

11207
1ej
42



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"
I.S.S.S.T.E.

FENTANYL VERSUS KETAMINA
PARA ANALGESIA POST-QUIRURGICA
POR VIA PERIDURAL

Vo Bo
[Signature] *[Signature]*

T E S I S
Para obtener el Postgrado en
ANESTESIOLOGIA

DR. GILDARDO M. HERRERA ALVAREZ



México, D. F.



1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1.-	Introducción.....	1
2.-	Justificación y Objetivos.....	3
3.-	Antecedentes.....	4
4.-	Material y Métodos.....	22
5.-	Resultados.....	25
6.-	Gráficas.....	29
7.-	Discusión.....	35
8.-	Conclusiones.....	37
9.-	Bibliografía.....	38

I N T R O D U C C I O N

El control del dolor constituye preocupación constante del anestesiólogo, no solamente en el transcurso de la intervención quirúrgica, sino también fuera de ella; el dolor es una urgencia y debe aliviarse en forma rápida y duradera.

Donde este problema adquiere máxima importancia es en el control del dolor crónico, ya que el paciente puede llegar hasta el suicidio ante la falta del alivio.

Actualmente, con el aumento de la expectativa de vida, la causa más importante del dolor crónico es el cáncer. La magnitud del dolor, su carácter recidivante y el particular estado psíquico en que se encuentra el enfermo neoplásico, obliga al médico tratante a recurrir desde el comienzo a heroicas medidas analgésicas que no utilizaría para calmar el dolor de otra etiología; por este motivo es habitual, aún cuando se solicita la colaboración del anestesiólogo, el paciente ya sea refractario a los antipiréticos-analgésicos y además se le esté suministrando una cantidad importante de hipno-analgésicos.

Las soluciones a este problema han sido muchas y muy variadas, pero solo hasta la reciente comprensión integral de los mecanismos moduladores del dolor, se ha podido ofrecer una nueva alternativa terapéutica a los enfermos, con las características de ser eficaz y segura.

Movidos por el interés de proporcionar analgesia selectiva y eficaz en el período post-operatorio, administrada por vía epidural; elegimos un estudio comparativo de Fentanyl - Ketamina, con pacientes del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, para determinar las características de la analgesia obtenida con este método, así como sus ventajas y desventajas; así como justificar los objetivos de éste trabajo en cuanto al alivio del dolor post-operatorio inmediato, demostrar la facilidad de su administración, así como el bajo costo del procedimiento y la facultad de mejorar la evolución en el post-operatorio favoreciendo la deambulación precoz.

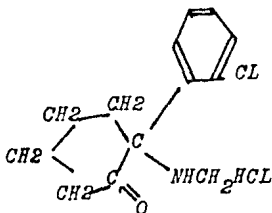
JUSTIFICACIONES Y OBJETIVOS

- ***Aliviar el dolor post-operatorio inmediato.***
- ***Facilidad de su administración.***
- ***Procedimiento sumamente barato.***
- ***Mejorar la evolución en el post-operatorio favoreciendo la deambulación precoz.***
- ***Abrir campo de investigación.***
- ***Fuente de información para trabajos posteriores.***

A N T E C E D E N T E S

La Ketamina (CI-581, Ketalar, Ketaject) es un -- narcoanalgésico que produce una anestesia "disociativa"; y está dotada de efectos depresores respiratorios y - circulatorios mínimos. Fué sintetizada por Stevens en 1963 y utilizada por primera vez en el hombre por -- Corssen y Domino en 1966; se obtuvo de la fenciclidina, que no era útil debido a la importancia de sus efectos secundarios. (6,7)

El principio activo de la Ketamina es el Clorhidrato de 2 (O-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona. (6)



La Ketamina es un polvo blanco con peso molecular de 238, muy soluble en agua hasta una concentración del 20%, dando una solución transparente e incolora. La - Ketamina base representa el 88.7% de la solución. Se - presenta en frascos ampulas de 10 ml. al 1% (10mgs/ml.

de Ketamina base), al 5% (50mg/ml de Ketamina base) en una solución estabilizada por el clorbutal y muy acida (pH=4+0.5). Se debe conservar al abrigo de la luz, - siendo su vía de administración I.M. ó I.V. (6)

La farmacología de la Ketamina fué expuesta por - Chen, McCarthy y Cols. (1965) presentándola como un - compuesto de acción cataléptico, analgésica y anestésica, pero sin propiedades hipnóticas. Chen(1969) - definió la catalepsia como "un estado acinético, caractéristico, con pérdida de los reflejos ortostáticos - pero sin deterioro de la conciencia y en el cual las extremidades parecen paralizadas por fallo motor y -- sensitivo". (4,6,19)

Los primeros estudios farmacológicos clínicos -- realizados por Domino, Chodoff y Corssen (1965) de Ann Arbor, Michigan, canalizaron la utilización del farmaco en anestesia. Los fabricantes lo clasifican como un "anestésico" general, no barbitúrico, de acción rápida pero Corssen y Domino (1966) denominan su efecto como anestesia disociativa, caracterizada por analgesia completa combinada con sueño solamente superficial (Corssen 1969), este término ha sido empleado por los autores - europeos (Langrehr, 1969). (4)

FARMACOCINETICA: Repartición, impregnación cerebral rápida (1 min) y después redistribución por todo el organismo. El 12% se fija en las proteínas plasmáticas. (6)

BIOTRANSFORMACION: El 95% de la dosis inyectada

es degradada en el hígado por demetilación e hidroxilación del núcleo ciclohexanona en metabolitos muy poco activos. La tasa sanguínea disminuye rápidamente en algunos minutos y después más lentamente para no existir más que en forma de trazos al cabo de 120 min.

La vida media es de 15 min.; a partir de la concentración obtenida en el 10^o minuto, es de 2 horas, el resto se elimina muy lentamente. (4,6,7)

ELIMINACION: Se realiza el 90% por el riñón, durante 24 horas, pero también durante 3 días, esencialmente bajo la forma de metabolitos inactivos. El 9% se encuentra en la bilis; paso placentario es rápido e importante.

