



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

TESIS TITULADA:

EFICACIA DE LA KETAMINA 0.3 MG/KG VS FENTANIL 1 MCG/KG PARA EL
CONTROL DEL TEMBLOR ANESTESICO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DR. GANDHI SEBASTIAN GUTIERREZ NUÑEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. UBALDO PEÑALOZA BRUNO



MORELIA. MICHOACAN, JUNIO DEL 2012

Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe
Director Médico del Hospital General Dr. Miguel Silva

Dr. José Luis Zavala Mejía
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Arnulfo Duran Melgoza
Jefe del Servicio de Anestesiología

Dr. Santiago Corona Verduzco
Profesor titular del curso de Anestesiología

Dr. Ubaldo Peñaloza Bruno
Asesor de Tesis

Dra. María Sandra Huape Arreola
Asesor de Tesis

Dr. Gandhi Sebastián Gutiérrez Núñez
Sustentante de Tesis

INDICE

Formato del proyecto de investigación.	01
Resumen del proyecto.	02
Marco teórico.	03-29
Antecedentes.	29-30
Justificación.	30
Hipótesis.	30
Objetivos (generales y específicos).	30
Material y métodos.	31
Universo de estudio.	31
Diseño experimental.	31
Grupo de tratamiento.	31
Criterios de inclusión.	31
Criterios de exclusión.	31
Criterios de eliminación.	32
Procedimiento.	32
Maniobras de rescate.	33
Variables y definiciones.	33
Descripción operativa de variables.	33
Estandarización de instrumentos.	34
Fuentes de información.	35
Métodos y técnicas de recolección de información.	36
Plan de análisis estadístico.	36
Plan de presentación de la información.	36
Consideraciones éticas y prevención de riesgos..	36
Organización de la investigación.	36
Resultados.	37-45
Discusión y conclusiones.	45-46
Agradecimientos.	47
Referencias.	48-50
Anexos.	51-52

TITULO

EFICACIA DE LA KETAMINA 0.3 mg/kg vs FENTANIL 1 mcg/kg PARA EL CONTROL DEL TEMBLOR ANESTESICO

RESUMEN DEL PROYECTO

La anestesia regional neuroaxial es actualmente una técnica anestésica utilizada ampliamente debido a varias ventajas, como es el caso del bloqueo subaracnoideo, que brinda además de la relativa facilidad de la técnica, la utilización menor de fármacos, el bloqueo de las vías simpáticas ayudando a disminuir el estrés quirúrgico, la rápida instalación del efecto, la adecuada anestesia y analgesia así como la analgesia residual. Sin embargo, en esta modalidad de técnica anestésica también se pueden presentar efectos adversos y complicaciones.

Uno de los efectos adversos que se presenta con frecuencia (de 20 a 50% en anestesia regional) y que puede ser tomado quizás como algo de no mucha importancia por el anestesiólogo es el temblor, sin embargo, el temblor anestésico se relaciona con un aumento en el consumo metabólico de oxígeno en hasta un 60% dependiendo de su intensidad, algo que se puede relacionar con riesgo de un evento isquémico en el transoperatorio o en la sala de cuidados postanestésicos, en pacientes con patología cardiovascular o con deuda de oxígeno previa, como síndrome coronario o infarto del miocardio previo.

Por estos motivos es importante conocer los mecanismos propuestos por los cuales se presenta el temblor en el paciente anestesiado, y sin duda conocer cuáles son las modalidades terapéuticas reportadas así como la efectividad de estas, para de esta manera tratar temprano y lo mas adecuadamente el temblor. Por lo anterior, es el objeto de realizar este protocolo, revisar la eficacia de la ketamina vs fentanil para el control del temblor anestésico.

MARCO TEORICO

El temblor anestésico es un evento adverso de la anestesia neuroaxial y también de la anestesia general de acuerdo con The Nacional Center for Patient Safety, que no se puede clasificar de acuerdo al tiempo de inicio después del procedimiento anestésico al que va relacionado, debido a que su tiempo de presentación es inconstante ⁽¹⁾, es decir se puede presentar en anestesia regional desde el momento en que se administran fármacos ya sea en el espacio peridural o subaracnoideo, hasta el período postanestésico, y en anestesia general en el postanestésico. El mecanismo desencadenante carece hasta el momento de un entendimiento absoluto.

La gran importancia del temblor anestésico radica en que es un evento adverso con una incidencia reportada alta, que va de un 40 a 60% en anestesia general ⁽¹⁾ y de un 20 a 50% en anestesia regional ⁽²⁾. Este evento conlleva a un aumento en el consumo de oxígeno de hasta un 60% ⁽³⁾, lo cual puede llegar a ser de consecuencias significativas para pacientes con patología cardiovascular, o con deuda de oxígeno previa como síndrome coronario o infarto del miocardio, ya que se puede desencadenar un evento isquémico durante el procedimiento quirúrgico o en la sala de cuidados postanestésicos.

El temblor eleva los requerimientos metabólicos de oxígeno, incrementa la producción de bióxido de carbono y produce acidemia. Lo cual puede ser grave y de consecuencias catastróficas en los pacientes con reserva cardiopulmonar comprometida y en pacientes con enfermedad neuromuscular que no pueden ser capaces de compensar este incremento en la demanda. Además de lo inconfortable y desagradable que puede ser para el paciente ⁽³⁾.

Temblor postanestésico

Los pacientes reportan que el temblor es marcadamente inconfortable y algunas veces es acompañado de sensación de frío lo cual lo empeora el dolor postquirúrgico. Además el temblor por se puede agravar el dolor quirúrgico por estiramiento de las incisiones quirúrgicas. El temblor también ocasionalmente puede impedir técnicas de monitorización, incrementa la presión intraocular e intracraneal y especialmente altera a las madres durante el parto o cesárea.

El temblor puede doblar o triplicar el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, aunque este incremento es más pequeño. Estos grandes incrementos en los requerimientos metabólicos podrían predisponer a dificultades en los pacientes como cortocircuitos intrapulmonares, gasto cardíaco fijo, o reserva respiratoria limitada. Sin embargo el temblor es raro en pacientes jóvenes debido a que la edad por se altera la termorregulación ⁽⁴⁾.

Debido a que la intensidad del temblor es marcadamente reducida en pacientes jóvenes, es poco común que el temblor por si mismo provoque serios resultados adversos en estos pacientes.

El temblor raramente es asociado a hipoxemia clínicamente importante debido a que la hipoxia por si misma inhibe esta respuesta. La morbilidad cardíaca asociada con hipotermia perioperatoria leve parece ser mediada por un mecanismo más sutil que el temblor, tal vez asociado al marcado incremento en las concentraciones de catecolaminas en plasma ⁽⁵⁾.

Patrones anormales de temblor

El temblor es común en pacientes hipotérmicos en la recuperación de la anestesia general. La explicación convencional para el temblor postanestésico es que se induce una inhibición de la termorregulación, esto incrementa el umbral del temblor. Las dificultades para la explicación a

este propósito incluyen las observaciones de que el temblor no es frecuente en pacientes marcadamente hipotérmicos y que el temblor se presenta comúnmente en pacientes normotérmicos. Sin embargo, un estudio subsecuente, sugiere que factores especiales relacionados a la cirugía (tales como el estrés o el dolor) podrían contribuir a la génesis del temblor postoperatorio, debido al fracaso para identificar cualquier actividad parecida a temblor en voluntarios normotérmicos. El dolor podría facilitar el temblor en ambos pacientes, el postoperado y la mujer en trabajo de parto ⁽⁶⁾.

El estrés quirúrgico puede aumentar el punto de ajuste termorregulatorio en el período postquirúrgico, aun en ausencia de signos clínicos evidentes de infección, 25% de los pacientes postoperados alcanzan temperaturas centrales de 38°C y 50% de ellos 38.4°C. Por supuesto que hay muchas otras razones quirúrgicas por las que los pacientes podrían desarrollar fiebre, incluyendo infección, atelectasias y liberación de sustancias pirogénicas por agresión tisular ⁽⁷⁾.

Definición de temblor

El temblor se define como una serie de contracciones musculares involuntarias para aumentar la producción metabólica de calor ⁽⁸⁾. Puede llegar a ser tan intenso que por medio de electromiografía se han detectado frecuencias de descarga de hasta 200 Hz, de 4 a 8 ciclos por minuto ⁽¹⁾.

Origen e integración del temblor

El temblor se origina en la región preóptica anterior del hipotálamo, inhibiéndose en la parte posterior del hipotálamo. Además se inducen cambios a nivel del sistema reticular activador ascendente, formación reticular y descendente por medio del cordón espinal que llega a nivel muscular y que aumenta su tono por medio de neuronas alfa motoras.

El proceso de información termorreguladora ocurre en diferentes etapas: la detección térmica aferente, a nivel central existen receptores en el hipotálamo, médula espinal, tallo cerebral, órganos abdominales y, en la periferia, en el sistema músculo-esquelético también hay receptores para calor y frío. Las fibras A delta transportan información de frío, las fibras C no mielinizadas transportan información de calor. La respuesta eferente consiste en aumento de la producción de calor de origen metabólico (termogénesis con y sin escalofríos), disminución de calor hacia el medio ambiente (vasoconstricción) ⁽⁹⁾.

RED NEURONAL DE TERMOREGULACIÓN

Históricamente, el tracto espinotálamico lateral fue considerado como la única vía termoafereente que sale hacia los centros termorreguladores hipotálamicos. Sin embargo la evidencia sugiere que la mayoría de estas vías ascendentes terminan en la formación reticular, y que existen neuronas termosensitivas en varias regiones fuera del hipotálamo en la parte anterior preóptica, incluyendo el hipotálamo ventromedial, el cerebro medio, la medula oblonga y la medula espinal. Múltiples entradas de varios sitios termosensitivos son integrados a numerosos niveles dentro de la medula espinal y cerebro que proporcionan un patrón coordinado de respuestas de defensa.

El sistema de regulación de temperatura de los mamíferos es a menudo dividido en tres componentes: termosensores y vías neurales aferentes, integración de entradas térmicas y vías eferentes para regulación autonómica y de comportamiento. Las principales estructuras aferentes termorreguladoras y las vías eferentes del temblor son representadas en la figura siguiente:

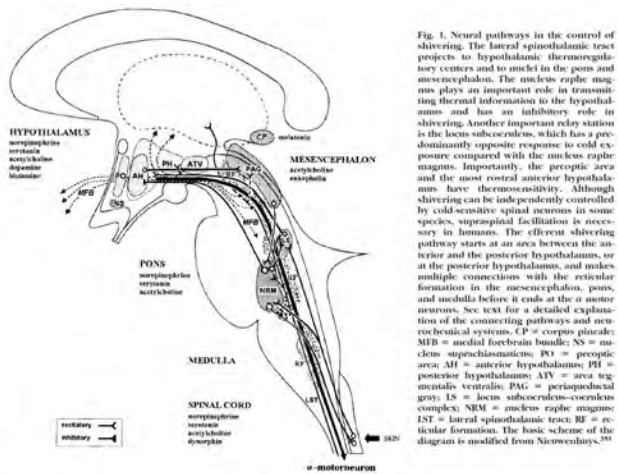


Fig. 1. Neural pathways in the control of shivering. The lateral spinothalamic tract projects to hypothalamic thermoregulatory centers and to nuclei in the pons and mesencephalon. The nucleus raphe magnus plays an important role in transmitting thermal information to the hypothalamus and has an inhibitory role in shivering. Another important relay station is the locus subcoeruleus, which has a predominantly opposite response to cold exposure compared with the nucleus raphe magnus. Importantly, the preoptic area and the most rostral anterior hypothalamus have thermosensitivity. Although shivering can be independently controlled by cold-sensitive spinal neurons in some species, supraspinal facilitation is necessary in humans. The efferent shivering pathway starts at an area between the anterior and the posterior hypothalamus, or at the posterior hypothalamus, and makes multiple connections with the reticular formation in the mesencephalon, pons, and medulla before it ends at the α motor neurons. See text for a detailed explanation of the connecting pathways and neurochemical systems. CP = corpus glaudale; MFB = medial forebrain bundle; NS = nucleus subpretectalis; P3 = preoptic area; AH = anterior hypothalamus; PH = posterior hypothalamus; AV = area tegmentalis ventralis; PAG = periaqueductal gray; LS = locus subcoeruleus-coeruleus complex; NRM = nucleus raphe magnus; LST = lateral spinothalamic tract; RF = reticular formation. The basic scheme of the diagram is modified from Nicolson et al.,²⁰

Termosensores y vías neurales aferentes

Medula espinal.- la termosensibilidad de la medula espinal y su significancia termorreguladora esta fuera de toda duda y ha sido revisada comprensivamente. Su capacidad de detectar y modular señales térmicas fue fundamental para el desarrollo del actualmente aceptado concepto de entradas múltiples y multinivel de termorregulación. De hecho todos los mecanismos efectores termorregulatorios están regulados por la temperatura de la medula espinal.

El tronco cerebral extrahipotalámico

Los sitios termosensitivos que no están asociados con estructuras anatómicas definidas parecen estar dispersas en el tronco cerebral inferior. Experimentos en ratas sugieren que la respuesta de ganancia de calor esta poderosamente regulada por un mecanismo tónico inhibitorio localizado en el cerebro medio y parte superior del puente.

En la formación reticular de la rata están involucrados dos grupos anatómicos separados de neuronas en la respuesta térmica y control del tono muscular termorregulatorio y temblor. Un estudio comparativo en vertebrados también concluyo que las entradas térmicas periféricas a las áreas hipotalámicas son a través de polisínapsis no específicas del área reticular en el tallo cerebral.

El núcleo del rafe magno y el área subcoeruleus

El núcleo del rafe magno en la medula contiene un relativo alto porcentaje de neuronas serotoninérgicas termosensibles, con una preponderancia de neuronas sensibles al calor. El locus subcoeruleus es un área circunscrita en la parte ventromedial del puente en el locus coeruleus. El cual contiene un gran racimo de neuronas noradrenérgicas. El núcleo del rafe magno y el área subcoeruleus parecen ser importantes estaciones de relevo en la transmisión de información térmica de la piel al hipotálamo. Estas áreas parecen ser responsables de la modulación en lugar de la generación de la información aferente térmica.

Integración de las señales térmicas de entrada

La mayoría de los investigadores aceptan que la región preóptica del hipotálamo anterior es el controlador termorregulatorio autónomo dominante en los mamíferos. Sin embargo las

neuronas del área preóptica del hipotálamo también responden a información no térmica, por ejemplo, hormonas de la reproducción, osmolaridad plasmática, concentración de glucosa, presión sanguínea, estímulos nocivos, bióxido de carbono y estímulos emocionales. Gran parte de la excitación de entrada de neuronas sensibles a calor en el área preóptica anterior del hipotálamo proviene del hipocampo. El cual asocia al sistema límbico (emoción, memoria y comportamiento) con las respuestas de termorregulación⁽¹⁰⁾.

Además el nivel de actividad de las neuronas preópticas esta modulado por el estado de despierto y la actividad del núcleo supraquiasmático, lo cual puede explicar el porqué los cambios en la temperatura corporal están asociados al sueño y al ciclo circadiano. Por lo tanto, las neuronas sensibles al calor en el área preóptica anterior del hipotálamo no solo perciben la temperatura central corporal sino también comparan la información local con información de vías aferentes sinápticas térmicas y no térmicas que llegan a través de vías ascendentes. Estas interacciones son inevitables debido a que el sistema termorregulatorio tiene pocos órganos efectores específicos y debe ser entendida como una parte de la respuesta adaptativa del organismo en su conjunto⁽¹¹⁾.

