los mioclonos presentaron suficiente gravedad como para requerir un tratamiento adicional.

Según se describe en Carroll y Hartsfield (1996), tras una dosis de 1 mg/kg de etomidato, la recuperación anestésica hasta que el animal vuelve a ponerse en pie es de 10 a 20 minutos, tiempo de recuperación parecido al de nuestro estudio.

### **Experimento 1: Administración de etomidato 1 mg/kg iv**

Los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que la administración de etomidato no produce depresión cardiovascular en la oveja gestante ni en el feto. Esta relativa estabilidad

cardiovascular del etomidato se demuestra por la falta aparente de efectos depresores sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial tras la administración de un único bolo iv de etomidato (1 mg/kg). No obstante, se ha observado una ligera depresión respiratoria, tanto en la madre como en el feto, tras la inyección de etomidato. Esta depresión respiratoria viene reflejada por un ligero aumento de la  $\text{PaCO}_2$ , acompañado de una disminución del pH arterial, durante los primeros 30 minutos tras la administración de etomidato. Sin embargo, debido a que estos cambios se mantienen dentro de los intervalos normales, no se consideró que la depresión respiratoria llegara a provocar una acidosis respiratoria clínicamente significativa. Esta depresión respiratoria observada podría explicarse parcialmente por un posible efecto depresor respiratorio directo del etomidato (Pablo y Bailey, 1999). Sin embargo, es importante tener en cuenta otros factores que pueden influir en la depresión respiratoria.

El posicionamiento de los rumiantes durante la anestesia es importante ya que, únicamente la posición (sin el efecto de fármacos depresores) ya puede producir alteraciones en la función cardiovascular y respiratoria.

Se han estudiado los efectos en la función cardiopulmonar del posicionamiento en decúbito dorsal en vacas gestantes y no gestantes sin el uso de fármacos depresores. En estos animales, se observó que al situarlos en decúbito dorsal, y en menor medida en decúbito lateral, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria aumentaron, acompañadas de una disminución de la  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH y exceso de base (Klein y Fisher, 1988; Dunlop et al., 1994; Carroll y Hartsfield, 1996). El decúbito dorsal en vacas gestantes que no han recibido ningún tipo de sedación parece causar estrés y liberación de catecolaminas, lo que podría explicar los

cambios cardiovasculares observados en estos estudios. Otros factores tales como la respuesta refleja a la disminución del retorno venoso también podrían contribuir al aumento de la frecuencia cardíaca, tal y como se describe en mujeres gestantes (Nandi et al., 1991; Kinsella y Lohmann, 1994).

El posicionamiento en decúbito dorsal puede provocar tanto hiperventilación como hipoventilación. La excitación y el discomfort asociado a la contención del animal podrían ser factores que contribuyan a la aparición de hiperventilación. Por otro lado, el desplazamiento craneo-dorsal del diafragma por las vísceras abdominales reduce la capacidad residual funcional de los pulmones, causando una disminución del volumen tidal con la resultante hipoventilación que induce hipoxemia e hipercapnia. La frecuencia respiratoria puede aumentar como mecanismo compensatorio. Estos hechos se ven exacerbados durante la gestación (Thurmon et al., 1996). El útero grávido provoca un desplazamiento anterior del diafragma, alterando los mecanismos ventilatorios. El decúbito dorsal compromete la función pulmonar en mayor grado que el decúbito lateral (Klein y Fisher, 1988).

En el presente estudio, las ovejas se trataron de mantener en un decúbito lo más esternal posible mientras estaban anestesiadas, intentando evitar el decúbito lateral. A pesar de eso, no debemos eliminar la influencia de la posición del animal en la ligera depresión respiratoria observada tras la administración del bolo de etomidato.

Respecto a la función cardiovascular, en el supuesto caso de aparecer una respuesta de estrés asociada a la contención y al posicionamiento en un decúbito que no sea esternal, la anestesia parece eliminar esta respuesta ya que en nuestro estudio no se

observaron cambios significativos en la función cardiovascular en las ovejas a las que se administró una dosis de etomidato de 1 mg/kg. Adicionalmente, parece ser que la anestesia con etomidato por sí misma, tampoco causó alteraciones cardiovasculares ni en la oveja gestante ni en el feto.

En humanos, se ha descrito que tras la administración de etomidato tanto en pacientes sanos (Ebert et al., 1992; Scheffer et al., 1993) como en pacientes con riesgo de enfermedad cardíaca (Gooding et al., 1979; Lindeburg et al., 1982), se mantuvo una estabilidad hemodinámica. En un estudio realizado por Gooding y Corssen (1977), el único cambio hemodinámico observado tras la administración de 0.3 mg/kg de etomidato, fue un ligero aumento del 10% de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, estos pacientes fueron premedicados con atropina y diazepam. No obstante, existen controversias respecto a la estabilidad cardiovascular del etomidato. En el estudio de Criado et al. (1980) tras la administración de una dosis de 0.45 mg/kg de etomidato para la inducción anestésica, se observaron cambios significativos en las variables cardiovasculares evaluadas. Se observó una disminución de la presión arterial, del output cardíaco y del volumen de eyección, con un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. De forma parecida, en el estudio de Morgan et al. (1975), aunque no se apreciaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca, se observó una notable caída de la presión arterial sistólica a los 3 minutos tras la inducción con 0.3 mg/kg de etomidato. Sin embargo, en este último estudio, los pacientes recibieron una premedicación preoperatoria cuyo protocolo no estaba estandarizado. En algunos estudios llevados a cabo en el perro (Nagel et al., 1979; Pascoe et al., 1992), la administración de etomidato provocó mínimos cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, indicando que el fármaco es estable a nivel cardiovascular.