TOXICIDAD E INTERFERENCIAS: Las dosis tóxicas sobrepasan ampliamente las dosis útiles; la DL 50, por vía i.v., alrededor de 60 mg/kg en el animal; es 10 veces superior por vía i.m. Las dosis útiles son de 1 a 2 mgs/kg por vía i.v. y de 7 a 10 mgs/kg por vía i.m. Ninguna toxicidad crónica ha sido demostrada. No hay efecto teratógeno. El efecto acumulativo es despreciable. No produce hábito. Interferencias: con los betabloqueantes que aumentan el efecto inotropo negativo. La Ketamina potencia las demás drogas anestésicas. (6)

FARMACODINAMIA: Acción sobre el Sistema Nervioso Central: después de la inyección de Ketamina i.v., la pérdida de la conciencia aparece alrededor del minuto, tiempo circulatorio brazo-cerebro; el sujeto

parece desconectado más que dormido, los ojos quedan abiertos y húmedos con nistagmo, después ex-resión fija, la boca está entreabierta, la lengua en movimiento, los reflejos laríngeos o faríngeos normales o levemente deprimidos, los maseteros están tónicos y se observan movimientos de las extremidades.

La narcosis dura de 5 a 10 minutos. El despertar es prolongado y a menudo perturbado, caracterizado por alucinaciones, desorientación temporoespacial, diplopia transitoria, elocución difícil, crisis de llanto o de risa y a veces agitación psicomotora importante (Collier, 1972). La normalización de las percepciones sensoriales se hace por mesetas en 30 minutos más o menos seguidos de laxitud durante 2 a 3 horas. (6)

En la anestesia con Ketamina se ha relatado frecuentemente la presencia de sueños, muchas veces vividos gratos o desagradables, siendo ésta respuesta frecuente en los niños, su incidencia puede ser disminuída administrando fármacos sedantes. Las sustancias usadas hasta ahora para estos fines son el droperidol, diazepam, o un barbitúrico intravenoso en dosis pequeñas. Recientemente se ha defendido el uso de la flisostigmina; la premedicación tiene también efectos notables. Los opiáceos con hioscina, droperidol con nitrazepam o lorazepam, son los que han mostrado ser más eficaces para prevenir tales sueños y los problemas que se presenten.

En el EEG hay cambios persistentes y notables con la abolición del ritmo alfa y una actividad theta

dominante, esta actividad persiste alrededor de 15 minutos, pero el EEG no se normaliza hasta los 60 minutos. (6,9,17,19,21)

ACCION ANALGESICA: La analgesia cutánea es excelente; la analgesia visceral es menos buena. Aparece con dosis inferiores a las dosis anestésicas y dura más tiempo que la pérdida de la conciencia. (1,3,6)

La acción sobre el tono muscular, aumentado está reforzado con estado de mineralización. Esta hipertonia no entorpece la curarización.

La acción sobre los reflejos es original, ya que hay abolición de los reflejos de origen cutáneo, conservación de los reflejos osteotendinosos, corneales y fotomotores, conservación imperfecta de los reflejos faríngeos y laríngeos.

Su mecanismo de acción, el lugar primitivo de acción de la Ketamina, es el sistema neocorticotálámico no específico que se ve bloqueado con "desactivación" del córtex excepto los lóbulos frontales, mientras que la actividad eléctrica, de los sistemas límbico y extrapiramidal, está aumentada (explicando la hipertonia). Estos hechos justifican el término de anestesia disociativa. (6,9)

ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO: -

El efecto colinérgico se traduce por hiperstalo-
rrrea, lajrimo y riesgo de espasmo laríngeo o bron-
quial. La demostración de liberación de catecolami-

nas por algunos autores es aún discutida. (6)

EFFECTOS RESPIRATORIOS: El aumento de la frecuencia y la disminución de la amplitud respiratoria son discretos y efímeros. Una dosis elevada, una inyección rápida o una premedicación importante puede producir apnea.

Son posibles algunas alteraciones del ritmo respiratorio. La afección fasométrica es discreta. La respuesta a la hipercapnia está mantenida. La Compliance toracopulmonar está disminuída. Kalltemath niega la disminución de las resistencias de las vías aéreas. (6,7)

ACCION SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: Hay aumento de la presión sanguínea aproximadamente de un 25% y elevación de la frecuencia cardíaca de 15 latidos por minuto, inmediatamente después de la inyección intravenosa. El gasto cardíaco permanece igual o aumentado. Estas respuestas pueden ser bloqueadas o prevenidas por el halotano. Jonhstone (1976), piensa que estos efectos de la Ketamina son debidos a la facilitación, similar a la veratrina, del transporte del ión calcio a través de la membrana celular del músculo cardíaco y de las fibras de purkinje, ya que pueden ser bloqueadas por el verapamil.

Esto podría explicar la efectividad de los bloqueadores beta. El efecto inotrópico positivo de la Ketamina podría ser semejante al de la digital. La Ketamina sensibiliza al corazón a pequeñas dosis de adrenalina, por lo que puede provocar disrritmias en

pacientes muy ansiosos, en presencia tirotoxicosis o feocromocitoma, o cuando se utiliza adrenalina para la hemostasis. Estas respuestas pueden ser controladas con agentes bloqueantes de los receptores beta. La Ketamina no es vasolítica; en los niños no se debilita el reflejo oculocardiaco (Aflvor y Ravi, 1976) (4,6,7,14,19,21)

La Ketamina tiene otras acciones importantes sobre el sistema cardiovascular; provoca vasodilatación en los tejidos predominantemente inervados por receptores adrenérgicos alfa y vasoconstricción en los tejidos -- inervados por receptores adrenérgicos beta.

Esta respuesta es comparable con las acciones de otros sedantes poderosos como el haloperidol o el loracepam. Sin embargo, en el caso de la Ketamina, -- estas respuestas persisten aún en presencia de estímulos quirúrgicos intensos. Este bloqueo de la reacción reflejo del nervio simpático al estímulo adrenérgico no se logra a nivel del receptor, puesto que la ergometrina, un estimulante receptor alfa es todavía eficaz.

No se puede postular una acción directa sobre los vasos, ya que los tejidos adrenérgicos beta, deberían resultar también vasodilatados. El bloqueo puede ser aferente asociado a bloqueo sensorial intenso o quizás aferente a nivel ganglionar o preganglionar. Esta -- cuestión debe de resolverse mediante nuevas investigaciones. (6,7,21)

CIRCULACION CORONARIA: La Ketamina aumenta -- mucho el flujo sanguíneo coronario y el CVO2 del miocardio. Las resistencias vasculares coronarias estan poco disminuidas y la D (a-v) O2 no cambia. En caso de insuficiencia coronaria el aumento del trabajo cardíaco puede sobrepasar las posibilidades de incremento del flujo sanguíneo.