Clásicos modelos neuronales de la funcionalidad del hipotálamo separan las neuronas integrativas de las efectoras en las respuestas del control termorregulatorio. Sin embargo, estudios electrofisiológicos sugieren que neuronas del hipotálamo anterior actúan como sensores así como también en la integración, y sugieren una asociación entre la tasa de descarga neuronal y el rango de termosensibilidad⁽¹²⁾.

Vías efectoras

Todos los modelos neuronales de regulación de temperatura usan el concepto de comando central común: esto es que múltiples entradas son integradas dentro de una señal eferente común al sistema efector. En animales y humanos, los mecanismos efectoras son llamados de manera ordenada asegurando su óptima regulación y mínimo costo.

Las principales defensas en contra de la hipotermia en humanos incluye; actividad vasomotora cutánea, termogénesis antitemblor, temblor y sudoración.

La pérdida de calor se regula normalmente sin respuesta importante de sudoración o temblor, porque la vasodilatación cutánea y la vasoconstricción por lo general son suficientes. La vasoconstricción termorregulatoria disminuye la pérdida de calor y limita el calor metabólico al compartimiento central térmico.

Esto usualmente previene que la temperatura del cuerpo disminuya más de 1 grado centígrado requerido para activar el temblor intraoperatorio⁽¹³⁾.

Temblor

Es una actividad muscular oscilatoria, involuntaria que aumenta la producción metabólica de calor. El temblor vigoroso aumenta la producción metabólica hasta 600% por encima del nivel basal. La frecuencia del temblor sobre el electromiograma en humanos es de cerca de 200 Hz, esta frecuencia basal es modulada por ciclos lentos de 4 a 8 por minuto, que son característicamente con un patrón creciente y menguante, lo que sugiere un control central.

El temblor termorregulatorio es entonces una defensa de último recurso que solo es activada cuando las compensaciones de comportamiento y vasoconstricción máxima son insuficientes para mantener la temperatura central. La termogénesis antitemblor es el resultado de procesos metabólicos celulares que no producen trabajo mecánico. La termogénesis antitemblor ha sido demostrada en el humano neonato y en roedores, pero su existencia en el humano adulto es incierta, así como no se ha observado en adultos anestesiados o en niños.

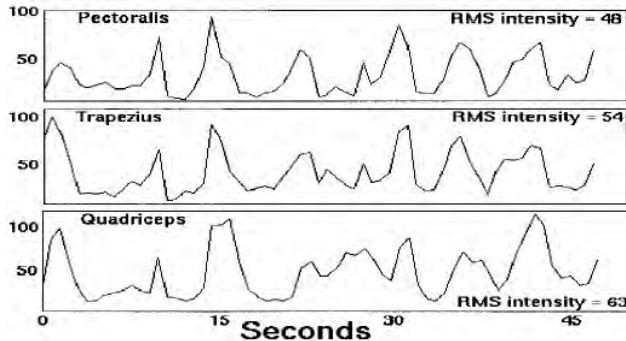


Fig. 3. Normal shivering is characterized by a 4–8 cycle/min “waxing-and-waning” pattern. Shivering intensity varies synchronously in widely distributed muscles, suggesting a central controller. Data are from Sessler *et al.*⁷⁸

El temblor se produce cuando la región preóptica del hipotálamo se enfría. Las señales eferentes que median el temblor descienden en el haz medial del cerebro anterior o haz prosencefálico. Clásicamente se pensó que existía una vía central descendente del temblor que surgía del hipotálamo posterior. Aunque la parte anterior preóptica del hipotálamo se cree que suprime el temblor por inhibición del hipotálamo posterior, la evidencia es carente.

Térmicamente los cambios inducidos en la actividad neuronal en la formación reticular mesencefálica, dorsolateral del puente y formación reticular medular descendente, ejercen influencias en la medula espinal que aumentan el tono muscular. Permanece sin determinar si las neuronas reticuloespinales reciben sinapsis de entrada directamente del área preóptica anterior del hipotálamo o provenientes del hipotálamo posterior.

Las neuronas alfa-motoras y sus axones son la vía final común para ambos movimientos, tanto coordinados como los del temblor. El típico temblor por frío tiene un ritmo específico en la forma de las descargas en la electromiografía. Una hipótesis sugiere que la excitabilidad de las neuronas motoras es inversamente proporcional al tamaño de las células. Durante la continua estimulación fría de la piel o de la medula espinal, las neuronas motoras son reclutadas en secuencia de incremento de tamaño, comenzando con las pequeñas neuronas motoras gama que son seguidas por pequeñas neuronas motoras alfa tónicas y finalmente neuronas motoras alfa fascicas mas grandes.

Las neuronas motoras alfa más grandes manifiestan descargas sincronizadas más comúnmente que las más pequeñas. La sincronización de las neuronas motoras durante el temblor puede ser mediada por inhibición recurrente a través de las células de Renshaw, un grupo de interneuronas inhibitorias identificadas en el gato. El reflejo de activación de las neuronas motoras alfa a través del circuito del huso muscular gama (inestabilidad del sistema de retroalimentación del reflejo de estiramiento), es otro potencial mecanismo pero controversial que podría determinar el ritmo y la frecuencia de las descargas de las neuronas motoras alfa.

Modulación farmacológica del temblor

Varias clases de sustancias, incluyendo monoaminas biogénicas, colinomiméticos, cationes, péptidos endógenos, y posiblemente antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), parecen modular los mecanismos de control termorregulatorio centrales. El sitio de acción predominante de estos fármacos es difícil de establecer en la mayoría de ellos. Le han sido atribuidas potentes propiedades antitemblor a numerosos fármacos, las funciones normales de estos fármacos son diversas ⁽¹⁴⁾.

Péptidos

Evidencia farmacológica, un gran número de péptidos se han encontrado en el cerebro, especialmente en el hipotálamo, existe evidencia considerable de que participan en el control central termorregulatorio. Estos pueden ser divididos en 3 categorías, de acuerdo en los cambios de la tasa de disparo de las neuronas termosensibles inducidas por la aplicación local de estas sustancias en el área preóptica anterior del hipotálamo y los cambios concomitantes de la temperatura corporal.

La aplicación local de hormona liberadora de tirotropina disminuye la actividad de las neuronas sensibles a calor del área preóptica y excita las neuronas sensibles al frío, de tal modo, se produce una respuesta de defensa al frío e hipertermia. En contraste, las sustancias que producen hipotermia (angiotensina II y morfina) excitan e inhiben la actividad de las neuronas sensibles a frío y calor en el área preóptica anterior. La poiquiloterma produce péptidos tales como la bombesina y neurotensina, disminuyendo la tasa de disparo de las neuronas del área preóptica anterior del hipotálamo en 50 a 70%, sin tomar en cuenta su termosensibilidad, con inhibición de ambas respuestas de defensa tanto al frío como al calor. La arginina vasopresina, hormona adrenocorticotropica y la hormona estimulante de alfa-melanocitos, se piensa que actúan como antipiréticos endógenos durante la fiebre.

Los péptidos opioides inducen cambios en la temperatura corporal que dependen de varios factores como; dosis, temperatura ambiente y grado de retención durante la prueba. Las meta-enkefalinas y beta-endorfinas inducen hipertermia cuando se administran intraventricularmente a bajas dosis, el mecanismo no es claro. Altas dosis de encefalina y beta-endorfina inducen hipotermia, probablemente debido a una reducción en la producción metabólica de calor. La microinyección de beta-encefalina dentro del área preóptica anterior del hipotálamo o la sustancia gris periacueductal provoca hipertermia, como lo hace la inyección de encefalina dentro del área preóptica anterior del hipotálamo. La infusión de beta-endorfina dentro del ventrículo lateral cerebral de la rata, causa hipotermia ⁽¹⁵⁾.

Efectos farmacológicos

Agonistas puros del receptor Mu, incluyendo morfina (2.5 mg), fentanil (25 mcg) y alfentanil (250 mcg) pueden ser significativamente mejor tratamiento del temblor que el placebo. El alfentanil es efectivo probablemente debido al incremento en las concentraciones plasmáticas que linealmente reducen el umbral del temblor. Administrado en el epidural el sufentanil produce una disminución dosis dependiente de la respuesta de temblor y de la temperatura corporal. El fentanil epidural también reduce el umbral del temblor cuando se adiciona a lidocaína epidural.

Meperidina, no solo es un tratamiento efectivo para el temblor, sino que es claramente el más efectivo a concentraciones equianalgésicas de los agonistas Mu puros. Meperidina disminuye

hasta 2 veces el umbral del temblor así como el umbral de vasoconstricción. Esto demuestra que el efecto antitemblor de meperidina es primariamente mediado por una desproporcionada reducción en el umbral del temblor.

La acción antitemblor de meperidina puede ser parcialmente mediada por receptores opioides kappa. Es consistente con esta teoría que nalbufina y butorfanol, otros 2 fármacos antitemblor, son conocidos por su actividad sobre este receptor opioide. La dificultad con esta teoría es que datos recientes indican que nalbufina una mezcla de agonista kappa y antagonista Mu, comparablemente reduce la vasoconstricción y el umbral del temblor en voluntarios.

Sitios de acción

Posibles sustratos para los efectos de opioides en la temperatura corporal y respuesta termorregulatoria incluyen sus acciones sobre las neuronas del área preóptica anterior del hipotálamo, neuronas del núcleo del rafe dorsal, neuronas del rafe magno, locus coeruleus y medula espinal. Generalmente los opioides ejercen una variedad de estimulantes y sobre la transducción de señales, incluyendo la estimulación en la formación de AMPc. El AMPc incrementa la termosensibilidad en las neuronas sensibles a calor⁽¹⁶⁾.

Un significativo incremento en la sensibilidad a la temperatura fue observado en neuronas del hipotálamo sensibles a calor durante la administración de dinorfina A1-17, un agonista opioide kappa puro. Los receptores opioides kappa puros atenúan la respuesta de las neuronas del locus coeruleus a las entradas excitatorias, en contraste, los agonistas de receptores Mu como morfina inhibe directamente las descargas por excitación del locus coeruleus.

La medida en que los receptores opioides kappa en el hipotálamo, locus coeruleus y medula espinal, contribuyen a efectos termorregulatorios permanece no del todo clara⁽¹⁷⁾.

Historia del uso de opioides

Se sabe del empleo de extractos del opio desde hace unos 5,000 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicas y su acción antitusígena. El opio se obtiene de la planta solanácea *Papaver somniferum*; sumerios, egipcios y griegos la usaron dándole diferentes nombres: opio, láudano, elixir paregórico, mandrágora, etc.

Los antiguos sumerios habían conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de la amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto de Eresos del siglo III a.C. La palabra opio por sí misma deriva del nombre griego que significa jugo y el fármaco se obtiene del exudado lechoso que se extrae mediante un corte hecho al tallo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las aplicaciones del opio; los comerciantes árabes introdujeron el opio en Oriente, en donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías.

Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el uso del opio en Europa después de haber caído en descrédito a causa de su toxicidad. A mediados del siglo XVI se referían muchas de las aplicaciones del opio. En 1680, Sydenham describió: "De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio"⁽¹⁸⁾.

En 1806, el químico alemán Friederich Sertürner aisló por primera vez el principio activo del opio dándole el nombre de morfina, en referencia a Morfeo, dios de los sueños en la literatura griega. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el aislamiento de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848). Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en lugar de los preparados de opio en bruto. En 1864, J.N. Von Nussebaum en Múnich, administra morfina en el preoperatorio con la finalidad de prolongar la acción del cloroformo.

El citrato de fentanil fue desarrollado y sintetizado en 1961 en los laboratorios Janssen de Bélgica, bajo la dirección del doctor Paul Janssen. A pesar de que en la actualidad se cuenta con nuevos analgésicos opioides, la morfina y el fentanil siguen siendo el estándar de oro en anestesia y se toman como el prototipo para la comparación de los nuevos analgésicos opioides introducidos para uso clínico. En 1973, se descubren en el sistema nervioso central del hombre los receptores opioides y en 1975 se identifican los ligados endógenos para estos receptores. Con estos descubrimientos se inicia una extensa investigación en este campo dando como resultado un conocimiento más amplio acerca de los mecanismos neurofisiológicos y bioquímicos del dolor, asimismo se logra identificar las vías anatómicas ascendentes y descendentes y otras sustancias neurotransmisoras que intervienen en la neuromodulación del dolor ⁽¹⁹⁾. Conjuntamente con estos avances en las neurociencias, los farmacólogos se dan a la tarea de desarrollar y sintetizar una gran variedad de agentes que interactúan con los receptores opioides.

Terminología

Los opiáceos, en sentido farmacológico estricto, es un término que se aplica a las sustancias derivadas del opio, y en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra endorfina es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas ⁽²⁰⁾. El término narcótico deriva de la palabra griega que significa estupor. En una época se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se le relacionó con los opioides analgésicos potentes.

Opioides endógenos

En 1975, se identifican por primera vez las sustancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándosele con el nombre genérico de opioides endógenos. El término opioide es derivado de la palabra griega opio que hace referencia al jugo de la amapola *Papaver somniferum*. Terenius y Wahlstrom por un lado y Hughes por otro, describieron la presencia en cerebro de una sustancia endógena que parecía comportarse como un ligando (agonista) de los receptores opioides. Más adelante, Hughes y Kosterlitz identificaron en el encéfalo del cerdo dos pentapéptidos, a los que designan con el nombre de encefalinas ⁽²¹⁾.

Como la secuencia de aminoácidos es prácticamente la misma y sólo difieren en el aminoácido terminal se les llama metionina-encefalina (met-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina-encefalina (leu-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) respectivamente. En 1976 Guillemin identificó y aisló la beta endorfina. En 1980, Goldstein identificó la dinorfina ⁽²²⁾.

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan con los nombres de proencefalina (también llamada proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (también llamada proencefalina B). La POMC se fracciona en el organismo mediante procesos enzimáticos y da origen a la hormona estimulante de los melanocitos (HEM), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y beta-lipotropina (b-LPH); dentro de la secuencia de los 91 aminoácidos que contiene la b-LPH se encuentra la beta-endorfina y la HEM. La prodinorfina produce más de 7 péptidos que contienen la secuencia de aminoácidos de la leucinaencefalina, entre ellos la dinorfina A (1-17), que se puede segmentar más aún hasta dinorfina A (1-8), dinorfina B (1-13) y alfa y beta-neoendorfina, que difieren entre sí sólo por un aminoácido.

Distribución de péptidos opioides endógenos

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central. La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia el área límbica y del tallo encefálico y hacia la médula espinal⁽²³⁾. La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor⁽²⁴⁾. Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas. Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona⁽²⁵⁾.

Tiene implicación muy especial el que los péptidos de la proencefalina se encuentren en áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal)⁽²⁶⁾. Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras; amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral. En la regulación del control motor (núcleo caudado y globus pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en bulbo raquídeo) y en la eminencia media modulan funciones neuroendocrinas. Aunque hay muy pocos fascículos de fibras encefalinérgicas largas, estos péptidos se encuentran ante todo en las interneuronas con axones cortos. Los péptidos derivados de la proencefalina se hallan también en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estómago e intestino.