## **Experimento 2: Administración de un bolo iv de etomidato 1mg/kg seguido de una infusión continua de etomidato a 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 1 hora**

Los resultados obtenidos en nuestro estudio tras la administración de una dosis de etomidato (1mg/kg) seguida de una infusión continua de etomidato (100 µg/kg min<sup>-1</sup>) durante 1 hora, indican que el etomidato no deprime el sistema cardiovascular ni en la madre ni en el feto. Sin embargo, se han apreciado algunos cambios en las variables cardiovasculares maternas, mientras que las variables fetales se han mantenido constantes. La presión arterial materna aumentó durante la segunda mitad de la infusión de etomidato, manteniéndose elevada hasta 30 minutos tras la supresión de la misma. También se observó un aumento de la frecuencia cardíaca materna durante los primeros 60 minutos de la recuperación.

Aunque estos cambios en las variables cardiovasculares maternas son estadísticamente significativos a partir de la segunda mitad de la infusión de etomidato, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca presentan una tendencia hacia su aumento desde el inicio de la misma.

Este aumento de la presión arterial observado en las ovejas podría explicarse por un efecto del etomidato mediado por el receptor  $\alpha_{2B}$ . Paris et al. (2003), en un estudio realizado en ratones, concluyeron que el etomidato actuaba como agonista de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, los cuales *in vivo* aparecen principalmente como receptores  $\alpha_{2B}$  responsables del aumento de la presión arterial.

En nuestro estudio, los cambios en la presión arterial solo se observaron durante la segunda mitad de la infusión y durante los 30 minutos siguientes a su supresión, mientras que no se observaron cambios tras la administración de un bolo único de etomidato (1 mg/kg). Estos

resultados podrían explicarse teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas de etomidato alcanzadas en cada uno de los experimentos. Durante la infusión continua de etomidato, las concentraciones plasmáticas de etomidato alcanzadas fueron previsiblemente superiores a aquéllas detectadas tras la administración de un único bolo de etomidato. Estas mayores concentraciones de etomidato podrían explicar la presencia de efectos cardiovasculares durante la infusión, y la ausencia de dichos efectos durante el bolo, donde se alcanzan concentraciones menores.

El estudio de Wauquier (1983) realizado en perros, a los cuales se les induce un estado de hipovolemia-hipotensión, describe la aparición de efectos cardiovasculares parecidos a los observados en nuestro estudio. En estos animales, tras la administración de una dosis de etomidato de 1 mg/kg seguida de una infusión continua de etomidato 100 µg/kg min<sup>-1</sup>, se observó un aumento de la presión arterial hasta alcanzar valores normales y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Pascoe et al. (1992) también usaron un modelo de hipotensión inducida en perros, los cuales fueron sangrados hasta alcanzar una presión arterial de 60 mmHg. Sin embargo, en este estudio, tras la administración de un bolo iv de etomidato de 1 mg/kg, se observaron pocos cambios a nivel cardiovascular, con una disminución de la frecuencia cardíaca y un ligero aumento de la presión arterial.

En humanos, en otros estudios realizados en pacientes no gestantes, en los que se les administró una infusión continua de etomidato de 100 µg/kg min<sup>-1</sup> durante 10 minutos seguida de una infusión a 10 µg/kg min<sup>-1</sup>, se observó sin embargo, una tendencia, tanto de la frecuencia cardíaca como de la presión arterial, a disminuir a lo largo de la infusión (Lees, 1983). No obstante, es importante destacar la administración simultánea de una infusión de fentanilo en estos mismos pacientes como terapia analgésica, pudiendo afectar la función cardiovascular y

enmascarando los efectos hemodinámicos causados únicamente por la administración de etomidato.

En la especie ovina, se han realizado varios estudios observando los efectos cardiovasculares de diversos anestésicos, ya sean inyectables o inhalatorios, tanto en la madre como en el feto. En general, la administración de agentes anestésicos como el propofol (Alon et al., 1993; Andaluz et al., 2005) y el tiopental (Alon et al., 1993) causaron una caída significativa de la presión arterial materna. Los cambios en la frecuencia cardíaca fueron variables entre estudios. Mientras que en el estudio de Andaluz et al. (2005) no hubieron cambios en la frecuencia cardíaca materna, Alon et al. (1993) describió una bradicardia significativa tras la inducción. En estas mismas investigaciones, los cambios en las variables cardiovasculares fetales comprendieron un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y presión arterial, posiblemente indicando una respuesta de estrés asociada a la inducción materna y/o distrés fetal debido a una posible reducción del flujo sanguíneo uterino. Por otra parte, en el estudio realizado por Levinson et al. (1973), la administración de ketamina en la oveja

gestante únicamente provocó un aumento de la presión arterial materna, mientras que la frecuencia cardíaca materna y las variables hemodinámicas fetales se mantuvieron constantes.

Los efectos cardiovasculares tras la administración de anestésicos inhalatorios también han sido estudiados en la oveja gestante. La administración de halotano e isofluorano a la madre provocaron una marcada depresión de la presión arterial tanto materna como fetal (Palahniuk y Shnider, 1974; Biehl et al., 1983; Bachman et al., 1986), mientras que en la frecuencia cardíaca estos cambios fueron muy leves, dependiendo del estudio (Tabla 3.12).

En nuestro estudio, la administración de etomidato en bolo no provocó alteraciones hemodinámicas en la madre ni en el feto, y tras la infusión únicamente se observó un ligero aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca maternas, no alterando las variables hemodinámicas fetales. Esto podría indicar que el etomidato parece ser un agente seguro para pacientes gestantes, ya que no deprime la función cardiovascular materna ni fetal.

	MADRE		FETO	
	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Presión arterial	Frecuencia cardíaca
<b>Andaluz et al (2004)</b> Propofol	↓	=	↑	↑
<b>Alon et al (1993)</b> Propofol	↓	↓	↑	↑
<b>Alon et al (1993)</b> Tiopental	↓	↑	↑	↑/=
<b>Levinson et al (1973)</b> Ketamina	↑	=	=	=
<b>Bachman et al (1986)</b> Isoflurano	↓		↓	↓
<b>Palahniuk and Shnider (1974)</b> Isoflurano	↓	=/↓	↓	=/↓
<b>Biehl et al (1983)</b> Halotano	↓	=	↓	=
<b>Palahniuk and Shnider (1974)</b> Halotano	↓	=	↓	=/↓

Tabla 3.12. Efectos cardiovasculares de varios agentes anestésicos en la madre y en el feto.

