

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

90



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"

UTILIDAD DEL DEXTROMETORFAN COMO
MEDICACION PREANESTESICA PARA DISMINUIR EL
DOLOR POSTOPERATORIO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ANESTESIOLOGO

PRESENTA

DRA. MARIA FELIX LUNA CASTAÑEDA



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

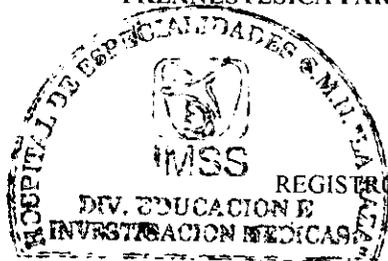
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
"LA RAZA"

UTILIDAD DEL DEXTROMETORFAN COMO MEDICACION
PREANESTESICA PARA DISMINUIR EL DOLOR POSTOPERATORIO.



REGISTRO DE PROTOCOLO No 2001 690 0007

~~DR. JESÚS ARENAS OSUNA~~
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

Juan Jose Dosta Herrera
DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

DRA. MARÍA FÉLIX LUNA CASTAÑEDA
ALUMNA DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS por permitirme llegar hasta este momento y lugar en la vida

A MI PADRE por sus consejos y enseñanza

A MI MADRE Y HERMANOS por apoyarme en todo momento

A MI ESPOSO por su comprensión, cariño y paciencia

Y especialmente A ANA GABRIELA por darme alegría

INDICE

| | |
|----------------------|----|
| • RESUMEN | 4 |
| • INTRODUCCION | 6 |
| • MATERIAL Y METODOS | 9 |
| • RESULTADOS | 10 |
| • DISCUSIÓN | 11 |
| • CONCLUSIONES | 14 |
| • BIBLIOGRAFIA | 15 |
| • ANEXOS | 17 |
| - Tablas | |
| - Gráficas | |

UTILIDAD DEL DEXTROMETORFAN COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA DISMINUIR EL DOLOR POSTOPERATORIO.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si la medicación preanestésica con dextrometorfán disminuye el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional, en comparación a los pacientes a los cuales se les administra placebo.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron a 50 pacientes entre 45 y 75 años de edad, con estado físico 1 y 2, programados para cirugía electiva de RTUP. Se dividieron aleatoriamente en dos grupos; el grupo experimental o dextrometorfán y el grupo control o placebo a los que se les dio medicación preanestésica con 30 ml de dextrometorfán y sol gluc. Al 5 % respectivamente una hora antes de la cirugía a los cuales se les manejo con bloqueo Peridural, con lidocaína simple al 2 % 100 mg. y lidocaína al 2 % con epinefrina 200 mg. La evaluación del dolor fue mediante la Escala Visual Análoga, cada hora hasta completar 6 horas del postoperatorio inmediato.

RESULTADOS: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de la analgesia postoperatoria en las dos primeras horas del postoperatorio inmediato en el grupo dextrometorfán con respecto al grupo placebo.

CONCLUSIONES: La medicación preanestésica con 90 mg de dextrometorfán disminuye el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional, en comparación a los pacientes a los cuales se les administró placebo.

PALABRAS CLAVE: Medicación preanestésica, dextrometorfán, analgesia, Escala Visual Análoga.

**UTILITY OF THE DEXTROMETHORPHAN AS PREMEDICATION TO
REDUCES THE POSTOPERATIVE PAIN.**

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine if the premedication with dextromethorphan reduces the postoperative pain in subjected patients to surgery under it anesthetizes regional, in comparison to the patients to which are administered placebo.

MATERIAL AND METHODS: Were studied 50 patients between 45 and 75 years of age, with state physical 1 and 2, programmed for elective surgery of RTUP. They were divided randomly in two groups; the experimental group or dextromethorphan and the group control or placebo the premedication with 30 ml dextromethorphan and gluc. to 5% respectively one hour before the surgery which are managed with blockade Peridural, with simple lidocaine to 2% 100 mg. and lidocaine to 2% with epinephrine 200 mg. The evaluation of the pain was by means of the Visual Analog Scale, every hour until completing immediate 6 hours of the postoperative one.

RESULTS: There were differences statistically significant in the quality of the postoperative analgesia in the immediate first two hours of the postoperative one in the group dextromethorphan with regard to the group placebo.

CONCLUSIONS: The premedication with 90 mg dextromethorphan reduces the postoperative pain in subjected patients to surgery under it anesthetizes regional, in comparison to the patients to which were administered placebo.

