

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D
Servicio de Anestesiología

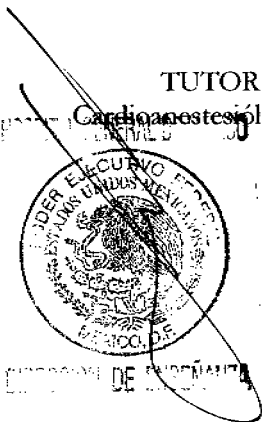
SUBDOSIS DE KETAMINA Y LIDOCAÍNA COMO PROTECTORES
NEURONALES Y COADYUVANTE DE FENTANILO PARA MANEJO
DEL DOLOR PERIOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A
CRANEOTOMÍA, EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA.

P R E S E N T A

AUTOR: Dra. Carla Yunuén Barbosa García
Residente de tercer año de Anestesiología

TUTOR Y ASESOR: Dr. César Rubén Ramos Hernández.
Cardioanestesiólogo y Médico adscrito del servicio de Neuroanestesiología



MÉXICO DF, FEBRERO 2008



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 esta 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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carla Barbosa García

FECHA: 14/03/08

FIRMA: Carla E. Barbosa García

DEDICATORIA

A Dios, nuestro señor por ser mi guía y a quien le debo todo lo que soy y lo que tengo.

A mi madre, por darme lo más valioso que tengo en mi vida: mis principios y mi educación.

Al amor de mi vida, Alejandro, por ser mi amigo y compañero, por todo el apoyo brindado y por darme todas las fuerzas necesarias para seguir adelante en el camino. Mil gracias. Te amo.

AGRADECIMIENTOS

A las familias Vélez García y Padilla Figueroa por su incondicional apoyo y por creer en mí.

A mi tío Gilberto por ser mi padre y maestro

A mi hermana por su apoyo y paciencia.

Al Dr. Ricardo Santana García por sus enseñanzas e influir en mi decisión de ser anesthesióloga.

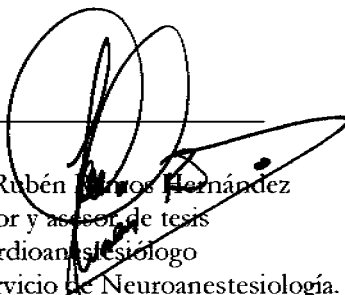
A mis maestros del departamento de anestesiología por su dedicación y entrega que de buena voluntad fueron partícipes de mi formación como especialistas.



Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas
Jefe del servicio de Anestesiología
Titular del Curso de Anestesiología



Dr. Erasmo Francisco Javier Yañez Cortés
Jefe interino del servicio de Anestesiología
Coordinador de Tercer año de anestesiología



Dr. César Rubén Barros Hernández
Tutor y asesor de tesis
Cardioanestesiólogo
Adscrito del servicio de Neuroanestesiología.

INDICE

1. Introducción	6
2. Planteamiento del problema	7
3. Justificación	8
4. Objetivos	9
5. Hipótesis	10
6. Marco teórico	11
7. Diseño metodológico	20
8. Procedimiento	20
9. Resultados	22
10. Discusión y análisis	34
11. Bibliografía	36

INTRODUCCIÓN

Desde principios de la historia el ser humano buscó medios para atenuar el filo hiriente y a veces mortal del dolor.

Los primeros intentos para amortiguar el dolor humano se iniciaron con el empleo de la adormidera. Hipócrates y Galeno utilizaron una esponja impregnada en opio, beleño y mandrágora conocida como Esponja Soporífera.

A finales del siglo XVIII muchos hombres comenzaron a investigar la química de los gases, siendo los más populares el oxígeno y el óxido nitroso este último llamado gas hilarante, demostrando que mezclados provocaban inconsciencia.

Luego siguió la era del éter y cloroformo lo cual trajo cambios en la historia de la anestesia, llamado por Holmes a este estado anestesia (insensibilidad a objetos en contacto con las personas).

Aunque el cloroformo y el éter se dejaron de usar hace tiempo por problemas de toxicidad y flamicidad, continúan usándose agentes por inhalación entre ellos Oxido Nitroso, Halotano, Isoflurano y Sevoflurano.

Actualmente en nuestro medio la anestesia general no se limita al uso de agentes inhalados, sino al uso de múltiples fármacos que tienen acción sedante, hipnóticas, analgésicas y relajantes que se utilizan de forma intravenosa, incluso llegar a administrar anestesia intravenosa total, siendo de mucha utilidad en las últimas dos décadas para el manejo de pacientes externos o llamada cirugía ambulatoria.

Existen muchos estudios en donde se ha destacado el uso de la combinación de estas dos técnicas (inhalatoria – intravenosa) tratando de demostrar que las dos técnicas combinadas trae mejor bienestar a los pacientes tanto durante la inducción, mantenimiento y recuperación de la anestesia así como menor riesgo de contaminación y toxicidad para el personal de sala de operaciones y de hecho menor costo económico para las instituciones de salud. Es por ello que ha surgido la inquietud de realizar estudios con mezcla de fármacos que potencialicen sus efectos anestésicos, analgésicos así como contrarrestar efectos adversos de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anestesia basada en la analgesia está asociada a una alta incidencia de dolor postoperatorio severo. Algunos estudios han sugerido como relación de la casualidad, la tolerancia aguda y la hiperalgesia.

Estímulos dolorosos severos activan los receptores de NMDA y producen hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal, induciendo sensibilización central y memoria del dolor. También se cree que la activación de los receptores μ de los opioides, lleva a un incremento sostenido de la efectividad sináptica del glutamato, a nivel de los receptores de NMDA.

Como interés principal, la realización de este estudio es conocer cómo la subdosis de ketamina y lidocaína reducen el dolor perioperatorio, lo anterior basado en la evidencia que existe acerca del mecanismo inhibitorio de la ketamina sobre los receptores N-metil-D- aspartato (NMDA). Además de demostrar por medio del mismo como al agregar ketamina y lidocaína al manejo anestésico, ayuda a reducir la dosis de opioides, evitando la rápida tolerancia y la aparición demorada de hiperalgesia de los mismos.

JUSTIFICACIÓN

En el departamento de anestesiología en neurocirugía del Hospital General de México se han realizado estudios con técnicas anestésicas balanceadas y anestesia total intravenosa, utilizando fármacos accesibles en el servicio, dando buenos resultados en el procedimiento anestésico quirúrgico.

Este estudio, propone el uso de la ketamina y lidocaína como modalidad terapéutica para prevenir la aparición de fenómenos como la hiperalgesia y disminuir los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio; dando así al paciente estabilidad hemodinámica.

OBJETIVOS

Conocer el uso de la ketamina como coadyuvante de los opioides para manejo de dolor.

Evaluar mediante el estudio como la dosis subanestésica de la ketamina y lidocaína, reducen los requerimientos de opioides en el perioperatorio.

Conocer como la administración sistémica de ketamina y lidocaína, reducen el dolor postoperatorio y la aparición de hiperalgesia.

Probar como el manejo adecuado del dolor le ofrece estabilidad hemodinámica al paciente.

Determinar si existen factores que afecten las acciones de la ketamina y lidocaína administradas en el intraoperatorio.

Evaluar si la dosis subanestésica de la ketamina y lidocaína, producen efectos adversos psicomiméticos, náuseas o vómito.

HIPÓTESIS

La ketamina a dosis plasmáticas subanestésicas posee una gran potencia analgésica.

La adición de ketamina como coadyuvante de la anestesia general, reduce el dolor postoperatorio y los requerimientos de opioides.

La ketamina a dosis subanestésicas no muestra un incremento postoperatorio de efectos adversos psíquicos, de sedación, náuseas o vómito.

El uso de la ketamina mejora los parámetros hemodinámicos del paciente.

La ketamina disminuye la tolerancia aguda a opioides y reduce la presencia de hiperalgesia generada por los mismos.

Las pequeñas concentraciones de la lidocaína inhibe la excitación mediada por glutamato del asta dorsal espinal.

La lidocaína administrada de manera preventiva evita la aparición de hiperalgesia.

MARCO TEÓRICO

La anestesia general tiene por objetivo proporcionar amnesia, analgesia, anestesia, relajación muscular y control neuroendocrino (1,2) y garantizar condiciones óptimas, siendo el principal objetivo la salud y la seguridad del paciente (1).

