



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
"Dr. MIGUEL SILVA"**

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS

**ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA EN EL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA Y RECUPERACION DEL HOSPITAL
GENERAL "Dr. MIGUEL SILVA" DE MORELIA MICHUACAN**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

LOPES SANCHEZ SHEILA VANESSA

ASESORA:

M.C. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA, MICHUACAN AGOSTO DEL 2010



RESUMEN

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La **Farmacovigilancia (FV)** se dedica a vigilar, recoger, investigar y evaluar la información sobre los efectos de medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como los empleados en medicina tradicional; con la finalidad de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes. La FV **Intensiva** es la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

JUSTIFICACIÓN. La necesidad de implementar el programa de Farmacovigilancia radica en la *obligación* de velar por la seguridad del paciente en base a la terapéutica farmacológica prescrita.

OBJETIVOS. Evaluar la incidencia de reacciones adversas de medicamentos anestésicos (Narcóticos, Relajantes) y AINE's. Identificar y evaluar la presencia de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.

METODOLOGIA. Se realizó un estudio observacional, prospectivo, y abierto en el que se incluyeron 125 pacientes de ambos sexos, bajo tratamiento anestésico y AINE's, en el área de quirófano del hospital general "Dr. Miguel Silva", durante el periodo comprendido de Octubre 2007- Enero 2009.

RESULTADOS. Se incluyeron en el estudio 196 reacciones adversas a medicamentos (RAMs) anestésicos y AINE's, en 125 pacientes de ambos sexos, cuya edad promedio fue 41.6 ± 18.3 con un rango de 15 a 93 años., del servicio de anestesia del Hospital General "Dr. Miguel Silva". La vía de administración reportada con más frecuencia fue la intratecal y general. Se observa como las RAM reportadas como clásicas de los fármacos estudiados fueron las que tuvieron una mayor presentación, siendo prurito, náusea, vómito e hipertensión; obteniendo en conjunto un porcentaje de 82.84%.

CONCLUSIONES El número de RAM reportadas en este trabajo fue baja. Con un 97% posibles; entre las reacciones con mayor frecuencia están el prurito, hipotensión, náuseas y vómito; todas clasificadas como leves con un porcentaje de 82%. Los fármacos relacionados son el Fentanil, Morfina y Bupivacaína; y de los AINE's el Ketorolaco. Por tal, es necesario fomentar y difundir lo que es la farmacovigilancia.

INDICE:

Resumen	1
1. Problema y Antecedentes	1
1.1 Farmacovigilancia	1
1.2 Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	2
1.3 Tipos De Reacciones Adversas	2
1.4 Vigilancia Intensiva	7
2. Anestesia	11
2.1 Tipos De Anestesia	12
2.1.1 Anestesia General	12
2.1.2 Anestesia General Equilibrada o Balanceada	12
2.2 Anestesia Regional o Segmentaria	12
2.2.1 Anestesia Raquidea o Espinal	13
2.2.2 Anestesia Peridural o Epidural	13
2.2.2.1 Anestesia Infiltrativa	13
2.2.2.2 Anestesia Caudal	14
2.3 Anestesia Regional Intravenosa	14
2.3.1 Bloqueo Axilar	14
2.3.2 Bloqueo Interesternal	14
2.4 Anestesia Superficial o Tópica	15
2.5 Anestesia Truncular	15
3. Farmacología De los Medicamentos Implicados En Las RAMs	16
3.1 Anestésicos Generales	
3.1.1 Barbitúricos	17
3.1.2 Benzodiacepinas	22

3.1.3 Opiodes	25
4. Bloqueadores Neuromusculares	31
5. Anestésicos Locales	36
5.1 Anestésicos Del Grupo Terapéuticos Amidas	
6. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE´s)	41
7. Antecedentes	45
8. Justificación	47
9. Objetivos	48
9.1 Objetivos Generales	48
9.2 Objetivos Particulares	48
10. Material Y Métodos	49
10.1 Población	49
10.2 Diseño De La Investigación	49
10.3 Criterios De No Inclusión	49
10.4 Criterios De Eliminación	49
10.5 Procedimiento	50
10.5.1 Seguimiento De Los Pacientes Durante La Aplicación Del Tratamiento Anestésico	
10.6 Variables Clínicas De Estudio	51
11. Métodos Y Técnicas De Recolección De La Información	52
12. Análisis Estadístico	54

13. Resultados	55
Tablas 1 y 2	55
Figuras 1 a la 4	57
14. Discusión	59
15. Conclusiones	63
16. Referencias Bibliográficas	64

Lista de Tablas:

- No. 1. Muestra las reacciones adversas reportadas en el Servicio de Anestesia y Recuperación 55
- No. 2. Grupo terapéutico de Anestésicos Generales y el número de RAMs 56

Lista de Figuras:

- Fig. 1 Grupo terapéutico de Anestésicos Locales 57
- Fig. 2 Grupo terapéutico de analgésicos y el número de
RAMs 57
- Fig. 3 Porcentaje de la causalidad de las RAMs según el
algoritmo de naranjo modificado por karch y lasagna 58
- Fig. 4 Porcentaje de RAMs de acuerdo a la gravedad 58

PRESENTACION

El presente trabajo de investigación de tesis, para Licenciatura, se realizo en el Servicio de Anestesia y Recuperación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia, Michoacán.

DEDICATORIA

Dedicado especialmente para mi madre: *Eloisa Sánchez Mila* por el amor infinito y paciencia que recibo, por el apoyo incondicional que me da todos los días y por permanecer a mi lado en todos los momentos de lluvia y sol.

Gracias por la educación y los valores que me inculcaste, por fomentar en mí; la paciencia, el valor y el deseo al éxito. Por creer y confiar, así como motivarme a perseguir mis sueños y no dejarme caer en los momentos de desanimo, ayudarme a realizar este logro que ha sido de las dos.

Gracias mama por forjar la fuerza en mí y hacerme saber que puedo lograrlo.

AGRADECIMIENTOS

A MI ASESORA:

La *Dra. Sandra*; por un día creer en mí para continuar con el programa de FV; en una área nueva, por el tiempo dedicado para que esta investigación se realizara, e impulsarme el deseo de conocer, aprender y realizar este trabajo; por apoyarme, orientarme y por la amistad que se formó en el transcurso de este tiempo; que hoy me llevo conmigo. Así, como por contribuir en mi formación académica y personal.

A MIS HERMANOS:

Mayra; por compartir conmigo todas esas enseñanzas de las que hoy me impulsaron a ser una mejor hermana, amiga y compañera suya. Al apoyarme a la llegada de este último paso, y a impulsarme a creer en mí.

Beto; por el apoyo en los momentos difíciles de mi carrera.

Jesús; que te considero un hermano por apoyar a mi familia en los momentos difíciles y cuidar de ellos, así como ayudarme a culminar este trabajo.

Cinthia; por ser mi amiga, hermana y regalarme palabras de aliento.

A cada uno por ser mi fortaleza y contribuir en mis anhelos. Por que con ustedes quiero compartir mis aspiraciones, realizaciones y felicidad.

A MI GRAN AMOR:

Dorian y Fer; que día a día me daban el motivo y fuerzas para seguir en el camino.

A MIS AMIGOS:

Jorge, Clau, Bianca, Beky y Yas. Por los momentos agradables que hemos compartido, las experiencias vividas, el contagiarme su optimismo, deseos de superación y demostrarme el verdadero valor de la amistad.

†*Benjamín*; a ti amigo donde sea que estés, fuiste y serás un gran compañero, que me contagio de alegría, fe y esperanza, así como motivación para realizar lo que amas.

A LOS Dr's. ANETESIOLOGOS:

†*Dr. Rolando Chavez*, jefe del servicio de Anestesia; por brindarme el apoyo y disponibilidad en todo momento para llevar acabo la FV; y posteriormente la realización de este trabajo.

Dr. Duran, por su paciencia y dedicación a su trabajo, que con gusto colaboraba conmigo para ayudarme a comprender más sobre los anestésicos y la respuesta en los pacientes. Al igual que por aceptar ser el revisor de este trabajo.

Dra. Valencia, que siempre tenía la mejor disposición para ayudarme.

Dr. Figueroa, que contribuyo con datos de su trabajo a la realización de este. Así como al respecto que le dio a mi trabajo.

Y a los residentes del servicio de anestesia:

Como la *Dra. Jeemy y claudia*.

A LAS Sritas ENFERMERAS:

Cori, Cleo y Soco; del área de quirófano, que en el transcurso de este tiempo, me brindaron su apoyo, tiempo y paciencia para la realización de este trabajo. Así como el interés prestado a dicho programa.

Irmitta; que me brindo apoyo cuando inicie con este programa.

Tita; que siempre mostró el mejor entusiasmo y llenarme de el cuando creía estar cansada.

1. PROBLEMA Y ANTECEDENTES

1.1 FARMACOVIGILANCIA

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, ubicado en Uppsala Suecia, define a la **Farmacovigilancia** como: “La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier problema relacionado con los fármacos”.⁽¹⁾ Al igual que hay otras aportaciones que extienden el concepto de Farmacovigilancia a cualquier nuevo efecto consecuente con la administración de un medicamento, si es una reacción adversa o si se trata de alguna nueva acción terapéutica, e incluso en algún momento se propone incluir el control general de la utilización de los medicamentos en situaciones tales como hábitos de prescripción, observación de los tratamientos, etc.⁽²⁾ No obstante el concepto ampliado de Farmacovigilancia no se encuentra en forma generalizada, sino que la mayoría de autores utilizan esta terminología para referirse únicamente al estudio de las reacciones adversas.

Por tal, la **Fármacovigilancia** se define en nuestro país como: “La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”. Lo anterior establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2002). Instalación y operación de la Farmacovigilancia, dentro del Marco Jurídico que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley Fundamental del Estado Mexicano ya que se consagra en el artículo 4to. La garantía de la protección a la salud. Esta Norma Oficial Mexicana dicta los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia; es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario, comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así

como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. Según la Norma se entiende por:

1.2 Reacción Adversa Medicamentosa (RAM): “Todo efecto no deseado y nocivo para el paciente, que aparece tras la administración del medicamento, que fue prescrito con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos, de una forma de dosificación de un medicamento o una fórmula magistral, utilizada a dosis y en indicaciones correctas”.⁽³⁾ En el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), dicta por primera vez una definición de reacción adversa, la cual es modificada en el año de 1972, y permanece vigente y aceptada por la mayoría de los centros nacionales, “Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”.⁽⁴⁾

1.3 Tipos De Reacciones Adversas:

Para clasificar las RAM los autores Rawlins y Thompson se basaron en dos aspectos: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser clasificadas en dos tipos, que se denominan A y B.

Reacciones de tipo A (augmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco, son reacciones relacionadas con la acción farmacológica de la droga. El hecho de que se relacionen con la farmacología “habitual” hace que se relacionen de manera directa con la dosis empleada, son bastante predecibles y por tanto asociadas generalmente a baja mortalidad.

Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

1.-*Sobredosis o “toxicidad”*: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción, p.ej. la hemorragia que puede ocurrir en pacientes que usan Anticoagulantes.

2.-*Efecto colateral*: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción p.ej. el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de Aspirina.

3.-*Efecto secundario*: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la terapéutica primaria de la droga p.ej. la sequedad de mucosas que pueden producir los Antidepresivos Tricíclicos.

4.-*Interacción por drogas*: Se denomina interacción farmacológica, a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Las razones para que se modifique el efecto de una droga por la presencia de otra pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinámica. Aparte de interacciones droga-droga, también puede haber interacción droga-enfermedad o droga-alimentos p.ej. la inducción enzimática producida por fármacos como el Fenobarbital: toda droga metabolizada hepáticamente que se administre de manera concomitante tendrá una menor vida media.