CIRCULACION CEREBRAL: El aumento del flujo sanguíneo cerebral no ha sido comprobado. Para Hougaard, varía según las regiones cerebrales y estaría en relación con una activación cerebral regional más que con una vasodilatación directa. La presión del L.C.R. -- está aumentada. Para Dawson el CMRO2 cerebral aumenta un 16%; para Takeshita no está modificado, ni tampoco el de la glucosa y el de los lactados. (6,7)

EFFECTOS DIVERSOS: Sobre el ojo la Ketamina aumenta transitoriamente el tono del globo ocular. -- Sobre el riñón e hígado ninguna perturbación ha sido observada. Con relación al tubo digestivo las náuseas y el vómito son raros, el tránsito no se enlentece; sobre el útero, el tono uterino aumenta con la dosificación, los metabolismos la VO2 está aumentada (hipertonia muscular), la glucemia y la potacemia se elevan (liberación de catecolaminas) y la tasa de -- ácidos grasos disminuye, la cortisolemia aumenta y -- puede liberar la histamina de los mastocitos. La tolerancia es buena. (6,19)

EFFECTOS SOBRE LA MEDULA ESPINAL: Como es sabido el efecto analgésico de la Ketamina es bastante pro--

fundo, además de poseer un efecto central, hay supresión, de la actividad neuronal de las células del asta dorsal de la médula espinal, lo cual se refiere puede contribuir a la analgesia. (2,11,12)

Estas neuronas del asta dorsal están dispuestas en láminas y al parecer controlan de manera selectiva el relevo de impulsos aferentes primarios hasta las vías espinales, del lemnisco y después de la corteza.

La Ketamina deprime de manera selectiva la actividad de las láminas I y V y de la médula espinal; la lámina V está demostrado que va a ser la que transmite los estímulos propioceptivos y los estímulos cutáneos aferentes de un umbral alto, así como la información visceral aferente. La lámina I responde únicamente a los estímulos cutáneos de umbral alto y también a los estímulos térmicos. Esto nos demostraría los efectos clínicos selectivos de la Ketamina al administrarla. (2,10,11,12,16)

Estudios recientes llevados a cabo de 1980 a la fecha, nos demuestran plenamente que el efecto analgésico de la Ketamina es antagonizado por la naloxona. (15) Esto nos indica que los opiáceos endógenos están involucrados en la acción de esta droga. Este efecto puede ser directo por la alteración en el metabolismo de las encefalinas ó por una interacción con el receptor opiáceo, o puede ser indirectamente a través de otras neuronas involucradas en las vías del dolor que converjan sobre los sitios de acción de los opiáceos endógenos. (13,15)

La gamagrafía se ha usado para la determinación de esto, usando un isómero de la Ketamina, observándose que ocupa los receptores opiáceos en el cerebro de la rata, también se ha utilizado el plexo mientérico de cerdo de Guinea, la Ketamina ocupa los receptores opiáceos, por lo que inhibe las contracciones musculares como los narcóticos, en este estado los efectos de la Ketamina son antagonizados por la naloxona. Estudios hechos recientemente en vivo, han demostrado que la Ketamina desplaza a la 3- μ -atomorfina un narcótico potente de los receptores opiáceos en algunas áreas del cerebro de rata, esto especialmente en la región talámica, pero no en la corteza. Por todo lo anterior el mecanismo para la inducción de analgesia producida por la Ketamina es mediante receptores opiáceos. (5,13)

Neuroquímicamente también se ha demostrado a la Ketamina su capacidad de estimular la actividad neuronal en el sistema espinotal monaminérgico (norepinefrina, serotonina), de una manera similar a la morfina. Por lo que se facilita el efecto antinociceptivo de las monoaminas, la Ketamina facilita la activación de los procesos espinotales antinociceptivos desencadenados por los receptores opiáceos supraesfinal. (13)

Estudios recientes señalan la hipótesis de que la Ketamina activa receptores específicos de las fenclidinas y que la presencia de sodio favorece la unión del receptor opiáceo con los fármacos agonistas y por lo tanto con la Ketamina también. (14,15)

O P I O I D E S E N D O G E N O S

Desde los tiempos de las antiguas culturas mesopotámicas, el opio era empleado para fines ceremoniales, en el siglo III A.C. Teofrasto obtuvo la primera -- prueba de su uso; ya que en Roma se empleaba para -- fines presuntamente afrodisíacos. En Oriente, con -- mayor sabiduría se utilizó con propósitos terapéuticos (v.g., en disenterías). Paracelso en el siglo XVI de nuestra era se repopularizó el opio.

Thomas Sydenham le llamaban "remedio universal y eficaz" en el siglo XVIII, y se documentaron ampliamente los efectos del abuso de los opiáceos. Posteriormente en el siglo XIX se realizaron numerosos esfuerzos por encontrar un opiáceo que produjera efectos benéficos sin los inconvenientes de producir adicción y probar su tolerancia. (11)

Transcurrieron más de dos milenios desde que la Ciencia Médica empleaba al opio y sus derivados y aún se desconocía con certeza su mecanismo de acción.

No obstante que Martín N.R., desde 1967 (6), -- sospechaba la existencia de receptores opiáceos, no -- fué sino hasta 1971 que se logró especular con fundamentos sobre el tema, gracias a que Abraham Goldstein, encontró que agonistas opioides radioactivos se fijaban homogenizados de membranas cerebrales.

La existencia de receptores opioides fué confir-

mada dos años después, por tres grupos independientes de investigadores; llevando a cabo la aplicación de los hallazgos del paradigma experimental de Goldstein (14,15)

Los opioides producidos por seres vivos fueron caracterizados después que sus receptores específicos, contrario a lo que sucede generalmente con otras sustancias endógenas.

Durante 1975 y 1976 se aislaron e identificaron la metionina-encefalina, la leucina-encefalina y la serie de las endorfinas alfa-beta-gama. (5)

Goldstein en 1978 identificó la dinorfina y en 1981 Matsuo, reportó la existencia de la alfa-neo-endorfina. Se conocen además otros péptidos naturales con actividad opioide, por ejemplo: la beta-casomorfina, un heptapéptido poco potente que procede de la hidrólisis de la beta-caseína; las dermorfinas, hepta péptidos potentes (por lo menos en bioensayo), que se encuentra en la piel de algunas ranas sudamericanas; y por último, la kyotorfina, un depéptido que se encuentra en el cerebro bovino y cuyo mecanismo de acción parece tener relación con la liberación de opioides. (11)

La existencia de opioides endógenos y receptores específicos (con afinidad también por sustancias exógenas), hacía suponer razonablemente que jugaban un papel importante en la modulación de los impulsos dolorosos, lo que fué confirmado por estudios ulteriores.

La interpretación de la existencia de los receptores opioides se ha visto enriquecida por la caracterización de subpoblaciones con efectos específicos.

(Tabla I)

Como fué reportada desde los primeros estudios, - la distribución de los opioides endógenos en el Sistema Nervioso Central, tenía un importante significado - teleológico, sin embargo sus implicaciones prácticas - tardaron casi una década en aparecer.