Como se ha mencionado anteriormente, las alteraciones cardiovasculares y metabólicas fetales que puedan presentarse durante la anestesia pueden deberse a una acción directa del fármaco sobre el feto, o bien indirectamente por una alteración hemodinámica y metabólica de la madre a la que se le ha administrado el fármaco a estudiar. Estas alteraciones hemodinámicas en la madre y que pueden afectar al feto son generalmente debidas a una disminución de la perfusión útero-placentaria secundaria a hipotensión. Varios estudios describen la aparición de alteraciones ácido-base y cardiovasculares en el feto como una respuesta de estrés a la disminución del flujo sanguíneo uterino, resultado de las alteraciones hemodinámicas provocadas por los anestésicos. En nuestro estudio no se determinaron los efectos del etomidato en el flujo sanguíneo uterino, sin embargo, no se observaron alteraciones cardiovasculares en el feto durante todo el período de estudio, indicando una mayor estabilidad cardiovascular fetal que otros anestésicos.

No obstante, tras la administración de etomidato, ya sea en bolo único de 1 mg/kg o bien como infusión continua ( $100 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ min}^{-1}$ ) precedida por un bolo de etomidato (1 mg/kg), sí se han observado alteraciones ácido-base tanto en la madre como en el feto.

Tras el inicio de la infusión, y de forma parecida a lo ocurrido tras el bolo único de etomidato en el experimento anterior, se observó una disminución significativa del pH acompañada de un ligero aumento de la  $\text{PaCO}_2$ , indicando una ligera depresión respiratoria materna. Los valores basales de pH y  $\text{PaCO}_2$  se alcanzaron tan pronto los animales se recuperaron de la anestesia (a los 30 minutos tras la supresión de la infusión). De forma parecida a lo observado durante el bolo de etomidato, esta depresión respiratoria relacionada con su administración podría

asociarse al posicionamiento de los animales durante el período de tiempo que permanecen anestesiados. A partir del minuto 30 de la recuperación, los valores de pH y  $\text{PaCO}_2$  son cercanos a los basales, coincidiendo con la recuperación anestésica del animal, momento en el que la mayoría de los animales ya están en pie.

En el feto ovino, la infusión continua de etomidato no causó importantes alteraciones en el estado ácido-base más que una ligera, aunque significativa, disminución del pH fetal y aumento de la  $\text{PaCO}_2$  durante los primeros 15 minutos del inicio de la infusión. Estos cambios se sucedieron de forma paralela a los cambios maternos, y de forma parecida a aquéllos observados tras la administración de un único bolo de etomidato. Estas variaciones en la  $\text{PaCO}_2$  y pH fetales, paralelas a las variaciones maternas, son debidas a la difusión de los gases sanguíneos a través de la placenta, y a su equilibrio entre las dos circulaciones, materna y fetal.

La disminución progresiva del bicarbonato y exceso de base, tanto en la madre como en el feto, sugiere la presencia de un componente metabólico en la ligera disminución de pH observada. La profusa salivación presente en la mayoría de ovejas anestesiadas, con la consecuente pérdida de bicarbonato, podría ser una posible explicación a este fenómeno (Edjtehadi y Howard, 1978; Riebold, 1996). No obstante, con los datos que disponemos, es difícil caracterizar qué tipo de alteración metabólica está presente.

En ambos estudios, la depresión respiratoria observada durante la anestesia con etomidato tiene lugar mientras la oveja está en decúbito, pudiendo indicar una depresión respiratoria asociada al posicionamiento del animal. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de etomidato en ese momento están en niveles subterapéuticos, por lo que se hace difícil discernir el efecto de la posición y del fármaco en la depresión respiratoria.

Aunque el aumento de la  $\text{PaO}_2$  materna es debido a la suplementación de oxígeno al 100% a través del tubo de la traqueostomía, los niveles más elevados que se detectan son muy inferiores a los esperados, indicando una leve hipoxemia materna. No obstante, los valores de  $\text{PaO}_2$  materna obtenidos en nuestro estudio no difieren de los hallados por otros autores (Yarnell et al., 1983; Bachman et al., 1986; Andaluz et al., 2005). Adicionalmente, el gradiente existente entre el  $\text{EtCO}_2$  y la  $\text{PaCO}_2$  en ambos experimentos del presente estudio indica un desequilibrio entre la ventilación y perfusión pulmonar (V/Q mismatch). Aunque se ha asociado la aparición de hipoxia tanto a la administración de etomidato (Pablo y Bailey,

1999), como al posicionamiento del animal (Klein y Fisher, 1988; Dunlop et al., 1994; Carroll y Hartsfield, 1996), la presencia de atelectasias causada por la inspiración de altas fracciones de oxígeno, puede jugar un papel importante en el desarrollo de esta alteración en la ventilación observada en nuestras ovejas. De todas maneras, debido a que la depresión respiratoria inducida por la anestesia y el decúbito *per se* pueden causar un compromiso en la oxigenación arterial y un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar (Lin et al., 1993), en los rumiantes es recomendable la suplementación con oxígeno para evitar una hipoxemia severa (Gray y McDonell, 1986; Carroll y Hartsfield, 1996).