El Anestesiólogo se enfrenta día a día con diferentes tipos de respuesta por parte del paciente al momento del procedimiento anestésico quirúrgico, lo que produce aún más interés al anestesiólogo de ir más allá de lo ya establecido y tratar de hacer nuevas combinaciones que le proporcionen al paciente el mayor beneficio.

En la actualidad, existen diferentes métodos para administrar la anestesia, y eso gracias a la diversidad de fármacos existentes así como a sus diferentes vías de administración, (1,3) entre ellas tenemos:

- Anestesia con técnica de inhalación en la que se combinan diferentes anestésicos volátiles halogenados.
- Anestesia con técnicas de óxido nitroso, narcóticos, relajantes; en donde el óxido nitroso se usa combinado con oxígeno y narcóticos los cuales se dosifican dependiendo de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (1).
- Anestesia total intravenosa: donde se emplea la infusión continua o bolos repetidos de algún o algunos fármacos, lo que permite un despertar rápido y mejor control del dolor.

El uso de múltiples anestésicos disminuye la necesidad así como la posible toxicidad de una dosis elevada de un solo anestésico. Sin embargo no hay que olvidar que existen reacciones adversas que se observan al aumentar el número de anestésicos administrados (1,3).

La ketamina ha tenido siempre un lugar especial entre los agentes inductores anestésicos intravenosos por sus propiedades analgésicas a dosis bajas e hipnóticas a dosis mayores, produciendo relativamente poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico característico descrito como “anestesia disociativa”. Posee además un gran margen de seguridad y no es irritante por vía intravenosa, por tanto puede ser un medicamento a considerar para Anestesia Total Intravenosa.

La ketamina es una ariciclohexidina, relacionada químicamente con la fenciclidina y ciclohexamina. Posee un peso molecular y un pK de 7.5. Es hidrosoluble pero tiene diez veces la liposolubilidad del tiopental. (4)

El preparado comercial contiene una mezcla de dos isómeros ópticos o enantiómeros que existen. Los dos isómeros difieren de sus efectos farmacocinéticas y farmacodinámicos. El dextroisómero S (+) ketamina posee un efecto analgésico 3 ó 4 veces superior y su acción hipnótica es 1.5 veces superior al levoisímero R(-) ketamina. (4,5)

Tiene una vida media de distribución de 24.1 segundos, una vida media de redistribución de 4.68 minutos y una vida media de eliminación de 2.17 hrs. El volumen de distribución es de 3 L/kg. Está sometida a un aclaramiento de 18 ml /Kg/ min. Se fija a proteínas plasmáticas en un 40 a 50% y penetra rápidamente en los tejidos bien irrigados, redistribuyéndose posteriormente en el músculo y finalmente en grasa. (6,7)

El metabolismo es hepático, conociéndose al menos 8 metabolitos. Sufre un proceso de hidroxilación y N- desmetilación a través del citocromo P450. Se produce norketamina y dehidronorketamina. La norketamina es detectada en el plasma a los 5 min de su administración y posee entre un tercio y un quinto de potencia anestésica de la ketamina en animales. (8)

Se elimina por orina sin metabolizar un 4% y un 17% en su forma hidroxilada.

A dosis plasmáticas subanestésicas (> 100 ng/ml) posee una gran potencia analgésicas, con lo que produce un periodo de analgesia postoperatorio prolongado.(9)

El N- metil-D-aspartato (NMDA), es una amina excitatoria, cuyos receptores en el sistema nervioso central pueden bloquearse también por una fenciclidina y la ketamina. El receptor NMDA, posee un canal iónico acoplado y es miembro de la familia de receptores de glutamato, tiene propiedades excitatorias, que se ha implicado en la analgesia anestesia y neurotoxicidad. La ketamina bloquea el canal iónico del receptor para el NMDA de forma uso-dependiente, ocurre sólo cuando el canal ha sido abierto. Los efectos clínicos que se ven con dosis subanestésicas se deben al bloqueo de los canales iónicos del receptor del NMDA. (10)

El receptor NMDA, se ha relacionado con la memoria del dolor, el daño tisular periférico es capaz de sensibilizar las neuronas del asta dorsal, por tanto, se puede ocasionar el procesamiento alterado de las aferencias inocuas asociadas a estímulos dolorosos, produciendo alodinia o hiperalgesia. De aquí su eficacia en el analgesia preventiva o factor reductor de una sensibilización central establecida.

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos se ha relacionado también con su capacidad para producir analgesia a nivel del SNC y espinal, comportándose como agonista de los receptores κ y antagonista de los receptores μ . Las interacciones con los receptores σ , que ya no se consideran receptores opioides, podrían explicar las reacciones disfóricas en la educación. (11)

La anestesia basada en analgesia está asociada a una alta incidencia de dolor postoperatorio severo.(12) Algunos estudios han sugerido como casualidad la tolerancia aguda y la hiperalgesia.(13,14) Y como consecuencia ha aumentado el consumo de morfina en el postoperatorio inmediato.(15) Debido a lo anterior, se realizaron estudios que proponen un papel importante de los receptores N-metil D aspartato en éste fenómeno, que incluso puede presentarse con el uso de opioides.(15,16,17) Estímulos dolorosos severos activan los receptores NMDA y producen hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal induciendo sensibilización central, fenómeno de “wind up” y memoria del dolor. También ha sido reportado cómo la activación de los receptores μ de los opioides, llevan a un incremento sostenido de la efectividad sináptica del glutamato, a nivel de los receptores NMDA. (18,19).

Acciones en el SNC: es capaz de producir aumento en la presión intracraneal (PIC) posiblemente por el aumento del flujo sanguíneo cerebral al que contribuye el aumento de la presión arterial sistémica, el aumento de la tasa metabólica cerebral o dilatando directamente las arterias cerebrales.(20)

Sin embargo, existen estudios que no demuestran mayor incremento en la presión intracraneal por la administración de la ketamina sino que comprueban que en paciente neuroquirúrgicos ventilados mecánicamente y anestesiados con isoflurano la administración de ketamina no altera la hemodinámica cerebral ni incrementa la PIC.(20,21)

El efecto adverso de la ketamina sobre la presión cerebral se ha cuestionado, se postula que tiene efecto reductor en el tamaño de infarto cerebral y mejora el resultado neurológico, tanto en traumatismos como en isquemia cerebral transitoria. En el daño cerebral aumenta la actividad de los aminoácidos

excitatorios, que estimulan los receptores del glutamato y NMDA, lo que aumenta el paso del calcio al interior de la célula y activan procesos de destrucción neuronal. Por esta razón la ketamina al ser un antagonista de los NMDA bloquea el proceso de daño y destrucción neuronal, por tanto se le confieren propiedades como protector neuronal. (21)

Durante la anoxia e isquemia el glutamato se acumula en el espacio extracelular del cerebro a concentraciones que hiperexcitan los receptores del glutamato teniendo como resultado un flujo descontrolado de calcio a través del receptor N-metil-D-aspartato, consecuentemente el daño mediado por el calcio conduce a la muerte cerebral. La fuente principal de la acumulación de gluconato extracelular durante la isquemia es el fallo o cambio en los transportadores de glutamato. Los transportadores de glutamato mantienen las concentraciones extracelulares de glutamato en niveles por debajo de neurotoxicidad. Sin embargo cuando se rompen los gradientes iónicos electroquímicos como sucede en la isquemia y anoxia los transportadores de glutamato funcionan a la inversa, depositando el gluconato en el espacio extracelular.(21,22)

En los últimos años han sido clonados de varias especies 5 tipos de transportadores de homólogos de gluconato. El GLAST que se encuentra en neuronas y neuroglia, el GLT-1 es el más abundante y se encuentra en la glia, el EAAT4 en el cerebelo, el EAA1 en las neuronas y el EAAT5 en la retina. El GLT-1 puede contribuir a liberar un componente del glutamato durante la anoxia/isquemia. La liberación de glutamato de la glia ha sido demostrada en condiciones fisiopatológicas.

El fin de este estudio fue examinar los efectos de los anestésicos intravenosos, midazolam, ketamina, tiopental y propofol sobre la liberación del glutamato vía hGLT1 utilizando la técnica de patch-clamp de una célula completa.