Receptores de opioides

En 1973, tres grupos de investigación trabajando en forma separada con analgésicos opioides agonistas y antagonistas radiomarcados identifican la familia de los receptores opioides en el sistema nervioso central y periférico del hombre⁽²⁷⁾. Los receptores opioides resultan ser los sitios específicos con los cuales interactúan los agonistas opioides endógenos y exógenos y sus antagonistas para exhibir sus acciones y efectos clínicos.

Existen datos convincentes que demuestran que el SNC tiene cuando menos tres clases principales de receptores de opioides, designados mu, kappa y delta, también se cuenta con fuerte evidencia que indica la presencia de varios subtipos de receptores de cada clase. Los estudios de fijación en receptores demuestran perfiles de selectividad diferentes para cada clase,

en tanto que los estudios funcionales han establecido sus perfiles farmacológicos. Además, los estudios autorradiográficos han demostrado distribuciones únicas para cada clase de receptor dentro del encéfalo y la médula espinal:

Los receptores mu representan el 22% de los receptores opioides

Los receptores delta el 35%

Los receptores kappa el 42%

Entre los tres reúnen el 99% de los receptores. Hoy se sabe que existen receptores diferentes, presentes en una misma célula, lo que se llama coneurotransmisión. El receptor épsilon no se considera receptor opioide sino que está involucrado al sistema inmunitario.

Inyectando morfina radiactiva en el sistema nervioso central se vio que el mapeo de distribución correspondía estrictamente:

1) A nivel medular, al haz paleoespinothalámico en la lámina I, II y IV.

2) A nivel supraespinal se los vio en la sustancia periacueductal, nervio trigémino, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, en la habénula, el sistema límbico, amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo.

3) A nivel periférico, se los encontró en la Médula suprarrenal, en el intestino, en el tracto urinario, en el pulmón, en los glóbulos rojos y en el sistema inmunitario (receptor épsilon).

Receptores Mu

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores Mu, lo que refleja su similitud con la molécula de morfina. Los receptores Mu se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores Mu. La beta-endorfina tiene gran afinidad con los receptores Mu, que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidéz a los receptores Mu, pero no tanto como a los receptores kappa.

Diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio. Aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores Mu, los antagonistas han sido de máxima utilidad para definir los efectos farmacológicos de los receptores Mu. La morfina y otros agonistas de los opioides del tipo de la morfina producen analgesia primordialmente por interacción con los receptores Mu₂ de los opioides. Otras consecuencias de la activación de los receptores Mu, incluyen depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensación de bienestar y placer (Mu₁)

Con el empleo de antagonistas altamente selectivos para los receptores Mu, se ha demostrado la presencia en el SNC de más de un subtipo de receptores Mu. La beta-funaltrexamina bloquea con carácter irreversible a los receptores Mu₂ (a nivel raquídeo), en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor Mu, denominado Mu₁ (localizado a nivel suprarraquídeo). Con el empleo de estos antagonistas, los investigadores han establecido en modelos animales, que la morfina puede desencadenar analgesia a nivel raquídeo, acción mediada por los receptores Mu₂, o bien a nivel suprarraquídeo a través de los receptores Mu₁. Sin embargo, cuando se administra morfina por vía parenteral actúa de manera relevante en los receptores suprarraquídeos Mu₁. Tanto la depresión respiratoria como el estreñimiento por

inhibición del tránsito gastrointestinal, son efectos indeseables de la morfina y algunos fármacos morfinomiméticos que se consideran son mediados a través de los receptores Mu_2 .

Receptores Kappa

Los receptores kappa producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es el ligando endógeno más selectivo del receptor kappa. Sin embargo, se han propuesto varios subtipos del receptor kappa mediante estudios de fijación con agonistas y antagonistas en animales de experimentación ⁽¹⁶⁾. El compuesto U50,488H es un agonista que marca de manera selectiva al subtipo de receptor kappa_1 , en tanto que la norbinaltorfimidina resulta ser el antagonista específico de éste receptor. La administración raquídea de U50,488H produce analgesia en modelos animales. La dinorfina A es el ligando endógeno para el receptor kappa_1 . Por otro lado, mediante estudios de fijación se propuso al subtipo de receptores kappa_2 , pero aún no han podido dilucidarse sus propiedades farmacológicas.

También mediante estudios de fijación se ha identificado el subtipo de los receptores kappa_3 , y se han establecido con cierta claridad sus propiedades farmacológicas. A diferencia de los receptores kappa_1 , que producen analgesia a nivel raquídeo, los receptores kappa_3 suprimen el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Los receptores kappa_3 corresponden a los receptores del agonista antagonista nalorfina propuestos por varios investigadores. Aunque los efectos farmacológicos de los receptores kappa_3 se corrigen con relativa facilidad mediante la administración de diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor Kappa_3 .

Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores kappa producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas Mu . Actúan principalmente a nivel de la médula espinal, y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas Mu . En vez de euforia, los agonistas kappa tienen efectos psicomiméticos disfóricos (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización).

Receptores Delta

Las encefalinas resultan ser los ligandos endógenos de los receptores delta. Varios investigadores han logrado producir analgesia dental a niveles tanto raquídeo como supraespinal, si bien el sistema espinal parece estar más involucrado en este proceso. Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores delta de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos. El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-encefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptores delta_1 , en tanto que la deltorfina es un agonista que se fija preferentemente a los receptores delta_2 .

Mecanismo de acción

Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos (buprenorfina) y sintéticos (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclasa, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa

nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.

Por lo menos parecen participar tres mecanismos en cuanto a la analgesia inducida por los opioides⁽²⁸⁾. Los receptores de opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios median la inhibición de la descarga de neurotransmisores, incluso la sustancia P. La morfina antagoniza también los efectos de la sustancia P administrada por vía exógena al ejercer acciones inhibitorias postsinápticas sobre las interneuronas, y sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro.

Tanto los agonistas delta como los agonistas kappa parecen actuar de manera semejante. Aunque no se ha definido con claridad el circuito, todas las maniobras dan por resultado incremento de la actividad en las vías bulboespinales aminérgicas descendentes que ejercen efectos inhibidores en procesamientos de la información nociceptiva en la médula espinal. La analgesia causada por receptores delta de los opioides es mediada por vía raquídea a través del asta dorsal. Los modelos animales sugieren que los agonistas a nivel de los receptores kappa median la analgesia a nivel raquídeo y otro subtipo de agonistas de los receptores kappa actúa a nivel supraespinal.

Mecanismo de acción del receptor y sus agonistas

Los sucesos o eventos que siguen a la unión del receptor con sus agonistas son complejos e intervienen:

Los canales iónicos (Ca^{++} , Na^+ , y Mg^{++})

La calmodulina

La adenilciclase

Los nucleótidos cíclicos

La hiperpolarización de la neurona

Al despolarizarse la fibra C, aumenta el Ca^{++} intracelular lo que lleva a la liberación de glutamato y aspartato (aminoácidos excitatorios), neuroquininas, sustancia P. Al interactuar el receptor con el agonista, disminuye la frecuencia de descarga de las fibras C que se hiperpolariza. El receptor es presináptico; el receptor también es postsináptico sobre las neuronas de proyección: sistema límbico, regulación y modulación de la percepción, también intervienen en la modulación del dolor, interviniendo en el mecanismo "WIND UP" (potenciación) mediada por el receptor NMDA-Glicina, donde los opioides cambian la disponibilidad del Mg^{++} que actúa como regulador de la compuerta.

Los opioides actúan también impidiendo la entrada de Ca^{++} dentro de la célula:

Los receptores Mu aumentan la salida de iones K lo que impide la entrada de Ca^{++}

Los receptores kappa inhiben la entrada de Ca^{++} a la neurona por disminuir el influjo a través de los canales de Ca^{++} voltaje dependiente. Por lo tanto el aumento de Ca^{++} intracelular, disminuye el efecto analgésico entre los opioides. Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona o nalmefeno y depende de la presencia de GTP (guanosintrifosfato).

La disminución de Ca^{++} intracelular potencia el efecto analgésico de los opioides. Los nucleótidos cíclicos (al AMPc y el GMPc) se ha visto que tienen funciones opuestas en los diferentes sistemas

biológicos como por ejemplo el simpático y el parasimpático. Estos segundos mensajeros, también actúan en el mecanismo de acción de los opioides con funciones opuestas es decir que el AMPc provoca hiperalgesia y el GMPc provoca analgesia.

La unión del agonista con el receptor, disminuye la síntesis neuronal de AMPc, fundamental en la analgesia. Los nucleótidos cíclicos pueden estar vinculados directamente en la transmisión sináptica a través del modelo del segundo mensajero; también tienen otras funciones en el sistema nervioso incluyendo regulación microtubular y biosíntesis neurotransmisora.

El Ca^{++} y la calmodulina, tienen un número de roles en las funciones intracelular y la “cupla” receptor-opioide. Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona y depende de la presencia de GTP (guanosintrifosfato). El aumento de AMPc, o su administración, o la estimulación de la adenilciclasa que sintetiza AMPc, producen:

Acción hiperalgésica

Antagoniza la acción de la morfina

Provoca síndrome de abstinencia

Acelera el desarrollo de tolerancia y resistencia cruzada

Cuando se administra GMPc, o se estimula su síntesis a través de la guanilciclasa, o se inhibe al GMPc de su destrucción, se produce analgesia y se vuelve al equilibrio. Esto depende de la presencia de GTP, es común a todos los casos de regulación de la adenilciclasa mediada por receptores.

Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de adenilciclasa es paralela o se corresponde en la unión de receptor con su agonista en la misma célula. Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides. Sustancias conocidas por ser activadores de la adenilciclasa como Prostaglandinas, causan hiperalgesia que es potenciada por metilxantinas como la cafeína y la teofilina. Las metilxantinas aumentan la disponibilidad de Ca^{++} intracelular lo que lleva al aumento de la analgesia. La acción de la morfina en estos sistemas es: naloxona reversible, estereoespecífica y GTP dependiente.

Como el AMPc actúa en muchos otros sistemas y se conoce la existencia de neurotransmisores en una misma célula, se ve que están relacionados entre sí:

Histamina H2 (autacoides)

Serotonina

Octopamina

Receptores de hormonas péptidas

Norepinefrina

Alfa₂ adrenérgicas

Receptores colinérgicos

Receptores de adenosina

Receptores GABA

Receptores benzodiazepínicos

Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides. Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de

adenilciclasa es paralela o se corresponde a los efectos de su unión al receptor en la misma célula. La administración de GMPc o sustancias que estimulan la síntesis (acetilcolina, carbacol) tienen efecto analgésico periférico. Este efecto es antagonizado por la atropina por lo que son asociados al receptor muscarínico.

La administración de opioides, aumenta el GMPc encefálico en un 200% y disminuyen el AMPc encefálico en un 80%.

El óxido nítrico es el factor de relajación endotelial. Este sistema es independiente del mecanismo de la disminución de las prostaglandinas por lo tanto es beneficioso por no tener los efectos secundarios de otros antiinflamatorios no esteroideos. Hace unos pocos años que trabajos científicos demostraron la importancia del sistema glutamatérgico espinal, sistema tan importante como el de la neurona primaria.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Efectos Cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina⁽²⁹⁾. Causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares, pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 mg/kg/IV durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías.

El fentanil reduce las concentraciones de catecolaminas plasmáticas, pero este efecto es dosis dependiente; a dosis de 15 mg/kg las eleva y a dosis de 50 mg/kg las disminuye⁽³⁰⁾. La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no está contrarrestada por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina o por la administración de pancuronio.

La morfina y algunos opioides producen descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H₁, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina enmascara también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la PaCO₂.

Acciones sobre la ventilación

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico. La depresión respiratoria es notable incluso con dosis demasiado pequeñas para trastornar el conocimiento, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. La morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y puede producir también respiración irregular y periódica.

El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares

que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

Todos los opioides que estimulan los receptores mu y delta producen depresión respiratoria dosis-dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y alveolar del CO₂. Disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia. Asimismo disminuyen la respuesta del tallo cerebral al CO₂, por lo que hay una disminución de las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión produciéndose un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂ reducen el estímulo respiratorio hipóxico⁽³¹⁾.

Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas.

Sistema nervioso central

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento. En ausencia de hipoventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares.

Analgesia producida por opioides tipo morfina

El alivio del dolor por los analgésicos opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad (tacto, temperatura, etc)⁽¹⁷⁾. Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos. Toda descripción clara de la acción analgésica de los opioides debe incluir ciertas distinciones entre el dolor como sensación específica, que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y el dolor como sufrimiento (sensación original, más las reacciones evocadas por esa sensación). Se acepta, en general que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de la patología, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta.

Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor nociceptivo), y el que es causado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor neuropático). Aunque el dolor nociceptivo suele responder bien a los analgésicos opioides, el dolor neuropático reacciona mal a estos agentes y requiere dosis más elevadas.

Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares

Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior. Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen la percepción de los

estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal.

Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náusea y vómito ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares, estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio. Esta acción se controla con antieméticos (tipo metoclopramida, ondansetron o dosis bajas de droperidol), también aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico.

Sistema endocrino

Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina, con lo que disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), ACTH y Beta-endorfina. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Los analgésicos opioides modifican las respuestas neuroendocrinas y metabólicas al estrés. Esto ocurre principalmente con los analgésicos opioides potentes como el sufentanil y el fentanil más que con la morfina. En general, los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada ⁽³²⁾.

Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular

En dosis clínicas no afectan la musculatura pero a altas dosis el fentanilo por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo con dosis de 80-200 mg/kg, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil ⁽¹⁷⁾.

El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente clarificado y se han invocado determinadas teorías. Lo que si se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos), puede ser mediada por el mismo mecanismo que en las ratas y otras especies animales desencadena un estado catatónico.

Efectos sobre la piel

Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. A menudo se enrojece la piel de cara, cuello y parte alta del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina, y quizá sean la causa de la sudación y de parte del prurito que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general. Es probable que la descarga de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección; este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con oximorfona, metadona, fentanilo.

FIOLOGIA INTRATECAL DE LOS OPIOIDES

La primera reseña publicada sobre el uso de opioides para anestesia intradural la realizó un cirujano rumano, que presentó su experiencia en 1901 en París. Ha pasado un siglo hasta conseguir la utilización de opioides por vía epidural. En nuestros días, el uso de opioides

intradurales y epidurales constituye una práctica clínica habitual para conseguir analgesia intra y postoperatoria. Ha sido ampliamente asumido que cualquier opioide depositado en el espacio epidural o intratecal producirá una analgesia altamente selectiva medular y que esta será superior a la conseguida por otras técnicas analgésicas o vías de administración ⁽³³⁾.

Para realizar un uso apropiado de los opioides espinales, debemos comprender adecuadamente la fisiología y la farmacología clínica de estos fármacos y cuál produce analgesia selectiva medular y cuál no. Las diferencias son producto de la biodisponibilidad en los receptores específicos de su biofase medular en la sustancia gris. Esta es menor para los opioides lipofílicos, ya que son aclarados hacia el plasma con mayor rapidez que los hidrofílicos, y consecuentemente producen con mayor antelación efectos adversos supramedulares y su vida media es de menor duración.