## ***4. CONCLUSIONES***

Basándonos en los resultados obtenidos tras la realización y desarrollo de los procedimientos experimentales descritos, podemos concluir:

1. El etomidato administrado en ovejas gestantes, ya sea en bolo único iv (1mg/kg) o en infusión continua (100  $\mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$ ) durante 1 hora precedida de un bolo (1mg/kg), cruza la placenta muy rápidamente, observándose concentraciones elevadas, tanto en la madre como en el feto, ya en la primera determinación.
2. Las concentraciones plasmáticas de etomidato halladas en el feto han sido, en todo momento, inferiores a las concentraciones plasmáticas de etomidato en la madre, indicando la presencia de cierto efecto de barrera placentaria.
3. Tras la administración de etomidato en infusión continua durante 1 hora, las concentraciones plasmáticas de etomidato en la madre aumentan progresivamente sin alcanzar el equilibrio dinámico, mientras que las concentraciones de etomidato en el feto se mantienen estables durante la infusión.
4. No hay evidencia de efectos acumulativos del etomidato en el feto, siendo la eliminación fetal del etomidato tan rápida como en la madre.
5. La administración de un único bolo de etomidato no induce efectos cardiovasculares en la oveja gestante. Sin embargo, cuando éste se administra en forma de infusión continua, se observa un aumento de la frecuencia cardíaca y presiones arteriales durante la segunda mitad de la infusión y el inicio de la recuperación.
6. El etomidato, tanto administrado en bolo único como en infusión continua durante 1 hora, no provoca alteraciones cardiovasculares en el feto.
7. El etomidato, tanto administrado en bolo único como en infusión continua durante 1 hora, induce ligeras alteraciones ácido-base, tanto en la oveja gestante como en el feto. Estas alteraciones son temporales, dentro de los valores normales, y alcanzan sus valores basales durante la recuperación anestésica. Estas alteraciones se caracterizan por una disminución del pH y un aumento de la  $\text{PaCO}_2$ , indicativo de una ligera depresión respiratoria.
8. La anestesia con etomidato, provoca alteraciones en la ventilación con la aparición de hipoxemia y un desequilibrio en la ventilación/perfusión pulmonar en la oveja gestante.
9. El posicionamiento del animal puede ejercer un importante efecto en el establecimiento de las alteraciones en la ventilación, agravando la depresión respiratoria que pudiera ejercer el etomidato.
10. Las alteraciones en las constantes fisiológicas que se observan durante la administración de etomidato en madres y fetos sanos, y no sometidos a un acto quirúrgico, desaparecen al poco tiempo del cese de la administración de etomidato o de los efectos de éste.

## ***5. BIBLIOGRAFÍA***

- Abboud TK, Kim SH, Henriksen EH, Chen T, Eisenman R, Levinson G, Shnider SM (1985). Comparative maternal and neonatal effects of halothane and enflurane for caesarean section. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 29:663-668.
- Abboud TK, Zhu J, Richardson M, Peres da Silva E, Donovan M (1995). Desflurane: a new volatile anesthetic for caesarean section. Maternal and neonatal effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 39(6):723-726 (abstract).
- Adzick NS, Harrison MR (1994). Fetal surgery therapy. *Lancet* 343:897-902.
- Alon E, Ball RH, Gillie MH, Parer JT, Rosen MA, Shnider SM (1993). Effects of propofol and thiopental on maternal and fetal cardiovascular and acid-base variables in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 78:562-576.
- Andaluz A, Tusell J, Trasserres O, Cristòfol C, Capece BPSC, Arboix M, García F (2003). Transplacental transfer of propofol in pregnant ewes. *The Veterinary Journal* 166:198-204.
- Andaluz A, Trasserras O, Garcia F (2005). Maternal and fetal effects of propofol anaesthesia in the pregnant ewe. *The Veterinary Journal* 170(1):77-83.
- Arden JR, Holley FO, Stanski DR (1986). Increased sensitivity to etomidate in the elderly. Initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 65:19-27.
- Bachman CR, Biehl DR, Sitar D, Cumming M, Pacci W (1986). Isoflurane potency and cardiovascular effects during short exposures in the foetal lamb. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 33:41-47.
- Belelli D, Muntoni AL, Merrywest SD, Gentet LJ, Casula A, Callachan H, Madau P, Gemmell DK, Hamilton NM, Lambert JJ, Sillar KT, Peters JA (2003). The in vitro and in vivo enantioselectivity of etomidate implicates the GABAA receptor in general anaesthesia. *Neuropharmacology* 45(1):57-71.
- Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB (1996). En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (Eds). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica* (9ª ed). Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. Pp 3-29.
- Bergen JM, Smith DC (1997). A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *Emergency Medicine Journal* 15:221-230.
- Biehl DR, Côté J, Wade JG, Gregory GA, Sitar D (1983). Uptake of halothane by the foetal lamb in utero. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 30:24-27.
- Branson KR (2003). Anestésicos inyectables. En: Adams HR (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*, 2ª ed. (8ª ed. Inglesa). Ed. Acribia, S.A. pp 225-281.
- Brown SA (2003). Farmacocinética: distribución y destino de los fármacos en el organismo. En: Adams HR (Eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*, 2ª ed. (8ª ed. Inglesa). Ed. Acribia, S.A. pp 13-56.
- Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P (1989). Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and Analgesia* 69:35-40.
- Calvo R, Carlos R, Erill S (1979). Etomidate and plasma esterase activity in man and experimental animals. *Pharmacology* 18(6):294-298 (abstract).
- Carlos R, Calvo R, Erill S (1979). Plasma protein binding of etomidate in patients with renal failure or hepatic cirrosis. *Clinical Pharmacokinetics* 4(2):144-148.
- Carroll GL, Hartsfield SM (1996). General anesthetic techniques in ruminants. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 12(3):627-661.
- Casabó VG, Merino M (2001). Análisis no compartimental y modelado fisiológico. En: Doménech-Berrozpe J, Martínez-Lanao J, Plá-Delfina J (Eds). *Biofarmacia y farmacocinética*, Volumen I: Farmacocinética. Madrid, Editorial Síntesis S.A. pp 39-51.
- Choi SD, Spaulding BC, Gross JB, Apfelbaum JL (1985). Comparison of the ventilatory effects of etomidate and methohexital. *Anesthesiology* 62:442-447.
- Christensen JH, Andreassen F, Janssen JA (1981). Pharmacokinetics of thiopental in caesarean section. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 21:174-179.
- Ciliberto CF, Marx GF (1998). Physiological changes associated with pregnancy. *Physiology Update in Anaesthesia*, Issue 9, 1-3 ([www.nda.ox.ac.uk/wfsa](http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa)).
- Cohn BF, Rejger V, Hagenouw-Taal JCW, Voormolen JHC (1983). Results of a feasibility trial to achieve total immobilization of patients in a neurosurgical intensive care unite with etomidate. *Anaesthesia* 38 suppl:47-50.
- Criado A, Maseda J, Navarro E, Escarpa A, Avello F (1980). Induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. *British Journal of Anaesthesia* 52:803-805.
- Crozier TA, Flamm C, Speer CP, Rath W, Wuttke W, Kuhn W, Kettler D (1993). Effects of etomidate on the adrenocortical and metabolic adaptation of the neonate. *British Journal of Anaesthesia* 70:47-53.

- Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Devery J, Harmey JL, Conseiller C (1989). Intravenous propofol during caesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 71:827-834.
- Datta S, Alper MH (1980). Anesthesia for Caesarean Section. *Anesthesiology* 53:142-160.
- Davis PJ, Cook DR (1986). Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anaesthetic agents. *Clinical Pharmacokinetics* 11:18-35.
- DeJong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PAE, Lamberts SWJ (1984). Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 $\beta$ -hydroxylation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 59:1143-1147.
- Dodam JR, Kruse-Elliott KT, Aucoin DP, Swanson CR (1990). Duration of etomidate-induced adrenocortical suppression during surgery in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 51(5):786-788.
- Doenicke A, Lorenz W, Beigl R, Bezecny H, Uhlig G, Kalmar L, Praetorius B, Mann G (1973). Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics. *British Journal of Anaesthesia* 45:1097-1104.
- Doenicke A (1974). Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anesthesiologica Belgica* 3(25):307-315.
- Doenicke A, Kropp W (1976). Anaesthesia and the reticulo-endothelial system: comparison of halothane-nitrous oxide and neuroleptanalgesia. *British Journal of Anaesthesia* 48:1191-1195.
- Doenicke A, Löffler B, Kugler J, Suttman H, Grote B (1982). Plasma concentration and EEG after various regimens of etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 54:393-400.
- Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, Beger-Hintzen H (1994). A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesthesia and Analgesia* 79:933-939.
- Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Mayer M, Ostwald P, Foss J (1997). Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. *British Journal of Anaesthesia* 79(3):386-388.
- Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P (1999a). Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *British Journal of Anaesthesia* 83(3):464-466.
- Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P (1999b). Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 90:113-119.
- Doménech-Berrozpe J, Lauroba-Viladrosa J (2001). Farmacocinética no compartimental. En: Doménech-Berrozpe J, Martínez-Lanao J, Plá-Delfina JM (Eds). *Biofarmacia y farmacocinética*, vol. 1: Farmacocinética. Editorial Síntesis, S.A. pp 391-420.
- Downing J, Buley RJR, Brock-Uthe JG, Houlton PC (1979). Etomidate for induction of anesthesia at caesarean section: comparison with thiopentone. *British Journal of Anaesthesia* 51:135-140.
- Dunlop CI, Hodgson DS, Smith JA, Chapman PL, Tyler LM (1994). Cardiopulmonary effects of positioning pregnant cows in dorsal recumbency during the third trimester. *American Journal of Veterinary Research* 55:147-151.
- Duthie DJR, Fraser R, Nimmo WS (1985). Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *British Journal of Anaesthesia* 57:156-159.
- Ebert TJ, Kanitz DD, Berens RJ, Kampine JP (1990). Etomidate induction maintains sympathetic outflow in humans: direct observations from sympathetic recordings. *Anesthesiology* 73:A342.
- Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP (1992). Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 76:725-733.
- Edjtehadi M, Howard BR (1978). The effect of thiopental sodium, methoxyfluorane and halothane on the acid-base status in sheep. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 42:364-367.
- Ellingson A, Haram K, Sagen N, Solheim E (1977). Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 21:41-44.
- Ellis EO, Beck PR (1982). Determination of etomidate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 232:207-211.
- Esener Z, Sarihasan B, Güven H, Üstün E (1992). Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrums. *British Journal of Anaesthesia* 69:586-588.