Se aisló un transportador de glutamato de glia humana (hGLT-1) ADNc de una selección en la genoteca cerebral cortical humana. Se ha examinado el efecto de los anestésicos intravenosos midazolam, ketamina, tiopental y del propofol sobre la fijación inversa del L-glutamato en medio del GLT-1 según la técnica de "patch-clamp" de una célula completa.(22)

El midazolam de una manera dependiente de la concentración reduce la corriente de salida procedente de la fijación invertida del L-glutamato en medio del hGLT-1. La ketamina reduce de igual manera la corriente de salida. En

contraste ni el tiopental ni el propofol han mostrado efectos sobre la corriente de salida mediada por la operación inversa del hGLT-1.

Estos resultados sugieren que el midazolam y la ketamina, no el tiopental ni el propofol, tienen la capacidad de inhibir la liberación de gluconato vía GLT-1 directamente. Los efectos neuroprotectores del midazolam y ketamina observados durante la anoxia/isquemia pueden ser atribuidos en parte a la inhibición de la liberación del glutamato vía GLT-1. (21,22).

Al igual que la ketamina, la aplicación de la Lidocaína intravenosa para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo en el ser humano fue descrita hace 40 años (23), sin embargo producía en muchos casos efectos adversos importantes, como mareo náuseas, hipotensión y convulsiones. Hasta hace 20 años se reconsideró a la lidocaína como coadyuvante del tratamiento del dolor.

El mecanismo por el cual la lidocaína produce analgesia aún no está claro. La lesión produce descargas ectópicas unas horas después de haber dañado al nervio(24). Las descargas ectópicas de los nervios dañados son de alta frecuencia ocurren en ausencia de estímulos de los nociceptores periféricos y pueden mantenerse hasta varios días después de la lesión. (25) La despolarización constante de un nervio aumenta la capacidad de bloqueo de la lidocaína. (25) y la lidocaína es especialmente eficaz en el bloqueo de los canales de sodio de una manera “dependiente de la frecuencia”(26).

El bloqueo de la lidocaína parece ser selectivo, puesto que la integración sensoriomotora normal no se ve afectada. Considerando que las neuronas sensoriales pueden expresarse ocho o más subtipos de canales de sodio dependiendo de las condiciones fisiológicas, es muy posible que las pequeñas dosis de lidocaína bloqueen preferentemente solo algunos subtipos de los canales de sodio (27).

Algunos mecanismos centrales podrían estar también implicados en la analgesia de la lidocaína. Numerosas evidencias sugieren que la lesión de un nervio o inflamación, se acompaña de cambios plásticos significativos en el procesamiento sensorial del asta dorsal espinal hasta causar la aparición del dolor crónico. (28).

La lidocaína es una sustancia altamente liposoluble y es probable que consiga un rápido acceso al sistema nervioso central. La capacidad de la lidocaína para silenciar la actividad ectópica en el dolor es mayor en el asta dorsal y se ha

observado que a pequeñas concentraciones de la lidocaína inhibe la excitación mediada por glutamato del asta dorsal espinal. (28, 29)

Un cambio de conducta observable, como la hiperalgesia, puede estar causado por cambios plásticos en la función del asta dorsal, y si la lidocaína se administra con carácter preventivo de manera que los estímulos transmitidos por el nervio dañado fueran menos intensos o desaparecieran, no se producirían estos cambios en el asta dorsal. (24, 29)

Otro fármaco importante a mencionar, es el fentanilo, es un opioide de uso más frecuente en la anestésica clínica actual. El fentanilo se sintetizó en 1960, su estructura se relaciona con las fenilpiperidinas y tiene una potencia 50 a 100 veces mayor a la morfina.

El fentanilo es un agonista de los receptores opioides, produce analgesia profunda dependientes de la dosis, depresión ventilatoria, sedación e inconsciencia a dosis altas (30).

El SNC posee tres tipos de receptores opioides μ , kappa y delta los que se distribuyen tanto en el encéfalo como en la médula espinal.

El mecanismo de acción se debe a que principalmente actúa a nivel presináptico y postsináptico; a nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, inhiben la liberación de la dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuye la actividad de la adenilciclasa, inhibe el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reduciendo la velocidad de descarga neuronal e inhibe la despolarización postsináptica (30).

El fentanilo disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles en forma dependiente de la concentración o la dosis. (30)

Efectos cardiovasculares y endocrinos: los modelos de músculo cardíaco aislado mostraron efecto inotrópico negativo dependiente de la concentración por parte de los opioides, como la morfina, meperidina y el fentanilo. En la práctica clínica la administración de dosis altas de fentanilo (hasta 75 mcg por Kg) produce concentraciones plasmáticas mucho menores y se relaciona con estabilidad hemodinámica notable. Los pacientes que recibieron 7 mcg por Kg. de fentanilo durante la inducción anestésica mostraron un descenso ligero de la frecuencia cardíaca, pero no hubo cambios en la presión arterial media en comparación con el control. La bradicardia inducida por fentanilo es de mayor

magnitud es sujetos anestesiados que en los conscientes, y la atropina casi siempre es efectiva para tratar la bradicardia inducida por opioides (30).

Aunque las grandes dosis de fentanilo se relacionan con cambios cardiovasculares mínimos, la combinación con otros fármacos puede comprometer su estabilidad hemodinámica. La mezcla de fentanilo con diazepam produce depresión cardiovascular significativa.

El fentanilo a dosis de 100mcg por kg previno el incremento de la adrenalina, cortisol, glucosa, ácidos grasos libres y hormonas del crecimiento a nivel plasmático, como la respuesta al estrés durante la cirugía.

El fentanilo también se usa a menudo como adjunto de los agentes de inducción como el tiopental para amortiguar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación traqueal, la cual puede ser de intensidad particular en pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular. (30)

La combinación de dosis bajas de ketamina y fentanilo causa una inmediata y significativa estabilidad de la presión arterial y frecuencia cardiaca, se demostró que los efectos simpaticomiméticos de la ketamina mediante estimulación simpática del SNC, son dependientes de un íntegro control simpático autónomo. White comenta que la acción mediadora simpaticomimética de la ketamina se conserva directamente con drogas depresoras del SNC(31).

Bajas dosis de ketamina parecen no causar algunas reacciones de emergencia cuando se combinan con fentanilo. Además de lo ya mencionado las dosis bajas de ketamina prevén en algún grado que el fentanilo induzca disminución del volumen minuto y de la ventilación alveolar. Sin embargo la disminución de la saturación de O₂ y la tensión arterial de oxígeno no se previno. Añadiendo ketamina al fentanilo indujo un incremento en el consumo de oxígeno que pudo llevar a un mecanismo compensatorio disminuyendo el descenso en la ventilación alveolar como en el volumen minuto (31).

El desarrollo de tolerancia inducido por analgésicos opioides que conduce a requerimientos escalonados de opioides, permanecen como un problema significativo en el dolor severo (32).

La administración de dosis subanestésicas del antagonista de receptor NMDA (ketamina), es efectivo en la prevención y reversión de la tolerancia inducida por morfina en animales y humanos (32).

Esta bien establecido que la administración crónica de opioides agonistas produce tolerancia y hallazgos recientes sugieren que la administración aguda de grandes dosis de agonistas opioides pueden producir tolerancia e hiperalgesia. Aunque se desconoce el mecanismo de tolerancia inducido por los opioides, se cree que involucra una interacción entre los receptores NMDA, la vía del óxido nítrico y los receptores μ de los opioides.

Cuando la ketamina se administra en dosis subanestésicas (0.3 mg/kg/hr) produce analgesia. Más aún el uso de pequeñas dosis de ketamina, se han descrito también en el tratamiento de pacientes con dolor crónico que han desarrollado tolerancia a opioides de uso continuo oral, IV o intratecal de morfina. El uso de ketamina 1mg/kg en 24 hrs, en estos casos resultó en analgesia superior y reversión de la tolerancia a los opioides (32).

Por otra parte, si bien el mecanismo de los anestésicos inhalados aún no se comprende, se supone que su efecto final depende de que se logre una concentración terapéutica en tejidos del encéfalo.

La hipótesis unitaria sugiere que todos los agentes por inhalación comparten un mecanismo de acción común a nivel molecular. Esto lo apoya la observación de que la potencia anestésica de los agentes por inhalación se correlaciona de manera directa con su solubilidad en lípidos. (Regla de Meyer – Overton) (33).

La concentración alveolar mínima (CAM) de un anestésico inhalado, definida como la concentración necesaria a una atmósfera que evita que el 50% de los pacientes no se muevan al estímulo doloroso. Es una medida útil, que refleja la presión parcial encefálica, permite la comparación de la potencia entre agentes y proporciona un estándar para evaluaciones experimentales. La CAM se puede alterar por múltiples variables fisiológicas o farmacológicas, no así por la especie, sexo o duración de la anestesia (33).