KEY WORDS : Premedication , dextromethorphan, analgesia, visual analog scale.

UTILIDAD DEL DEXTROMETORFAN COMO MEDICACIÓN PREANESTESICA PARA DISMINUIR EL DOLOR POSTOPERATORIO.

- * Dra. María Félix Luna Castañeda
- ** Dr. Juan José Dosta Herrera
- *** Dr. Daniel Flores López
- **** Dr. Juan Calleja Alvarez
- **** Dra. Martha Cruz Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El Dextrometorfán es un receptor antagonista de baja afinidad, no competitivo de la Ketamina y del NMDA.

Los receptores NMDA se encuentran en las membranas postsinápticas de diversos sitios del sistema nervioso central. Estos receptores, regulan al glutamato como neurotransmisor excitatorio.

- * Médico residente de tercer año de anestesiología del H.E.C.M.N. La Raza IMSS.
- ** Titular del curso universitario de especialización en anestesiología del H.E.C.M.N. La Raza, IMSS.
- *** Jefe de servicio de anestesiología del H.E.C.M.N. La Raza, IMSS.
- **** Médico adscrito al servicio de anestesiología del H.E.C.M.N. La Raza, IMSS.

Específicamente en las astas dorsales de la médula espinal los receptores regulan la sensitización (la potencia del estímulo inicial en un evento doloroso agudo) y producen un fenómeno de memoria dolorosa o "wind-up" manteniendo una aferentación constante e intensa del impulso hacia las vías superiores aunque el estímulo original haya disminuido. El dextrometorfán inhibe este fenómeno impidiendo la entrada del glutamato por sustitución del ion calcio en los receptores NMDA, disminuyendo así la intensidad del dolor postincisión y mejorando la calidad de la analgesia postoperatoria, moderando además los requerimientos de opioides y para su rol en la analgesia preventiva. (1,2).

En estudios recientes se encontró que las dosis únicas de 30 y 45 mg mejoraron la analgesia postsinectomía por 7 días, según reporta Kawamata en su estudio reportado en 1998. (4)

La analgesia preventiva es un tratamiento antinociceptivo antes del daño de los tejidos que previene el establecimiento de la nocicepción central alterada, procesamiento que amplifica el dolor postoperatorio. Por lo tanto la prevención adecuada de sensitización neuronal nociceptiva del cordón espinal mejorará el manejo del dolor postoperatorio (5). El antagonista del NMDA reduce la hiperexcitabilidad neuronal espinal nociceptiva, fenómeno que ha guiado a un renovado interés en los antagonistas de los receptores NMDA (p. ej. La ketamina y el dextrometorfán) en el manejo de clínica del dolor (4,6).

El dextrometorfán es una droga antitusiva que ha sido usada ampliamente por más de 40 años (7), su metabolito, dexrotrorfán, tienen la propiedad de ser un antagonista no competitivo del NMDA.

Aunque la duración de la acción como antagonista de los receptores NMDA es desconocida la vida media de eliminación del dextrometorfán es aproximadamente de 8 horas y su efecto antitusivo permanece por 5 ó 6 horas (9).

El dextrometorfán como otros antagonistas de los receptores NMDA no tiene un efecto directo antinociceptivo (3).

El dolor puede ser descrito como una experiencia desagradable, influenciada por factores psicosociales y acompañada por daño tisular.(10)

Existen datos que sugieren que el receptor de N-metil-D-Aspartato (NMDA) es, en parte, el causante de la lesión isquémica de la célula. Se ha propuesto que la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios (como el glutamato) activa el receptor NMDA y permite la penetración postsináptica de calcio. La finalidad es evitar el estado de hiperexcitabilidad neuronal del asta posterior medular, así como el fenómeno de magnificación y perpetuación del proceso doloroso. Los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA) parece ser que están implicados en este proceso, pues los antagonistas del receptor NMDA pueden abolir el fenómeno de magnificación y perpetuación. Al prevenir el impacto del dolor agudo, disminuiría la intensidad ulterior del dolor y sería más fácil su tratamiento. Esta prevención se debería realizar antes de la intervención quirúrgica, y continuarse durante la misma y en el postoperatorio.(11).

El presente trabajo tiene como objetivo demostrar que la medicación preanestésica con dextrometorfán disminuye el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional, en comparación a los pacientes a los cuales se les administró placebo.