(Tabla II)

T A B L A _ _ I:SUBPOBLACIONES DE RECEPTORES OPIOIDES Y SUS AGONISTAS

<i>mu:</i>	<i>Morfina</i>
<i>kappa:</i>	<i>Ketociclazocina</i>
<i>sigma:</i>	<i>SKF-10047</i> <i>(N-allyl-normetazocina)</i>
<i>delta:</i>	<i>Encefalina</i>
<i>epsilon:</i>	<i>No bien caracterizado</i>

T A B L A _ _ II:DISTRIBUCION DE LOS OPIOIDES ENDOGENOS

<i>ENDORFINAS</i>	<i>Hipófisis</i> <i>Substancia Gris Periacuoduc</i> <i>tal</i> <i>Sistema Límbico</i>
<i>ENCEFALINAS</i>	<i>Casi todo el Sistema Nervioso</i> <i>Médula Suprarrenal</i>
<i>DINORFINAS</i>	<i>Hipófisis Posterior</i> <i>Núcleos Supradópticos y Para</i> <i>ventriculares</i> <i>Astas dorsales de la Médula</i> <i>espinal</i>

ANALGESIA ESPINAL SELECTIVA

Por medio de la identificación autorradiográfica de receptores opioides en la sustancia gelatinosa de la médula espinal, hizo suponer a algunos investigadores que los agentes agonistas opioides intervenían en la transmisión de impulsos aferentes dolorosos, y probablemente la aplicación directa intratecal de un opioide llegaría a producir analgesia. Los experimentos en ratas proporcionaron resultados que confirmaron ésta suposición. (20)

Anestesiólogos de la Clínica Mayo, utilizaron en 1979, la morfina intratecal para aliviar el dolor intratable que sufrían algunos pacientes de cáncer genitourinario metastásico. Se aplicaron dosis que representaban el 20% de una dosis eficaz por vía parenteral, en el estudio resultó evidente el efecto analgésico de la morfina, claramente distinguible del placebo. (18)

Un grupo israelí al darse cuenta de los inconvenientes de la administración repetida de medicamentos por vía intratecal, dió cabida al ensayo por vía epidural, obteniendo resultados satisfactorios. (2)

La eficacia de los opioides por vía epidural en el dolor post-operatorio, quedó ampliamente demostrada por grandes series de estudios controlados. (3,8,10)

Existían algunas ventajas por vía parenteral, el método era emplear dosis mucho menores que las habituales y con excelente calidad de analgesia, con niveles plasmáticos poco notablemente más bajos, obteniéndose así una duración más prolongada del efecto analgésico y un mínimo de efectos indeseables.

Existe además la ventaja de que en caso de presentarse depresión respiratoria o alteraciones del alerta (como podría suceder también en una dosis sistémica), se pueden revertir estos efectos secundarios sin detrimento de la analgesia. (7,9,19)

Dosis elevadas de morfina intratecal no confieren mayor, mejor o más prolongada analgesia (13), es evidente y posible saturar los receptores medulares, por lo tanto se ha tratado siempre de utilizar la dosis efectiva más pequeña.

Los efectos indeseables más frecuentes provocados con opioides epidurales son: prurito, náuseas, vómito, depresión respiratoria y retención urinaria. (3,8,10)

En forma aislada se ha reportado el síndrome de -deprivación (17); fue ocasionado simplemente por no -ajustar la dosis parenteral y catatonía (4), que fue -revertida con naloxona.

FENTANYL EPIDURAL PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA

El Fentanyl, un agonista opioide perteneciente al grupo de derivados fenilpiperidínicos, posee varias -- cualidades para ser utilizado como analgésico por vía epidural:

1) Su presentación comercial disponible no contiene conservador, sólo citrato de Fentanyl y agua inyectable. (Fentanest 0.05 mg/ml Janssen Pharmaceuti-- ca).

2) Es altamente lipofílico y por lo tanto se retiene bien en el espacio epidural.

3) Es estable en solución salina por más de 72 - horas.

La utilización de 0.05 a 0.1 mg. de Fentanyl por vía I.V., son capaces de producir analgesia por lo menos durante 20 minutos.

Se ha observado que después de la inyección epidural de 0.1 mg de Fentanyl, aparecen niveles plasmáticos insignificantes o indetectables.

No obstante su potencia (comparada con la de la morfina), es sujeto de debate, hemos considerado para nuestro estudio que el Fentanyl es 100 veces más potente que la morfina. (6)

Conocemos sólo algunos estudios en los que se ha empleado Fentanyl epidural para analgesia postoperatoria, la causística con morfina es mayor probablemente debido a su prolongada duración de acción.

En un grupo de treinta pacientes con dolor postoperatorio (1), se utilizó Fentanyl epidural en infusión continua, diluido con solución salina o Ringer - lactado; el 80% de los pacientes obtuvo analgesia satisfactoria con una infusión de hasta 0.025 mg/hora. Según los autores, el método no requiere de mayores cuidados que una venoclisis (a pesar de que hubo dos casos de infusión rápida accidental). Se refiere -- también a que una dosis en bolo de hasta 0.0125 mg. -- puede proporcionar analgesia, pero no se proporciona mayor información.

El Fentanyl en dosis de 0.1 mg. diluido con NaCl 0.09% y aforado a un volumen de 10 ml. en estudio comparativo con otros opioides, se observó que tenía una latencia de aproximadamente 30 minutos y una duración no mayor de 4 horas. (12)

Con una dosis de 0.06 mg. se ha observado una -- duración media de 5.71 de 3.72 horas (rango 2-14:50)

De los tres grupos de pacientes sólo se presentó un caso de efecto indeseable: un paciente presentó -- náuseas, lo que se resolvió rápidamente con metoclo--pramida.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 40 pacientes; divididos en dos -- grupos de 20 cada uno, que fueron sometidos a cirugía del sexo masculino y femenino para evaluar Fentanyl - versus Ketamina, para analgesia post-quirúrgica por - vía peridural.

El estudio se realizó entre el mes de mayo y -- noviembre de 1985.

Una vez que el paciente ingreso al hospital, se le realizó valoración preanestésica, quedando incluídos en el estudio sólo pacientes con riesgo anestésico quirúrgico, según criterio de la "American Society of Anesthesiologists" (ASA-I y II)

Los pacientes fueron sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos electivos y de urgencia (Tabla practicados bajo anestesia regional, mediante bloqueo peridural continuo por medio de un cateter de polivinilo. En todos los casos se investigó previamente el efecto analgésico residual y se registro como ausente.