El isoflurano es un anestésico volátil no inflamable con olor etéreo punzante. Aunque es un isómero químico del enflurano, tiene propiedades físico químicas diferentes.

El isoflurano causa depresión cardiaca mínima en vivo. El gasto cardiaco se mantiene por un aumento en la frecuencia cardiaca debido a la preservación parcial de los barorreflejos carotídeos. La estimulación adrenérgica beta leve aumenta el flujo sanguíneo del músculo esquelético, disminuye la resistencia vascular general y reduce la presión arterial. Los aumentos rápidos en la

concentración de isoflurano conducen a incrementos transitorios de la frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles plasmáticos de noradrenalina. El isoflurano dilata las arterias coronarias, aunque no es, con mucho, un dilatador tan potente como la nitroglicerina o la adenosina (33).

A nivel respiratorio, provoca depresión respiratoria semejante a los otros anestésicos volátiles, con excepción de que la taquipnea resulta menos pronunciada. El efecto neto es un descenso más pronunciado en la ventilación minuto (33).

A nivel cerebral a concentraciones superiores a 1 CAM, el isoflurano aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la PIC.

El isoflurano no presenta ninguna contraindicación singular a parte de la controversia referente a la posibilidad de robo coronario.

El sevoflurano es una gas anestésico líquido cuyo compuesto químico es el fluor methyl poli fluor isopropil éter que no es irritante para la vía aérea. El mecanismo preciso por el cual el anestésico produce sus efectos no ha sido bien entendido, pero aparentemente existe una proteína receptora en la membrana lipídica donde se efectúa la acción anestésica en adición se efectúa una modulación de la actividad intracelular por receptores farmacológicos tales como el GABA.

El sevoflurano es degradado por la cal sodada y la cal baritada las que son utilizadas para secuestrar el dióxido de carbono de los circuitos respiratorios de anestesia. El principal producto de degradación es el compuesto A el cual es nefrotóxico en ratas.

El sevoflurano deprime de manera leve la contractilidad miocárdica. La resistencia vascular sistémica y la presión arterial declinan ligeramente menos que con isoflurano o deflurano.

El sevoflurano deprime la respiración y revierte el broncoespasmo en grado similar al isoflurano. Causa aumentos ligeros del flujo sanguíneo cerebral y presión intracraneal.

Las contraindicaciones incluyen hipovolemia y susceptibilidad a hipertermia maligna (33).

Por todo lo ya mencionado y ante la creencia de que la hiperexcitabilidad y los trastornos del sistema nervioso simpático con taquicardia e hipertensión

sostenida, durante la incisión quirúrgica, y al momento de manipular el peritoneo parietal, no solo son causa del estímulo quirúrgico, sino también de la continua liberación de enzimas proteolíticas. Se pensó en la utilización de dosis de fentanil y ketamina con el fin de disminuir el estrés quirúrgico que provoca la liberación de catecolamina y el dolor de la herida y del postoperatorio (34).

La combinación de opiáceos y antagonistas de los receptores NMDA conducirá, por tanto, a la potenciación de sus efectos con reducción de los efectos secundarios ya que podrían administrarse dosis reducidas de ambas. La idea de la posible analgesia selectiva con combinación de opiáceos y antagonistas de los receptores NMDA, se vería reforzada por el hecho de que parece existir una estrecha relación de influencias medulares entre ambos (34).

DISEÑO METODOLOGICO

Estudio retrospectivo-prospectivo. Realizado en el servicio de neuroanestesia del Hospital General de México.

Población de estudio

Se incluyeron 50 pacientes sometidos a craneotomía en el periodo de Enero del 2005 a Junio del 2007.

Criterios de exclusión

Los pacientes con alteraciones neurológicas que alteraran el estado de conciencia del paciente y tumores muy grandes que comprometieran abundante tejido cerebral, el padecimiento de hipertensión arterial y pacientes fallecidos, fueron excluidos.

Fuente de recolección de datos

Primaria: durante la entrevista y observación.

Secundaria: Ficha clínica y hoja de anestesia.

La evaluación de la analgesia postoperatoria se realizó por escala análoga verbal, (EVA), preguntando si sentía dolor clasificándolo del 0 al 10, siendo 0 nada de dolor y 10 el dolor máximo.

Procedimiento

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A y B, todos fueron premedicados con ranitidina 50mg, ketorolaco 60 mg, metoclopramida 10 mg, dexametasona 16mg, hidrocortisona 1 gr o metilprednisolona 1 gr, y sulfato de magnesio 1 gr.

La intervención fue bajo anestesia general, la inducción se llevó a cabo con fentanil a dosis de 3 µg/kg de peso, tiopental 4 a 6 mg/kg de peso y rocuronio 0.6mg/kg de peso o cisatracurio en dosis de 0.15 a 0.2 mg/kg de peso. Previa desnitrogenación con O₂ al 100% por 3 minutos, se realizó laringoscopia directa atraumática, intubándose con sondas orotraqueales del tamaño adecuado para cada paciente.

Una vez intubados, el mantenimiento se llevó a cabo con isoflurano o sevoflurano a volúmenes % mínimos de (0.8 a 1%), con un flujo de O₂ a 2

lt/min, ventilación mecánica, con volumen corriente a requerimientos de cada paciente y frecuencia cardíaca entre 12 y 15 respiraciones por min tratando de mantener PaCO₂ entre 35 y 42mmHg.

Al grupo A se le administro una infusión, con bomba de infusión Baxter, de ketamina 400mg, fentanil 1mg, rocuronio 100mg o cisatracurio 20mg y lidocaína 2% 200mg, diluidos en 200ml de sol salina 0.9%, esto a 10 o 20 ml/hr de acuerdo con los parámetros hemodinámicas obtenidos.

El grupo B solo se administró infusión de fentanil con bomba de infusión Medex, a diferentes concentraciones plasmáticas según se requirió.

El gas halogenado sufría modificación en su concentración en dependencia de las variaciones en los signos vitales, los cuales fueron tomados como parámetros para este estudio.

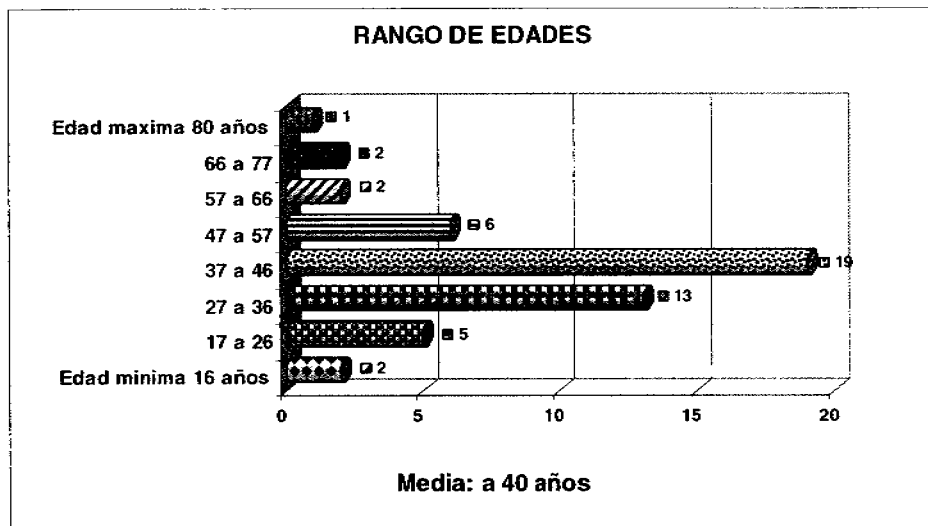
Aproximadamente 30 min antes de terminar el procedimiento quirúrgico, se cerró la infusión en ambos grupos, manteniendo la última etapa de la anestesia con gas halogenado (sevoflurano o isoflurano) el cual fue retirado al termino de la cirugía, y oxígeno.

Una vez finalizado en evento anestésico quirúrgico, se trasladó a los pacientes a la unidad de cuidados intensivos de neurología para su monitorización continua.