Reacciones de tipo B (Bizarres): Son reacciones no relacionadas con la acción farmacológica de la droga, que aparecen solamente en ciertos individuos susceptibles. Son comparativamente raras y por no guardar relación con la acción farmacológica de las drogas, generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales relacionados con un fármaco.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

1.-*Intolerancia*: Se refiere a la presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga determinada, que puede tener una base genética p.ej. la aparición de tinitus con el uso de la Aspirina.

2.-*Reacción idiosincrática*: Reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga. Generalmente estos fenómenos tienen una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenada en los eritrocitos, lo que con lleva a que el uso de Antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes.

3.-*Hipersensibilidad o Alergia*: Reacciones de tipo inmunológico (“inmunoalérgicas”), p.ej. La anafilaxia que puede ocurrir con el uso de Penicilina. Esta RAM podría presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente. Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

-Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por IgE.

-Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (Citotóxicas).

-Tipo III: Reacciones del tipo “enfermedad del suero”, mediadas por IgG.

-Tipo IV: Alergia mediada por células.

4.-*Pseudoalegia (no inmunológica)*: Son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario, p.ej. ciertos Relajantes Musculares usados en la anestesia general pueden inducir la liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos.

La clasificación original de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos adversos claramente relacionados con el uso de fármacos; por esa razón, se ha propuesto la adición de tres grupos adicionales.

Reacciones de tipo C (Continuous): O continuas; relacionadas con el uso prolongado de un fármaco, p.ej. la dependencia a ansiolíticos o la nefropatía por Analgésicos.

Reacciones de tipo D (Delayed): O retardadas; se refiere a efectos nocivos que, aunque pueden comenzar a desarrollarse desde el inicio de la terapia solo se ponen de manifiesto a muy largo plazo, p.ej. se incluye la teratogénesis y la carcinogénesis.

Reacciones de tipo E (End of use): O relacionadas al cese de uso; generalmente se manifiestan como “rebote” o reaparición, usualmente magnificada, de una manifestación clínica que había sido atenuada o abolida por el tratamiento farmacológico, p.ej. en el tratamiento de la insuficiencia adrenal con Esteroides: esta administración puede causar mayor supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia se asocia frecuentemente a un cuadro clínico más grave que el original.

El programa nacional de Farmacovigilancia se basa en la Notificación Espontánea, éste concepto lo define la NOM-220-SSA1-2002 como: “El método empleado en Farmacovigilancia que consiste en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos”.⁽³⁾ Entendiendo que se trata de una metodología en la cual la cooperación voluntaria de médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, identifican, registran y comunican una RAM. El médico describe sus observaciones clínicas de una sospecha de RAM a un fármaco que es comercializado, esto constituye la base de ésta comunicación espontánea-voluntaria, dependiente de la capacidad del médico ante el reconocimiento de las sospechas de reacciones adversas, la relación con el fármaco y la comunicación de sus observaciones.

Existen publicaciones en revistas médicas donde se presentan casos clínicos de algunas sospechas a RAM, esto constituye de alguna manera de alertar a otros sobre los posibles riesgos que pueden surgir de la administración de cierto fármaco. Sin embargo, estas publicaciones presentan ciertas limitaciones, ya que solo una pequeña proporción es posible publicar además de la poca confiabilidad que presentan debido a que no se encuentran bien documentadas. La mayor parte de las compañías farmacéuticas han

creado bases de datos, con el registro sistemático de los fármacos en investigación, así como también con los informes espontáneos de todo el mundo referentes a sus productos.

El programa de ensayos clínicos del fabricante no termina cuando se aprueba el registro del nuevo fármaco, para ello se diseñan los estudios de fase IV en los cuales se estudia la seguridad y eficacia del fármaco durante la práctica clínica habitual y ofrecen a los médicos la oportunidad de comparar el nuevo fármaco con los tratamientos comunes. Al tiempo que es posible la prescripción del nuevo fármaco, los mismos clínicos pueden iniciar estudios con el fármaco en pacientes que presentan patologías de su propia especialidad, y que son sensibles a desarrollar problemas secundarios al tratamiento farmacológico. Para que un fármaco tenga éxito en el mercado, el número de pacientes incluidos en el programa de ensayos clínicos, por grande que sea, será pequeño en comparación con el número de pacientes tratados durante la permanencia del producto en el mercado. La notificación espontánea como método postcomercialización, constituye la fuente principal de monitorización de la seguridad de los fármacos que han pasado de la etapa de desarrollo, al mercado mediante su comercialización, no se presenta como la única metodología empleada, autoridades sanitarias, algunos centros universitarios, compañías y organismos independientes, utilizan algunas técnicas diferentes para la monitorización y el estudio del perfil de reacciones adversas de los fármacos comercializados. Las notificaciones directas se complementan también con la comunicación periódica por parte de los laboratorios farmacéuticos, de los casos que ellos detectan en relación con sus productos propios.⁽¹⁾

La comunicación de sospecha de reacciones adversas, a diferencia de otras técnicas de Farmacovigilancia como las que se mencionaron, dan inicio inmediatamente después de la comercialización de un nuevo fármaco, continúan de manera indefinida, por lo que se define éste método como la manera más rápida de detectar una sospecha de reacción adversa que se presentan con poca frecuencia.⁽⁵⁾

La notificación espontánea ha sido útil para incrementar la información sobre las reacciones adversas que ya se conocen y detectar nuevas que han sido poco frecuentes o en casos especiales graves y que sirven de base para generar hipótesis de trabajo para posteriores estudios de vigilancia intensiva.⁽²⁾⁽⁶⁾

1.4 Vigilancia Intensiva:

A nivel internacional se establece otra metodología de Farmacovigilancia que es la **Vigilancia Intensiva**, la cual es definida por la NOM-220-SSA1-2002 como: “La vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados”.

El programa se basa en una recolección de datos sistemática y detallada, de los efectos que se aceptan como inducidos por los medicamentos en grupos bien específicos de una población.⁽²⁾

Esta vigilancia intensiva puede dividirse en dos grupos:

El primero; la vigilancia esta centrada en el medicamento y esto es, que en éste grupo se elige un determinado medicamento o grupo de medicamentos y se controla cuidadosamente a todos los pacientes de una población definida a quienes se administra, con objeto de registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente insospechada.

El otro grupo, es aquel en que la vigilancia es centrada en el paciente, y esto se basa en elegir un grupo de pacientes y registrar todos los medicamentos que les son prescritos y cualquier sospecha de reacción adversa que se produzca. La elección de los pacientes suele hacerse en función de una posible susceptibilidad especial a las reacciones adversas a medicamentos por razones genéticas, de enfermedad, edad, etc.

Ambos grupos de estudio de vigilancia intensiva pueden ser prospectivos o retrospectivos. En el caso de un estudio prospectivo son aquellos en que la recolección de datos se realiza manteniendo a los enfermos bajo estricta vigilancia por personal especializado mientras se efectúa el tratamiento.

Los estudios retrospectivos realizan la recolección de datos mediante el análisis *a posteriori* de la historia clínica del enfermo y en general resultan menos fiables, ya que la validez de la información depende del grado de detalle y la exactitud de las anotaciones hechas por médicos y enfermeras en su trabajo diario.⁽²⁾

Las principales ventajas que se presentan al hacer un estudio de vigilancia intensiva; radican en que permite obtener índices de reincidencia de las sospechas de reacciones adversas, analizar los factores predisponentes a la aparición de reacciones adversas a los medicamentos, detectar y estudiar nuevas reacciones e interacciones medicamentosas y en conjunto, no solo generar hipótesis de trabajo sino también confirmarlas.

Los inconvenientes que pueden presentarse dentro de una vigilancia intensiva, es que en general requieren dotaciones de recursos importantes, el tamaño relativamente reducido de los grupos de población estudiados pueda traer consigo la no detección de reacciones adversas poco frecuentes, el periodo de observación es generalmente corto y no suelen detectarse los efectos adversos que aparecen a largo plazo y por ultimo la falta de continuidad de la información una vez finalizado el estudio.⁽²⁾

Los medicamentos han transformado la manera de tratar y combatir las distintas patologías. Sin embargo, se siguen registrando evidencias de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedades, discapacidades o incluso la muerte.⁽⁷⁾ El desastre de la Talidomida, fármaco preescrito sin receta como hipnótico y antiemético a mujeres en las etapas tempranas de gestación, indicaba algunas ventajas sobre los barbitúricos como un amplio margen de seguridad y no inducían adicción, esto

desencadenó un número creciente de reportes de pediatras en los Países de Alemania, España, Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas, por lo que *focomelia* fue el nombre con que se designó a ésta patología. Esta situación indicó la poca eficacia de los estudios clínicos al evaluar los efectos indeseables de los medicamentos.⁽⁸⁾ Esto condujo a un cambio fundamental en el desarrollo de la investigación farmacológica. Se realizaron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.⁽⁹⁾

2. ANESTESIA

1.- General

1.1 Inhalatoria (hipnosis por fármacos inhalados balanceada y analgesia, relajación por fármacos IV)

1.2 Total endovenosa (TIVA)

2.- Regional

2.1 Raquimedular:

2.1.1 Subaracnoidea

2.2 Peridural segmentarizada:

2.2.1- Cervical

2.2.2- Dorsal

2.2.3- Lumbar

2.2.4- Caudal

2.3- De plexo:

2.3.1- Cervical

2.3.2- Braquial

2.3.3- Lumbar

3.- Ganglionar (Ganglios periféricos)

4.- De aplicación superficial directa:

4.1 Mucosas

4.2 Cutánea

5.- Intraocular de cámara anterior del globo ocular.

2. ANESTESIA

Del gr. *ἀναισθησία*, que significa "insensibilidad"; técnica médica controlada en la que el paciente, inducido por diversos fármacos, entra en estado de pérdida de la sensibilidad al dolor. La anestesia general se conoce por brindar hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular y abolición de reflejos. La **anestesiología** es una especialidad medica enfocada a la atención y cuidados especiales de los pacientes en intervenciones quirúrgicas y otros procesos que resultan molestos o dolorosos (endoscopia, radiología intervencionista, etc.). Al igual, que tiene a su cargo el tratamiento del dolor agudo o crónico de causa extraquirúrgica.⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

Existen diferentes tipos de anestesia; ya sea administrada por vía intravenosa (IV), por una máscara, o un tubo colocado en la nariz o garganta; así como también por vía intratecal, peridural, plexos, troncular y por infiltración directa.