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró el éter como la primera anestesia moderna al ser usado por Morton en 1846, Bier hizo historia utilizando cocaína intratecal en 1898. Behar y cols. publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "The Lancet" en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio.

En la década de los años 70 se identificaron los receptores opioides espinales y se creyó que la analgesia producida no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales y causar secundarismos de igual manera, al difundir rostralmente a través del LCR o mediante su redistribución vía sanguínea. Para utilizarlos dentro de un margen de seguridad debemos elegir la vía espinal adecuada (epidural o intradural), el opioide adecuado y la dosis adecuada para cada paciente ⁽³⁴⁾.

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Conocer la anatomía de la columna vertebral es indispensable para el anestesiólogo. La columna vertebral es un conducto cuya función es proteger la médula espinal. Una vértebra consta de: Un cuerpo o base por delante.

El arco que rodea los lados de la columna. Esta tiene siete apófisis:

- a).- Tres apófisis musculares: dos transversas y una espinosa.
- b).- Cuatro apófisis articulares: dos superiores, dos inferiores.

Línea Topográfica de Tuffier: Tiene importancia topográfica ya que esta es una línea imaginaria que cruza la espalda a nivel de las crestas iliacas pasa por la apófisis espinosa de la cuarta vértebra lumbar en posición de pie.

Las vértebras se articulan mediante conexiones ligamentosas. Anatomía de los ligamentos:

Ligamento supraespinoso: Es una banda fibrosa gruesa fuerte que une los ápices de las apófisis espinosas de la séptima vértebra cervical al sacro.

Ligamento ínter espinoso: Es una estructura fibrosa delgada que conecta las apófisis espinosas adyacentes. Estas fibras longitudinales encuentran el ligamento supra espinoso por detrás y tienden a fundirse con el ligamento amarillo por delante.

Ligamento amarillo: Contiene tejido elástico amarillo. Las fibras están en dirección perpendicular. Se extienden entre la superficie antero inferior de la lámina superior hacia abajo a la superficie antero superior de la lamina inferior ⁽³⁵⁾.

FISIOLOGÍA DE LA VÍA ESPINAL

La biodisponibilidad de un opioide tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeado de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen ⁽³⁶⁾.

Espacio epidural

Supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna. En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena álgigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales. Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanilo o fentanilo, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares. Por ello la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima redundará en mayor cantidad disponible en su lugar de acción específico medular, condición que cumplen en mayor medida los fármacos hidrofílicos ⁽³⁷⁾.

MENINGES

Duramadre

Es esencialmente acelular, y exceptuando algunos fibroblastos se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los opioides epidurales, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo. Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos opioides podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante. Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función. Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR.

Aracnoides

Está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "tight junctions". Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos. La permeabilidad depende de la liposolubilidad de la molécula, pero no en la medida que podíamos esperar. La relación entre el carácter lipofílico y la permeabilidad aracnoidea es bifásica; mientras la

liposolubilidad aumenta también lo hace la permeabilidad, pero sólo hasta una cifra moderada del coeficiente de distribución octanol/buffer de aproximadamente 125. A partir de aquí, a medida que la liposolubilidad aumenta, la permeabilidad disminuye significativamente. Consecuentemente la permeabilidad de la morfina, coeficiente de distribución octanol/buffer de 1 y de sufentanilo, 1787, es similar. La razón de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos deben difundir a través de las barreras lipídicas de las células madre de la aracnoides, y luego por el líquido del espacio extra e intracelular. Los fármacos muy liposolubles realizan bien la primera parte pero mal la segunda y los hidrosolubles al revés. Por ello el hecho de que la aracnoides sea la principal barrera a la permeabilidad, explica que los opioides de liposolubilidad intermedia consiguen un mejor movimiento a través del tejido.

Piamadre

La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida sólo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos ⁽³⁸⁾.

Líquido cefalorraquídeo

Exceptuando los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural.

Una de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR. Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad. Para entender porqué esto es así, explicaremos los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos.

El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula. Debido a que la temperatura del LCR es constante, y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR ⁽³⁹⁾.

La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él.

La explicación de las diferencias entre las dosis de opioides que por difusión rostral alcanzan los centros cerebrales superiores reside en los diferentes porcentajes de aclaramiento de dichos fármacos en el LCR. Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo (27 mcg.kg-1.min-1) es casi 10 veces el valor de

la morfina (2,8 mcg.kg-1.min-1), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión rostral y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria. Sin embargo los opioides lipofílicos, también pueden causarlos, al ser más rápidamente redistribuidos vía sanguínea y alcanzar de esta forma el SNC.

La importancia clínica respecto a la analgesia no es conocer la rapidez de aclaramiento o extracción de un fármaco del LCR, sino más bien su destino, y según su biodisponibilidad cuando finalizará su acción. Obviamente, un fármaco dirigido hacia el asta posterior de la médula espinal, tendrá una mayor biodisponibilidad que aquel dirigido al plasma o al espacio epidural⁽⁴⁰⁾.

Distribución farmacológica en la médula espinal

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción. La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo. Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos como la morfina.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal. En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán tan bien pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Consecuentemente, la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanil o sufentanil⁽⁴¹⁾.

Farmacología clínica de los opioides intradurales

Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros. En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intradural única, pero útiles en el tratamiento del dolor del trabajo del parto, especialmente en el primer estadio o en el expulsivo. Los efectos adversos supraespinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz.

La morfina es un opioide que depositado en el espacio intratecal, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 horas. Este dato no la convierte en una buena opción para su uso en anestesia espinal en pacientes de cirugía ambulatoria por la alta incidencia de efectos secundarios de duración prolongada, como la retención urinaria. Esta larga duración no es posible conseguirla vía intravenosa, ni por supuesto con las mismas dosis administradas, lo que demuestra su efecto espinal. Tampoco es fácilmente entendible su duración clínica, cuando la

vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 minutos, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 horas. La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el del LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral muy importante, produce un efecto supraespinal que podría ser el complemento a la analgesia observada de larga duración.

El sufentanil es un claro ejemplo de comportamiento de opioide lipofílico y ha sido ampliamente estudiado para observar su efecto analgésico vía intradural. Un aspecto muy importante es la potencia relativa según su vía de administración: en el compartimento intradural, los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa. Cuando inyectamos fentanil sistémico es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el sufentanilo unas 1,000 veces. Cuando utilizamos morfina intratecal lo hacemos en dosis de 100 mcg y producen una calidad analgésica similar a 10 mcg de sufentanil, pero de mayor duración. Por ello el sufentanil intradural es tan sólo 10 veces más potente que la morfina por esta misma vía. La dosis eficaz intratecal de fentanil es de 25-50 mcg tan sólo el 25-50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de 2-4 veces mayor.

Esta menor potencia relativa de los opioides lipofílicos intratecales se debe probablemente a una baja biodisponibilidad en los receptores específicos medulares, debido a una mayor difusión en los tejidos lipofílicos de dicho compartimento, lo que hace que sean necesarias mayores dosis para conseguir una analgesia adecuada y por ello se detectan mayores picos plasmáticos tras su administración por esta vía, que con los opioides hidrofílicos⁽⁴²⁾.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO

El sulfato de magnesio se presenta fisiológicamente como un antagonista competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), recientemente fue reportado que detiene el temblor que se presenta en la anestesia, varios fármacos antitemblor comparten propiedades del magnesio en cuanto al antagonismo del receptor NMDA. La orfenadrina es un fármaco que presenta ambas propiedades una como antagonista no competitivo del receptor NMDA y antimuscarínico. La orfenadrina extiende la acción perioperatoria de los analgésicos, por lo tanto ha sido propuesta en lugar del metilfenidato para el control del temblor anestésico⁽⁴³⁾.

KETAMINA

La ketamina pertenece a la familia de las fenilciclidinas. Fue sintetizada por Stephens, en 1963. Induce un estado similar a la catalepsia, usualmente con los ojos abiertos y con analgesia profunda lo que se denominó anestesia disociativa.

Propiedades químicas

El peso molecular de la ketamina es 238, y su Pka de 7,5. Es una sal blanca y soluble en agua. Su pH usual de la solución farmacéutica oscila entre 3,5-5,5. Comercialmente se obtiene la mezcla racémica de sus dos isómeros activos S (+) y R (-) ketamina.

Farmacocinética

La dosis de ketamina para inducción anestésica es de 0,5 a 1,5 mg/kg por vía IV o 4 a 6 mg/kg por vía intramuscular (IM). Las dosis disminuyen si se administra concomitantemente con benzodiazepinas o barbitúricos. Para sedación o analgesia se recomiendan dosis de 0,2 a 0,8 mg/kg IV o de 2 a 4 mg/kg IM.

Tiene una unión a proteínas plasmáticas entre el 12% y el 47%, dependiendo de valores de pH. Posee una alta solubilidad lipídica, lo que la faculta para distribuirse extensamente en todo el cuerpo. El volumen de distribución inicial es de 20 a 100 litros. Tiene un volumen de distribución aparente de 100 a 400 litros, y el aclaramiento es de 1.000 a 1.600 ml/min. La vida media beta (tiempo de eliminación del organismo) es de 2,5 a 3,1 horas.

La biodisponibilidad de la ketamina cuando se administra por vía IM es del 93%, y se obtienen concentraciones plasmáticas a los cinco minutos de su administración. Cuando se administra por vía oral, únicamente se dispone de un 17% por el efecto del primer paso.

Después de la administración IV de 2 mg/kg de peso, se logra inconsciencia luego de veinte o sesenta segundos. La emergencia ocurre a los quince minutos, después de una dosis única. Las concentraciones analgésicas de la ketamina son cercanas a 0,2 mcg/ml y el nivel hipnótico mínimo de ketamina sola es de 1,5 a 2,5 mcg/ml.

Metabolismo

La ketamina se metaboliza por el sistema microsomal hepático. El primer metabolito importante que se produce como resultado de este metabolismo es la norketamina (N-demetil ketamina), que tiene una potencia 1/3 a 1/10 de la molécula inicial. Posteriormente, se producen metabolitos III y IV, generados por hidroxilación en dos diferentes posiciones.

La excreción renal de la ketamina intacta es del 4%, y en diferentes formas del 16%. La coadministración de benzodiazepinas con ketamina prolonga la vida media de eliminación, esto debido a que son inhibidores competitivos de la N-demetilketamina.

Otros efectos

Durante la anestesia con ketamina, y sobre todo en la emergencia, se han descrito la presencia de sueños placenteros y no placenteros; se ha visto, además, que controlar la iluminación y el ruido de la sala de cirugía disminuye la incidencia de este tipo de efectos.

La ketamina incrementa la intensidad de las contracciones uterinas sin aumentar el tono basal del útero. Puede ser utilizada en casos de sangrado asociado al trabajo de parto o en cesárea. Las concentraciones analgésicas de la ketamina son cercanas a 0,2 mcg/ml y el nivel hipnótico mínimo de la ketamina sola es de 1,5 a 2,5 mcg/ml.

Usos clínicos

La ketamina es el agente que se utiliza en los casos de traumatismos en general, donde queremos mantener estabilidad hemodinámica durante la inducción. En la inducción de pacientes asmáticos y pediátricos también tiene una amplia utilización.

La ketamina es un antagonista competitivo de los receptores NMDA, también actúa inhibiendo el temblor anestésico, sin embargo este efecto debería ser interpretado con precaución debido a que es un fármaco de farmacología compleja. Además de ser un antagonista de los receptores NMDA, la ketamina tiene varias otras propiedades farmacológicas, como agonista de los receptores opioides kappa, actúa bloqueando la captación de aminas en las vías descendentes inhibitorias del dolor monoaminérgicas, tiene un efecto anestésico local y tiene interacción con receptores muscarínicos.

Es muy probable que los antagonistas de los receptores NMDA regulen la termorregulación a varios niveles. Hay neuronas en el área preóptica anterior del hipotálamo de la rata que tienen una tasa de descarga que se incrementa por la aplicación de NMDA. Además los receptores

NMDA modulan neuronas serotoninérgicas y adrenérgicas en el locus coeruleus. En el núcleo del rafe dorsal, la 5-HT actúa como un neuromodulador para elevar el efecto de los receptores NMDA. Finalmente los receptores NMDA del asta dorsal de la medula espinal modulan la transmisión nociceptiva ascendente. La relación entre la transmisión nociceptiva y las vías termorregulatorias aferentes, sigue siendo muy especulativa ⁽¹⁾.

La ketamina puede disminuir la redistribución del calor corporal del centro a la periferia, directamente a través de estimulación de simpática central e inhibición de la captación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas postganglionares. La ketamina causa estimulación simpática y vasoconstricción en pacientes con riesgo de hipotermia. Ketamina controla el temblor probablemente por termogénesis antitemblor ya sea influenciando al hipotálamo o por el efecto beta-adrenérgico de la norepinefrina. También mostro que previene el temblor sin causar alteraciones hemodinámicas en pacientes bajo anestesia regional ⁽⁴⁴⁾.

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO PREMEDICACION

Ranitidina

Inhibidor de los receptores H₂ en el estomago, reduce la secreción de ácido clorhídrico. Indicado en el periodo perioperatorio.

Precauciones generales: Se han reportado casos de ataques de porfiria en pacientes con porfiria previamente diagnosticada. En algunos pacientes se han reportado elevación TGP después de grandes dosis de ranitidina por más de 5 días. Se puede presentar bradicardia secundaria a la administración rápida intravenosa de ranitidina.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Sólo debe ser usada durante el embarazo si es estrictamente necesario, se excreta a la leche materna así que depende del beneficio en la madre para suspender la droga o la lactancia.

Reacciones secundarias y adversas: En ocasiones, mareo, somnolencia, insomnio y vértigo; en casos raros: confusión mental reversible, agitación, depresión y alucinaciones. Como con otros bloqueadores H₂ se han reportado: arritmias, taquicardia, bradicardia, asistolia, bloqueo auriculoventricular; a nivel gastrointestinal: constipación, diarrea, náusea, vómito, molestia abdominal y, en raras ocasiones, pancreatitis, elevación transaminasas hepáticas, hepatitis; eventos reversibles al suspender el medicamento; puede haber artralgias y mialgias, rash cutáneo, eritema multiforme y, raramente, alopecia y en raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: ranitidina carece de efectos mutagénicos y sobre la fertilidad ⁽⁴⁵⁾.

Ondansetron

Indicaciones terapéuticas: Prevención y tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios

Farmacocinética y farmacodinamia:

Farmacocinética: La farmacocinética del ondansetrón ha sido estudiada en voluntarios sanos y también en pacientes. Posterior a la administración de una sola dosis de 8 mg intravenoso, la C_{máx} se alcanza en aproximadamente 15 minutos; después de una dosis única oral de 8 mg, la

concentración plasmática máxima, se alcanza en 1.5 horas. Con la posología normal, los niveles plasmáticos máximos son proporcionales a la dosis. La vida media de eliminación es de 3 horas, en las presentaciones orales o parenterales y la biodisponibilidad es de 60% por la vía oral. La unión a proteínas de ondansetrón es alrededor del 70-76% lo que no parece afectar al metabolismo o a la excreción del mismo.