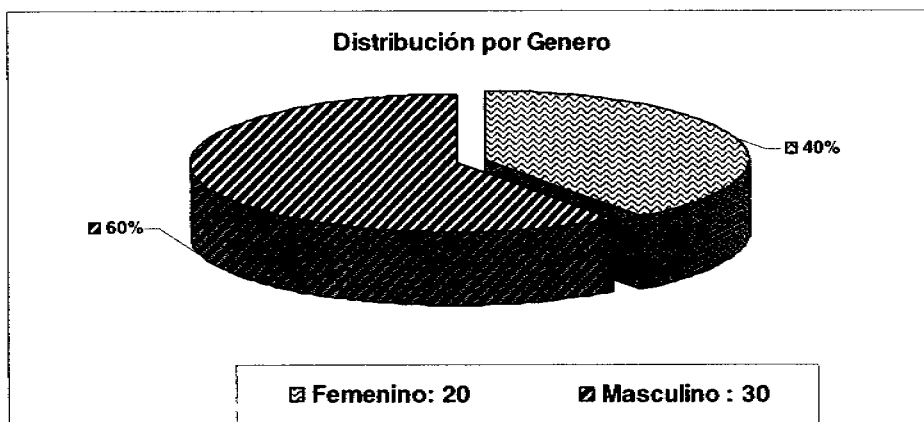
Posteriormente, se realizó la valoración como la presencia de dolor posquirúrgico inmediatamente después de la cirugía (en pacientes extubados y 8 a 12 hrs después del procedimiento, preguntándose de igual manera si habían presentado alteraciones psicomiméticas.

RESULTADOS

En el presente estudio, se incluyeron 50 pacientes entre los 16 y 80 años de edad, con una media en los 40 años de edad (Gráfica 1), de los cuales el 40% corresponden al género femenino y el 60% al género masculino (Gráfica 2).

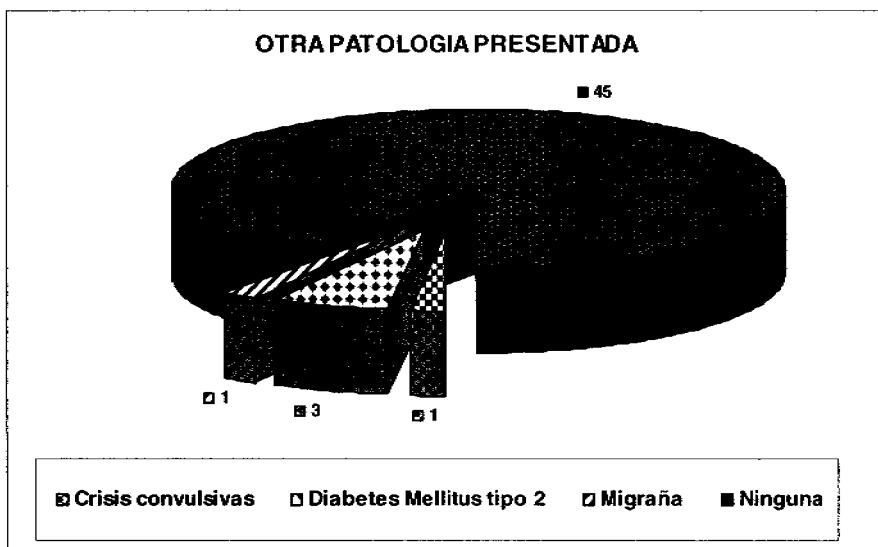


Gráfica 1



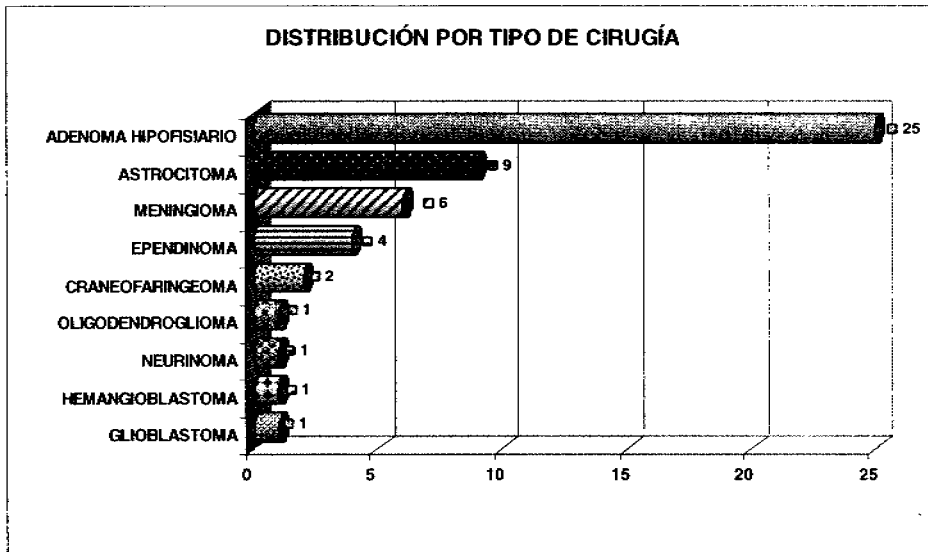
Gráfica 2

A todos los pacientes se les realizó valoración preanestésica encontrando que una mínima parte de éstos padecían otra patología agregada a su padecimiento actual, entre las que destacó la Diabetes mellitas tipo 2 como la más frecuente (Gráfica 3). Se explicó a cada uno, el procedimiento anestésico y los probables riesgos, al mismo tiempo que se obtuvo su consentimiento para la realización de este estudio.



Gráfica 3

Los pacientes fueron sometidos a cirugía de cráneo para resección de tumor, cuya variedad histológica fue desde adenomas hipofisarios hasta glioblastomas, entre otros (Gráfica 4).



Gráfica 4.

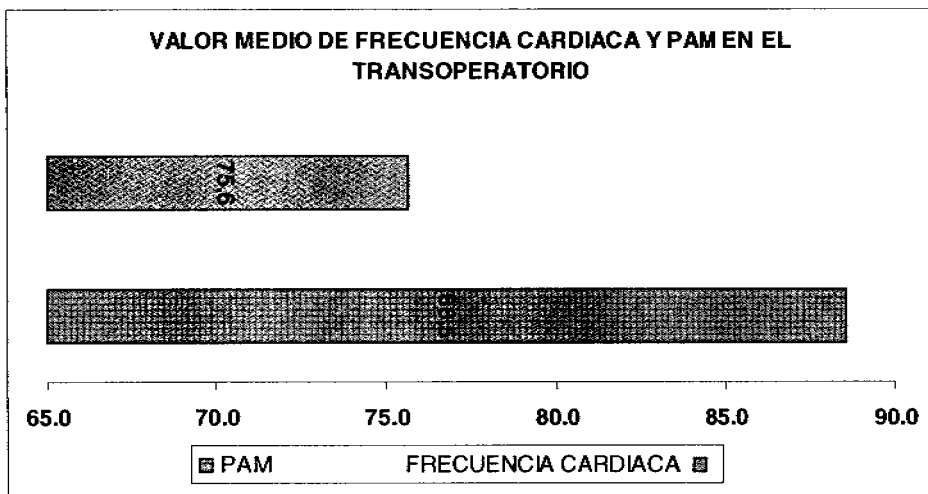
Siendo los adenomas hipofisarios, los tumores más frecuentes, como se observa en la gráfica anterior.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de 25 integrantes cada uno: La técnica anestésica elegida fue Anestesia General Balanceada (AGB) usando como halogenado el isoflurano y sevoflurano indistintamente, cada uno de los grupos recibieron la misma premedicación, y para el mantenimiento el grupo A recibió la infusión que contenía Ketamina, lidocaína, y fentanil; y el grupo B recibió la infusión que contenía solo fentanil.