MATERIAL Y METODOS

Previa aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza".y obteniendo el consentimiento informado y por escrito se realizó un estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal y comparativo a 50 pacientes que reunieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes derechohabientes, con estado físico según la American Society of Anesthesiologist (ASA) 1 y 2, programados para cirugía electiva de Resección Transureteral de Próstata (RTUP), con edades entre 45 y 75 años, a los cuales se les administró anestesia regional (Bloqueo Peridural). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron analgesia insuficiente, cambio en la técnica anestésica, pacientes que después del Bloqueo Peridural se les administró analgésicos por vía IV, IM, SC y PD. Fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos: grupo 1 control o placebo, grupo 2 experimental o dextrometorfán. la noche anterior a la cirugía se realizó la visita preanestésica en donde se les informaba a los pacientes el objetivo del estudio. A su llegada a la sala de preoperatorio al grupo control le fue administrado 30ml de solución glucosada al 5 % por vía oral 60 minutos previos a la cirugía. al grupo en estudio le fue administrado 30 ml de dextrometorfán. Una vez en sala de quirófano a ambos grupos de pacientes se les aplico monitoreo no invasivo: ECG, TAM, FC, FR, SPO2. Previa asepsia y antisepsia de la región les fue aplicado bloqueo peridural a nivel de L3-L4 con lidocaína al 2 % con epinefrina 200 mg y lidocaína simple al 2 % 100 mg. Al termino de la cirugía y cuando los pacientes estaban en la Unidad de Cuidados Postanestésicos se evaluó el dolor mediante la Escala Visual Análoga, la primera hora y posteriormente cada hora hasta completar 6 horas del postoperatorio inmediato, se administró como analgésico de rescate diclofenaco a la dosis de 75 mg IV; en ese momento concluyo el estudio. El análisis estadístico se realizó mediante el programa de computación SPSS versión 10 , medidas de tendencia central y T student.

RESULTADOS

Se estudiaron a 50 pacientes del sexo masculino programados en forma electiva para Resección Transuretral de Próstata. De los cuales se excluyeron a 5 pacientes (cuatro del grupo dextrometorfán y uno de grupo placebo) por cambios en la técnica anestésica. La media de edad para el grupo dextrometorfán fue de 64.1 +- 8.19, para el grupo placebo de 64.16 +- 7.76. Sexo masculino 100% para ambos grupos. Peso de 69.47 +- 8.28 para el grupo dextrometorfán y 64.16 +- 7.06 para el grupo placebo. Talla de 164.45 +- 5.69 y 162.41 +- 6.07 respectivamente. Estado físico 2 que fue evaluada 100 % para ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas, ver tabla 1

Durante la evaluación del dolor se empleo la Escala Visual Análoga (EVA), para la que utilizamos la Prueba U de Mann Whitney mediante la cual encontramos diferencias estadísticamente significativas en la primera y segunda hora de evaluación de EVA del grupo al cual se le administró dextrometorfán como medicación preanestésica presentando menos dolor.

En la evaluación de la analgesia postoperatoria según EVA en los tiempos 1 y 2 en el postoperatorio inmediato el grupo dextrometorfán en el tiempo uno presentó una media de 0.33 +- 48, para el grupo placebo 4.45+-1.06 con una $P < 0.005$: en el tiempo 2 la media del grupo dextrometorfán fué de 0.42-+0.50, en el grupo placebo la media fué 5.00-+0.00 estadísticamente significativo con una $P < 0.005$. Gráfica No. 1 y 2. Sin embargo en los tiempos 3, 4 y 5 no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla. 2, gráficas 3,4 y 5.

En las tablas No. 3 y 4 se observa la distribución de los pacientes durante la evaluación de EVA en los tiempos 1 al 5.

DISCUSION

La analgesia preventiva es un tratamiento antinociceptivo antes del daño a los tejidos que evita el establecimiento de la nocicepción central alterada, proceso que amplifica el dolor postoperatorio. Por lo tanto la prevención adecuada de sensibilización neuronal nociceptiva del cordón espinal mejorará el manejo del dolor postoperatorio. (7)

En 1994 destacan los reportes de dos investigadores Price (10), quienes postulan el concepto de segundo dolor, describiendo que éste consiste en la correlación psicofísica de la ventana de sensibilización (wind-up) en humanos, y que en él están involucrados los receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato). Por otra parte los estudios de Dikenson con evidencias anatómicas, neuroquímicas y de estimulación comprobaron que: los aminoácidos excitatorios como el glutamato, están presentes en los procesos de las fibras C y sus terminales en las astas posteriores (8).