- Estes JM, Whitby DJ, Lorenz HP, Longaker MT, Szabo Z, Adzick NS (1992). Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plastic and Reconstructive Surgery* 90:750-756.
- Evans R, Hill R (1977). GABA-mimetic action of etomidate *British Journal of Pharmacology* 61:484P.
- Famewo CE, Odugbesan CO (1978). Further experience with etomidate. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 25(2):130-132.
- Farrier DS (1997). PK Solutions (version 2.0.2.): a noncompartmental pharmacokinetic data analysis program. Summit Research, Ashland, Ohio.
- Flynn RJ, Moore J, Dwyer R, Duly E, Dundee JW (1988). Changes in alpha 1 acid glycoprotein during labor. *Anesthesia and Analgesia* 67:S61.
- Fragen RJ, Caldwell N, Brunner EA (1976). Clinical use of etomidate for anesthesia induction: a preliminary report. *Anesthesia and Analgesia* 55(5):730-733.
- Fragen RJ, Caldwell N (1979). Comparison of a new formulation of etomidate with thiopental- side effects and awakening times. *Anesthesiology* 50:242-244.
- Fragen JR, Shanks CA, Molteni A (1983). Effect on plasma cortisol concentrations of a single induction dose of etomidate or thiopentone. *Lancet* ii:625-626.
- Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ (1984). Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 61:652-656.
- Fraser R, Watt I, Gray CE, Ledingham IM, Lever A (1984). The effect of etomidate on adrenocortical function in dogs before and during hemorrhagic shock. *Endocrinology* 115:2266-2270.
- Friedman JM (1988). Teratogen update: anesthetic agents. *Teratology* 37(1):69-77.
- Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A (1996). Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 84(2):397-403.
- Ghaly RG, Flynn RJ, Moore J (1988). Isoflurane as an alternative to halothane for caesarean section. *Anaesthesia* 43:5-7.
- Ghoneim MM, Yamada T (1977). Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. *Anesthesia and Analgesia* 56(4):479-485.
- Ghoneim MM, Van Hamme MJ (1979). Hydrolysis of etomidate. *Anesthesiology* 50:227-299.
- Giese JL, Stanley TH (1983). Etomidate: A new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy* 3:251-258.
- Giese JL, Stanley TH, Pace NL, Nelisson RGHH (1983). Fentanyl pretreatment reduces side effects associated with etomidate anesthetic induction. *Anesthesiology* 59(3):A320.
- Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nelissen RH (1985). Etomidate vs thiopental for induction of anaesthesia. *Anaesthesia and Analgesia* 64:871-876.
- Gillies GW, Lees NW (1989). The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 44:386-388.
- Gooding JM, Corssen G (1976). Etomidate: an ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. *Anesthesia and Analgesia* 55:286-289.
- Gooding JM, Corssen G (1977). Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesthesia and Analgesia* 56:717-719.
- Gooding JM, Weng J-T, Smith RA, Berninger GT, Kirby RR (1979). Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesthesia and Analgesia* 58:40-41.
- Gregory MA, Davidson DG (1991). Plasma etomidate levels in mother and fetus. *Anaesthesia* 46:716-718.
- Gray PR, McDonnell WN (1986). Anesthesia in goats and sheep. Part II. General Anesthesia. *The Compendium on Continuing Education* 8(3):S127-S136.
- Greene SA, Benson GJ (2002). Pregnancy. En: Greene SA (Ed), *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. Hanley & Belfus. pp 229-231.
- Hafner E, Sterniste W, Scholler J, Schuchter K, Philipp K (1997). Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenatal Diagnosis* 17:51-58.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001). En: *Veterinary Anaesthesia* (10th ed). Londres, WB Saunders. Pp 481-492.
- Harrison FA (1995). Surgery of the Fetus. En: Harrison FA (Ed), *Surgical Techniques in Experimental Farm Animals*. Oxford University Press. pp 136-147.

- Haskins SC (1992). Injectable anesthetics. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 22(2):245-260.
- Hebron BS (1983). Plasma concentrations of etomidate during an intravenous infusion over 48 hours. *Anaesthesia* 38 suppl:39-43.
- Hebron BS, Edbrooke DL, Newby DM, Mather SJ (1983). Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged i.v. infusion. *British Journal of Anaesthesia* 55:281-287.
- Helmerts JH, Adam AA, Giezen J (1981). Pain and myoclonia during induction with etomidate. A double-blind controlled evaluation of the influence of droperidol and fentanyl. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 32:141-147.
- Heykants JJP, Meuldermans WEG, Michiels LJM, Lewy PJ, Janssen PA (1975). Distribution, metabolism and excretion of etomidate, a short-acting hypnotic drug in the rat. Comparative study of (R)-(+)- and (S)-(-)-etomidate. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 216:113-129 (abstract).
- Holdcroft A, Morgan M, Whitman JG, Lumley J (1976). Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 48:199-205.
- Hughes RL, MacKenzie JE (1978). An investigation of the centrally and peripherally mediated cardiovascular effects of etomidate in the rabbit. *British Journal of Anaesthesia* 50:101-108.
- Inoue K, Arndt JO (1982). Efferent vagal discharge and heart rate in response to methohexitone, althesin, ketamine and etomidate in cats. *British Journal of Anaesthesia* 54(10):1105-1116.
- Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Schellekens KHL, Lenaerts FM (1971). Etomidate, R-(+)-ethyl-1-( $\alpha$ -methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659). A potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 21(8):1234-1243.
- Jensen E, Wood C, Keller-Wood M (2002). The normal increase in adrenal secretion during pregnancy contributes to maternal volume expansion and fetal homeostasis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 9:362-71.
- Kay B (1976a). A clinical assessment of the use of etomidate in children. *British Journal of Anaesthesia* 48:207-211.
- Kay B (1976b). A dose-response relationship for etomidate, with some observations on cumulation. *British Journal of Anaesthesia* 48:213-216.
- Kehlet H, Binder CHR (1973). Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *British Journal of Anaesthesia* 45:1043-1048.
- Kettler D, Sonntag H, Donath U, Regensburger D, Schenk HD (1974). Haemodynamics, myocardial mechanics, oxygen requirement and oxygenation of the human heart during induction of anaesthesia with etomidate. *Anaesthesist* 23(3):116-121.
- Kinsella SM, Lohmann G (1994). Supine hypotensive syndrome. *Obstetrics and gynecology* 83:774-788.
- Kissin I, McGee T, Smith LR (1981). The indices of potency for intravenous anaesthetics. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 28(6):585-590.
- Kissin I, Motomura S, Aultman DF, Reves JG (1983). Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anaesthesia and Analgesia* 62:961-965.
- Klein L, Fisher N (1988). Cardiopulmonary effects of restraint in dorsal recumbency on awake cattle. *American Journal of Veterinary Research* 49(9):1605-1608.
- Ko JCH, Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA, Vaha-Vahe AT (1994). Hemodynamic and anesthetic effects of etomidate infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research* 55:842-846.
- Korttila K, Aromaa U (1980). Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 24:227-230.
- Krauer B, Dayer P, Anner R (1984). Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: an analysis of fetal-maternal pairs. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 91(9):875-881 (abstract).
- Kruse-Elliott KT, Swanson CR, Aucoin DP (1987). Effects of etomidate on adrenocortical function in canine surgical patients. *American Journal of Veterinary Research* 48(7):1098-1100.

- Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, De Lorenzo A, Arduini D (2003). Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetologica* 40:S225-S232.
- Ledingham I McA, Watt I (1983). Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1:1270.
- Lees N (1983). Experience with etomidate as part of a total intravenous anesthetic technique. *Anaesthesia* 38:70-73.
- Levinson G, Shnider SM, Gildea JL, deLorimier AA (1973). Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during ketamine anaesthesia in pregnant ewes. *British Journal of Anaesthesia* 45:1111-1115.
- Levron JC, Assoune P (1990). Pharmacocinétique de l'étomidate. *Annales Francaises D Anesthesie et de Réanimation* 9:123-126.
- Levy ML, Aranda M, Zelman V, Giannotta S (1995). Propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema. *Neurosurgery* 37(2):363-371.
- Lin HC, Tyler JW, Welles EG, Spano JS, Thurmon JC, Wolfe DF (1993). Effects of anaesthesia induced and maintained by continuous IV administration of guaifenesin, ketamine, and xylazine in spontaneously breathing sheep. *American Journal of Veterinary Research* 54(11):1913-1916
- Lindeburg T, Spotoft H, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P (1982). Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 26:205-208.
- Linton DM, Thornington RE (1983). Etomidate as a rectal induction agent. Part II. A clinical study in children. *South African Medical Journal* 64(9):309-310.
- Ludders, JW (1992). Precautions when using etomidate in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 22(2):280-281.
- Meuldermans WE, Heykants JJ (1976). The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 221(1):150-162 (abstract).
- Moon PF (1994). Acute toxicosis in two dogs associated with etomidate-propylene glycol infusion. *Laboratory Animal Science* 44(6):590-594.
- Moon PF (1997). Cortisol suppression in cats after induction of anaesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. *American Journal of Veterinary Research* 58:868-871.
- Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Rees LH, Sear JW (1985). Peri-operative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia* 40:124-130.
- Moore J, Bill KM, Flynn RJ, McKeating KT, Howard PJ (1989). A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 44:753-757.
- Morgan M, Lumley J, Whitman JG (1975). Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet* 1:955-956.
- Morgan M, Lumley J, Whitman JG (1977). Respiratory effects of etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 49:233-236.
- Moss E, Powell D, Gibson RM, McDowall DG (1979). Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *British Journal of Anaesthesia* 51:347-352.
- Muir WW, Mason DE (1989). Side effects of etomidate in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194:1430-1434.
- Nagel ML, Muir WW, Nguyen K (1979). Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 40:193-196.
- Nandi PR, Morrison PJ, Morgan BM (1991). Effects of general anaesthesia on the foetus during caesarean section. En: Kaufman L (Ed), *Anaesthesia*. Edinburgh: Churchill Livingstone. Pp 103-122.
- Nebauer AE, Doenicke A, Hoerneck R, Angster, Mayer M (1992). Does etomidate cause hemolysis? *British Journal of Anaesthesia* 69:58-60.
- Newberg Milde L, Milde JH, Michenfelder JD (1985). Cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 63:371-377.
- Newby DM, Edbrooke DL, Mather SJ, Bird TM, Hebron BS (1983). Etomidate as a sedative agent in intensive care: observations on its cardiovascular effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 27:218-221.
- Noden DM, de Lahunta A (1990). Membranas extraembrionarias y placentación. En: *Embriología de los animales domésticos*. Ed Acribia, SA. pp 53-76.

- Oduro A, Tomlinson AA, Voice A, Davies GK (1983). The use of etomidate infusions during anaesthesia for cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 193 (38 suppl.):66-69.
- Olkkola KT, Tammisto T (1994a). Quantifying the interaction of rocuronium (Org 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. *Anesthesia and Analgesia* 78(4):691-696.
- Olkkola KT, Tammisto T (1994b). Quantitation of the interaction of rocuronium bromide with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopentone, and isoflurane using closed-loop feedback control of infusion of rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology. Supplement* 9:99-100.
- Pablo LS, Bailey JE (1999). Etomidate and telazol. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 29(3):779-792.
- Page PS, Hettrick DA, Kersten JR, Tessmer JP, Lowe D, Warltier DC (1998). Etomidate adversely alters determinants of left ventricular afterload in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesia and Analgesia* 86:932-938.
- Palahniuk RJ, Shnider SM (1974). Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anaesthesia in pregnant ewes. *Anesthesiology* 41(5):462-472.
- Paris A, Philipp M, Tonner PH, Steinfath M, Lohse M, Scholz J, Hein L (2003). Activation of  $\alpha_2$ -adrenoreceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 99(4):889-895.
- Pascoe PJ, Ilkiw JE, Haskins SC, Patz JD (1992). Cardiopulmonary effects of etomidate in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 53:2178-2182.
- Pearl RG, Siegel LC (1987). Propylene glycol produces pulmonary hypertension in sheep. *Anesthesiology* 67:A324.
- Prakash O, Dhasmana KM, Verdouw PD, Saxena PR (1981). Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance. *British Journal of Anaesthesia* 53:591-598.
- Preziosi P, Vacca M (1982). Etomidate and corticotrophic axis. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 256(2):308-310.
- Priano LL, Bernards C, Marrone B (1989). Effect of anesthetic induction agents on cardiovascular neuroregulation in dogs. *Anesthesia and Analgesia* 68:344-349.
- Pridjian G (2005). Feto-maternal interactions: placental physiology, the in utero environment, and fetal determinants of adult disease. En: Avery GB, MacDonald MG, Seschia MMK, Mullet MD (Eds). *Avery's Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. pp 149-165.
- Quinn DA, Robinson D, Hales CA (1990). Intravenous injection of propylene glycol causes pulmonary hypertension in sheep. *Journal of Applied Physiology* 68(4):1415-1420.
- Reddy BK, Pizer B, Bull PT (1988). Neonatal serum cortisol suppression by etomidate compared with thiopentone, for elective caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology* 5(3):171-176.
- Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch RD Jr, Link L (1993). Excitatory effects and electroencephalic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesthesia and Analgesia* 77:1008-1011.
- Regaert P, Noorduyn H (1984). General anesthesia with etomidate, alfentanil and droperidol for caesarean section. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 35(3):193-200.
- Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, Constant P, Billerey J, Khadaroo MY, Caille JM (1978). Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anesthesia in man. *British Journal of Anaesthesia* 50:1047-1051.
- Reynolds F (1989). Placental transfer of drugs used by anaesthetists. En: Kaufman L (Ed). *Anaesthesia. Review* 6. London, Churchill Livingstone. pp 151-183.
- Reynolds F, Knott C (1989). Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxford Reviews of Reproductive Biology* 11:389-449.
- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD (2005). Intravenous Nonopioid Anesthetics. En: Miller RD (Ed). *Miller's Anaesthesia* (6th ed). NY Churchill Livingstone.
- Riebold TW (1996). Ruminants. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia* (3rd ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. pp 610-626.