Todos los pacientes recibieron medicación preanestésica con atropina y diazepam, en dosis convencionales de acuerdo a peso y edad, con edades comprendidas entre los 20 y 50 años de edad.

Se investigó previamente que los pacientes no presentaran contraindicación alguna para la administración

de la Ketamina o del Fentanyl.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que habían recibido un anestésico local que no fuera lidocaína al 2% con epinefrina al 1:200,000, ó que recibieron complementación analgésica por cualquier vía; también -- se excluyeron a los que presentaron complicaciones -- transoperatorias y los que expresaron su negativa para el procedimiento. A todos los pacientes se les explico el procedimiento y se obtuvo su consentimiento.

En todos los casos del nivel y calidad de la analgesia fueron satisfactorios; siendo los sitios de -- aplicación del bloqueo T-10, L-1 L-2 y L-2 L-3.

Una vez terminada la intervención, los pacientes fueron trasladados a la sala de recuperación, con -- orden expresa de no recibir analgésico alguno.

Una vez que el paciente refería dolor, se iniciaba el registro de parámetros vitales, así como estado de conciencia del paciente.

Hecho esto se prepararon 10 mgs. de Ketamina 1 cc. aforándolo en 9 cc. de solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9%, los cuales se aplicaron a través del cateter peridural y se retiró el cateter que había -- sido instalado en el quirófano en el grupo No. 1

En el grupo No. 2, se prepararon 25 mcg. de -- Fentanyl en 1 cc. aforándolo en 9 cc. de solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9%, los cuales se -- aplicaron a través del cateter peridural, y se retiró

el cateter que habia sido instalado en el quirófano.

A partir de este momento, se efectuaron las --
siguientes determinaciones:

- a) *Presión Arterial*
- b) *Frecuencia Cardíaca*
- c) *Frecuencia Respiratoria*
- d) *Tiempo de Latencia*
- e) *La calidad de la anestesia y el tiempo de -
duración de la misma.*
- f) *Reacciones indeseables; (náuseas, vómito,
depresión respiratoria, etc.)*

La escala del dolor se medio de la siguiente --
manera:

- 1.- B = Buena
- 2.- R = Regular
- 3.- M = Mala

Se consideró analgesia buena, cuando había aboli-
ción completa del dolor; cuando existió una disminución
significativa del dolor, analgesia regular, y analge--
sia mala cuando el dolor persistió íntegramente.

Todos los pacientes fueron observados, en la sala
de recuperación, después de haber recibido la dosis de
Ketamina y Fentanyl peridural, por un período de 60 -
minutos, tomándose el registro de parámetros vitales -
cada 15 minutos. Posteriormente fueron enviados a su
cama en piso, donde después fueron entrevistados.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 40 pacientes, distribuidos al azar en dos grupos de 20 pacientes cada uno.

El grupo I correspondió a pacientes que se les administró clorhidrato de Ketamina, y el grupo II a los pacientes que se les administró citrato de Fentanyl.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía -- bajo la técnica de bloqueo peridural continuo, con colocación de cateter peridural de polivinilo en dirección cefálica, así mismo la altura de la punción fué -- entre T₁₀-T₁₁, L₁-L₂, L₂-L₃, L₃-L₄.

(Gráfica 16-17).

En cuanto a los grupos por sexo, en el grupo I -- los resultados fueron los siguientes: del sexo masculino (20%) y del sexo femenino (80%); en el grupo II del sexo masculino (15%) y del sexo femenino (85%).

(Gráfica 3-7).

Con relación a los grupos por edad, en el grupo -- núm. I la edad fué de 20 a 55 años, con una media de -- 38.1 ± 9.4 ; en el grupo núm. II la edad fué de 20 a 50 -- años, con una media de 37.2 ± 7.6 años.

(Gráfica 8-9)

La talla de los pacientes en el grupo I fué de -- 1.47 a 1.77 mts, con una media de 1.53 ± 0.079 mts.; en

el grupo núm. II la talla fué de 1.50 al 1.80 mts. con una media de $1.599 \pm .075$ mts.

(Gráfica 10-11).

En relación al peso, en el grupo núm. I fué de -- 49 a 73 kg. con una media de 59.4 ± 7.519 kg.; en el grupo núm. II el peso fué de 50 a 95 kg. con una media de 68.8 ± 13.547 kg.

(Gráfica 12-13).

Los pacientes tuvieron un estadio físico que en el grupo núm. I correspondió a ASA-I y fué del (90%), y el ASA-II del (10%); en el grupo núm. II el ASA-I -- fué del (85%) y el ASA-II del (15%).

(Gráfica 14-15).

El tipo de cirugía efectuada en ambos grupos fué la siguiente:

Histerectomía Abdominal.....	4
Salpingoclasia por Minilap.....	6
Colpoperinoplastia Ant. y Post.....	8
Histerectomía Vaginal y Colpoperinoplastia...	1
Hernia Perineal con tiempo Abdominal.....	1
Dehiscencia Post-Operatoria Sec. A.....	1
Histerectomía Abdominal.....	1
Operación Cesárea.....	5
Apendicectomía.....	3
Colecistectomía.....	1
Plastia Inguinal.....	2
Hernia de Spiegel.....	1
Hemorroidectomía.....	3
Laminectomía.....	1

Hallus Valgus Bilateral.....	1
Plastfa Umbilical.....	1
Pereyda modificado + Salpingoclasia.....	1

Referente al tiempo de latencia en el grupo núm. I, la latencia fué de 8 a 13 minutos con una media de 10.368 ± 1.499 minutos; en el grupo núm. II la latencia fué de 8 a 16 minutos con una media de 13.316 ± 2.311 minutos.

(Gráfica 1).

En lo que respecta a la duración de la analgesia en el grupo núm. I, la duración fué de 5 a 10 horas, - con una media de 7.553 ± 1.508 horas; y en el grupo núm. II la duración de la analgesia fué de 1 a 7 horas, con una media de 5.289 ± 1.636 horas. Al analizarse estadísticamente se concluye que la diferencia encontrada no es significativa $P > 0.05$.

(Gráfica 2).

En cuanto a la calidad de la analgesia los resultados fueron los siguientes: en el grupo núm. I fué -- buena en un 70%, regular en un 25% y mala un 5%; mientras que en el grupo núm. II fué buena en el 75%, regular en el 20% y mala en un 5%. Al compararlos se concluye que la diferencia encontrada no es estadística-mente significativa, $P > 0.05$.