2.1 TIPOS DE ANESTESIAS

2.1.1 ANESTESIA GENERAL

Se define como un estado transitorio, reversible, de depresión del sistema nervioso central (SNC) inducido por drogas y se caracteriza por la pérdida de la conciencia, sensibilidad, motilidad y los reflejos. Durante este estado hay analgesia, amnesia, inhibición de los reflejos sensoriales y autónomos, así como relajación del músculo estriado y pérdida de la conciencia.⁽¹⁴⁾

2.1.2 ANESTESIA GENERAL EQUILIBRADA O BALANCEADA

Se requiere cuatro tipos de bloqueos: bloqueo mental (pérdida de la conciencia), bloqueo sensitivo (analgesia), bloqueo motor (relajación muscular) y bloqueo neurovegetativo (pérdida de los reflejos). Estos objetivos se alcanzan con la administración de diferentes drogas; en caso de utilizar un solo agente se requeriría dosis altas capaces de producir depresión severa de los sistemas circulatorio, respiratorio y nervioso. Esta puede ser administrada por una vía inhalatoria y endovenosa o puramente endovenosa.⁽¹⁴⁾

2.2 ANESTESIA REGIONAL O SEGMENTARIA

Este tipo de anestesia proporciona una analgesia prolongada, así como una rápida recuperación del paciente. En donde los anestésicos a utilizar son ésteres y amidas y en algunas ocasiones algún vasoconstrictor.⁽¹⁷⁾

Estas drogas tienen como objetivo interrumpir temporalmente la transición de los impulsos nerviosos, produciendo una insensibilidad en una región dada del organismo.⁽¹⁴⁾

2.2.1 ANESTESIA RAQUÍDEA O ESPINAL

Se inyecta un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del espacio lumbar, mientras el paciente permanece acostado sobre un lado o sentado; en la mayoría de los

adultos la medula espinal termina por arriba de la segunda vértebra lumbar. Se realiza en el espacio subaracnoideo lumbar, por debajo de la terminación de la médula espinal. También aquí se produce un bloqueo motor, sensitivo y neurovegetativo que permiten procedimientos similares a la anestesia epidural. El efecto va de 1 a 4 h.⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

2.2.3 ANESTESIA PERIDURAL O EPIDURAL

Brinda un bloqueo sensitivo, utilizando inyecciones repetidas de pequeñas dosis de fármaco. El cual se introduce en el espacio epidural por medio de una aguja de Tuohy o Weiss con una abertura que permite el paso de un catéter; cabe señalar que con esta técnica puede evitarse un bloqueo simpático alto.⁽¹⁷⁾

La inyección de un anestésico local en el espacio peridural, en la región lumbar produce la anestesia de toda la zona por debajo de la misma. En este caso, se bloquean además la conducción motora y neurovegetativa; este bloqueo permite todo tipo de cirugía de abdomen y miembros inferiores.⁽¹⁴⁾

2.2.3.1 ANESTESIA INFILTRATIVA

Es superficial, se inyecta bajo la piel en el tejido subcutáneo de la zona en la que se desea anestesiar, pero puede abarcar también tejidos más profundos, como los órganos intraabdominales. Con mayor frecuencia se emplea la Lidocaína, Bupivacaína y Ropivacaína; que entre sus ventajas no altera las funciones corporales normales y de las desventajas son que se emplean cantidades grandes de fármaco para anestesiar zonas pequeñas.⁽¹⁰⁾

2.2.3.2 ANESTESIA CAUDAL

Se aplica una inyección en el hiato sacrocoxigeo mientras esta acostado boca abajo o puede acostarse boca arriba con las piernas levantadas en unos estribos; se usa para insensibilizar las nalgas o la zona perineal. En procedimientos o cirugías de las nalgas o piernas.⁽¹⁷⁾

2.3 ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA (IV)

La anestesia local se hace llegar por los vasos sanguíneos hacia los troncos y las terminaciones nerviosas. La técnica consiste en que se coloca la cánula de flebotomía o punzo cath sin venoclisis; se eleva el miembro 10-15 minutos para vaciamiento venoso, el cual se completa por compresión centripeta con venda de Smarch, se deja como torniquete en la parte proximal de la extremidad. Enseguida se aplica el anestésico local diluido por solución fisiológica y una vez terminado el procedimiento se afloja el torniquete pero en pausas. La anestesia completa se logra de 5 a 10 minutos con una duración de 2 horas o menos, el fármaco que mas se utiliza es la Lidocaína.⁽¹⁰⁾

2.3.1 BLOQUEO AXILAR

Es popular ya que es fácil de llevar a cabo y seguro. Dado que los nervios musculocutáneo y cutáneo medial del brazo salen de la vaina mas aproximalmente, no son bloqueados por este acceso, por lo que no es útil en las intervenciones proximales al codo.⁽¹⁷⁾

2.3.2 BLOQUEO INTERESCALENICO

Proporciona una anestesia del plexo braquial, así como a la piel que cubre el hombro. Se utiliza para cirugía de las extremidades superiores y resulta ser menos eficaz para las intervenciones del antebrazo y de la mano.⁽¹⁷⁾

2.4 ANESTESIA SUPERFICIAL O TOPICA

Se aplica en las mucosas o piel (conjuntiva ocular, nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago, y vías genitourinarias), logrando una anestesia superficial por bloqueo de las terminaciones nerviosas de la zona. Con frecuencia se maneja la Lidocaína; cabe señalar que si alivia el dolor y el malestar articulares causados por inflamación o lesión traumática subdermica.⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

2.5 ANESTESIA TRONCULAR

La inyección del anestésico es en los troncos o plexos nerviosos, produciendo la pérdida de la sensibilidad e incluso la motilidad de toda la zona por ellos inervada.⁽¹⁴⁾

3. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS IMPLICADOS EN LAS RAM

En anestesia general los agentes intravenosos empleados con mayor índice de reportes según su grupo terapéutico están, los Barbitúricos como el Propofol y el Tiopental; ambos inductores, las Benzodiacepinas como el Midazolam que produce hipnosis, los Opiodes como el Fentanil y la Morfina que proporcionan una analgesia y los Relajantes Neuromusculares como el Bromuro de Vecuronio. Entre otros encontramos el Etomidato como Hipnótico así como agente inductor y el Propanidido para producir inducción de anestesia.

3.1 ANESTESICOS GENERALES

La anestesia general consiste en la falta de percepción, inducida por fármacos de todas las sensaciones, es posible lograr profundidad de anestesia apropiadas para procedimientos quirúrgicos con una variedad de fármacos; ya sea de manera aislada o en combinación, administrándose por diversas vías como intravenosa o de inhalación porque facilitan la evaluación de la dosis que sea eficaz y el curso de acción del fármaco en el tiempo. Cabe señalar que los anestésicos alteran en muchos casos la función orgánica pero estas alteraciones no son uniformes para todos ellos, de modo que esas acciones secundarias suelen tener una influencia importante en la elección del agente anestésico.⁽¹⁰⁾

3.1.1 BARBITÚRICOS

El principal desempeño que realizan en la anestesia general es como inductores de la misma, a dosis únicas son agentes desprovistos de efectos indeseables. Eran aplicados como sedantes hipnóticos; sin embargo han sido sustituidos por las Benzodiacepinas (Midazolam), fármacos mucho mas seguros.⁽¹⁰⁾

Propiedades químicas

Este compuesto carece de actividad depresiva central, pero los grupos alquilo o arilo en la posición 5 le confiere actividades sedantes hipnóticas. Los Tiobarbitúricos (tiobarbituratos) son mas liposolubles que los oxibarbitúricos; lo cual incrementa la solubilidad en lípidos disminuyen la duración de la acción y la latencia para la iniciación de la actividad, aceleran la degradación metabólica y en muchos casos incrementan la potencia hipnótica.⁽¹⁰⁾

Propiedades farmacológicas

Deprimen con carácter reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es sensible, e incluso cuando se administran en concentraciones anestésicas, son débiles los efectos directos sobre los tejidos periféricos excitables. En intoxicaciones agudas por barbitúricos sobrevienen déficit en las funciones cardiovasculares y periféricas de otras clases.⁽¹⁰⁾

Sistema nervioso central

Producen todos los grados de depresión del SNC, sedación leve y anestesia general. Pueden tener efectos eufóricos (euforizantes). El dolor y la reacción al mismo se conservan hasta el momento que se pierde el conocimiento, y en dosis pequeñas incrementan la reacción a los estímulos dolorosos.⁽¹⁰⁾

Efectos en las etapas del sueño

La dosis hipnótica incrementa el tiempo total del sueño y alteran las etapas de este de una manera dependiente de la dosis. Disminuye la latencia del sueño, el número de despertares y las duraciones de los sueños.⁽¹⁰⁾

Tolerancia

En el lactante los efectos de sedación y la hipnosis se producen con mayor rapidez, y es de mayor magnitud que a los efectos anticonvulsivos y letales; conforme se incrementa la tolerancia disminuye el índice terapéutico. La tolerancia farmacodinámica a los barbitúricos confiere tolerancia a todos los fármacos depresores del SNC, entre ellos el etanol.⁽¹⁰⁾

Sitios y mecanismos de acción en el SNC

Actúan por todo el SNC, las dosis no anestésicas suprimen las reacciones polisinápticas. Disminuyen la facilitación, y suelen intensificarse la inhibición. El sitio de inhibición es posináptico como sucede en las células corticales y piramidales del cerebro y en el núcleo cuneiforme, la sustancia negra y las neuronas talámicas de relevo, o bien, presináptico, como ocurre en la médula espinal. Se intensifica la inhibición primordialmente a nivel de las sinapsis en las que la neurotransmisión es mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) que actúa en los receptores ionotrópicos ($GABA_A$). Los barbitúricos activan los receptores $GABA_A$ inhibidores, que inhiben a los receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) excitadores pueden explicar los efectos depresores de estos agentes en el SNC.

Estructuras nerviosas periféricas. Deprimen de manera selectiva la transmisión en los ganglios autonómicos, y reducen la excitación nicotínica por los colinésteres. Este efecto explica en parte el por que la disminución de la presión arterial. En concentraciones hipnóticas o anestésicas inhiben el paso de corriente a través de los receptores colinérgicos nicotínicos.⁽¹⁰⁾

Aparato cardiovascular

Hay una disminución del flujo plasmático renal y del flujo sanguíneo cerebral, con reducción notable del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se puede incrementar arritmias ventriculares.⁽¹⁰⁾

Hígado

Estos agentes se combinan con varias especies de Citocromo P450 e interfieren de manera competitiva con la biotransformación de diversos fármacos de otra clase. Se produce también un incremento en la tasa del metabolismo de los barbitúricos, lo que explica la tolerancia a estos fármacos; así como al etanol.⁽¹⁰⁾

Riñón

Puede ocurrir oliguria o anuria graves en la intoxicación.⁽¹⁰⁾

Absorción, destino y eliminación

Se distribuyen con amplitud y cruzan con facilidad la placenta. Su captación en tejidos menos vascularizados, en especial el músculo y la grasa, hace que disminuya la concentración de estos agentes en el plasma y el cerebro.

Su excreción es renal; y su secreción renal se puede incrementar en gran medida mediante diuresis osmótica, alcalinización de la orina o ambos métodos.

La eliminación metabólica es mas rápida en jóvenes que en ancianos y en lactantes, y las vidas medias se incrementan durante el embarazo; así como con la hepatopatía crónica (cirrosis).