- Robertson S (1992). Advantages of etomidate use as an anesthetic agent. *Veterinary Clinics of the North America Small Animal Practice* 22:277-280.
- Santos AC, Karpel B, Noble G (1999). The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology* 90:1698-1703.
- Sarkar M, Laussen PC, Zurakowski D, Shukla A, Kussman B, Odegard KC (2005). Hemodynamic responses to etomidate on induction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesia and Analgesia* 101:645-650.
- Scheffer GJ, Ten Voorde BJ, Karemaker JM, Ros HH, De Lange JJ (1993). Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia* 48:849-855.
- Schou J (2004). Etomidate, state of the art. Germany, Alix Publishing. Pp 1-7.
- Schüttler J, Stoeckel H, Wilms M, Schwilden H, Lauven PM (1980). Infusion model for etomidate. *Anaesthetist* 29:662-666.
- Schüttler J, Wilms M, Stoeckel H, Schwilden H, Lauven PM (1983). Pharmacokinetic interaction of etomidate and fentanyl. *Anesthesiology* 59(3):A247.
- Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H (1985). Infusion strategies to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypnotic drugs: etomidate as an example. *European Journal of Anaesthesiology* 2:133-142.
- Schwilden H, Schüttler J, Suttman H, Grote B (1985). Quantitation of the EEG and pharmacodynamic modelling of hypnotic drugs: etomidate as an example. *European Journal of Anaesthesiology* 2:121-131.
- Scorgie B (1983). Etomidate infusion. *Anaesthesia* 38 suppl.:63-65.
- Sfez M, Le Mapihan Y, Levron JC, Gaillard JL, Roseblatt JM, Le Moing JP (1990). Comparaison de la pharmacocinétique de l'etomidate chez l'enfant et chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanim* 9:127-131.
- Stelnicki EJ, Chin GS, Gittes GK, Longaker MT (1999). Fetal wound repair: where do we go from here? *Seminars in Pediatric Surgery* 8(3):124-130.
- Süzer Ö, Süzer A, Aykaç Z, Özünler Z (1998). Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *European Journal of Anaesthesiology* 15(4):480-485.
- Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D, Watson R (1986). Effects of certain IV anaesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the Greyhound. *British Journal of Anaesthesia* 58:69-80.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996). Cesarean section patients. En: *Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia* (3rd ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. pp 818-828.
- Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP (1998). Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 88:708-717.
- Tonner PH, Scholz J, Suppe E, Schulte am Esch J (1999). L-nitroargininemethylester (L-NAME), a nitric oxide synthase inhibitor, increases the anesthetic potency of etomidate. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 34(3):136-9 (abstract).
- Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P (1989). Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 44:758-762.
- Van Beem H, Manger FW, Van Boxtel C, Van Bentem N (1983). Etomidate anesthesia in patients with cirrhosis of the liver: pharmacokinetic data. *Anaesthesia* 38:61-62.
- Van Hamme M, Ghoneim MM, Ambre J (1978). Pharmacokinetics of etomidate, a new iv anesthetic. *Anesthesiology* 49:274-277.
- Van Keulen SG, Burton JH (2003). Myoclonus associated with etomidate for ED procedural sedation and analgesia. *The American Journal of Emergency Medicine* 21(7):556-558.
- Vertommen JD, Marcus MAE, Van Aken H (1995). The effects of intravenous and epidural sufentanil in the chronic maternal-foetal sheep preparation. *Anaesthesia and Analgesia* 80:71-75.
- Wagner RL, White PF (1984). Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 61:647-651.
- Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D (1984). Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *The New England Journal of Medicine* 310:1415-1421.

- Wanscher M, Tonnesen E, Hüttel M, Larsen K (1985). Etomidate infusion and adrenocortical function : A study in elective surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 29:483-485.
- Wauquier A (1983). Profile of etomidate. *Anaesthesia* 38:26-33.
- Wertz EM, Benson GJ, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Davis LE, Koritz GD (1990). Pharmacokinetics of etomidate in cats. *American Journal of Veterinary Research* 51(2):281-285.
- Wilkening RB, Anderson S, Martensson L, Meschia G (1982). Placental transfer as a function of uterine blood flow. *The American Journal of Physiology* 242:H429-H436.
- Yarnell R, Biehl DR, Tweed WA, Gregory GA, Sitar D (1983). The effect of halothane anaesthesia on the asphyxiated foetal lamb in utero. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 30:474-479.
- Zacharias M, Clarke RSJ, Dundee JW, Johnston SB (1978). An evaluation of three preparations of etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 50:925-929.
- Zacharias M, Clarke RSJ, Dundee JW, Johnston SB (1979a). Venous sequelae following etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 51:779-783.
- Zacharias M, Dundee JW, Clarke RSJ, Hegarty JE (1979b). Effect of preanesthetic medication on etomidate. *British Journal of Anaesthesia* 51:127-133.

**Departament de Medicina i Cirurgia Animals**  
**Facultat de Veterinària**



**Universitat Autònoma de Barcelona**