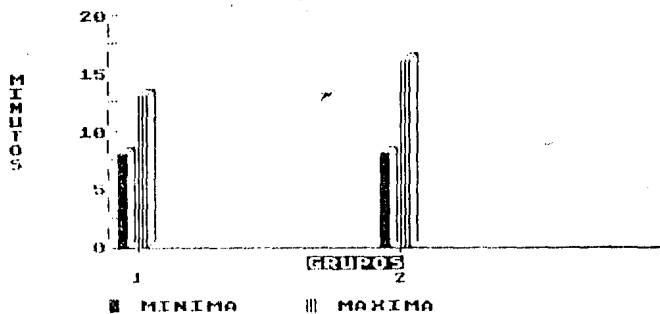
(Gráfica 3).

Finalmente, se encontró que los signos vitales, - registrados antes y quince minutos después de la aplicación del régimen analgésico para el grupo núm. I, no se encontró variación significativa en ninguno de los

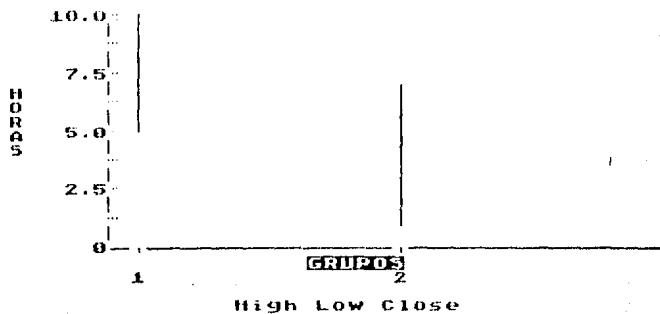
parámetros mencionados; mientras que en el grupo II -- sí mostraron un descenso en la tensión arterial y frecuencia cardíaca siendo significativo $P < 0.05$ ó -- $P < 0.01$.

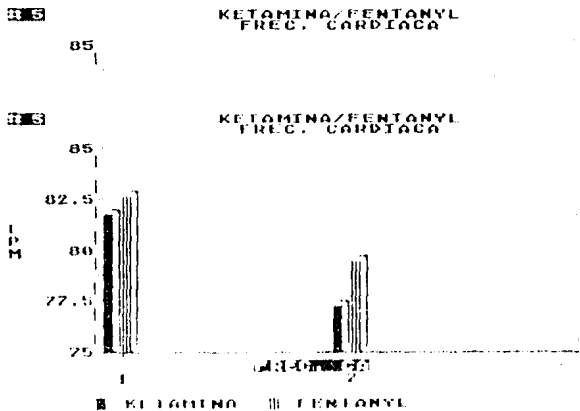
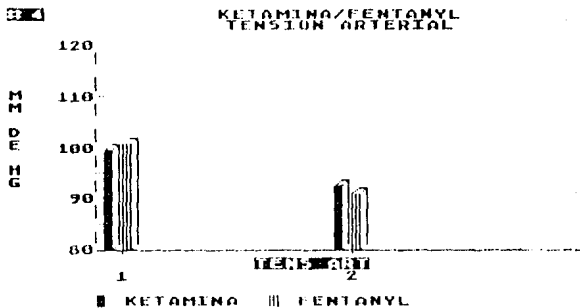
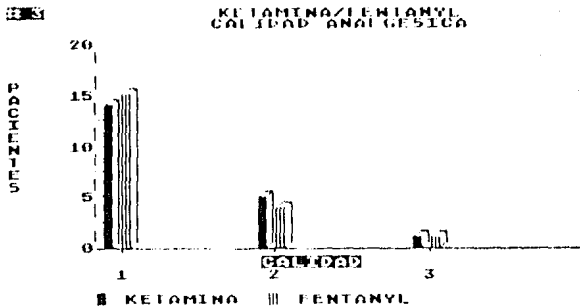
(Gráfica 4-5)

B 1

LATENCIA ANALGESICA
KETAMINA/FENTANYL

B 2

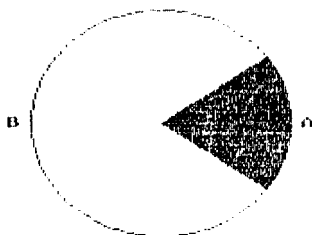
DURACION ANALGESICA
KETAMINA/FENTANYL



8-6

KETAMINA

31

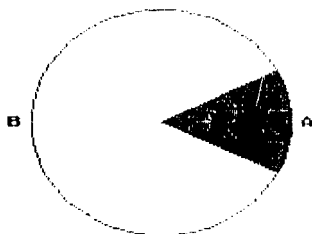


SEXO	PERCENT
A: MASC.	20.00
B: FEM.	80.00

DISTRIBUCION SEXOS

8-7

FENTANYL

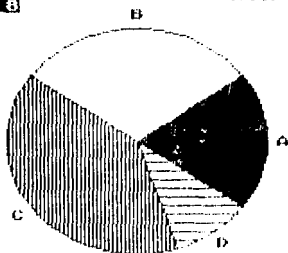


SEXOS	PERCENT
A: MASC.	15.00
B: FEM.	85.00

DISTRIBUCION SEXOS

8-8

KETAMINA



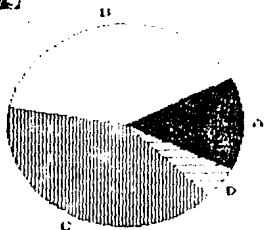
EDADES	PERCENT
A: 20-29	20.00
B: 30-39	30.00
C: 40-49	40.00
D: >50	10.00

GRUPOS DE EDAD

1379

FENTANYL

32

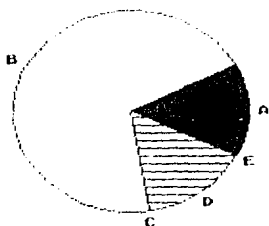


EDADES	PERCENT
A: 20-29	15.00
B: 30-39	40.00
C: 40-49	40.00
D: >50	5.00

GRUPOS DE EDAD

1380

KETAMINA

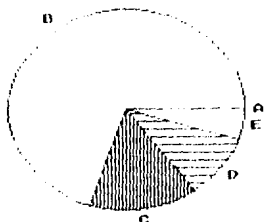


TALLAS	PERCENT
A: 140-149C	15.00
B: 150-159C	70.00
C: 160-169C	0.00
D: 170-179C	15.00
E: >180 CM	0.00

GRUPOS POR TALLA

1381

FENTANYL

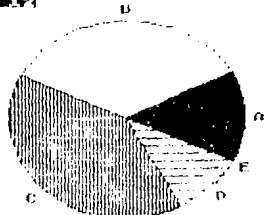


TALLAS	PERCENT
A: 140-149C	0.00
B: 150-159C	70.00
C: 160-169C	15.00
D: 170-179C	10.00
E: >180 CM	5.00

GRUPOS POR TALLA

1382

KETAMINA



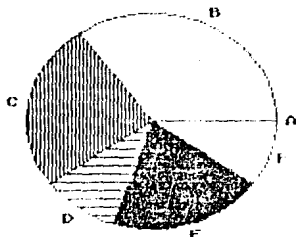
KILOS	PERCENT
A: 40-49	15.00
B: 50-59	35.00
C: 60-69	40.00
D: 70-79	10.00
E: 80-89	0.00
F: >90 KG	0.00