No existen pruebas de que se produzca acumulación clínicamente significativa del producto. El aclaramiento de la circulación sistémica es predominantemente por metabolismo hepático, a través de procesos enzimáticos. La recuperación del fármaco intacto en orina es inferior al 5%. Los metabolitos de ondansetrón se excretan por orina y heces.

Farmacodinamia: Ondansetrón es un antagonista potente, altamente selectivo de los receptores tipo 3 de la serotonina (5HT₃). Es posible que los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia, así como algunos agentes anestésicos y ciertos estímulos resultantes de la manipulación quirúrgica ocasionen la liberación de 5-hidroxitriptamina o serotonina (5HT), la cual al estimular los receptores 5HT₃ es responsable de originar el impulso al centro del vómito, a través del nervio vago (mecanismo periférico); o bien, a través del estímulo directo del centro del vómito y/o zona desencadenante quimiorreceptora (mecanismo central). Por tanto, el efecto de ondansetrón en la prevención de la náusea y vómito se debe al antagonismo de la serotonina en los receptores 5HT₃ localizados a niveles central y periférico.

Precauciones generales: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que también han mostrado hipersensibilidad a otros receptores agonistas de 5HT. Debido a que el ondansetrón prolonga el tiempo del tránsito intestinal, debe monitorizarse a los pacientes con signos sugestivos de oclusión intestinal.

Reacciones secundarias y adversas: Se han descrito: cefalea, sensación localizada de aumento de temperatura en la cabeza y epigastrio e hipo; elevaciones ocasionales, transitorias y subclínicas de las aminotransferasas. El ondansetrón prolonga el tránsito intestinal, por lo que puede ocasionar constipación en algunos pacientes. Hay reportes de dolor torácico con o sin depresión del segmento ST; arritmias, hipotensión y bradicardia ⁽⁴⁶⁾.

Metoclopramida

Indicaciones terapéuticas: Profilaxis de náusea y vómito postoperatorio.

Contraindicaciones: No se debe usar si es que la estimulación de la motilidad gastrointestinal puede ser peligrosa; por ejemplo, en presencia de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación. La administración de metoclopramida está contraindicada en pacientes con feocromocitoma, ya que el medicamento puede causar crisis hipertensivas, probablemente asociadas a la liberación de catecolaminas por el tumor. Metoclopramida está contraindicada en pacientes con sensibilidad conocida e intolerancia al medicamento; no se debe usar en pacientes epilépticos, o que se les esté administrando otros medicamentos que puedan causar reacciones extrapiramidales, ya que se pueden aumentar.

Precauciones generales: En un estudio en pacientes hipertensos la administración del clorhidrato de metoclopramida demostró la liberación de catecolaminas; por tanto, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes con hipertensión.

Las inyecciones intravenosas del clorhidrato de metoclopramida se deben realizar en forma lenta durante 1 a 2 minutos para una dosis de 10 mg, debido a que una administración rápida genera un sentimiento temporal pero intenso de ansiedad e intranquilidad, seguido de mareo. La administración intravenosa del clorhidrato de metoclopramida diluida en una solución parenteral se debe realizar durante un periodo de no menos de 15 minutos.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Categoría de riesgo B: Este medicamento se debe usar en el embarazo sólo si es claramente necesario.

Interacciones medicamentosas y de otro género: Los efectos de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal son antagonizados por medicamentos anticolinérgicos y analgésicos narcóticos. Los efectos aditivos sedativos pueden ocurrir si metoclopramida es administrada conjuntamente con alcohol, sedantes, hipnóticos, narcóticos o tranquilizantes⁽⁴⁷⁾.

Ketorolaco

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento a corto plazo del dolor leve a moderado en el postoperatorio.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo C, en el tercer trimestre categoría D: Los estudios en animales no han registrado efectos teratogénos, aunque si embriotóxicos (distocia y retardo en el parto). No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. El uso crónico durante el 3er. trimestre, podría producir teóricamente cierre prematuro del conducto arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No se han reportado anomalías en estos rubros causadas por la administración de este fármaco.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Con sobredosis de ketorolaco trometamina se han descrito los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómito, hiperventilación, úlcera gastroduodenal, gastritis erosiva y disfunción renal; todos ellos desaparecieron tras retirar el fármaco. La diálisis apenas permite eliminar ketorolaco trometamina de la sangre⁽⁴⁸⁾.

FARMACOS UTILIZADOS EN EL BLOQUEO NEUROAXIAL

Bupivacaína

Bupivacaína es un anestésico local, tipo amídico de larga duración.

Farmacocinética:

El porcentaje de absorción sistémica es dependiente de su dosis y concentración, de la ruta de administración, de la vascularización del sitio y de la presencia o no de epinefrina en la solución anestésica. Se liga en un 82% al 96% a las proteínas plasmáticas, su vida media es de 3,5 horas en adultos y de 8,1 a 14 horas en neonatos. El inicio de acción es intermedio y dura de 3 a 10 horas; el 5% del medicamento se excreta sin cambios. Se distribuye en la leche materna. Los anestésicos parecen atravesar la barrera placentaria por difusión pasiva.

Farmacodinamia:

Los anestésicos locales bloquean la generación y conducción de los impulsos nerviosos, disminuyendo la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de Na^{++} , afectando posiblemente a un sitio receptor del canal de sodio. Esto estabiliza a la membrana reversiblemente e inhibe la despolarización, produciendo falla en la propagación del potencial de acción y subsecuentemente un bloqueo del impulso nervioso. La progresión de la anestesia se relaciona con el diámetro y mielinización de la fibra nerviosa, con la velocidad de conducción de las fibras nerviosas afectadas. El orden de pérdida de la función del nervio es: dolor, temperatura, tacto, propiocepción y tono muscular.

Indicación: Bloqueo subaracnoideo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Bupivacaína o a otro anestésico amídico.

Bloqueo anestésico paracervical obstétrico: esta técnica puede causar bradicardia fetal y muerte.

Efectos secundarios

Reacciones de hipersensibilidad: alergia, reacciones anafilactoides.

Efectos neurológicos: toxicidad del SNC.

Efectos cardiovasculares: arritmias, depresión miocárdica.

Efectos hematológicos: metahemoglobinemia.

Efectos gastrointestinales: náusea, vómito.

Los problemas relacionados con el uso de bupivacaína son debidos a la sensibilidad cruzada o retardada producida cuando se administra junto con otros anestésicos locales tipo amídicos.

Interacciones:

La administración concurrente de fármacos vasopresores y fármacos oxióticos tipo ergotamina pueden causar hipertensión persistente o severa o accidente cerebrovascular. Las fenotiacidas y las butirofenonas pueden reducir o anular el efecto presor de la epinefrina.

Sobredosis, toxicidad y tratamiento:

Las emergencias agudas de los anestésicos locales se relacionan con los altos niveles plasmáticos encontrados durante el uso terapéutico o debido a inyecciones subaracnoideas no intencionadas de solución anestésica local. Se puede presentar apnea, depresión circulatoria, metahemoglobinemia y convulsiones. Se debe monitorear constantemente la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, el estado neurológico y el estado respiratorio y, al primer signo de cambio, debe administrarse oxígeno. El primer paso en el manejo de las reacciones tóxicas, consiste en establecer y mantener la vía aérea y en un control efectivo de la ventilación con 100% de oxígeno, esto puede prevenir las convulsiones si es que aún no han ocurrido. Bupivacaína a dosis equipotentes, es más cardiotóxica que la lidocaína y puede producir arritmias ventriculares y depresión cardiaca⁽⁴⁹⁾.

Fentanil

Indicado en anestesia, como agente analgésico opioide complementario en anestesia general, regional o local.

Farmacocinética y farmacodinamia:

El fentanilo es un analgésico opioide sintético que pertenece al grupo de las fenilpiperidinas. La acción analgésica es mucho mayor a la de la morfina, dosis de 100 mcg (0.1 mg) son

equivalentes a 10 mg de sulfato de morfina en cuanto a sus efectos analgésicos. Sus principales acciones de valor terapéutico son la capacidad para producir sedación y analgesia.

El mecanismo exacto de acción no es del todo conocido, pero se sabe que el fentanilo actúa alterando la liberación de neurotransmisores de los nervios aferentes sensitivos que conducen estímulos dolorosos. Al igual que otros analgésicos opioides, el fentanilo se une a receptores específicos en muchos sitios dentro del SNC alterando los procesos que afectan la respuesta emocional y de percepción al dolor.

Se han propuesto varios subtipos de receptores de opioides los cuales intervienen en los efectos adversos y terapéuticos de los diferentes tipos de analgésicos opioides. La acción de los opioides puede estar determinada por las funciones sobre estos receptores, los que podrían ser agonistas totales, parcialmente mixtos o inactivos para cada tipo de receptor.

El fentanil produce acciones agonistas sobre los receptores Mu principalmente aunque en menor medida también ejerce efectos sobre los receptores Kappa. Después de la administración del fentanil por vía intravenosa presenta un inicio de acción rápida y de corta duración.

La biotransformación es principalmente hepática y es metabolizado por N-desalquilación e hidroxilación a norfentanilo, el índice de metabolismo depende de la dosis total, del funcionamiento hepático y de la liberación del medicamento de los diferentes tejidos corporales. Se ha propuesto un modelo trifásico para la vida media de eliminación del fentanil: Una distribución rápida de 1.7 minutos, una redistribución de 13 minutos y una eliminación de 3.5 horas.

El fentanil alcanza su efecto analgésico máximo cuando se administra por vía intravenosa de 3 a 5 minutos y por vía intramuscular de 20 a 30 minutos. La duración de sus efectos analgésicos es por vía intramuscular de 1 a 2 horas y por vía intravenosa de 0.5 a 1 hora. Cuando se utilizan dosis altas de fentanilo el tiempo que se requiere para despertar es de 42 a 210 min a dosis promedio de 122 mcg por kg de peso. El fentanil es eliminado hasta 80% por la orina principalmente como metabolitos y el resto es recuperado en las heces sin cambios.

Reacciones secundarias y adversas:

Los principales efectos adversos reportados con el fentanilo son depresión respiratoria, apnea, rigidez de los músculos de tórax y abdomen, bradicardia y laringospasmo, los cuales deben de recibir manejo inmediato y adecuado para evitar complicaciones graves que se pudieran presentar como depresión respiratoria severa y paro cardiorrespiratorio. Otras reacciones menos graves incluyen: mareos, visión borrosa, náuseas, vómitos y diaforesis. Cuando se utiliza el fentanilo en combinación con agentes neurolépticos como el droperidol las reacciones que se pueden presentar con mayor frecuencia son: escalofríos, inquietud, episodios de alucinaciones en el periodo postquirúrgico y síntomas extrapiramidales, los cuales se han observado hasta 24 horas después de su administración⁽⁵⁰⁾.

ANTECEDENTES

Existe una serie de documentos de la literatura médica que proponen y valoran los potenciales tratamientos para el temblor anestésico, en estos se mencionan los fármacos y las probables

dosis efectivas para este fin, entre los que se encuentran ketanserina, doxapram, dexametasona, dexmedetomidina, clonidina, antiinflamatorios no esteroideos y opioides⁽⁴⁾. Sin embargo, no está definido de manera determinante el tratamiento que interrumpa y evite la recurrencia del temblor, o incluso que lo prevenga. Se ha mencionado que el mejor tratamiento es la meperidina, por su baja incidencia de reacciones adversas y su alta tasa de éxito a dosis de 12.5 a 25mg, esto mientras no sea utilizado un antagonista opioide, lo cual podría ocasionar recurrencia de temblor, lo que sería una limitante de este tratamiento⁽³⁾.

JUSTIFICACIÓN

La aparición de temblor en el periodo anestésico es una complicación potencialmente grave debido al aumento en el consumo de oxígeno, en proporción con la pérdida transoperatoria de calor. Si la demanda inducida por el temblor excede la capacidad de los sistemas circulatorio y respiratorio para aportar oxígeno a los tejidos, se crea una deuda de oxígeno o hipoxia por demanda que puede poner en riesgo de isquemia a diferentes tejidos, esto es de gran riesgo para pacientes con patología cardiovascular previa como síndrome coronario e infarto previo.

El temblor anestésico tiene una frecuencia importante en anestesia regional durante el transanestésico y postanestésico según la literatura y lo que nosotros observamos en nuestro medio y el cual no siempre es tratado debido a que se le resta importancia como efecto potencial de complicaciones, lo cual es preocupante debido a que el tratamiento aun en la actualidad no está definido de manera contundente, en nuestro estudio pretendemos medir el efecto terapéutico de ketamina versus fentanilo en el temblor anestésico, dos fármacos de uso común en nuestro medio, sin embargo uno de ellos; ketamina no utilizado para este fin.

HIPOTESIS

Los pacientes a quien se les administre ketamina a dosis de 0.3 mg/kg de peso, presentaran control del temblor anestésico más rápido y una mayor efectividad que con la administración de fentanil a dosis de 1 mcg/kg de peso.

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

Evaluar la eficacia en el control del temblor anestésico de la dosis de 0.3 mg/kg de peso de ketamina vs fentanil 1 mcg/kg de peso.

Objetivos Específicos:

Evaluar el grado del temblor presentado.

Evaluar la recurrencia del temblor después de su cese por cualquiera de los 2 fármacos del estudio.

Evaluar variaciones de la temperatura corporal previa a la aparición del temblor es decir al ingreso a quirófano, durante la aparición del temblor y a su cese después del tratamiento.

Evaluar los cambios en la frecuencia cardiaca y presión arterial provocados por la administración de ketamina.

MATERIAL Y METODOS

Ketamina GI frasco ampula con 10 ml, 50 mg/1 ml, laboratorios Pisa.
Fentanilo (Fenodid) ampula con 10 ml, 0.5 mg/1 ml, solución inyectable, laboratorios Pisa.
Ketorolaco GI ampula 30 mg/1 ml, solución inyectable, Baxter.
Ondansetron (NODANTON-I) 8 mg/4 ml, solución inyectable, Loeffler.
Ranitidina GI ampula 50 mg/1 ml, solución inyectable, Baxter.
Bupivacaina-Glucosa (Buvacaina Pesada), ampula 15 mg/3 ml, solución inyectable subaracnoidea, laboratorios Pisa.
Aguja espinal tipo Whitacre 25 GA 3.50in TW 0.50x90 mm, BD Medical.
Jeringa estéril de plástico 5 ml con aguja 24G x 32 mm, BD medical.
Solución Hartmann 1000 ml, laboratorios Pisa.
Esfigmomanómetro electrónico nGenuity CSI Criticare Systems Inc.
Oxímetro de pulso electrónico nGenuity CSI Criticare Systems Inc.
Electrocardioscopio electrónico nGenuity CSI Criticare Systems Inc.
Termómetro infrarrojo timpánico (Bayer).

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes sometidos a cirugía de abdomen (apendicetomía) en el Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva".

DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio clínico, prospectivo, doble ciego, comparativo, longitudinal y aleatorizado

GRUPO DE TRATAMIENTO

Se realizaran dos grupos de manera aleatorizada, a un grupo se le administrara ketamina a dosis de 0.3 mg/kg de peso, dosis única intravenosa, posterior a la identificación del temblor y su grado de acuerdo a la escala. Y el segundo grupo recibirá fentanil a dosis de 1 mcg/kg de peso, dosis única intravenosa posterior a la identificación del temblor y su grado de acuerdo a la escala. En caso de recurrencia de temblor se administrara una segunda dosis igual a la primera.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes sometidos a cirugía de abdomen (apendicectomía no complicada).
Estado físico ASA I-II.
Con utilización de bloqueo subaracnoideo como técnica anestésica.
Que presenten temblor en cualquier momento después de la instalación del bloqueo subaracnoideo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con estado físico ASA mayor a II.
Alergia conocida a cualquiera de los medicamentos utilizados en el estudio.
Pacientes a los que se les haya administrado fentanil o ketamina dentro de la premedicación.
Pacientes a los que se les administre anestesia general como método inicial.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes en los que la técnica anestésica regional se convierta en anestesia general.

PROCEDIMIENTO

Se incluirán aquellos pacientes sometidos a cirugía de abdomen de manera electiva; de cualquier edad por arriba de 15 años, con un estado Físico I-II de la clasificación de ASA; serán aleatorizadas en dos grupos. Un anesthesiólogo del servicio preparara el doble ciego; se preparara en una jeringa de 5 ml la dosis del fármaco que se vaya a utilizar (ketamina o fentanil), por un anesthesiólogo de la sala a las dosis establecidas por el protocolo y se cubrirá la jeringa con tela adhesiva para evitar que el anesthesiólogo que lo administre sepa de que fármaco de trata. Una contendrá ketamina calculada a 0.3 mg/kg de peso del paciente. La segunda opción del anesthesiólogo que preparara la jeringa será fentanil a dosis de 1 mcg/kg de peso del paciente. Se le asignara una letra (A o B) a la jeringa preparada por el anesthesiólogo que solo él sabrá a cual fármaco o grupo corresponde la letra y esta será asignada de manera aleatoria.

En cuanto al bloqueo espinal, previamente se premedicará al paciente con 50mg de ranitidina, así como 10mg de metoclopramida por vía intravenosa y en un tiempo no menor a 5min. Una vez en el quirófano se iniciara la infusión de 10 ml/kg de peso de solución Hartmann como precarga y con la finalidad de evitar la hipotensión secundaria al bloqueo espinal; se aplicaran 2 mg de ondansetron por vía intravenosa; se monitorizara presión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y se registrara en hoja de anestesia. Se colocara en decúbito lateral izquierdo, se realizara asepsia de región dorsolumbar con iodine solución; se prepara en una jeringa de 5ml la dosis anestésica: 15 mg de bupivacaina hiperbárica + 20 mcg de fentanil; se realizara bloqueo subaracnoideo a nivel de L1-L2 o L2-L3 con aguja espinal tipo Whitacre calibre 25, una vez que se haya obtenido liquido cefalorraquídeo se administrara la dosis anestésica a una velocidad no máxima de 0.1 ml/segundo; una vez aplicada la dosis, se pondrá a la paciente en decúbito dorsal. En caso de hipotensión se aplicara Efedrina a dosis de 5-10 mg. Se registraran constantes vitales cada 5 minutos en hoja de registro anestésico, así como eventualidades transanestésicas en hoja de registro de protocolo. En caso de presentarse temblor anestésico posterior a la instalación del bloqueo subaracnoideo hasta la estancia en la unidad de cuidados postanestésicos, se asignara de forma aleatoria una de las jeringas que contiene el medicamento en estudio (A o B), con dosis de acuerdo a peso del paciente y se le aplicara intravenosa. Registrando el tiempo de inicio del temblor y su grado según la escala, tiempo de la aplicación del fármaco terapéutico, así como la temperatura timpánica al momento en que se presente el temblor, también se registrara tiempo en el que cese el temblor y nuevamente la temperatura timpánica.

Posterior a la aplicación del fármaco según el protocolo, se registrara si existen datos de efectos adversos del fármaco que se administro, tales como nistagmus, sensación de caminar en el espacio o flotar, alucinaciones, sedación, mareo, nausea, vómito, en el caso de ketamina. Para el caso de fentanil; prurito, nausea y/o vómito, sedación, los cuales se valoraran desde la administración del fármaco hasta que el paciente se de de alta de la unidad de cuidados postanestésicos. También se registraran la frecuencia cardiaca y la presión arterial, con el objetivo de observar si se elevan estos signos por efecto de la liberación de catecolaminas dada por la administración de ketamina.

MANIOBRAS DE RESCATE

Se aplicara una segunda dosis del fármaco utilizado inicialmente para controlar el temblor.

VARIABLES Y DEFINICIONES

Variables Independientes:

Administración de bupivacaina hiperbárica + fentanil

Variables Dependientes:

Temblor

Nistagmus

Sedación

Alucinaciones

Nausea

Vomito

Prurito

Frecuencia Cardiaca

Presión Arterial

Temperatura (hipotermia)

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Temblor

Es una serie de contracciones musculares involuntarias para aumentar la producción metabólica de calor, en este caso es un evento adverso de la anestesia neuroaxial.

Nistagmus

Es un movimiento involuntario e incontrolable de los ojos. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos.

Sedación

Es la reducción del nivel de conciencia inducida por medicamentos utilizados generalmente para facilitar la aceptación de los procedimientos. La sedación puede variar desde cambios mínimos o no visibles hasta la pérdida de conciencia y de los reflejos protectores.

Alucinaciones

Es una falsa experiencia sensorial, en la cual los pacientes reportan escuchar, oler, sentir, saborear o ver cosas que no existen.

Nausea

Sensación de enfermedad o malestar en el estómago que puede aparecer con una necesidad imperiosa de vomitar.

Vómito

El vómito es una acción forzada que se realiza por medio de una contracción fuerte y hacia abajo del músculo del diafragma. Al mismo tiempo, los músculos abdominales se tensan súbitamente contra un estómago relajado con un esfínter gastroesofágico abierto. Los contenidos del estómago son impulsados hacia arriba y hacia fuera de la boca.

Prurito

Es una sensación desagradable de hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en el área afectada. El prurito puede presentarse en todo el cuerpo o localizado.

Presión arterial y frecuencia cardiaca

Son signos vitales que son monitorizados durante los procedimientos anestésicos de manera continua para valorar el estado general del paciente antes, durante y después de la administración de fármacos para la realización de procedimientos quirúrgicos. La monitorización debe detectar signos tempranos de disfunción orgánica, antes de que ocurra compromiso de las funciones vitales.

Temperatura (hipotermia)

Es la medida relativa de calor o frío asociada al metabolismo del cuerpo, resultado del equilibrio entre termogénesis y termólisis. Cuya función es mantener activos los procesos biológicos. La temperatura normal es de $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$. La hipotermia es cuando la temperatura corporal es inferior a los 36°C .

ESTANDARIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y LOS PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN

El temblor se medirá según la siguiente escala de clasificación del grado de temblor.

0 = no tremor, 1 = fasciculación en músculo masetero, 2 = fasciculación en cara y extremidades superiores, 3 = fasciculación muscular generalizada⁽²¹⁾.

Nistagmus: se medirá observando los ojos del paciente cuando se le solicite dirija la mirada en un punto fijo, observando el nistagmus y clasificándolo en leve o intenso.

Sedación: Se medirá de acuerdo a la Escala de sedación de Ramsay.

NIVEL	CARACTERÍSTICAS
1	Paciente despierto, ansioso, agitado o inquieto
2	Paciente despierto, cooperador, orientado y tranquilo
3	Paciente dormido con respuesta a ordenes
4	Paciente dormido con respuestas breves a la luz y el sonido
5	Paciente dormido responde solo al dolor
6	El paciente no responde a ningún estímulo (luz, sonido o dolor).

Alucinaciones: se medirá observando al paciente si presenta verbalización de eventos o experiencias que no existen, o preguntando al paciente si tuvo dichas experiencias después de la administración del fármaco.

Nausea y/o vomito: Se preguntara si lo presento y en cuantas ocasiones.

Prurito: Se medirá preguntando si lo presento o no; y en caso de haberlo presentado si es intenso o leve.

Presión arterial y frecuencia cardiaca: se medirán de manera no invasiva, a través de instrumentos electrónicos de medición.

Temperatura corporal: esta será medida a través de termómetro infrarrojo timpánico en grados centígrados, debido a que es la medición mas fidedigna después de la medición de la temperatura central invasiva que no sería cómodo utilizar en pacientes bajo anestesia regional que se encuentran generalmente despiertos.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Expediente Clínico

Interrogatorio directo a la paciente

SE MANEJARAN LOS DATOS OBTENIDOS EN UNA HOJA DE CALCULO DE EXCEL

FUENTES DE INFORMACION

Revistas
Libros
Internet

METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

Medline

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara estadística descriptiva, reportándose promedio y desviación estándar; para la comparación entre grupos se realizará: para las variables cuantitativas prueba t de student, F ANOVA de Fisher y Chi-cuadrado de Pearson, y para las cualitativas U de Mann-Whitney.

PLAN DE PRESENTACION DE LA INFORMACIÓN

Tesis
Revistas
Foros Nacionales

CONSIDERACIONES ETICAS Y PREVENCION DE RIESGOS

El estudio se realizara previa autorización por parte del comité de ética del Hospital Sede y de acuerdo a los lineamientos que establece la ley General de Salud que rige en nuestro país.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Dr. Ubaldo Peñaloza Bruno
Médico adscrito al servicio de Anestesiología y Clínica del dolor
Dra. María Sandra Huape Arreola
Médico de la Unidad de Investigación
Dr. Gandhi Sebastián Gutiérrez Núñez
Médico residente de Anestesiología de tercer grado

RESULTADOS

De acuerdo a los objetivos propuestos, se muestran a continuación los resultados del estudio:

Se incluyeron 60 pacientes en el estudio, de los cuales 46 fueron ASA I y 14 ASA II. De los 60 pacientes, 30 fueron del grupo ketamina es decir, se les administro ketamina como tratamiento para el temblor anestésico, y 30 pacientes del grupo de fentanil, como se muestra en la tabla 1 y grafica correspondiente.

De los 60 pacientes en total que presentaron temblor anestésico, el grado del temblor más frecuente es el grado II, con 21 pacientes en el grupo de ketamina y 17 en el grupo de fentanil, es decir 38 pacientes, un 63.3%. El grado I se presento en 4 pacientes del grupo de fentanil, un 6,7%. El grado III se presento en 9 pacientes por grupo para un 30% del total, como se muestra en la tabla 2 y grafica correspondiente.

El tratamiento fue efectivo en 46 pacientes de 60, es decir un 76.7%. 26 pacientes con ketamina 43.3% y 20 pacientes con fentanil 33.3%, como se muestra en la tabla 3 y grafica correspondiente. Se presento recurrencia del temblor en 17 pacientes, 6 para ketamina y 11 para fentanil, 10.5% y 19.3% respectivamente, como se muestra en la tabla 4 y grafica correspondiente.

La duración del procedimiento anestésico fue de 74.80 ± 3.5 minutos en el grupo de ketamina y de 69.37 ± 3.5 en el grupo de fentanil. El tiempo que transcurrió desde el inicio de la anestesia, es decir desde que se administro el bloqueo subaracnoideo, hasta que se presento el temblor anestésico fue de 8.96 ± 0.9 minutos en el grupo de ketamina y de 9.86 ± 1.3 minutos en el de fentanil. La duración del temblor fue de 4.84 ± 0.3 minutos en el grupo de ketamina, de 7.91 ± 0.9 minutos en el grupo de fentanil, para un valor de $P < 0.05$ (0.001^*), que fue estadísticamente significativo, como se muestra en la tabla 5, lo cual nos indica que el tratamiento con ketamina elimino más rápidamente el temblor anestésico que el fentanil.

El temblor grado I se presento en 4 pacientes, los cuales tuvieron una temperatura inicial, es decir, previa al inicio de la anestesia de $37.75 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ medida con termómetro timpánico infrarrojo. El grado II se presento en 38 pacientes, con una temperatura inicial de $37.52 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$. El grado III se presento en 18 pacientes, con una temperatura inicial de $37.12 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$.

La temperatura al iniciar el temblor en los pacientes de grado I fue de $37.85 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$, en los de grado II fue de $37.03 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ y en los de grado III fue de $36.95 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$, lo cual arroja un valor de $P < 0.05$, que fue estadísticamente significativo (0.045^*), lo cual nos muestra que a menor temperatura corporal central se relaciona un grado mayor de temblor, según se muestra en la tabla 6.

En los pacientes en los que fue efectivo el tratamiento, es decir 46 pacientes, la temperatura al cese del temblor fue de $36.97 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ y en los pacientes en los que el tratamiento no fue efectivo la temperatura continuo descendiendo durante el procedimiento hasta una temperatura de $36.27 \pm 0^{\circ}\text{C}$, para un valor de $P < 0.05$ (0.032^*) que es estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla 8.

En cuanto a las variaciones en la presión arterial y frecuencia cardiaca se muestra en la tabla 10 como en el grupo de ketamina se presentaron elevaciones de las 3 cifras posterior a la aplicación de la ketamina a 0.3mg/kg de peso corporal, entre los 5 y 20 minutos posteriores, que fueron

estadísticamente significativas por un valor de $P < 0.05$, pero que clínicamente no tuvieron gran importancia ya que no se trato de elevaciones importantes que hayan puesto en riesgo al paciente.

Tabla de contingencia

		Grupo			
		Ketamina	Fentanil	Total	
ASA	I	Recuento	24	22	46
		% del total	40.0%	36.7%	76.7%
	II	Recuento	6	8	14
		% del total	10.0%	13.3%	23.3%
Total		Recuento	30	30	60
		% del total	50.0%	50.0%	100.0%

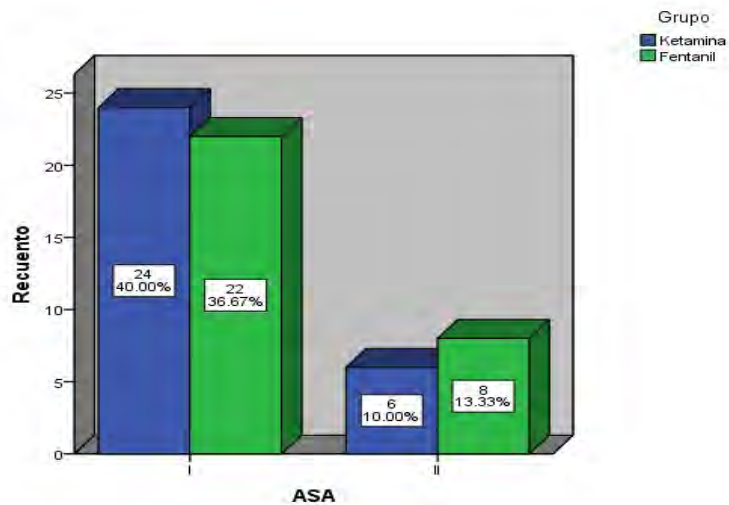
TABLA 1. De 60 pacientes, 46 fueron ASA I y 14 ASA II.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.373 ^a	1	.542		
Corrección por continuidad ^b	.093	1	.760		
Razón de verosimilitudes	.374	1	.541		
Estadístico exacto de Fisher				.761	.381
Asociación lineal por lineal	.366	1	.545		
N de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



GRAFICA 1. Pacientes ASA I: 24 para el grupo de Ketamina, 22 para el de Fentanil. ASA II: 6 para el grupo de Ketamina y 8 para el de Fentanil.