Los Barbitúricos empleados para la hipnosis parecen tener una vida media lo bastante breve para que el fármaco se elimine por completo en 24h.⁽¹⁰⁾

Efectos adversos

La somnolencia dura unas cuantas horas, en ocasiones depresión residual del SNC al día siguiente, alteraciones sutiles del talante y trastornos del juicio y de las capacidades motoras finas; así como trastorna la capacidad para conducir vehículos o pilotear aviones durante 10 a 22 h. Puede haber vértigo, náuseas, vómito o diarrea, excitación franca, despertar un poco intoxicado y sentirse eufórico y lleno de energía; mas tarde se presenta irritabilidad y mal humor.⁽¹⁰⁾

Excitación paradójica

El paciente puede dar la impresión de encontrarse en estado de ebriedad.⁽¹⁰⁾

Dolor

Puede causar inquietud, excitación e incluso delirio cuando se administra en presencia de dolor.⁽¹⁰⁾

Hipersensibilidad

Se presentan reacciones alérgicas, asma, urticaria, angioedema y trastornos semejantes. Tumefacción localizada en particular en los párpados, mejillas o labios y dermatitis eritematosa, dermatitis exfoliativa; que puede ser mortal, erupción cutánea concurrente con fiebre, delirio y cambios degenerativos notables en el hígado y otros órganos parenquimatosos.⁽¹⁰⁾

Interacciones farmacológicas

Inhiben de manera competitiva el metabolismo de algunos otros fármacos. El metabolismo de las vitaminas D y K, ponen un obstáculo a la mineralización y absorción del Ca^{2+} en pacientes que toman Fenobarbital, lo cual puede ser causa de los casos notificados de defectos de la coagulación en neonatos cuyas madres han estado tomando este fármaco. La inducción de las enzimas hepáticas intensifica el metabolismo de las hormonas esteroides endógenas, lo que causa trastornos endocrinos, como los anticonceptivos orales, dan por resultado embarazos no deseados.⁽¹⁰⁾

Otros efectos adversos

En presencia de insuficiencia pulmonar puede presentarse depresión respiratoria grave, por lo que están contraindicados. La inyección intravenosa rápida puede causar colapso cardiovascular antes que sobrevenga la anestesia, de modo que los signos del SNC de anestesia profunda pudieran no ofrecer una advertencia adecuada de la intoxicación inminente. La presión arterial puede disminuir hasta niveles de choque; incluso la inyección intravenosa lenta suele causar apnea, y en ocasiones laringospasmo, tos y otros problemas respiratorios.⁽¹⁰⁾

Intoxicación por Barbitúricos

La mayoría de los casos son intento de suicidio, otros por intoxicación accidental en niños o en sujetos que abusan de drogas. Es posible que haya intoxicación grave cuando se a ingerido por primera vez una dosis mas de 10 veces la dosis hipnótica completa. Cabe señalar que si se encuentran en el organismo alcohol u otros fármacos depresores, serán más bajas las concentraciones capaces de causar la muerte. En caso de intoxicación grave, el paciente se encuentra en estado comatoso; la respiración se afecta en fase temprana, hay hipoxia cerebral, la presión arterial disminuye; así como es probable que las complicaciones pulmonares (atelectasia, edema y bronconeumonía) y la insuficiencia renal sean complicaciones mortales. Debido a la intoxicación se realiza un lavado del estómago, si han pasado menos de 24 h después de la ingestión; ya que se reduce la motilidad gastrointestinal. Después se administra carbón activado y un catártico (Sorbitol) puede acortar la vida media de los agentes menos liposolubles. En muchos casos ingresan con hipotensión grave o choque y su deshidratación es grave; se corrige la hipovolemia, y la

presión arterial con Dopamina. Deberá instituirse hemodiálisis en caso de insuficiencia renal.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones terapéuticas

El uso como sedante hipnótico ha disminuido a causa de la tolerancia a este.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones en el SNC

Primordialmente como sedantes; y se siguen empleando para el tratamiento de las convulsiones, en casos de tétanos, eclampsia, estado epiléptico, hemorragia cerebral e intoxicación por fármacos que causan convulsiones.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones metabólicas hepáticas

Se emplean para incrementar la cantidad de glucuroniltransferasa hepática y de proteína fijadora de bilirrubina, así como puede mejorar el transporte hepático de bilirrubina en pacientes con ictericia hemolítica.⁽¹⁰⁾

3.1.2 BENZODIACEPINAS

Tiene efectos sedantes hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos.⁽¹⁰⁾

Propiedades químicas

El termino Benzodiacepinas se refieren a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros (B) al igual que contiene un sustitutivo 5-aril (anillo C).⁽¹⁰⁾

Propiedades farmacológicas

Entre los efectos más relevantes que se producen en SNC son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Solo dos efectos de estos fármacos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa a dosis terapéuticas de ciertas Benzodiacepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurren solo con las dosis muy altas.⁽¹⁰⁾

Sistema nervioso central

Conforme se incrementa la dosis la sedación progresa hasta hipnosis y, a continuación, a estupor.⁽¹⁰⁾

Tolerancia

La mayoría de los pacientes que ingieren de manera crónica las Benzodiacepinas dicen que la somnolencia desaparece en unos cuantos días, ocurre tolerancia tanto a los efectos relajantes musculares como a los atáxicos de estos fármacos. Inhiben la actividad convulsiva inducida por Pentilenotetrazol y Picrotocina, pero se suprimen las convulsiones inducidas por Estricnina y por electrochoque máximo, solo con dosis que también alteran en un grado importante la actividad locomotora. Existe una analgesia transitoria después de la administración intravenosa; pueden producir amnesia.⁽¹⁰⁾

Efectos en el EEG y las etapas del sueño

Disminución en la actividad α , así como hay una tolerancia a estos efectos. Reduce la latencia del sueño, cuando se emplean por primera vez y disminuye el número de veces que despierta el receptor y el tiempo dedicado a la etapa 0 (etapa de vigilia). El tiempo dedicado al sueño suele acortarse e incrementarse el número de ciclos de sueño; sobre todo durante la parte tardía del periodo que duerme el individuo. Cabe señalar que no se

ven afectadas las concentraciones nocturnas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante en el plasma. Disminuye el sueño solo una cuantas noches; si la dosis no es excesiva los pacientes suelen observar que duermen un poco menos, en vez de experimentar exacerbación del insomnio.⁽¹⁰⁾

Respiración

Puede disminuir el tono muscular en las vías respiratorias superiores e intensificar el impacto de la crisis apneicas en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardiaca.⁽¹⁰⁾

Aparato cardiovascular

Disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardiaca.⁽¹⁰⁾

Tubo digestivo

Algunos gastroenterólogos consideran que mejora diversos trastornos gastrointestinales “relacionados con la ansiedad”.⁽¹⁰⁾

Absorción, destino y eliminación

En su forma no ionizada tiene coeficientes altos de distribución en lípidos y agua; su lipofilidad varía más de 50 veces, según la polaridad y la electronegatividad de los diversos sustituyentes. Se absorben por completo, otros se descarboxilan primero en jugo gástrico; y algunas llegan a la circulación en forma de metabolitos activos. A nivel del receptor se pueden clasificar en cuatro categorías, según su vida media: 1) las de acción ultrabreve; 2) De acción breve con $t_{1/2}$ menor de 6 h, 3) De acción intermedia con $t_{1/2}$ de 6 a 24h, 4) De acción prolongada con $t_{1/2}$ mayor de 24h. Sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas; la fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos. Ocurre captación rápida en el cerebro y otros órganos con gran perfusión después de la administración intravenosa, u oral de compuestos de absorción rápida; la captación rápida va seguida de la redistribución hacia los tejidos que están bien profundos como músculo y tejido adiposo. La redistribución es rápida para los fármacos con solubilidad en lípidos. Los volúmenes de estas son grandes, y en muchos casos se incrementan en ancianos; en mujeres embarazadas cruzan la barrera placentaria y se secretan a través de la leche materna.

Se metabolizan por diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado. La vida media de estos fármacos va de 2 a 3 h y de 50 h o más dependiendo de la estructura del mismo.⁽¹⁰⁾

Efectos adversos

Puede haber somnolencia residual durante el día, debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigo, náuseas y vómito, malestar epigástrico y diarrea; al igual que artralgias, dolor de tórax e incontinencia. Y en ocasiones, la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos incrementados. Debido a los efectos que produce el fármaco como tal puede presentarse trastornos a las capacidades para conducir un vehículo y efectuar otras tareas psicomotoras; ya que hay aturdimiento, lexitud, incremento del tiempo de reacción, incoordinación motora, trastornos de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. Y la cognición se afecta en menor grado que el rendimiento motor.⁽¹⁰⁾

Efectos psicológicos adversos

Puede producir efectos paradójicos, amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones y conducta hipomaniaca; conducta extraña no inhibida, hostilidad y furia; a lo cual se le llama *reacciones de desinhibición o descontrol*. Paranoia, depresión e ideación suicida, disforia, irritabilidad, exudación, sueños desagradables, temblores, anorexia y desmayos o mareos; dependencia leve. Así como reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas; antes o durante el trabajo de parto, puede haber hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria leve en el neonato. El abuso de este fármaco en las embarazadas conlleva a síndrome de abstinencia en el neonato. Cuando se interrumpe el fármaco se presenta agitación, depresión, pánico, paranoia, mialgias, fasciculaciones musculares e incluso convulsiones y delirio.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones terapéuticas

La Benzodiacepinas funciona como hipnótico, sedantes, relajantes musculares, anticonvulsivos que tienen una vida media prolongada y se requiere que entren con rapidez en el cerebro para que sean eficaces en el tratamiento del estado epiléptico; y combaten la ansiedad.⁽¹⁰⁾

3.1.3 OPIODES

Opio deriva del griego que significa “jugo”; el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*.⁽¹⁰⁾

Relación entre estructura y actividad de los Opiodes del tipo de la Morfina

Entre las propiedades importantes están su actividad como agonista, su solubilidad en lípidos y su resistencia a la desintegración metabólica.⁽¹⁰⁾

Propiedades farmacológicas

El efecto principal se produce en el SNC y el intestino por medio de los receptores mu (μ). Produce analgesia, somnolencia, cambios del humor, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómito y alteraciones de los sistemas endocrinos y nervioso autónomo.⁽¹⁰⁾

Sistema nervioso central

Produce analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante en la analgesia es que se produce sin que se pierda el conocimiento; algunos pacientes experimentan euforia, náuseas, vómito, dificultad para pensar, apatía y disminución de la actividad física. Y si se aumenta la dosis se vuelven más pronunciados los efectos subjetivos, analgésicos y tóxicos, incluso la depresión respiratoria. Los Analgésicos no solo alteran la sensación del dolor sino también cambian la reacción efectiva. En el caso de la administración intratecal produce analgesia segmentaria profunda, sin cambios importantes en las funciones motoras o sensoriales o efectos subjetivos.⁽¹⁰⁾

Mecanismos y sitios de la analgesia inducida por los Opiodes

Se produce sobre diversos sitios del SNC; tanto raquídeos como suprarraquídeos múltiples, se instalan localmente en el asta dorsal de la médula espinal. Incluso antagonizan también los efectos de la sustancia administrada de manera hexágona al ejercer acciones inhibitorias posinápticas sobre las interneuronas y sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro. Produce analgesia profunda mediante la instalación de Morfina en el tercer ventrículo o en diversos sitios del mesencéfalo y el bulbo raquídeo, en particular la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe magno y el *locus ceruleus*.⁽¹⁰⁾

Mecanismos de otros efectos en el SNC

Las dosis altas pueden producir rigidez muscular; no ha podido aclararse el mecanismo por medio del cual se produce euforia, tranquilidad y otros cambios de ánimo.⁽¹⁰⁾

Efectos en el hipotálamo

Alteran los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco; así como una dosificación alta puede incrementar la temperatura corporal.⁽¹⁰⁾

Efectos neuroendocrinos

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonotropina (GnRH) y de factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo; disminuye las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Se normalizan los ciclos menstruales que se hubieran trastornado; en el varón se encuentran en los límites normales las concentraciones de LH y testosterona. Tiende a producir efectos antidiuréticos.⁽¹⁰⁾

Miosis

Los agonistas μ y κ produce constricción de la pupila por acción excitatoria en el nervio parasimpático que inerva la pupila.⁽¹⁰⁾

Convulsiones

Los fármacos del tipo de la Morfina excitan ciertos grupos de neuronas, en especial las células piramidales del hipocampo; estos efectos excitadores son resultado probable de inhibición de la descarga de ácido γ -aminobutírico (GABA) por las interneuronas.⁽¹⁰⁾