GRUPOS POR PESO

33

B-13

FENTANYL

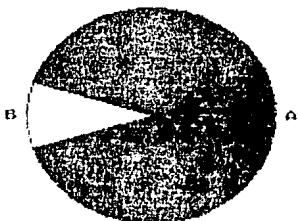


KILOS	PERCENT
A: 40-49	35.00
B: 50-59	5.00
C: 60-69	25.00
D: 70-79	10.00
E: 80-89	20.00
F: >90 KG	10.00

GRUPOS POR PESO

B-14

KETAMINA



ASA	PERCENT
A: I	90.00
B: II	10.00

GRUPOS POR ASA

B-15

FENTANYL

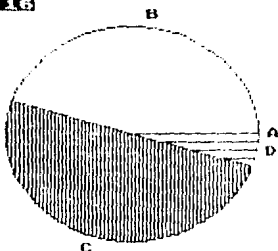


ASA	PERCENT
A: I	85.00
B: II	15.00

GRUPOS POR ASA

H-16

KETAMINA

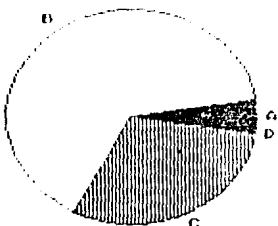


NIVELES	PERCENT
A: T10-T11	9.00
B: L1-L2	45.00
C: L2-L3	50.00
D: L3-L4	5.00

NIVEL DEL BLOQUEO

H-17

FENTANYL



NIVELES	PERCENT
A: T10-T11	5.00
B: L1-L2	65.00
C: L2-L3	30.00
D: L3-L4	0.00

NIVEL DEL BLOQUEO

D I S C U S I O N

Mucho se ha escrito acerca del dolor post-operatorio y de la necesidad de un tratamiento eficaz en términos de analgesia y ausencia de efectos secundarios. Entre las medidas propuestas para el fin antes señalado se ha introducido la administración de fármacos como el Fentanyl y la Ketamina, tradicionalmente utilizados por vía sistémica ó vía peridural con resultados variables.

En el presente estudio nosotros encontramos que el 72.5% de 40 pacientes, experimentó alivio del dolor en forma completa y el 22.5% de analgesia regular y solamente el 5% de analgesia nula.

En nuestro estudio el estado físico de los pacientes, la edad, el sexo, peso talla, la altura del catéter y la dirección del mismo, no influyeron en la presentación de la analgesia, ni en sus características, así como tampoco en la aparición de las reacciones indeseables, con las dosis administradas de ambos fármacos, lo cual concuerda con estudios previos.
(10,14,17)

Al ser comparados los pacientes que recibieron Ketamina, con los que recibieron Fentanyl, estos demostraron tener un comportamiento muy similar, en cuanto al tiempo de latencia, duración y calidad de la analgesia; lo cual difiere con reportes previos en cuanto a la duración de la analgesia, ya que se menciona que la

Ketamina da un tiempo más prolongado de analgesia que el Fentanyl.

(3,8,16)

Los pacientes que recibieron Ketamina mostraron una notable estabilidad hemodinámica, en comparación - a los que recibieron Fentanyl, se les observó cambios significativos en la tensión arterial y frecuencia cardíaca; lo cual concuerda con trabajos previos la superioridad de la Ketamina en estabilidad hemodinámica.

(1,6,13)

Como es sabido la Ketamina posee una acción analgésica importante con un margen de seguridad muy amplio. Se dice que su efecto analgésico es debido a la disminución de la actividad de las células de las láminas - I y II de Rexed del asta dorsal de la médula.

(7,14)

Recientes estudios señalan la hipótesis de que la Ketamina activa en los receptores específicos de las - fenciclidinas y que en presencia de sodio favorece la unión del receptor opiáceo, con los fármacos agonistas y por ende con la Ketamina, además se ha demostrado -- que el efecto analgésico es disminuido, pero no inhibido por la administración parenteral de naloxona.

(21)

Ivankovich y McCarthy piensan que el uso de la - Ketamina por vía peridural está muy controvertido y -- que es necesario contar con más estudios de este tipo para lograr determinar el uso de ésta.

C O N C L U S I O N E S

Finalmente deducimos que nuestro estudio con --
Fentanyl y Ketamina por vía peridural a dosis bajas, -
proporcionan analgesia en el post-operatorio inmediato
en forma satisfactoria sin riesgo de que se presenten
efectos indeseables, por lo que constituye una alterna
tiva útil y eficaz en el tratamiento del dolor agudo -
post-quirúrgico, con la ventaja para los pacientes que
recibieron anestesia regional peridural.

Las dosis administradas fueron verdaderamente --
mínimas y queda al campo de la investigación, el incre
mento de la dosis y/o la administración de dosis repe
tidas.

Llegamos a la conclusión de que se puede utilizar
en forma indistinta para los procedimientos antes men
cionados.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Austin T., "Ketamine on demand for post-operative analgesia". (letter), en *Anesthesiology*, 1981, feb; 36 (2) pp. 214
- 2.- Brock-Utne J.G., Kallichurum S., Mankowitz E., Maharaj R. J. Dowling J.W.; Intrathecal Ketamine with preservative Histological - effects on spinal nerve roots of baboons. *South African Medical Journal*, Vol. 61, - 1982 pp. 440 - 441
- 3.- Clements. L.A., Nimmo, W.S.: Ketamine on - demand for postoperative analgesia. *Anes--thesia*, Vol. 36 1981 pp. 1051 - 1054
- 4.- Dundee J.W., Wyant G.M.; *Anestesia Intravenosa Anestesia Disociativa*, cap II; pp. 235-234
- 5.- Fink, A., Ngai, S., "Opiate receptor mediation of Ketamine analgesia", en *Anesthesiology*, 1982, (56); pp. 291 - 297.
- 6.- Francois G. Cara M. *Anestesiologia*; Primera edición mayo 1984, cap 7 pp. 187 - 190
- 7.- George Silvay, M.D., PH. D.: *Ketamine The Mount Sinai Journal of Medicine*: Vol 50, - No. 4, July-August, 1983, pp. 300 - 304
- 8.- Hodkinson, R., et al., "Neonatal neurobehavioral tests following vaginal delivery -- under Ketamine, thiopental and extradural - anesthesia". *Anesthesia y Analgesia*, 1977. jul - aug; 66 (4); pp. 548
- 9.- Kassian, R.A.A.; Cañas, H.G.: *Ketamina: -- Reacciones psiquicas y estado emocional.* - *Anestesiologia* Vol. VIII No. 1 Enero-Septiembre 1981 Métrico, D. F., pp. 43-53