En la médula espinal el glutamato esta presente en mayor cantidad, en las áreas sensoriales del cuerno dorsal. La estimulación de las fibras aferentes nociceptivas en la periferia pueden determinar la liberación conjunta de péptidos y aminoácidos excitatorios en la médula espinal. Las características de la ventana de sensibilización frecuencia-dependiente remedan las del receptor NMDA dependiente del voltaje y ligando-receptor, de hecho la ventana de sensibilización puede ser atenuada o suprimida tanto in Vitro como in vivo por antagonistas competitivos y no competitivos del receptor NMDA, por lo que este receptor puede amplificar potenciar y prolongar un número importante de impulsos nociceptivos y contribuir de esta manera como base a la sensibilización central. Los diferentes fármacos analgésicos actúan en forma diversa sobre las dos fases de la ventana de sensibilización, en algunos de ellos su acción esta condicionada según se administren, antes o después del estímulo nocivo (analgesia

fases 1 y 2, mientras que si se administran inmediatamente después del estímulo, bloquean solo la fase 2. Los antagonistas del receptor NMDA como el dextrometorfán no bloquean la fase 1, actúa en la fase 2 o ventana de sensibilización. (8,9).

El dextrometorfán inhibe este fenómeno impidiendo la entrada del glutamato por sustitución del ion calcio en los receptores NMDA, disminuyendo así la intensidad del dolor postincisión y mejorando la calidad de la analgesia postoperatoria, moderando además los requerimientos de opiodes y para su rol en la analgesia preventiva. (1,2).

En nuestro estudio encontramos que la calidad de la analgesia postoperatoria fue mejor en el grupo al cual se le administró dextrometorfán como medicación preanestésica una hora antes de la cirugía en comparación con el grupo control como lo podemos apreciar en la tabla No. 1 y en las gráficas No. 1y 2 de acuerdo como lo refieren los autores Kawamata y Grace en estudios publicados en la revista Anestesia y Analgesia en 1998. Considerando que la duración de la acción como antagonista de los receptores NMDA es desconocida la vida media de eliminación del dextrometorfán es aproximadamente de 8 horas en nuestro estudio evaluamos el dolor únicamente las primeras cinco horas del postoperatorio inmediato, su efecto antitusivo permanece por 5 ó 6 horas (9).

Grace et al. En un estudio publicado en 1998 eligieron dosis de 120 mg en 2 dosis divididas (una noche antes y una hora antes de la cirugía) para eliminar los efectos adversos. Esta decisión es apoyada por la ausencia de efectos colaterales en estudios publicados recientemente (1). En nuestro estudio utilizamos una dosis de 90 mg una hora antes del procedimiento quirúrgico observando sólo en un paciente somnolencia. Además de disminuir la intensidad del dolor postincisión y

mejorar la calidad de la analgesia postoperatoria, esta droga modera además los requerimientos de opiodes (1,2), por lo que sería conveniente la investigación acerca de este punto.

CONCLUSIONES

La medicación preanestésica con 90 mg de dextrometorfán disminuye el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional, en comparación a los pacientes a los cuales se les administró placebo. Así mismo mejora la calidad de la analgesia postoperatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Grace RF, Power I, Umedaly H, et al. Preoperative dextromethorphan reduces intraoperative but not postoperative morphine requirements after laparotomy. *Anesth Analg* 1998;87:1135-8.
2. Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987;424:402-6.
3. Price DD, Mao J, Frenk H, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduce temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994;59:165-74.
4. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, et al. Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1998;86:594-7.
5. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
6. McConaghy PM, McSorley P, McConaghey W, Campbell WI. Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998;81:731-6.
7. Bem JL, Peck R. Dextromethorphan an overview of safety is sued. *Drug Safety* 1992;7:190-9.
8. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for involvement of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C-fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987;26:1235-8.
9. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonist. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York:McGraw-Hill, 1995:521-55.
10. Randall M, Cole S. Protección cerebral y neuroanestesia. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica* 1992;3:467-86.
11. Aldrete A. *Tratado de Algología* 1999:121-47.

12. Dickenson AH, A cure for wind up: NMDA receptor antagonist as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:307-9.