Respiración

La depresión respiratoria se presenta en un plazo de 5 a 10 minutos de la aplicación intravenosa o de 30 a 90 minutos después de la administración intramuscular o subcutánea. Es evidente incluso que a dosis pequeñas se produce un estado de alerta, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. Después de la administración de dosis terapéuticas, el volumen respiratorio por minuto puede reducirse hasta 4 a 5 h.⁽¹⁰⁾

Efectos nauseoso y emético

Las náuseas y el vómito son efectos adversos desagradables causados por estimulación directa de la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis, situada en el área postrema del bulbo.⁽¹⁰⁾

Aparato cardiovascular

En posición supina, no tiene efectos importantes en la presión arterial ni en la frecuencia o ritmo cardíacos.⁽¹⁰⁾

Tubo digestivo

A dosis bajas la Morfina disminuye la motilidad gástrica, por tanto prolonga el tiempo de vaciamiento del estómago; esto puede incrementar la posibilidad de reflujo esofágico. Puede retrasar el paso del contenido gástrico por el duodeno hasta 12 h y la absorción de los fármacos administrados por vía oral.⁽¹⁰⁾

Intestino Delgado

La Morfina disminuye las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales y retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado.⁽¹⁰⁾

Absorción, distribución, biotransformación y eliminación

Se absorbe por tubo digestivo; mucosa rectal, mucosa nasal y bucal. Tienen mayor solubilidad en lípidos y se absorben también por vía transdérmica. Cabe señalar que se absorben con facilidad después de la inyección subcutánea o intramuscular, y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intratecal.⁽¹⁰⁾

Distribución y biotransformación

En el caso de la morfina el 33% del fármaco está fijo en proteínas; no persiste en los tejidos, y sus concentraciones tisulares son bajas a las 24 h después de la última dosis. El sitio primario de acción es el SNC, en el adulto solo pasan pequeñas cantidades por la barrera hematoencefálica; en comparación con otros Opioides más liposolubles. Su metabolismo consiste en conjugación con ácido glucurónico para formar productos tanto activos como inactivos. En adultos jóvenes, la vida media es de 2 a 3 h; los niños alcanzan valores del adulto a los 6 meses de edad. En pacientes de mayor edad se recomienda dosis

mas bajas; esto se basa en su volumen mas pequeño de distribución y en la disminución general de la función renal en los ancianos.⁽¹⁰⁾

Eliminación

Por filtrado, produciendo una circulación enterohepatica; lo que explica la presencia de cantidades pequeñas del fármaco en el excremento y la orina durante varios días después de administrada la última dosis.⁽¹⁰⁾

Efectos adversos y precaución

Producen depresión respiratoria, náuseas, vómito, mareos, embotamiento, disforia, prurito, estreñimiento, incremento de la presión en las vías biliares, retención urinaria, hipotensión, delirio; incremento al dolor después de haberse disipado la analgesia. Puede desencadenar ataques de asma en pacientes anestesiados, pero el riesgo no parece alto; además provoca la descarga de histamina, que puede agravar la broncoconstricción, al igual que ocurren fenómenos alérgicos; pero no son frecuentes como urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas, dermatitis y ronchas en el sitio de la inyección, y reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa.⁽¹⁰⁾

Cabe señalar que como se metabolizan en hígado debe administrarse con precaución en pacientes hepatópatas.⁽¹⁰⁾

Interacciones con otros fármacos

Fenotiazinas, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresores triciclicos pueden intensificar y prolongar los efectos depresores de los Opiodes. Pueden alterar la velocidad de transformación metabólica o en los neurotransmisores que participan en las acciones de estos.⁽¹⁰⁾

Intoxicación aguda por Opiodes

Pueden causar intoxicación aguda a consecuencia de sobredosificación clínica, ya sea accidental en adictos o intentos de suicidio; por inyección superficial cutánea o en pacientes con presión arterial baja y choque. Es difícil definir la cantidad que resulta toxica o letal para el ser humano.⁽¹⁰⁾

Síntomas y diagnósticos

Suele mostrarse estupor o coma profundo, su frecuencia respiratoria será muy baja y quizá experimente cianosis. Descenderá progresivamente la presión arterial, si se restaura la

oxigenación mejorara la presión arterial; y si la hipoxia persiste el peligro será lesión capilar hasta un choque. Las pupilas se dilatan; disminuye la formación de orina, baja la temperatura corporal y la piel se vuelve fría y húmeda. En ocasiones hay convulsiones en lactantes y niños. La muerte se debe casi siempre a insuficiencia respiratoria; aun cuando se restablece. También puede ocurrir la muerte a consecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de coma, como neumonía o choque. Se observa edema pulmonar no cardiogeno.⁽¹⁰⁾

Tratamiento

En la primera etapa se establece la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones terapéuticas

Morfina “medicina de los Dioses”. Los fármacos del tipo de la Morfina siguen siendo importantes para tratar el dolor intenso y el dolor de las enfermedades terminales.⁽¹⁰⁾

Principios generales

Cuando el dolor se debe a una enfermedad crónica no maligna, deberá recurrirse a otras medidas distintas a los fármacos Opiodes para aliviar el dolor crónico. Estas medidas incluye empleos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, bloqueo nervioso local, fármacos antidepresores, estimulación eléctrica, acupuntura, hipnosis o modificaciones de la conducta. Lactantes y niños están, probablemente más expuestos a recibir tratamiento insuficiente para el dolor que los adultos.

La Morfina es útil para aliviar el dolor postoperatorio; cabe señalar que esta es 2 a 6 veces menos potente por vía oral que por la parenteral.⁽¹⁰⁾

Dolor en las enfermedades terminales y dolor del cáncer

Aunque puede presentarse dependencia física y tolerancia, esta posibilidad no debe impedir que los médicos satisfagan su obligación primaria de aliviar el sufrimiento del paciente. Cabe señalar que la dependencia física no satisface, por si misma los criterios de drogadicción. Se requiere menor cantidad de fármaco para prevenir la recurrencia del dolor que para aliviarlo. El estreñimiento es un problema frecuente cuando se administran Opiodes y debe iniciarse pronto el empleo de ablandadores del excremento y de laxantes.⁽¹⁰⁾

Efectos astringentes

La Morfina es eficaz para producir estreñimiento o tratar la diarrea; este efecto es valioso en especial para tratar la diarrea profusa y las disenterías de diversos orígenes.⁽¹⁰⁾

4. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Son un grupo de drogas que producen parálisis muscular reversible, actuando a nivel de la placa neuromuscular interfiriendo con la transmisión del impulso nervioso; su utilidad es como co-adyuvante. Los agentes de bloqueo neuromuscular se distinguen según que causen o no despolarización de la placa motora terminal, y por ello se clasifican como agentes competitivos (estabilizantes), o despolarizantes. Estos se utilizan ampliamente para lograr relajación muscular durante la anestesia.⁽¹⁰⁾

Agentes de bloqueo neuromuscular

El agente es más potente a nivel de la unión neuromuscular cuando la cadena contiene 10 átomos de carbono; en cambio el de 6 átomos resulto falto de actividad de bloqueo neuromuscular, pero con eficacia particular como agente de bloqueo ganglionar.⁽¹⁰⁾

Propiedades

Existen dos clasificaciones, la primera se relaciona con el tiempo de acción del fármaco, según el cual estos agentes se clasifican como de acción prolongada, intermedia y breve. El bloqueo persistente y la dificultad para la reversión completa después de intervenciones quirúrgicas. Los más potentes se administran a concentraciones bajas; se emplean para relajar los músculos laríngeos y maxilares, a fin de facilitar la intubación traqueal. La segunda clasificación se basa en la naturaleza química de los compuestos, e incluye los alcaloides naturales o sus congéneres, los Esteroides del Amonio y las Benzilisoquinolinas. Cabe señalar que la taquicardia se ha suprimido con los nuevos Esteroides del Amonio como el Vecuronio.⁽¹⁰⁾

Relación entre estructura y actividad

Los compuestos competitivos son, moléculas relativamente voluminosas y rígidas; en tanto que los agentes despolarizantes tienen una estructura flexible que permite la rotación libre de los enlaces.⁽¹⁰⁾

Propiedades farmacológicas

Músculo estriado

La Tubocurarina se combina con el receptor colinérgico nicotínico a nivel de la membrana posináptica y bloquea la acción transmisora de la acetilcolina (ACh). Cuando el fármaco se aplica directamente en la placa motora terminal de una fibra muscular aislada, esta

célula muscular se vuelve invisible a los impulsos nerviosos motores y a la ACh aplicada de manera directa; sin embargo, la región de la placa terminal y el resto de la membrana de la fibra muscular conservan su sensibilidad normal a la despolarización por K^+ . Análisis del antagonismo de la Tubocurarina pone de manifiesto que reduce la frecuencia de los fenómenos que abren a este, pero que no afecta a la conductividad ni a la duración de la abertura de un solo canal. A concentraciones altas bloquean de modo directo el canal, de manera que pierda competitividad ante los agonistas. El grado de esta inhibición depende del potencial de membrana. Para que ocurra la activación se requiere la fijación simultánea por dos moléculas agonistas en las interfases respectivas $\alpha\gamma$ y $\alpha\delta$ de la subunidad a nivel de las moléculas receptoras individuales. La activación ocurre dentro de un margen estrecho de concentraciones. Los agentes despolarizantes actúan diferente. Su acción consiste en despolarizar la membrana al abrir los canales de la misma manera que lo hace la ACh. Pero como persisten durante mayor tiempo a nivel de la unión neuromuscular, la despolarización es de larga duración y da por resultado un periodo breve de excitación repetida, que puede desencadenar fasciculaciones musculares transitorias. Inicia con un bloqueo de la transmisión neuromuscular parálisis flácida. Esto se debe a que la ACh se fija a los receptores de una placa terminal que esta despolarizada de antemano.⁽¹⁰⁾

Los hidrocarburos fluorados pueden incrementar aún mas la predisposición de la placa motora terminal.⁽¹⁰⁾

Secuencia y características de la parálisis

Se inyecta una dosis apropiada por vía intravenosa, el bloqueo se inicia pronto. La debilidad motora abre paso a la parálisis flácida total. Se afectan los músculos pequeños de movimientos rápidos, como los de ojos, antes que los de extremidades, cuello y tronco. Por último se paralizan los músculos intercostales y al final el diafragma y se interrumpe enseguida la respiración. La recuperación de los músculos es en forma inversa al de la parálisis; por lo que el diafragma es el primer músculo en recupera su función.⁽¹⁰⁾

Agentes despolarizantes como la Succinilcolina evocan fasciculaciones musculares transitorias, en especial en tórax y abdomen. Es menos frecuente en pacientes anestesiados. Conforme avanza el efecto paralítico, se ven afectados los músculos de

cuello, brazo y pierna. Hay solo debilidad leve de los músculos faciales, masticatorios, linguales, faringeos y laringeos; aquí no es pronunciada la debilidad de los músculos respiratorios y la capacidad vital se reduce solo 25%. Los efectos del fármaco suelen desaparecer con prontitud, a causa de su rápida hidrólisis por acción de la butirilcolinesterasa de plasma e hígado. Durante la despolarización prolongada, las células musculares pueden perder cantidades de K^+ y ganar Na^+ , Cl^- y Ca^{2+} . Lo cual puede poner en peligro la vida.⁽¹⁰⁾

Sistema nervioso central

La única acción de la Tubocurarina es el efecto paralítico periférico del músculo estriado.⁽¹⁰⁾