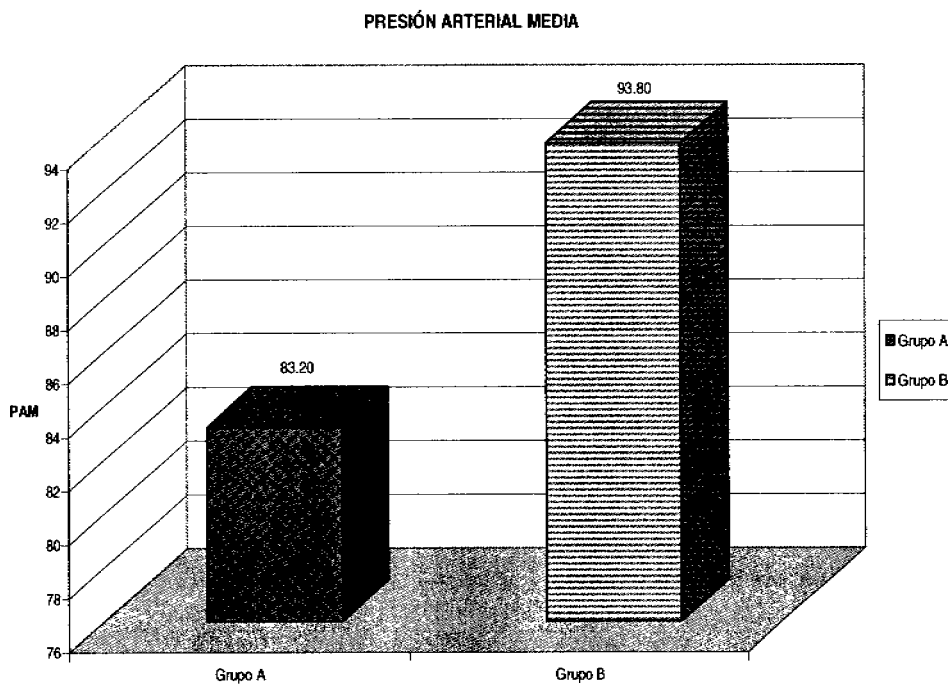
La duración de la cirugía varió entre las 3 y 4 hrs. Las dosis totales utilizadas en estas hrs en el Grupo A fueron: 17 pacientes recibieron de Ketamina 30mg, Lidocaína 15mg y fentanil 75mcg. Y 8 pacientes ketamina 40mg, Lidocaína 20mg y fentanil 100mcg. En el Grupo B las dosis totales de fentanil fueron: 12 pacientes recibieron 750mcg, 7 pacientes 930mcg y 6 pacientes 1mg.

Los datos generales independientemente del tipo de infusión utilizada durante el mantenimiento de la anestesia, se presentan en la gráfica 5, donde se observa el valor medio de la frecuencia cardiaca y la presión arterial media (PAM).

Posteriormente en la gráfica 6 se presenta la variación hemodinámica de la presión arterial media en su valor medio para cada grupo de pacientes donde podemos observar que hubo un mejor control hemodinámico de la misma en el grupo A.

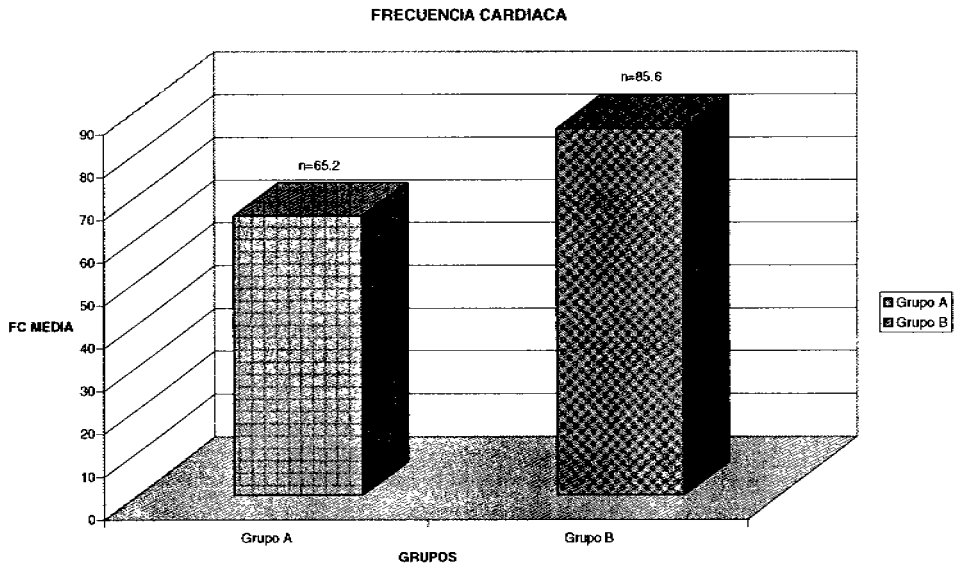


Gráfica 5



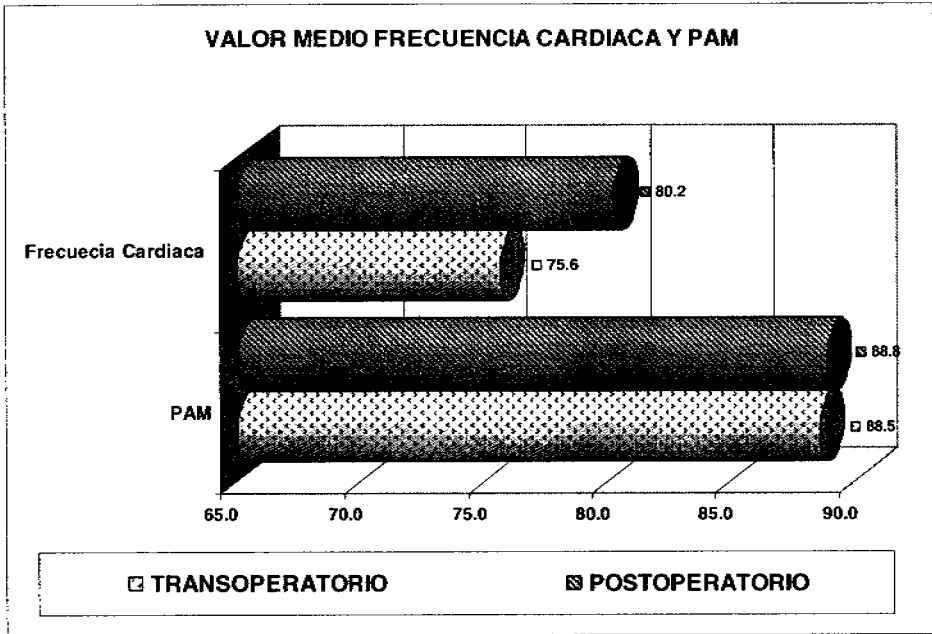
Gráfica 6

En relación a la frecuencia cardiaca, se observó de igual forma que hubo una diferencia importante en cuanto al control transoperatorio de la misma, la cual se mantuvo mejor controlada en el grupo A, con respecto a los pacientes del grupo B. (Ver gráfica 7).



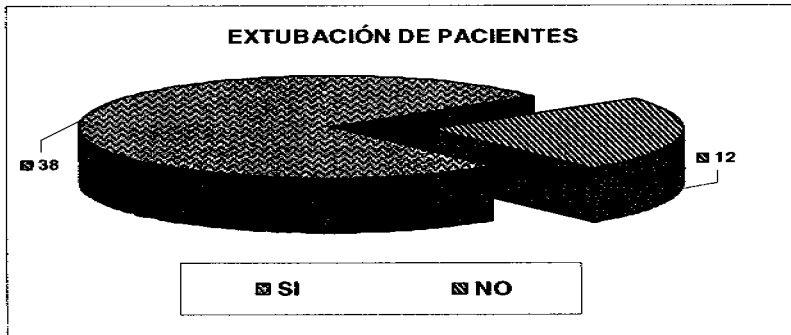
Gráfica 7

Así mismo podemos ver las diferencias entre estas dos variables en relación a su valor medio durante el transoperatorio comparándolo con el valor medio del postoperatorio. (Gráfica 8). Dicho gráfico muestra que la PAM se mantuvo similar en ambos tiempos, sin embargo la variación en frecuencia cardiaca fue significativa.