Tabla de contingencia

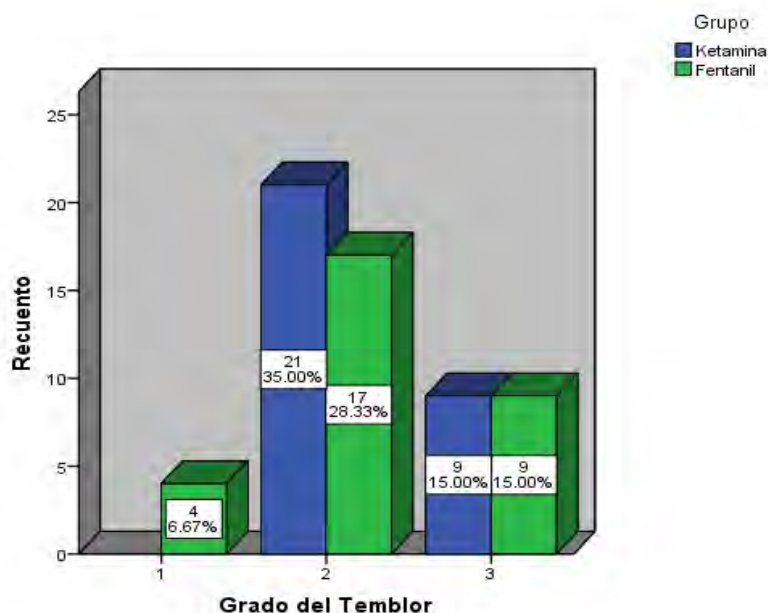
			Grupo		Total
			Ketamina	Fentanil	
Grado del Temblor	1	Recuento	0	4	4
		% del total	.0%	6.7%	6.7%
	2	Recuento	21	17	38
		% del total	35.0%	28.3%	63.3%
	3	Recuento	9	9	18
		% del total	15.0%	15.0%	30.0%
Total		Recuento	30	30	60
		% del total	50.0%	50.0%	100.0%

TABLA 2. La mayor presentación del temblor es en grado II según la escala utilizada en este estudio.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.421 ^a	2	.110
Razón de verosimilitudes	5.967	2	.051
Asociación lineal por lineal	.840	1	.359
N de casos válidos	60		

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.00.



GRAFICA 2. El temblor grado II es el de mayor incidencia. Para el grado I solo 4 pacientes y fueron del grupo de fentanil, el grado III se presento en 18 pacientes 9 para cada grupo.

Tabla de contingencia

			Grupo		Total
			Ketamina	Fentanil	
Resultado del Tratamiento	Efectivo	Recuento	26	20	46
		% del total	43.3%	33.3%	76.7%
	No Efectivo	Recuento	4	10	14
		% del total	6.7%	16.7%	23.3%
Total	Recuento	30	30	60	
	% del total	50.0%	50.0%	100.0%	

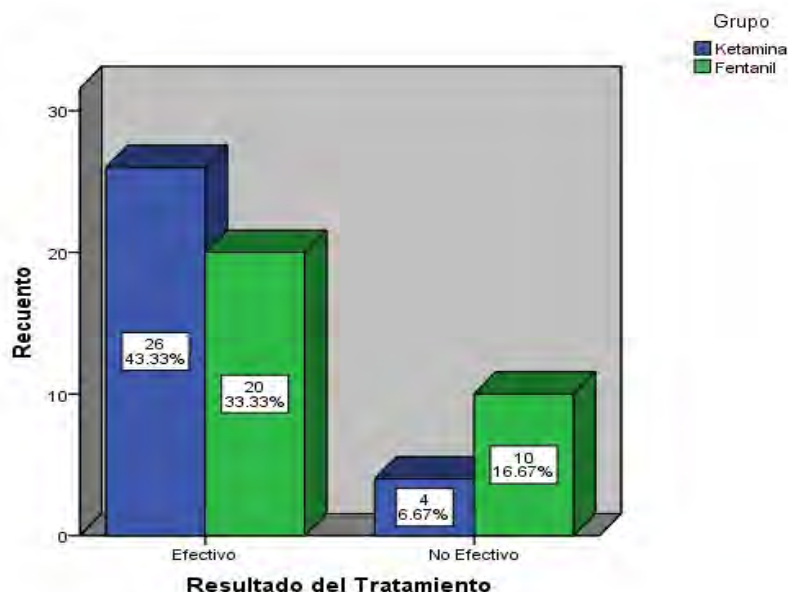
TABLA 3. El tratamiento es efectivo en 26 pacientes para ketamina y en 20 para el fentanil.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.354 ^a	1	.067		
Corrección por continuidad ^b	2.329	1	.127		
Razón de verosimilitudes	3.441	1	.064		
Estadístico exacto de Fisher				.125	.063
Asociación lineal por lineal	3.298	1	.069		
N de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



GRAFICA 3. De 60 pacientes con temblor, el tratamiento fue efectivo en 46: 26 con ketamina y 20 con Fentanil.

Tabla de contingencia

		Grupo			
		Ketamina	Fentanil	Total	
Recurrencia del Temblor	Si	Recuento	6	11	17
		% del total	10.5%	19.3%	29.8%
	No	Recuento	24	16	40
		% del total	42.1%	28.1%	70.2%
Total		Recuento	30	27	57
		% del total	52.6%	47.4%	100.0%

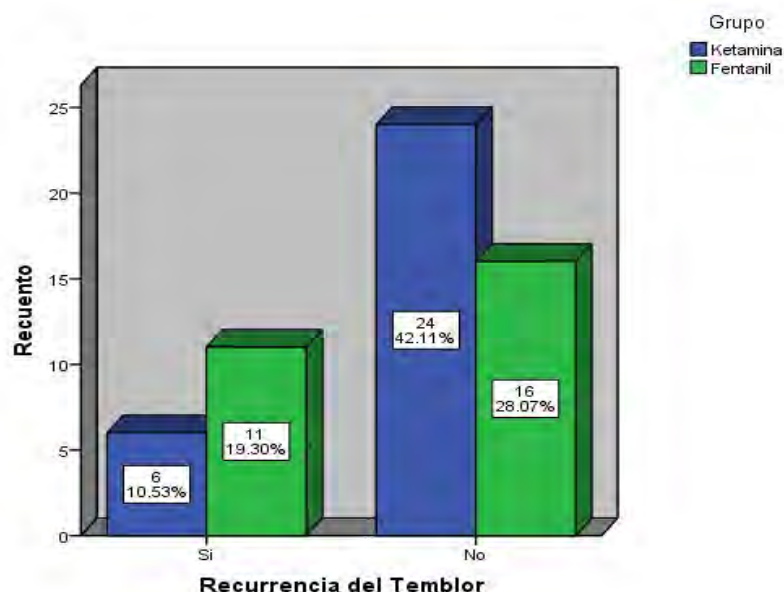
TABLA 4. Se presento recurrencia en 6 pacientes para ketamina y en 11 para fentanil.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.921 ^a	1	.087		
Corrección por continuidad ^b	2.014	1	.156		
Razón de verosimilitudes	2.945	1	.086		
Estadístico exacto de Fisher				.146	.078
Asociación lineal por lineal	2.870	1	.090		
N de casos válidos	57				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.05.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



GRAFICA 4. De 26 pacientes en los que fue efectiva ketamina 6 volvieron a presentar temblor durante el procedimiento anestésico-quirúrgico y 11 en el grupo de Fentanil.

TABLA 5. Variables continuas por Grupo

VARIABLES	Ketamina N=30 $\bar{X} \pm E.E$	Fentanil N=30 $\bar{X} \pm E.E$	T	Sig
Duración de la Anestesia (min)	74.80 ± 3.5	69.37 ± 3.5	1.086	.282
Tiempo transcurrido hasta presentar el temblor (min)	8.96 ± 0.9	9.86 ± 1.3	-.543	.590
Duración del temblor (min)	4.84 ± 0.3	7.91 ± 0.9	-3.391	.001*
Tiempo transcurrido hasta dar el fármaco (min)	2.26 ± 0.2	1.80 ± 0.2	1.829	.073
Temperatura previa al ingresar (°C)	37.42 ± 0.1	37.44 ± 0.1	-.101	.920
Temperatura al presentar el temblor (°C)	37.00 ± 0.1	37.12 ± 0.2	-.728	.470
Temperatura al cese del temblor (°C)	36.95 ± 0.1	36.87 ± 0.2	-.414	.681

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

La duración del temblor fue menor en el grupo de ketamina, con una P<0.005.

Variación de la temperatura timpánica en los distintos momentos registrados desde el ingreso del paciente a la sala de operaciones.

TABLA 6. ANOVA por Grado del Temblor

VARIABLES	Grado I N = 4 $\bar{X} \pm E.E$	Grado II N = 38 $\bar{X} \pm E.E$	Grado III N = 18 $\bar{X} \pm E.E$	F	Sig.
Duración de la Anest..	69.50 ± 8.3	73.82 ± 3.2	69.00 ± 4.4	.406	.668
Tiempo transc. hasta ..	21.50 ± 7.7	9.00 ± 0.7	7.61 ± 0.6	10.531	.000*
Duración del temblor	6.50 ± 2.6	6.10 ± 0.4	6.61 ± 1.1	.113	.893
Tiempo transc. hasta..	3.00 ± 1.1	2.07 ± 0.1	1.72 ± 0.1	2.914	.062
Temp. inicial	37.75 ± 0.3	37.52 ± 0.1	37.12 ± 0.2	2.343	.105
Temp. al temb...	37.85 ± 0.7	37.03 ± 0.1	36.95 ± 0.2	3.274	.045*
Temp. al cese	37.80 ± 0.7	36.90 ± 0.1	36.74 ± 0.2	5.418	.008*

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

La temperatura disminuye a partir de que los pacientes son sometidos al procedimiento anestésico-quirúrgico. Las cifras en la disminución de la temperatura al presentarse el temblor y al cese del mismo son estadísticamente significativas con una P<0.05. (el grado II es el mas frecuente).

TABLA 7. Variables continuas por ASA

VARIABLES	ASA I N = 46 $\bar{X} \pm E.E$	ASA II N = 14 $\bar{X} \pm E.E$	T	Sig
Duración de la Anestesia (min)	69.02 ± 2.7	82.14 ± 5.0	-2.295	.025*
Tiempo transcurrido hasta presentar el temblor (min)	8.52 ± 0.7	12.35 ± 2.6	-2.018	.048*
Duración del temblor (min)	6.27 ± 0.6	6.42 ± 0.7	-.134	.894
Tiempo transcurrido hasta dar el fármaco (min)	1.82 ± 0.1	2.71 ± 0.4	-3.089	.003*
Temperatura previa al ingresar (°C)	37.50 ± 0.1	37.17 ± 0.1	1.467	.148
Temperatura al presentar el temblor (°C)	37.13 ± 0.1	36.81 ± 0.1	1.607	.114
Temperatura al cese del temblor (°C)	36.97 ± 0.1	36.77 ± 0.1	1.024	.311

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

Los pacientes con estado físico ASA I aparentemente presentaron menor duración del temblor aunque el tratamiento se les administro mas oportunamente y esa cifra es estadísticamente significativa.

TABLA 8. Variables continuas por Resultado de Tratamiento

VARIABLES	Efectivo N = 46 $\bar{X} \pm E.E$	No Efectivo N = 14 $\bar{X} \pm E.E$	t	Sig
Duración de la Anestesia (min)	75.22 ± 2.8	61.79 ± 4.3	2.354	.022*
Tiempo transcurrido hasta presentar el temblor (min)	9.76 ± 1.1	8.28 ± 0.1	.754	.454
Duración del temblor (min)	5.65 ± 0.4	14.00 ± 0.0	-5.910	.000*
Tiempo transcurrido hasta dar el fármaco (min)	2.04 ± 0.2	2.00 ± 0.2	.140	.889
Temperatura previa al ingresar (°C)	37.43 ± 0.1	37.42 ± 0.2	.008	.994
Temperatura al presentar el temblor (°C)	37.06 ± 0.1	37.07 ± 0.1	-.051	.959
Temperatura al cese del temblor (°C)	36.97 ± 0.1	36.27 ± 0.1	2.206	.032*

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

En esta tabla no es estadísticamente significativo el valor de la diferencia entre el tiempo de la administración del fármaco en el grupo de pacientes en los que el tratamiento fue efectivo contra los que no fue efectivo.

TABLA 9. Variables continuas por Recurrencia del temblor

VARIABLES	Si N=17 $\bar{X} \pm E.E$	No N=40 $\bar{X} \pm E.E$	t	Sig
Duración de la Anestesia (min)	60.29 ± 3.3	78.97 ± 2.7	-3.883	.000*
Tiempo transcurrido hasta presentar el temblor (min)	9.82 ± 1.1	9.42 ± 1.1	.209	.835
Duración del temblor (min)	5.60 ± 1.4	6.50 ± 0.5	-.719	.476
Tiempo transcurrido hasta dar el fármaco (min)	1.94 ± 0.2	2.10 ± 0.2	-.532	.597
Temperatura previa al ingresar (°C)	37.51 ± 0.1	37.33 ± 0.1	.859	.394
Temperatura al presentar el temblor (°C)	37.16 ± 0.2	36.97 ± 0.1	.957	.343
Temperatura al cese del temblor (°C)	37.11 ± 0.3	36.87 ± 0.1	1.077	.287

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

La recurrencia del temblor a pesar del tratamiento se presentó en 17 pacientes, esto puede ir relacionado según los resultados a que la temperatura siguió descendiendo durante el procedimiento.

TABLA 10. Contraste de Variables Cardíacas por Grupo

VARIABLES	Ketamina N=30 $\bar{X} \pm E.E$	Fentanil N=30 $\bar{X} \pm E.E$	t	Sig.
Presión Arterial Sistólica				
Al Inicio	119.30 ± 1.6	116.80 ± 2.2	.904	.370
A los 5 min.	118.03 ± 2.6	110.80 ± 2.1	2.137	.037*
A los 10 min.	123.87 ± 3.1	109.77 ± 1.8	3.969	.000*
A los 15 min.	127.33 ± 2.3	109.63 ± 1.9	6.054	.000*
A los 20 min.	127.17 ± 1.7	109.77 ± 1.9	6.770	.000*
A los 25 min.	122.93 ± 1.5	110.60 ± 1.5	5.882	.000*
Presión Arterial Diastólica				
Al Inicio	65.87 ± 1.4	67.40 ± 1.9	-.631	.531

A los 5 min.	63.80 ± 1.9	61.37 ± 1.6	.951	.346
A los 10 min.	68.90 ± 1.9	77.43 ± 16.	-.507	.614
A los 15 min.	72.73 ± 1.6	60.50 ± 1.3	5.742	.000*
A los 20 min.	72.50 ± 1.2	60.60 ± 1.2	6.815	.000*
A los 25 min.	70.17 ± 1.0	61.90 ± 1.0	5.727	.000*
Frecuencia Cardiaca				
Al Inicio	79.17 ± 2.7	86.40 ± 1.7	-2.281	.026*
A los 5 min.	82.90 ± 2.7	86.07 ± 1.6	-1.026	.309
A los 10 min.	88.87 ± 2.7	85.27 ± 1.7	1.358	.180
A los 15 min.	90.00 ± 1.9	84.37 ± 1.4	2.333	.023*
A los 20 min.	89.40 ± 1.7	84.03 ± 1.3	2.492	.016*
A los 25 min.	87.47 ± 1.6	83.67 ± 1.4	1.837	.071*

* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)

En esta tabla observamos elevaciones de la presión arterial sistólica y diastólica así como de la frecuencia cardiaca en el grupo de ketamina que son cifras estadísticamente significativas comparadas con el grupo de Fentanil, sin embargo no son elevaciones que puedan comprometer a órganos blanco tal como si se tratara de de una crisis hipertensiva, que no es el caso.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Como se observa en los resultados de este estudio, la ketamina utilizada como tratamiento del temblor anestésico presenta una mayor efectividad que el fentanil en este caso, controla el temblor con mayor rapidez y presenta una menor recurrencia desde el control hasta que el paciente se encuentra en la sala de recuperación anestésica. A una dosis baja de este fármaco parece disminuir la presentación de los efectos adversos y disminuir también el aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca provocada por la liberación de catecolaminas inducida por el fármaco.