Ganglios autonómicos y sitio muscarínicos

Los agentes anticolinesterasa (anti-ChE) revierten o antagonizan el bloqueo ganglionar de la Tubocurarina y otros fármacos estabilizadores; sin embargo en los ganglios, el antagonismo se refuerza por la acción adicional de la ACh endógena a nivel de los receptores muscarínicos de las células ganglionares. Puede presentarse disminución de la presión arterial y taquicardia con la Tubocurarina al igual que con el Vecuronio se presentan taquicardias. En cambio la Succinilcolina rara vez origina efectos como bradicardia, hipertensión y taquicardia.⁽¹⁰⁾

Liberación de histamina

La Tubocurarina produce ronchas, cuando se inyecta por vía intracutánea o intraarterial ocasiona broncoespasmos, hipotensión, secreción bronquial y saliva en exceso, parece deberse a la liberación de histamina.⁽¹⁰⁾

Aparato cardiovascular

Las causas principales de la hipotensión son vasodilatación periférica por descarga de histamina, y bloqueo ganglionar simpático.⁽¹⁰⁾

Efectos potencialmente letales de los agentes de bloqueo neuromuscular

Los despolarizantes pueden descargar el K^+ con rapidez desde los sitios intracelulares; produciendo apnea prolongada, y debe tenerse cuidado con los pacientes con traumatismo de tejidos blandos o quemaduras extensas, los que presentan rabdomiólisis no traumática,

lesiones de médula espinal con paraplejía o distrofias musculares. Los neonatos tienen sensibilidad incrementada a los competitivos y resistencia a los polarizantes.⁽¹⁰⁾

Sinergismos y antagonismos

Se emplea de manera concomitante un antagonista muscarinico (Atropina o Glucopirrolato) para prevenir la estimulación de los receptores muscarinicos.⁽¹⁰⁾

Toxicología

Reacciones adversas importantes; apnea prolongada y colapso cardiovascular, y descarga de histamina. Obstrucción de vías respiratorias, disminución de la tensión del bióxido de carbono arterial secundaria a hiperventilación durante el procedimiento quirúrgico, o efecto depresor neuromuscular de las cantidades excesivas de neostigmina que se utilizan para revertir el efecto de los fármacos de bloqueo competitivo. Debe tenerse cuidado con la administración a pacientes con deshidratados o graves.⁽¹⁰⁾

Hipertermia maligna

Se debe a descarga excesiva de Ca^{2+} activada del retículo sarcoplásmico, inducida por estímulos. Los aspectos clínicos de la miopatía consisten en hipertermia, acidosis metabólica, taquicardia, aceleración del metabolismo muscular y contracturas. Esta se caracteriza por rigidez generalizada e incremento de la producción de calor por el músculo.⁽¹⁰⁾

Parálisis respiratoria

Surge como reacción adversa o sobredosis del fármaco y se brinda respiración artificial a presión positiva con oxígeno.⁽¹⁰⁾

Estrategias de intervención en otros efectos tóxicos

La Neostigmina antagoniza con eficacia solo la acción de bloqueo neuromuscular del músculo estriado que ejercen los agentes de bloqueo competitivo y puede agravar efectos adversos como hipotensión o broncospasmos.⁽¹⁰⁾

Absorción, destino y eliminación

Los del grupo del Amonio cuaternario se absorben muy mal y con gran irregularidad por el tubo digestivo. Puede ser una limitante cuando esta indicado intubar al paciente con rapidez. Cuando se aplica una sola dosis moderada de Tubocurarina por vía intravenosa, la acción empieza a disiparse en plazo de 20 minutos. Pero queda algún efecto residual

perceptible durante 2 h o más. Cuando se dan dosis repetidas, los tejidos se saturan y entonces la intensidad y duración del efecto quedan bajo la influencia directa de factores de degradación y excreción. Durante un periodo de varias horas se elimina por la orina hasta dos terceras partes de la dosis administrada, aparecen cantidades mas pequeñas en la bilis y se metaboliza otra cantidad variable; son insignificantes las cantidades que cruzan la placenta. La distribución y eliminación de la Metocurarina se hidroxila de manera parcial en hígado. Los agentes de acción prolongada se depuran con mayor lentitud a nivel hepático. La acción de la Succinilcolina se hidroliza rápido por la butirilcolinesterasa de hígado y plasma.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones terapéuticas

Como coadyuvantes de la anestesia para lograr relajación del músculo estriado, sobre todo en la pared abdominal, de modo que se facilitan las manipulaciones operatorias. También se emplean para una intubación facial con cánula endotraqueal y se han empleado para facilitar laringoscopia, broncoscopio y esofagoscopia en combinación con una anestesia general. Se administra por vía parenteral, casi siempre intravenosa, son fármacos peligrosos en potencia, por lo que deben aplicarlos anestesiólogos u otros que hayan recibido capacitación extensa en su empleo y cuando se tenga fácil acceso a medios para la reanimación respiratoria y cardiovascular.⁽¹⁰⁾

Medición del bloqueo neuromuscular

Deben considerarse las diferencias en las tasas de inicio del bloqueo, la recuperación de este y la sensibilidad intrínseca entre el músculo estimulado y la observada en laringe, abdomen y diafragma.⁽¹⁰⁾

Prevención de traumatismo durante el tratamiento de electrochoque

La combinación del fármaco bloqueador, el agente anestésico y la depresión posictal suele dar por resultado depresión respiratoria o apnea temporal.⁽¹⁰⁾

Aplicaciones diagnósticas

Se emplea para identificar el dolor causado por la compresión de raíces nerviosas encubierto por espasmos dolorosos de los músculos que participan en la fijación protectora.⁽¹⁰⁾

5. ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Se fijan en algún sitio receptor específico dentro del poro de los canales de Na^+ en los nervios, e impiden el paso de este ion a través de este poro; en general su acción se restringe al sitio de aplicación y se revierte con rapidez al difundirse desde el sitio de acción en el nervio. Los anestésicos locales se pueden administrar por diversas vías, entre ellas; tópica, de infiltración, bloqueo de campo o de nervio o bien por vías intravenosas regional, raquídea o epidural, según las circunstancias clínicas. Un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede producir parálisis tanto sensorial como motora en la región inervada. La recuperación es completa sin pruebas de lesión de las fibras o las células nerviosas.⁽¹⁰⁾

5.1 ANESTESICOS DEL GRUPO TERAPEUTICO AMIDAS

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad

El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, puede ser también una amida secundaria; el dominio hidrófobo debe ser una mitad aromática; esta cualidad incrementa tanto la potencia como la duración de la acción.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción

Previenen la generación y la conducción del impulso nervioso; su sitio es la membrana celular. Bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se producen por una despolarización leve de la membrana. Puede fijarse también en otras proteínas de membrana. También puede bloquear a los canales del K^+ en ese caso requiere concentraciones mas altas. El bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo a causa del bloqueo de estos canales.⁽¹⁰⁾

Dependencia de la acción de los anestésicos locales respecto de la frecuencia y el voltaje

El grado del bloqueo depende de la manera en que se estimula al nervio.⁽¹⁰⁾

Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas a los anestésicos locales

Las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a la acción de los anestésicos locales que las fibras grandes; las fibras nerviosas más pequeñas se bloquean preferencialmente, porque la longitud crítica sobre la que se puede propagar un impulso de manera pasiva es mas corta. La sensación de dolor es la primera modalidad en desaparecer; le siguen las sensaciones de frío, calor, tacto, presión profunda y por último, función motora, aunque es variable en cada individuo.⁽¹⁰⁾

Efecto del pH

Las amidas no protonadas, tienden a ser ligeramente solubles, debido a que son bases débiles; sus clorhidratos son levemente ácidos. Lo que incrementa la sensibilidad de los anestésicos locales de tipo Éster y de cualquier otra sustancia vasoconstrictora concurrente.⁽¹⁰⁾

Prolongación por los vasoconstrictores

La duración de la acción es proporcional al tiempo durante el cual se encuentra en contacto con el nervio. Los preparados de anestésicos locales suelen contener un

vasoconstrictor (Adrenalina), el cual efectúa una función doble. Al disminuir el ritmo de absorción, no solo localiza al anestésico a nivel del sitio deseado sino que permite que el ritmo al que se destruye en el cuerpo se conserva paralelo al ritmo al cual se absorbe en la circulación; esto disminuye su toxicidad general. Pero cabe señalar que la Adrenalina; dilata los lechos vasculares del músculo estriado por acciones en los receptores β_2 y por tanto entraña el potencial de incrementar la toxicidad general del anestésico depositado en el tejido muscular. Puede haber cicatrización retrasada de las heridas, edema tisular o necrosis después de la anestesia local. Esto parece deberse a que las Aminas simpacomimétricas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos; aunado a la vasoconstricción produce hipoxia y lesión tisular local. En caso de intervenciones quirúrgicas de dedos, manos o pies que existe constricción prolongada de las arterias principales en presencia de circulación colateral limitada, podría producir lesión hipoxia irreversible, necrosis tisular y gangrena.⁽¹⁰⁾

Efectos adversos de los anestésicos locales

Además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, también interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos.⁽¹⁰⁾

Sistema nervioso central

Pueden producir inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas; cuando mas potente sea más fácil será que produzca convulsiones. La estimulación central va seguida de depresión y suele sobrevenir la muerte por insuficiencia respiratoria. *Los efectos más frecuentes con la Lidocaína es la somnolencia, así como disforia o euforia y fasciculaciones musculares; al igual que esta como la Procaína pueden causar pérdida del conocimiento precedida solo por síntomas de sedación. La Cocaína altera particularmente el talante y la conducta.⁽¹⁰⁾

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar

Afecta la transmisión neuromuscular.⁽¹⁰⁾

Aparato cardiovascular

El miocardio disminuye la excitabilidad eléctrica, la frecuencia de conducción y la fuerza de contracción; además la mayoría produce dilatación arterial, o colapso cardiovascular y

muerte. Debe señalarse que estos efectos pueden ser resultado de su administración intravascular inadvertida, sobre todo si también hay Adrenalina.⁽¹⁰⁾

Músculo liso

En la cavidad peritoneal, produce parálisis del sistema nervioso simpático que puede dar por resultado aumento del tono de la musculatura gastrointestinal. Rara vez se deprimen las contracciones uterinas durante la anestesia regional que se administra durante el trabajo de parto.⁽¹⁰⁾

Hipersensibilidad a los anestésicos locales

Hay dermatitis alérgica o ataque asmático característico. Por lo regular se presenta con los Esteres pero no se descarta las Amidas; ya que en sus soluciones pueden contener algún conservador como el Metilparabén que los puede ocasionar.⁽¹⁰⁾

Metabolismo de los anestésicos locales

La toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco libre, la fijación del anestésico a proteínas en el suero y en los tejidos reduce la concentración del fármaco libre en la circulación general y por tanto, reduce su toxicidad. Los pulmones fijan grandes cantidades de estos. Algunos Ésteres se hidrolizan e inactivan primordialmente por acción de una esterasa plasmática, probablemente colinesterasa plasmática; el hígado participa en la hidrólisis de éste. El retículo endoplásmico hepático degrada las Amidas, y deberá tenerse cuidado con éstas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con Amidas se fijan en grado extenso con proteínas plasmáticas, en particular la glucoproteína α_1 -ácida. El líquido cefalorraquídeo contiene poco o ninguna esterasa, por tal el anestésico persistirá hasta que este se haya absorbido en la sangre. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que se fijan a los anestésicos locales y por tanto, manifiesta mayor susceptibilidad a la toxicidad.⁽¹⁰⁾

En el departamento de anestesia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se emplean con frecuencia las siguientes combinaciones de fármacos:

- Fentanil - Bupivacaína
- Bupivacaína – Morfina
- Bupivacaína –Bupivacaína/Epinefrina
- Bupivacaína – Lidocaína/Epinefrina
- Bupivacaína/Epinefrina – Fentanil
- Fentanil – Propofol – Bromuro de Vecuronio
- Fentanil – Propofol – Succinilcolina
- Fentanil - Propofol - Bromuro de Vecuronio – Lidocaína

6. ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE's)

El aspecto importante del mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides

Las concentraciones pequeñas de Aspirina e Indometacina, inhiben la producción enzimática de prostaglandinas; las cuales participan en la patogenia de la inflamación y fiebre. Estas se liberan siempre que hay un daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los antiinflamatorios no esteroides inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células. No obstante, casi nunca inhiben la formación de eicosanoides, como los leucotrienos que también contribuyen a la inflamación, ni modifican la síntesis de otros mediadores inflamatorios.⁽¹⁰⁾

Inflamación

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es medida por mecanismos distintos: 1) fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar; 2) fase subaguda tardía que se identifica más bien por inflamación de leucocitos y fagocitos, y 3) fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares. En la inflamación intervienen diversos tipos de leucocitos. Cabe señalar que estudios recientes han explorado la aparición de células endoteliales y de las moléculas de adherencia celular que incluyen las selectinas E, P y L. Las células endoteliales activadas intervienen en forma fundamental para preconditionar y orientar a las células circulantes hacia sitios de inflamación. La selectina E se limita a las células endoteliales y aumenta su cantidad en los sitios de inflamación. La selectina P en plaquetas y células endoteliales y su acción es intensificada por citocinas. Y la selectina L es receptora de la selectina P y la primera se expresa en leucocitos y es secretada cuando se activan dichas células. Los antiinflamatorios no esteroides pueden inhibir la expresión o actividad de algunas de estas moléculas de adherencia celular, aunque es poco lo que se sabe sobre este punto. Las concentraciones altas de los AINE's inhiben la migración celular. La interleucina 1 (IL-1)

y el factor de necrosis tumoral (TNF) producen muchas de las mismas respuestas inflamatorias que incluyen inducción de fiebre, sueño y anorexia.⁽¹⁰⁾

Dolor

En el dolor posoperatorio, los antiinflamatorios pueden ser mejores que los analgésicos opiodes. Son eficaces en situaciones en que la inflamación sensibiliza los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente son indolores. Estos no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de la prostaglandinas. Lo cual es congruente de que los efectos analgésicos de estos provienen de inhibición de la síntesis de prostaglandina.⁽¹⁰⁾

Fiebre

Puede ser consecuencia de infecciones o secuelas de lesiones tisulares, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos. Un signo común de dichos cuadro es la formación de citocinas, (IL-1 β), (IL-6), interferones alfa y beta y el (TNF α). Las citocinas incrementan la síntesis de prostaglandina E₂ (PGE₂) en órganos periventriculares cerebrales. Los AINE's suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE₂.⁽¹⁰⁾

Inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas por acción de los antiinflamatorios no esteroides

La primera enzima en la vía síntesis de prostaglandina es la prostaglandina de endoperoxido sintetasa o *ciclooxigenasa* de ácidos grasos; esa enzima transforma al ácido araquidónico en productos intermediarios inestables, PGG₂ y PGH₂. Se sabe que hay dos formas de la ciclooxigenasa llamadas *ciclooxigenasa-1*(COX-1) y *ciclooxigenasa-2* (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en cambio la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. El Acido Acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroides inhiben a la enzima *ciclooxigenasa* y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos. Una sola dosis inhibirá la *ciclooxigenasa* plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días), basta con 40mg de Aspirina para producir dicho efecto. Los ácidos orgánicos casi siempre se absorben adecuadamente después de ser ingeridos, luego se ligan ávidamente a las

proteínas plasmáticas y se excretan por filtración glomerular o secreción tubular. Los antiinflamatorios se dividen en dos grupos, los que tienen vida media breve (menos de 6 h) y larga (más de 10 h). La Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides son ácidos orgánicos y por esa razón se acumulan en sitios de inflamación atractiva de los productos que se pretenden usar como antiinflamatorios.⁽¹⁰⁾

Efectos terapéuticos compartidos y efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroides

Efectos terapéuticos

Todos son antipiréticos y analgésicos; como antipiréticos los AINE's aminoran la temperatura corporal en estados febriles; pero algunos no son idóneos en el empleo sistemático o duradero dada su toxicidad. La aplicación clínica principalmente es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.⁽¹⁰⁾

Efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroides (AINE's)

Inducen úlceras gástricas o intestinales, a veces acompañadas de anemia por la pérdida hemática resultante, erosiones. Dispepsia leve y pirosis, hasta úlceras de estómago y duodeno, a veces con resultados mortales. Así como perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal. La irritación local permite la difusión retrograda de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular las prostaglandinas I₂ y E₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal. Los AINE's estimulan la retención de sodio y agua al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por prostaglandina y la acción de la hormona antidiurética. El abuso se ha vinculado con la aparición de daño renal, como necrosis papilar y nefritis intestinal crónica. Algunas personas no toleran la Aspirina y los antiinflamatorios no esteroides; manifiestan rinitis vasomotora con abundante rinorrea, edema laríngeo y broncoconstricción, hipotensión y choque anafiláctico.⁽¹⁰⁾

Selección de un antiinflamatorios no esteroide en diversos cuadros clínicos

No se recomiendan la utilización de Aspirina antes de la fecha calculada de parto para evitar complicaciones, como prolongación del trabajo de parto, mayor peligro de hemorragias posparto y cierre del conducto arterioso en el feto.⁽¹⁰⁾

7. ANTECEDENTES

Desde el inicio de la ciencia se busco un medio de eliminar el dolor. Pero fue hasta marzo de 1842 en Danielsville, Georgia, el doctor Crawford Williamson Long quien utiliza anestesia (éter) durante una operación, en un niño antes de extirparle un quiste del cuello; esta información la da a conocer tiempo más tarde.⁽¹⁰⁾

☉ Marchaisseau V y cols., reportan alucinaciones postoperatorias, que ocurre en pacientes anestesiados con Propofol, aún con dosis bajas del fármaco, la mayoría de las alucinaciones se describen como placenteras, con una frecuente “connotación sexual”, así como una conducta de deshinibición.⁽²⁹⁾ Al respecto, Martínez Villar y cols, menciona que en un período de 13 años, en el Hospital General de Barcelona, España se han descrito varios casos de “alucinaciones sexuales” en el postoperatorio que se podrían atribuir al Propofol.⁽³⁰⁾

☉ Daghfous R y cols, refiere 8 reportes de casos de hepatitis inducida por Halotano entre los años de 1994 y 1999. El daño hepático fue citolítico en 6 casos y colestático en los otros 2, hubo 3 casos fulminantes, de los cuales 2 condujeron a la muerte.⁽³¹⁾

☉ Piquet CY y cols., reportan depresión respiratoria, después de la administración intratecal de Bupivacaína, en pacientes en quienes se había administrado Opioide.⁽³²⁾

☉ Ikeva K, reporta un caso de déficit neurológico seguido de anestesia epidural con Ropivacaína.⁽³³⁾

- ⊙ Ruan X, Couch JP y cols, describen una complicación rara de priapismo, en un paciente de 49 años de edad con dolor lumbar bajo debida a enfermedad discal degenerativa, que se presentó, seguida de una infusión continua de Morfina y Bupivacaína. Los autores atribuyen la rara reacción a la Morfina, más que a la Bupivacaína, ya que existen otros reportes y que se podría atribuir a un mecanismo espinal.⁽³⁴⁾
- ⊙ En el 2008, Ruan X y cols, reportan el caso de edema periférico severo, en una mujer de 64 años de edad, con una infusión continua de Morfina epidural.⁽³⁵⁾
- ⊙ Benkirane R y cols., en un estudio realizado durante 1 año reportan a 123 pacientes con serias RAM relacionadas con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, un 63% de los cuales sufrieron de sangrado de tubo digestivo y mediante endoscopia se identificó en un 42% a la úlcera gástrica como lesión más frecuente, relacionada con AINE's.⁽³⁶⁾
- ⊙ Dispepsia, dolor abdominal y úlcera gástrica, exantema macular y papular se reportan como reacciones adversas frecuentes, así como otros eventos raros, como trombocitopenia, agranulocitosos, nefritis intersticial y lesión hepática entre otros,.; los cuales han sido reportados por varios autores.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾
- ⊙ Reacciones severas e incluso la muerte, se han publicado, después de la administración intramuscular de Ketorolaco así como ataques agudos de asma, secundaria a la administración del mismo fármaco por vía oftálmica.⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

8. JUSTIFICACION

La necesidad de implementar el Programa de Farmacovigilancia radica en la *obligación* evidente de velar por la seguridad del paciente en base a la terapéutica farmacológica prescrita, además de buscar una mayor eficacia así como el hecho real de que determinadas reacciones adversas no fueron detectadas en los estudios toxicológicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II Y III de Desarrollo de Nuevos Medicamentos.

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), empleados en el servicio de Quirófano área de anestesiología; del Hospital General Dr. Miguel Silva, como parte del programa de Fármacovigilancia que lleva acabo “EL COMITÉ HOSPITALARIO DE FARMACOVIGILANCIA” de Morelia, Mich.

9.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Conocer las RAMs a los Anestésicos y AINE’s usados durante el transoperatorio y piso hasta llegar a la recuperación del paciente, durante el periodo de Octubre del 2007-Enero del 2009.

Identificar y evaluar la presencia y características de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.

10. MATERIAL Y METODOS

10.1 POBLACION

Incluye a 125 pacientes de los cuales fueron 66 Hombres y 59 Mujeres ambulatorios y hospitalizados, que recibieron tratamiento farmacológico; cuando ingresaron al servicio de anestesia y recuperación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de Octubre 2007- Enero 2009.

10.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Es un estudio observacional, prospectivo y transversal.

10.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que desarrollen una RAM durante su estancia en el área de quirófano.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 15 años.

10.4 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes de los cuales no se recabe algún dato importante para el llenado del formato.

10.5. PROCEDIMIENTO

10.5.1 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANESTESICO.

- El paciente al ingresar al hospital general, cuenta con un expediente donde se programa la fecha y la hora de la entrada a quirófano, en la cual se le practicara la cirugía. El paciente se recibe por personal del hospital, pasa a la sala de recuperación con el medico anesthesiologo quien valora las condiciones para ser sometido a cirugía; posteriormente es llevado a la sala donde se llevará a cabo el procedimiento anestésico para proseguir con la cirugía. Ya en la sala el paciente se monitoriza y permanece acostado sobre la mesa de quirófano, se prosigue con el medicamento anestésico; ya sea endovenoso, intratecal, subaracnoideo, etc., estas serán unas de las vías por donde se administrará el medicamento anestésico.
- Después de la administración del medicamento anestésico, se invitó de forma verbal al paciente a participar en el estudio, en caso de aceptar se le pidió que indique cualquier tipo de síntoma o molestia que sienta durante la cirugía y su recuperación. Además, el paciente estuvo en constante vigilancia durante toda su estancia en el hospital por parte del investigador para tratar de identificar algún acontecimiento adverso inesperado.
- Cuando hubo la presencia de algún síntoma o sospecha de reacción adversa, se procedió a evaluar los eventos para confirmar si se trata de una RAM, además de identificar al o los medicamentos causantes de la sintomatología.
- La recolección de datos se llevó a cabo por medio de una ficha de reporte que consta de tres partes: la primera parte recopila información referente al paciente, la segunda parte recoge los datos de los síntomas del evento adverso y la tercera parte reúne la información de la ficha técnica del medicamento o medicamentos responsables de la reacción

adversa. Los datos se expusieron en una hoja de reporte llamada tarjeta amarilla expedida por el SSA ya que esta constituye el sistema de notificación de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF).