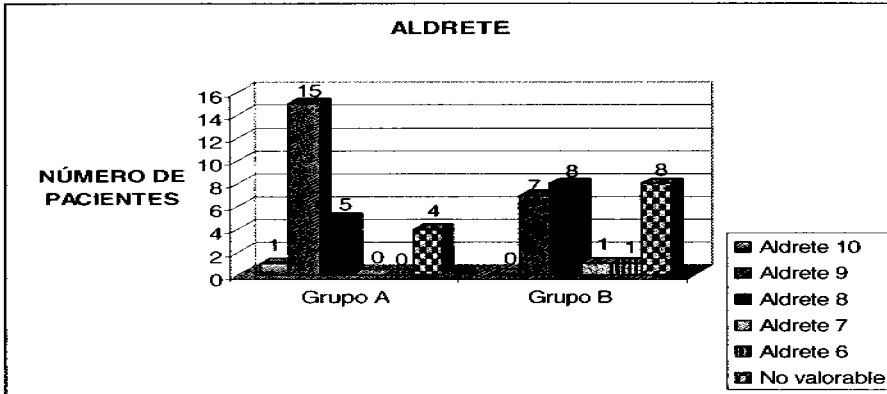


Gráfica 8

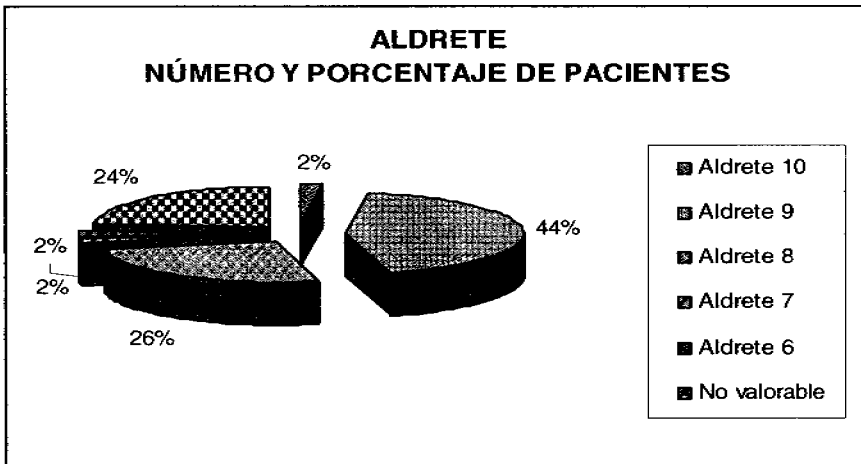
Con respecto a los pacientes que lograron extubarse al término del procedimiento anestésico quirúrgico, tenemos que, el mayor número de pacientes extubados lo obtuvo el grupo A, por tanto el Aldrete también fue más alto en éste grupo, en comparación con los pacientes del grupo B. (Gráfica 9,10). Siendo, en conjunto, el Aldrete de 9 el de mayor porcentaje. (Gráfica 11)



Gráfica 9

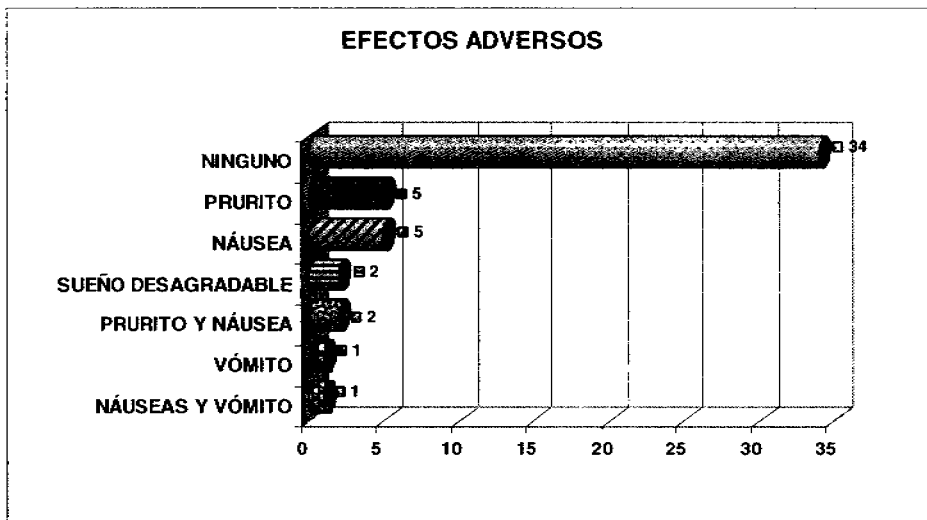


Gráfica 10



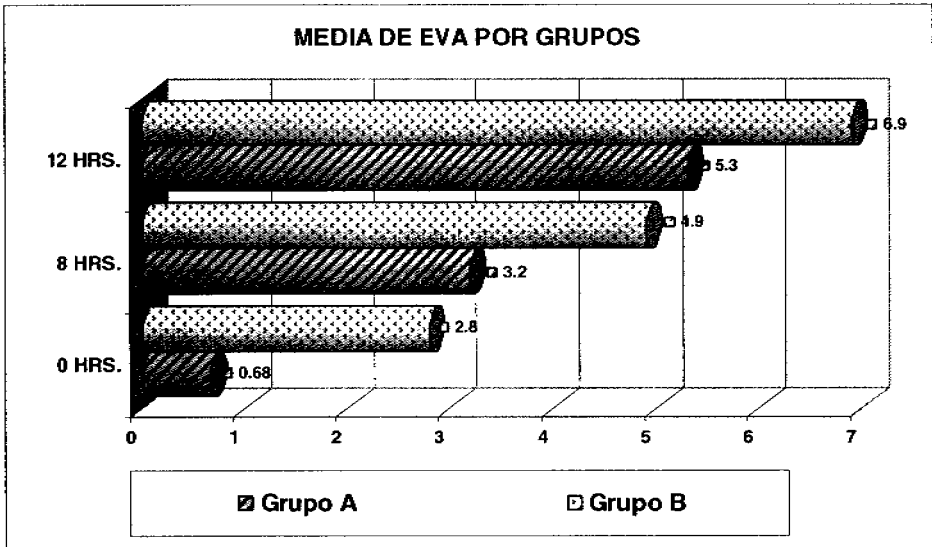
Gráfica 11.

Los efectos adversos náusea, vómito, prurito y sueños desagradables se presentaron en pocos de los pacientes. En el grupo A solo dos casos presentaron signos desagradables y 4 casos presentaron náuseas. En el grupo B el prurito se presentó en 5 de los casos, el vómito sólo en un caso y las náuseas en tres de los casos; Por tanto 19 y 16 pacientes no presentaron efectos adversos respectivamente. (Gráfica 12)

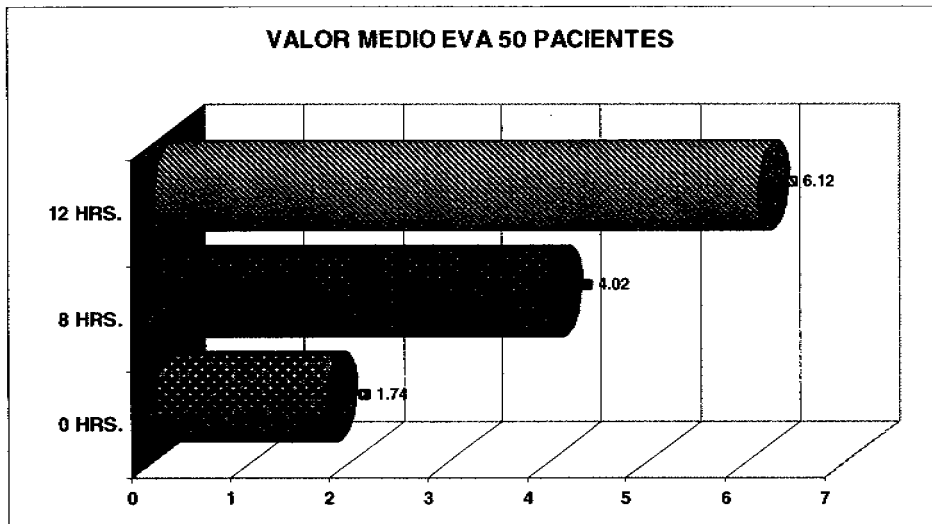


Gráfica 12

Por último, la analgesia postoperatoria evaluada a través de escala análoga (EVA) a las 0, 8 y 12 hrs posteriores al acto anestésico quirúrgico, mostró que a las 0 hrs el dolor en pacientes del grupo A fue nulo o mínimo, sin embargo a las 8 y 12 hrs los valores medios de ambos grupos no difieren mucho uno del otro. Hubo un solo caso en el grupo B (infusión de fentanil), que refirió mucho dolor a la emersión y durante el postoperatorio. (Gráfica 13). Lo anterior se puede observar de igual forma al realizar la media de manera global. (Gráfica 14).



Gráfica 13



Gráfica 14

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En este estudio se incluyeron 50 pacientes, en su mayoría hombres, presentando como principal patología asociada la diabetes mellitas, se sometieron a resección de tumor intracraneal siendo el más frecuente el adenoma hipofisiario.