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Kitahata, L.M.; Taub, A.; Kosaka, Y; Lamina especifica suppressi on of Dorsal-horn unit activity by ketamine hidrochloride. Anesthesiology. Vol. 38, No. 1 Jan 1973: 4 - 11
- 11.- Mankowitz E., Brock-Utne J.G., Cosnett J.R., Green Thompson R.; Epidural Ketamine a Preliminary report. Sout African Medical Journal, Vol. 61, 1982 pp. 441 - 442
- 12.- Pérez Bagnasco P.D.; Alivio del Dolor con - Ketamina Peridural Revista Argentina de -- Anestesiología Vol. 41, No. 2, 1983 pp. 141-148
- 13.- Pokoe, G, Smith, D., "The involvement of - opiate and mono aminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine", en Pain, 1982, ja-mar; 12; pp. 57 - 73
- 14.- Sadave, M.S., Shulman, M.: Hatano, S.; Fe--vold, N.; Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. Anesthesia and Analgesic. Vol. 50, No. 3, may--june 1971, pp. 452 - 457
- 15.- Smith, D. et al, "Ketamine interacts with - opiate receptors as an agonist". Anesthesiology, 1980 sep; 53 (3) pp. 55
- 16.- Tang, A., Shoereder, L., "Spinal - cord de--pressant effects of ketamine and etozadrol in the cat and the rat" Anesthesiology 1973, julio: 39 (1); pp. 37 - 43
- 17.- Toro Matos, A. (et al), "Physostigmine, an--tagonizcs ketamine", en Anesthesia and Analgesia, 1980 50; pp. 764 - 767

- 18.- Vasconcelos, C. (et al), "Influencia de los decúbitos en analgesia peridural durante el trabajo de parto"
Revista Mexicana de Anestesia, 1982; S. - (3); pp. 113- 120
- 19.- Vickers M.D. (et al) Farmacos en Anestesia: "Ketamina" 5a. edición Salvat Barcelona - 1981; pp. 52 - 55
- 20.- Welch, D.F., Ffarco, E.S., H ynaczkiewicz, A.: Postoperative analgesia using epidural methadone. Administration by the lumbar - route for thoracic pain relief. Anaesthesia. Vol. 36, 1981 pp. 1051 - 1054
- 21.- White P.F.: W.L.; Trevor, A.J.; Ketamine - Its pharmacology and therapeutic Uses. Anesthesiology, Vol. 56 No. 2 Feb 1982. pp. 119 - 136

B I B L I O G R A F I A S

- 1.- Bailey P.W. and Smith B.E.: Continuous epidural infusion of fentanyl for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 35:1002 - 6, -- Oct, 1980
- 2.- Behar M., Olshwang D., Magora F. and Davidson J.T.: Epidural Morphine in Treatment of Pain. *Lancet* 1(8115): 527 - 9, 10 Mar 1979
- 3.- Bromage P.R., Camporesi E. and Chestnut D.: Epidural Narcotics for Postoperative Analgesia. *Anesth-Analg* 59(7): 473 - 480, jul 1980
- 4.- Enquist A., Jorgensen B.C. and Andercen H.B.: Catastonia after epidural morphine. *Acta Anaesth-Scand* 25, 445 - 6; 1981
- 5.- Guillemin R.: Endorphins. Brain Peptides That Act Like Opiates. *N. Engl J. Med* 296(4): -- 226-228, 27 Jan 1977
- 6.- Jaffe J.H. and Martin W.R.: Opioid Analgesics and Antagonists. Chapter 22 in Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Edition McMillan 1980
- 7.- Jones R.D.M. and Jones J.G.: Intrathecal -- Morphine. Maloxone reverses respiratory depression but not analgesia. *Br Med J.* 281: 645-6, 6 sep 1980
- 8.- Magora F., Olshwang D., Eimerl D., Shorr J., Katzenelson R., Cotev S. and Davidson J.T.: Observations on Extradural Morphine Analgesia in Various Pain Conditions. *Br J. Anaesth* 52(3): 247 - 252, Mar 1980

- 9.- *Payne K.A.: Epidural versus Intramuscular - Pethidine in Postoperative Pain Relief. S. A Med J 63: 196 - 200, 5 Feb 1983*
- 10.- *Rawal N., Sjöstrand U. and Dahlström B.: - Postoperative Pain Relief By Epidural Morphine. Anesth-Analg 60 (10): 726 - 731, - Oct 1981*
- 11.- *Rosier J. and Chapouthier G: Brain Opiates. Endeavour 6(4): 168 - 176, 1982*
- 12.- *Rutter D.V., Skewes D. G. and Morgan N.: -- Extradural Opioids for Postoperative Analgesia. Br J Anaesth 53(9): 915 - 919, Sep 1981*
- 13.- *Sami K., Feret J., Harari A. and Viars P.: Selective Spinal Analgesia. Lancet 1(8126): 1142, 26 May 1979*
- 14.- *Snyder S.H.: Opiate Receptors in The Brain. N. Engl J. Med 296(5): 266 - 271, 3 feb 1977*
- 15.- *Snyder S.H.: Opiate Receptors and Internal - Opiates. Sci Am 236(3): 44 - 56, 1977*
- 16.- *Torda T.A. and Pybus D.A.: Comparison of Four Narcotic Analgesics for Extradural Analgesia Br J. Anaesth 54: 291 - 5, 1982*
- 17.- *Tung A.S., Tenicela R. and Winter P.M.: -- Opiate withdrawal syndrome following intrathecal administration of morphine. Anesthesiology 53: 340, 1980*
- 18.- *Fang J.K., Nauss L.A. and Thomas J.E.: Pain Relief By Intrathecally Applied Morphine in Man. Anesthesiology 50(2): 149 - 151, feb 1979*

- 19.- *Weddel S.J. and Ritter R.R.: Serum levels - following epidural administration of morphine and correlation with relief postsurgical pain. Anesthesiology 54 (3): 210 - 214, Mar 1981*
- 20.- *Yaksh T.L. and Rudy T.A.: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192: 1357 - 8, 1976*