Por otro lado se observa que a mayor disminución de la temperatura corporal se presenta un temblor de mayor grado según la escala utilizada en el estudio, es decir se aumenta de mayor manera el consumo metabólico con el objetivo de generar calor y como se menciona en el estudio, esto es lo que en consecuencia puede ser lo más perjudicial del temblor anestésico en pacientes que presenten deuda de oxígeno previa, y que de esta manera pueda llevar a consecuencias importantes el periodo trans-anestésico como isquemia del miocardio.

La temperatura corporal comienza a disminuir a partir de que se inicia el procedimiento anestésico y continúa disminuyendo a través de las distintas mediciones que se tomaron durante el procedimiento.

En distintos estudios publicados sobre el tema como los del autor Tahuer y cols. desde la década de los 70's se mencionan las teorías sobre la génesis del temblor anestésico, como la exposición del paciente al medio quirúrgico, la administración de soluciones endovenosas a temperatura ambiente, la exposición quirúrgica, y la que en sus estudios han resultado ser estadísticamente significativas como la estimulación de receptores térmicos a nivel medular por los anestésicos administrados a temperatura ambiente en los espacios epidural y subaracnoideo, en este estudio nosotros proponemos que se trata de una entidad de origen multifactorial, es decir, intervienen en la génesis del temblor anestésico este conjunto de factores, por lo cual proponemos que se aumenten los cuidados del paciente en el quirófano, como calentar soluciones tanto para administración endovenosa como para realizar lavados del sitio quirúrgico, mantener temperatura del quirófano, y cubrir al paciente posterior al término del acto quirúrgico, para dentro de lo posible disminuir la incidencia del temblor anestésico.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Servicio de Anestesiología y Clínica del Dolor del Hospital General Dr. Miguel Silva, por haberme otorgado las facilidades para llevar a cabo las actividades de la residencia en Anestesiología, haberme permitido aprender de ellos y además por haberme brindado amistad, que es más de lo que yo hubiera pedido.

A mi familia, Netzahualcóyotl Gutiérrez, Socorro Núñez, Netza, Brenda, Irma, Semi, por haberme formado socialmente, y por el apoyo en el transcurso de mi carrera profesional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dr. Manuel Marrón-Peña,* Dra. Laura Silva-Blas,** Dr. Flavio Páez-Serralde,***, Dr. Humberto Uribe-Velázquez**, Eventos adversos de la anestesia-analgésia neuroaxial, definiciones y clasificación, Revista mexicana de anestesiología, Vol. 31. Supl. 1, Abril-Junio 2008, pp S265-S268.
2. Webb P.J., M.D., Shivering after peridural blockade during labor, *Anesthesiology*, 1980, Vol 53, No 3.
3. Claybon L.E. M.D., Hirsh A. M.D., Meperidine arrests postanesthesia shivering, *Anesthesiology*, 1980 sept: vol.53, No.3.
4. Jan De Witte, M.D.,* Daniel I. Sessler, M.D.†s, Perioperative shivering, *Anesthesiology* 2002; 96:467–84.
5. Takehiko Ikeda, MD., Jin-Soo Kim, MD., Daniel I. Sessler, MD., † Chiharu Negishi, MD., Minang Turakhia, B.S., Renee Jeffrey, B.A., Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity, *Anesthesiology* 1998; 88:866-73.
6. Kerstin B.E. Ohlson, M.D.,* Sten G.E. Lindahl, M.D., Ph.D.,† Barbara Cannon, Ph.D.,‡ Jan Nedergaard, Ph.D.§, Thermogenesis Inhibition in Brown Adipocytes Is a Specific Property of Volatile Anesthetics, *Anesthesiology* 2003; 98:437–48.
7. Pascal Alfonsi, M.D.,* Frederic Adam, M.D.,* Andrea Passard, M.D.,* Bruno Guignard, M.D.,* Daniel I., Sessler, M.D.,† , Marcel Chauvin, M.D.‡, Nefopam, a Nonsedative Benzoxazocine Analgesic, Selectively Reduces the Shivering Threshold in Unanesthetized Subjects, *Anesthesiology* 2004; 100:37–43.
8. Emine Arzu Kose, MD., Didem Dal, MD., Seda Banu Akinci, MD., Fatma Saricaoglu, MD., Ulku Aypar, MD., The Efficacy of Ketamine for the Treatment of Postoperative Shivering, Brief Report, *Anesth Analg* 2008;106:120 –2.
9. Dr. Alejandro Martínez-Sánchez*, Incidencia de tremor en bloqueo peridural con y sin fentanyl en pacientes sometidas a operación cesárea, Revista mexicana de anestesiología, Vol. 31. Supl. 1, Abril-Junio 2008 pp S257-S258.
10. Gozon, F. Cause and treatment of spasticity following halothane anesthesia, *Der Anaesthetist*, 1969 August, 18:257.
11. Takashi Matsukawa, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds, *Anesthesiology*, 1995, 82:1169-80.
12. Buggy DJ, Crossley AW., Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering, *Br J Anaesth* 2000; 84:615-28.
13. Oliver Panzer, M.D., Naghme Ghazanfari, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Yuksel Yucel, M.D., Shivering and shivering-like tremor during labor with and without epidural analgesia, *Anesthesiology*, 1999, 90:1609-16.
14. Daniel I. Sessler, M.D., David Israel, B.S., Espontaneous postanesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering, *Anesthesiology*, 1988, 68:843-850.
15. Takehiko Ikeda, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Meperidine and alfentanil do not reduce the gain or maximum intensity of shivering, *Anesthesiology*, 1998, 88:858-65.
16. Dra. CE Hernández-Bernal,* Dr. A Martínez-Sánchez,** Dra. SA Oriol-López,* Dr. JA Castelazo-Arredondo***, Tremor y bloqueo peridural en cesárea, Revista mexicana de anestesiología, Vol. 5. No. 2 Abril-Junio 2009 pp 107-113.
17. Martin Kurz, M.D., Kumar G. Belani, M.D. † Daniel I. Sessler, M.D., Andrea Kurz, M.D., Merlin D. Larson, M.D., Naloxone, Meperidine and shivering, *Anesthesiology*, 1993, 79:1193-1201.
18. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th ed. p491. New York, MacMillan. 1985.
19. Colasanti B: Narcotic analgesics. In Craig C, Stitzel R, editors: *Modern Pharmacology* ed 3. boston, Little, Brown, 1990.

20. Krieger DT and Liotta AS, Pituitary hormones in brain; where, how, and why? *Science* 1979; 205: 366-372.
21. Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Villarejo DM. editor. *Farmacología aplicada a la anestesia (Intersistemas), PAC Anestesia 1, 1998; tomo A-3: 5-18.*
22. Hugues J, Smith TW, Kosterlitz HW et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577.
23. Goldstein A, Fischli W. Lowney LI et al. Porcine pituitary dynorphin: Complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 54-84.
24. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Sci Am* 1977; 236: 44.
25. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 245: 447. 11. McPherson RW, Feldman MA. Narcotics in neuroanesthesia. In: Estafanous FG (ed). *Opioids in anesthesia II.* p. 116. Boston. Butterworth-Heinemann, 1991.
26. Czlonkowski A et al: Opiate receptor binding sites in human spinal cord. *Brain Res* 1983; 267: 392-394.
27. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer L.: *The opiates. Neuropsychopharmacology.* Sunderland MA: Sinauer Associates 1997: 495-598.
28. Reisine T, Pasternak G.: *Analgésicos opioides y sus antagonistas.* En Goodman and Gilman. et al (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica 9th ed.* McGraw-Hill Co. 1996; 557-593.
29. Lowenstein E. Hallowell P. Levin FH et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 1389.
30. Rosow CE, Moss L. Philbin DM. Savarese LL. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 56: 93-96. 19. De Lange S, Stanley TH, Boscoe JM et al. Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ anaesthesia during coronary artery surgery. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 248.
31. Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson CD et al. Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 647.
32. Becker LD, Paulson BA, Miller RD et al: Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976; 44: 291-6.
33. Jin Soo Kim, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Epidural anesthesia reduces the gain and maximum intensity of shivering, *Anesthesiology*, 1998, 88:851-7.
34. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiology* 2004; 21 (4): 329-30.
35. Bernardis CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 1991; 75: 827-32.
36. Bernardis CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2002; 16: 489-505
37. Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 1999; 24: 303-10.
38. Bernardis CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anaesthesiology* 1990; 73: 1214-9.
39. Thomas H. Emerick, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Epidural anesthesia increases apparent temperature and decreases the shivering threshold, *Anesthesiology*, 1994, 81:289-298.
40. DiChiro GD, Hammock MK, Bleyer WA. Spinal descent of cerebrospinal fluid in man. *Neurology* 1976; 26: 1-8.
41. Nordberg Getal. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anaesthesiology* 1984; 60: 448-54.

42. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anaesthesiology* 2003; 99: 455-65.
43. Jean Joris, M.D., Maryse Benache, M.D., Francis Bonnet, M.D., † Daniel I. Sessler, M.D., Clonidine and ketanserine both are effective treatment for postanesthetic shivering, *Anesthesiology*, 1993, 79:532-539.
44. Dong-Youp Han¹, Hee-Jong Jeong¹, Cheol Lee, Deok-Hwa Choi, The Efficacy of Epidural Ketamine on Shivering during Transurethral Resection of the Prostate under Epidural Anesthesia, *INJ* 2010;14:105-111.
45. Gurkan Y, Canatay H, Ozdamar D, et al. Spinal anaesthesia for arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 513-7.
46. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/ranitidina.htm
Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
47. <http://www.libreriamedica8a.com/productos/3074.htm>
Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
48. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Metoclopramida.htm
Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
49. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ketorolaco.htm
Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
50. Miller R. Anestésicos locales. En: Katzung B, editor. *Farmacología Clínica y Básica*. 7ma ed. México, DF: Manual Moderno, 1998.p. 497-505.

ANEXOS

PLAN DE RECUENTO Y TABULACIÓN DE INFORMACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
EFICACIA DE KETAMINA VS FENTANIL PARA CONTROL DEL TEMBLOR ANESTÉSICO

Fecha: _____ Hora: _____ No de expediente: _____

Nombre: _____ Edad: _____ Peso: _____

ASA: _____ Dirección: _____

Diagnóstico: _____

Cirugía: _____

Temperatura previa al ingreso a quirófano: _____

Hora de inicio de anestesia: _____ Hora de termino: _____

Hora de presentación de temblor: _____ Grado del temblor: _____

Temperatura al presentarse el temblor: _____

Tratamiento: Ketamina () Dosis: _____ Fentanil () Dosis: _____

Hora de administración de tratamiento: _____

Resultado de tratamiento: Efectivo () No efectivo ()

Hora de cese del temblor: _____ Temperatura al cese del temblor: _____

Recurrencia de temblor: Si () No () Hora de recurrencia: _____

HORA DE FARMACO	T/A	FC

Otros efectos adversos del fármaco utilizado: _____

Comentarios u observaciones: _____

Consentimiento Bajo Información

Secretaría de Salud de Michoacán
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
Departamento de Enseñanza e Investigación
Departamento de Anestesiología

Morelia Michoacán a _____ de _____ de 2011.

Nombre del Paciente _____

Nombre del Familiar _____

Conforme con la legislación sanitaria vigente en materia de prestación de servicios de salud y los lineamientos del comité de ética e investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", el Dr. Gandhi Sebastián Gutiérrez Núñez, médico residente del tercer año de la especialidad de Anestesiología, asesorado por el Dr. Ubaldo Peñaloza Bruno, médico adscrito al servicio de Anestesiología y Clínica del dolor, solicitan mi consentimiento para participar voluntariamente en el estudio clínico intitulado "EFICACIA DE LA KETAMINA 0.3 mg/kg VS FENTANIL 1mcg/kg PARA EL CONTROL DEL TEMBLOR ANESTESICO" el cual tiene como objetivo tratar de manera eficiente el temblor que se puede llegar a presentar durante la anestesia regional.

BENEFICIOS

El temblor anestésico es un efecto adverso de la anestesia regional, que cuando se presenta puede llevar a consecuencias graves para el paciente sobre todo si tiene el antecedente de cardiopatía isquémica, además de ser bastante incomodo y desagradable. Actualmente no existe un consenso sobre un fármaco eficiente para tratar el temblor anestésico, y así evitar complicaciones asociadas a este, por lo tanto el beneficio de ser tratado con ketamina o fentanil (dos fármacos de los cuales existen reportes donde ya se han utilizado para tratar el temblor anestésico), en caso de presentar temblor anestésico puede cesar el temblor y evitar precisamente complicaciones o simplemente ayudar al confort del paciente que se encuentra en la sala de operaciones.

RIESGOS

Existe la posibilidad de presentarse: alergia, efectos secundarios de los fármacos utilizados en el caso de ketamina: náusea, vomito, nistagmus, alucinaciones, sedación, depresión respiratoria. En el caso de fentanil: náusea, vomito, sedación, depresión respiratoria. Y esto puede llevar a lesiones potencialmente mortales si se trata de efectos importantes, y esto relacionado también al estado de salud previo del paciente.

Para disminuir los riesgos al mínimo, se seguirán las 10 acciones en seguridad de pacientes que la subsecretaría de innovación y calidad señalan: 1.-Manejo correcto de medicamentos, 2.-Identificación del paciente, 3.-Comunicación clara, 4.-Uso de protocolos y/o guías diagnósticas, 5.-Cirugías y procedimientos, 6.-Caída de pacientes, 7.-Infecciones nosocomiales, 8.- Factores humanos, 9.-Clima de seguridad, 10.-Haga co-responsable al paciente. Y cada uno de los anteriores con sus incisos correspondientes.

Se me informa que puedo solicitar más información o retirar mi consentimiento en cualquier momento sin explicación alguna, derivando de lo cual no habrá ningún tipo de represalia o retardo en mi tratamiento, que será tratado en forma cordial y respetuosamente como cualquiera de los pacientes que acuden a este hospital. Por lo tanto, una vez leído este consentimiento y habiendo entendido por completo todos los términos aquí utilizados y ya que han quedado todas mis dudas resueltas, **CONSIENTO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.**

CONSIENTO (paciente)

Familiar del Paciente

Medico que Informo

Medico que Realizó el Procedimiento Anestésico