El análisis principal de este estudio trata de demostrar si la combinación, en este caso de agentes como la ketamina, lidocaína y fentanil, proporcionan estabilidad hemodinámica al paciente al igual que analgesia.

Durante el desarrollo de esta investigación pudimos observar que es importante el grado de analgesia proporcionado para que el paciente pueda mantenerse estable. Además que por si solos los medicamentos utilizados generan beneficios importantes.

Los resultados obtenidos muestran que en los dos grupos estudiados las variables hemodinámicas, el despertar y la analgesia si tuvieron variantes. Siendo así el grupo A quien obtuvo mejores beneficios.

Con respecto a la frecuencia cardiaca, podemos decir que la ketamina como coadyuvante del fentanil mejora la frecuencia cardiaca, efecto que es dependiente de un íntegro control simpático autónomo. Ya que el fentanil a nivel cardiovascular genera un efecto inotrópico negativo. (1).

De igual forma se puede observar que la presión arterial media mantuvo un valor medio similar en ambos grupos, esto, debido a que la ketamina tiene efectos cardiovasculares indirectos que estimulan el sistema nervioso simpático (3)

La extubación de los pacientes se logró en la mayoría de estos antes de salir de quirófano. Lo anterior a que la ketamina a nivel cerebral a dosis bajas no produce incremento de la PIC y aunado con la ventilación mecánica del paciente y el uso de halogenados como isoflurano y sevoflurano ofrece mayor protección neuronal.(20, 21).

A pesar de la extubación temprana de los pacientes, éstos tuvieron que ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos de neurología para que fueran monitorizados de manera continua, debido a la falta de una unidad de cuidados postanestésicos. Una vez observados y si no existía complicación alguna se daban de alta y pasaban a piso de neurología en un lapso de 12 a 24 hrs.

La valoración de la recuperación mediante el test de Aldrete fue de un valor más alto en el grupo A, ya que la combinación de ketamina y fentanil, los dos a dosis más bajas que se administraran por separado, producen menor depresión respiratoria, debido a que la ketamina evita que el fentanil induzca a una disminución del volumen minuto y ventilación alveolar (31), lo que logra que el halogenado sea eliminado de manera más rápida. Además de que a dosis bajas ninguno de los dos agentes produce inconciencia.

La analgesia tuvo mejor resultado en el grupo A en comparación al grupo B, esto se puede explicar ya que la ketamina tiene afinidad por los receptores opiáceos y su capacidad de producir analgesia a nivel central y espinal al modificar la sensibilización central al antagonizar los receptores NMDA. (11)

Estudios experimentales en neuronas del asta dorsal, han demostrado que la administración del antagonista de los receptores NMDA previene la hipersensibilización central y podría contribuir a lo que se denomina analgesia preventiva. (11,12). De igual forma la lidocaína contribuyó a que la analgesia tuviera mejor calidad esto debido a que tiene la capacidad para silenciar la actividad ectópica en el dolor, observando que pequeñas concentraciones de lidocaína inhibe la excitación mediada por glutamato en el asta dorsal espinal (28,29).

En el grupo B, la mayoría de los pacientes presentaron un dolor definido en escala análoga en EVA del 5 al 7, y un caso presentó dolor intenso. Los opioides inducen tolerancia e hiperalgesia a dosis repetidas(12, 13), por tanto su combinación con ketamina a dosis subanestésicas es efectivo en la prevención de hiperalgesia y reversión de la tolerancia inducida por opioides en animales y humanos.

Los efectos adversos presentados fueron escasos en los dos grupos no siendo significativo para el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collin, Vincent J. Anestesiología General Regional. Tercera edición, volumen I, cap 12. 1993
2. Igor Kissin MD PhD. A concept for Assessing Interactions of General Anesthetics, medical inteligente article pag.204-209.
3. Barash, Cullen, Stoelting, Anestesia Clínica, 3a edición, volumen I, cap 3. pag 368, 378-379. 1999.
4. Silvay G. Ketamine Mt Sinai J Med 1983;50:300-304
5. Oye I, Paulsen O, Maurset A: Effects of Ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. J Pharmacol Exp Ther 1992;206:1209-13.
6. Sabine H, MD. Marcel E. Durieux MD: Ketamine for Perioperative Pain Mangement. Anesthesiology 2005;102:211-20
7. Domino EF, Domino SE, Smith RE et als. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam premedicated subjects. Clin Pharmacol Ther 1984;36:645-653
8. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. Br J Anaesth 1983;55:1107- 1111
9. Adams JD, Baillie TA, Trevor AJ, Castagnoli N. Studies on the biotransformation of ketamina identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. Biomed Mass Spec 1981;8:527-538.
10. Grant IS, Nimmo WS, clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral Ketamine. Br J Anaesth 1981;53:805-810
11. Oser, Beverly A. MD PhD; Pennefather, Peters. PhD; MacDonald, John F. PhD: Multiple Mechanisms of ketamina blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. Anesthesiology 1997;86:903-917.

12. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, Coalgate B. The interaction of ketamina with the opiate receptor. *Life Sci* 1980;26:789-794.
13. Guignard B, Bossard AE, Cosette C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 Aug;93(2):409-417.
14. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003. Sep;97(3):810-815.
15. Kochs E, Cote D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E, Verbist J, Upadhyaya B, Haigh C. Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. Remifentanyl Study Group. *Br J Anaesth* 2000 Feb;84(2):169-173.
16. Portenoy RK, Bennett GJ, Katz NP, Payne R, Price DD. Enhancing opioid analgesia with NMDA-receptor antagonists: clarifying the clinical importance. A roundtable discussion. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jan;19(1 Suppl):S57-64
17. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauer S, Hahnenkamp A, Hollmann MW, Strumper D, Durieux ME, Hoenemann CW. Remifentanyl directly activates human N-methyl-D aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004 Jun;100(6):1531-1537.
18. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D aspartate receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991 Mar;44(3):293-299.
19. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance and their interactions. *Proc Natl Acad USA*. 1999 Jun;96(14):7731-7736.

20. Teresa S. Mayberg MD, Arthur M. Lam, MD, FRCPC, Basil F. Matta, MB, FRCA, Karen B. Domino, MD, H Richard Winn, MD. Ketamine Does Not Increase Cerebral Blood Flow Velocity or intracranial Pressure During Isoflurane/ Nitrous Oxide Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy. *Anesth Analg* 1995;81:84-89.
21. Hiroto Ohata, MD, Hiroki Iida, MD, Kiyoshi Nagase, MD, and Shuji Dohi, MD. The Effects of Topical and Intravenous Ketamine on Cerebral Arterioles in Dogs Receiving Pentobarbital or Isoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 2001;93:697-702.
22. Funio Sakai, MD, PhD. Keisuke Amaha, MD, PhD. Midazolam and ketamina inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anesth* 2000; 47(8): 800-806
23. Bartlett EE. Hutaserani O. Xylocaine for the relief of postoperative pain. *Anesth Analg* 1961;40:296-304.
24. L. J. Smith, A. Shih, G. Miletic, V. Miletic. La Infusión Sistémica Continua de Lidocaína Proporciona Analgesia en un Modelo Animal de Dolor Neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002;9:432-440.
25. Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974;248:740-743.
26. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 1977;69:479-515
27. Devor M. Neuropathic pain injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:619-630.
28. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7723-7730.
29. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduced C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-Methyl-D aspartate and neurokinin implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain* 1996;64:59-71.

30. G. Edwart Morgan, Jr. Maged. S Mikhall. *Anestesiología Clínica*. 3ra Edición. Cap 7.2003: 133-157.
31. L. Milch, Mtarttoneu, K. Lino, Kirvela. The effect of low dose Ketamine, Fentanyl-Induced, respiratory depression. *Anesthetics* 2000:965-970.
32. Helge Eilers MD, Lisa A, Philip MD, Phillip E, Bricles MD y cols. The Reversal of Fentanyl induced Tolerance by Administration of small dose Ketamine. *Anesth Analg* 2001:213-214.
33. Edmond I Eger, MD. James B. Eisenkraft, MD. Richard B Weiskopf, MD. *Farmacología de los Anestésicos Inhalados*. 1ra Edición 2002:7-65.
34. L. Cánoras-Martínez, C Barros Núñez, A Gómez-pombo, D González-González, M Castro-Bande, A Castro Mende. Eficacia en la analgesia de la asociación de ketamina y morfina epidural. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002: 140-145.