ANEXO 1

TABLA 1 DATOS DEMOGRAFICOS

| VARIABLE | GRUPO DEX | GRUPO PLACEBO |
|----------|--------------|---------------|
| EDAD | 64.14+-8.19 | 64.16+-7.76 |
| SEXO(M) | 100+-0 | 100+-0 |
| PESO | 69.47+-8.28 | 64.16+-7.06 |
| TALLA | 164.45+-5.69 | 162.41+-6.07 |

Datos expresados en media y desviación estándar, se consideró *p <0.05 Estadísticamente significativo.

TABLA 2. PROMEDIO E. V. A.

| T= horas | GRUPO | | | | *p |
|--------------|-------|----------------|---|------------|-------|
| | n | DEXTROMETORFAN | n | PLACEBO | |
| T1 Media +/- | 2 | 0.33+-0.48 | 2 | 4.45+-1.06 | *0.00 |
| T2 Media +/- | 2 | 0.42+-0.50 | 9 | 5.00+-0.00 | *0.00 |
| T3 Media +/- | 2 | 1.90+-0.53 | 0 | --- | --- |
| T4 Media +/- | 1 | 3.21+-1.51 | 0 | --- | --- |
| T5 Media +/- | 2 | 4.50+-0.70 | 0 | --- | --- |

TABLA 3. NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN LA E. V. A. EN CADA HORA VALORADA. GRUPO DEXTROMETORFAN.

| | E. V. A. | | | | | |
|----|----------|---|----|----|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| T1 | 14 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T2 | 12 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T3 | 0 | 4 | 15 | 2 | 0 | 0 |
| T4 | 0 | 1 | 1 | 15 | 1 | 0 |
| T5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

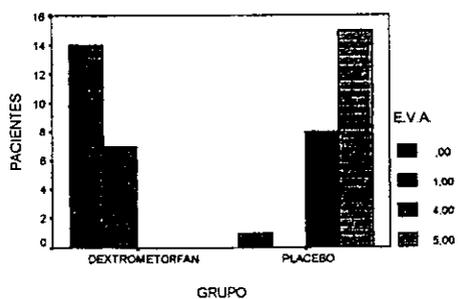
TABLA 4. NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN LA E.V.A. EN
CADA HORA VALORADA. GRUPO PLACEBO.

| | E.V.A. | | | | | |
|----|--------|---|---|---|---|----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| T1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | 15 |
| T2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| T3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

ANEXO 2

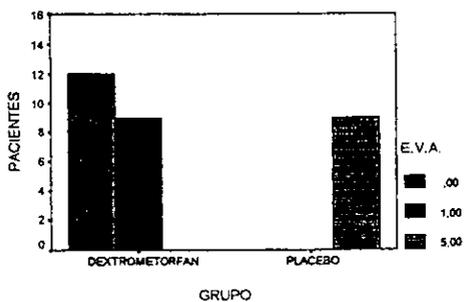
GRAFICA 1: DISTRIBUCION POR E.V.A.

T1



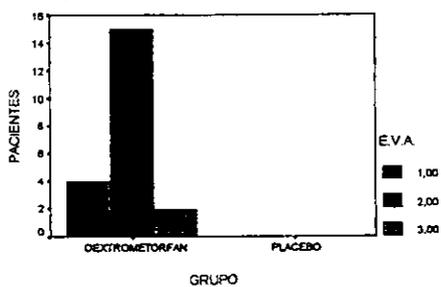
GRAFICA 2: DISTRIBUCION POR E.V.A.

T2



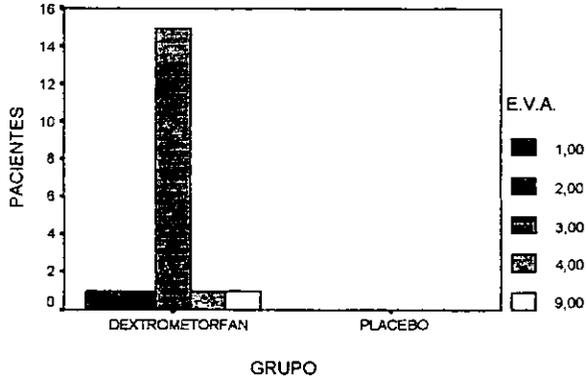
GRAFICA 3: DISTRIBUCION POR E.V.A.

T3



GRAFICA 4: DISTRIBUCION POR E.V.A.

T4



GRAFICA 5: DISTRIBUCION POR E.V.A.

T5