10.6 VARIABLES CLÍNICAS DE ESTUDIO

- Edad
- Reacción Adversa
- Fármacos responsables de las reacciones adversas

11. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información necesaria para la investigación se obtuvo del expediente del paciente, de la entrevista que se le hizo de acuerdo a la ficha de reporte (anexo 1). La información recabada, se sometió a una evaluación para clasificar a las RAM. La clasificación se hizo de acuerdo a dos criterios: La relación causal y la severidad de la RAM.

Para establecer la relación de causalidad se utilizó una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, (anexo 2) que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. Para valorar la causalidad del fármaco asociado con el evento adverso se clasifican cuatro categorías.

Reacción adversa:

- **Probada o Definida:** Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El signo o síntoma se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.
- **Probable:** Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco.
- **Posible:** Igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.
- **No relacionada o dudosa:** Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.

La severidad de la RAM se clasificó de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica:

- **Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Moderadas:** Interfiere con la actividades sin amenazar directamente la vida de la paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- **Graves:** Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione lo siguiente:
 - Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente-
 - Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- **Letal:** Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

NOTA: Independientemente de la relación causa-efecto entre el fármaco y el evento adverso, si el evento satisface cualquiera de los criterios anteriormente referidos, debe considerarse “GRAVE” sin importar la fuente del informe.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística Descriptiva, con medidas de tendencia central, medidas de dispersión y porcentajes.

13. RESULTADOS

Se registraron en el estudio 232 Reacciones adversas a medicamentos (RAMs), en 125 paciente de los cuales son 66 Hombres y 59 Mujeres, con un promedio de edad de 41.6 ± 18.3 años. Del servicio de anestesia y el área de recuperación en el Hospital General Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, durante el período comprendido de Octubre del 2007 – Enero del 2009.

Durante el período del estudio; las RAMs reportadas con mayor frecuencia fueron prurito, hipotensión, náuseas y vómito, como se muestra en la tabla:

Tabla No. 1. Muestra las reacciones adversas reportadas en el Servicio de Anestesia y Recuperación.

Término de la RAM	Clasificación	Número
Prurito	Piel	136
Hipotensión	Sistema CV	42
Náusea	Gastrointestinal	33
Vómito	Gastrointestinal	11
Eritema	Piel	4
Ansiedad	SNC	4
Urticaria	Piel	
Mareo	SNC	4
Cefalea	SNC	5
Flebitis	Sistema CV	3

Los anestésicos empleados en el presente trabajo, se clasificaron de acuerdo al grupo terapéutico y el número de RAMs correspondiente a cada fármaco; obteniendo un mayor índice de reportes para el Fentanil, y así sucesivamente para cada uno de ellos como se puede observar en la siguiente tabla:

Tabla No. 2. Grupo terapéutico de Anestésicos Generales y el número de RAMs.

Fármacos	No. de RAM
Barbituricos	
Propanidido	3
propofol	9
tiopental	1
Benzodiacepinas	
midazolam	7
Opiodes	
fentanil	91
morfina	10
Relajantes	
vecuronio	3

En cuanto a los anestésicos locales, se muestra en la siguiente figura el grupo terapéutico y el número de RAMs; donde se observa que la Bupivacaína presenta un mayor número de casos y así, se indica para cada uno de estos:



Figura 1. Grupo terapéutico de Anestésicos Locales.

De los AINE's, el Ketorolaco ha sido quien presenta un mayor número de reportes y con una menor cantidad los otros analgésicos, como lo muestra la figura No. 2:



Figura 2. Grupo terapéutico de analgésicos y el número de RAMs

Para establecer la relación de causalidad, se utilizó el Algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo, el cual contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición de las RAMs. De acuerdo a ello, correspondieron a RAMs posibles un 96.98% y probables un 3.01%; como lo muestra la figura No. 3:

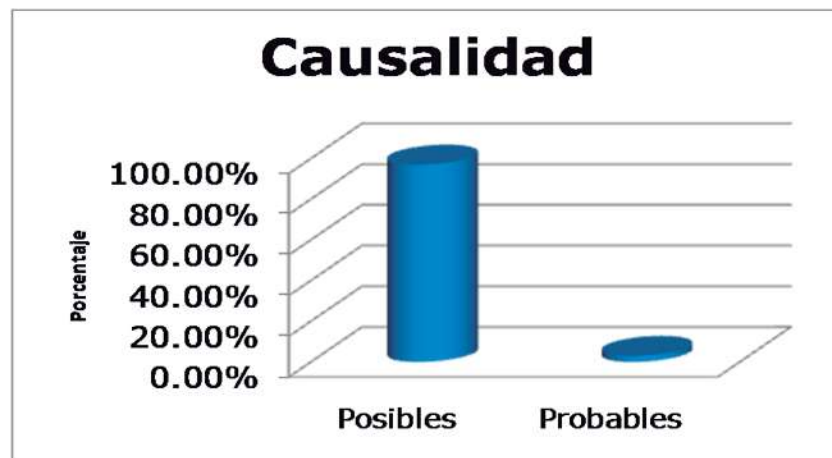


Figura 3. Porcentaje de la causalidad de las RAMs según el algoritmo de naranjo Modificado por karch y lasagna.

De acuerdo a la gravedad de las RAMs, resultó un 17.6% moderadas y 82.3% leves, como lo muestra la figura No. 4. Lo cual concuerda con lo reportado en la literatura a éste respecto:

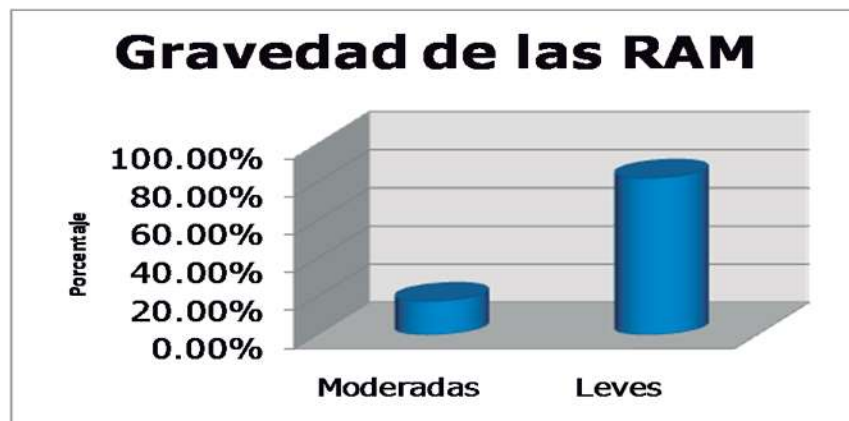


Figura 4. Porcentaje de RAMs de acuerdo a la gravedad.

14. DISCUSIÓN

Los problemas experimentados con medicamentos, son una de las causas más importante de mortalidad en los EE UU. La OMS promueve la farmacovigilancia para ayudar a prevenir la morbi-mortalidad derivadas de los medicamentos; y el detectar e informar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es un elemento clave de la farmacovigilancia.⁽¹⁸⁾

Muchas veces la falta de eficacia o efecto adverso atribuido a drogas anestésicas está relacionada con la administración y con interacción con otras drogas, la Farmacovigilancia cumple una función substancial en anestesia ya que permite seguir en la detección de falta de eficacia o reacciones adversas de medicamentos.

Esto se cristaliza en el uso racional de los fármacos y sobre todo en la buena prescripción, que indiscutiblemente debe reflejar el buen conocimiento de los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de las drogas.

La anestesiología es una especialidad donde tienen un alto compromiso las habilidades del anesthesiologo como también su conocimiento científico. Esto quiere decir que cuando un anestésico no es eficaz, no sólo hay que ver la eficacia de éste sino también la técnica utilizada y su correcta aplicación. Además hay que tener en cuenta el estudio específico del paciente ya que cada uno responde de una forma distinta.⁽¹⁹⁾

En el presente trabajo, cuyo objetivo fue la detección de RAMs en el servicio de anestesiología, se presentaron reacciones adversas a fármacos anestésicos locales, como la bupivacaína, relacionada con prurito, hipotensión y náusea principalmente.

Es conocido que las causas más frecuentes de RAMs, suelen ser una rápida absorción del fármaco, una administración intravascular inadvertida, o la inyección de soluciones muy concentradas. El peligro de este tipo de reacciones es directamente proporcional a la concentración de anestésico local alcanzada en la circulación; además, la concentración plasmática depende de la dosis administrada, de la vía de administración, de las patologías asociadas (insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, hipoxia, acidosis), y de ciertos fármacos (p. ej. Cimetidina) que pueden alterar la cinética de estos anestésicos.

El sistema cardiovascular y el sistema nervioso central se afectan prioritariamente ante una intoxicación por anestésicos locales:

- A nivel del sistema nervioso central (SNC) se produce una estimulación de la corteza y centros cerebrales, si bien a concentraciones plasmáticas superiores se produce depresión del bulbo y protuberancia. Clínicamente se manifiesta como agitación, habla inconexa, verborrea, locuacidad, intranquilidad, euforia, náuseas, vómitos, desorientación, parestesias (peribucal y linguales), temblores, convulsiones, coma y paro respiratorio.⁽²⁰⁾
- Generalmente, los efectos sobre el sistema cardiovascular se ven sólo después de alcanzar altas concentraciones plasmáticas y de producirse efectos sobre el SNC. Se caracterizan por la aparición de bradicardia, hipotensión, bloqueo auriculoventricular y paro cardíaco, como consecuencia de la depresión miocárdica y la vasodilatación periférica.⁽²¹⁾

Los anestésicos locales deben considerarse como fármacos relativamente seguros cuando son empleados de forma adecuada y se toman las precauciones necesarias para evitar accidentes que pueden ser muy graves. En ocasiones, sin embargo, pueden presentarse cuadros de intoxicación imprevisibles o muy raramente reacciones alérgicas graves que pueden poner en peligro la vida del paciente. Como siempre en anestesia, lo mejor es la prevención y la solución anestésica debe administrarse en dosis pequeñas y fraccionadas a fin de evitar en lo posible la aparición de problemas serios. Aunque la posibilidad de un problema cardiovascular grave es muy baja, los pacientes deben ser supervisados

atentamente en los minutos siguientes a la realización del procedimiento para detectar rápidamente cualquier problema inesperado. Aunque los nuevos anestésicos, como la Ropivacaína y la Levobupivacaína, son más seguros, no son totalmente seguros y, por ello, las recomendaciones citadas en las líneas anteriores no deben obviarse con su empleo.⁽²²⁾⁽²³⁾

Por otro lado, las RAMs, reportadas para los anestésicos generales en éste trabajo, fue de 124; siendo 1 para Tiopental y 91 para Fentanil, todas las reacciones fueron leves, ya que existen reportes de reacciones graves, como Pancreatitis aguda,⁽²⁴⁾ Eritema multiforme relacionado con Opiáceos.⁽²⁵⁾

Marchaisseau V, refiere alucinaciones inducidas por Propofol, de la misma manera, Martínez Villar M, varios casos de alucinaciones sexuales, las cuales se han relacionado con el uso de Propofol; los autores hacen énfasis en éstas RAM por las implicaciones legales que ello conlleva.

Otras reacciones graves como hepatitis inducida por Halotano, se han descrito y relacionado incluso, con fallecimientos.

Casos de depresión respiratoria atribuida a la administración intratecal de Bupivacaína, edema periférico por la administración de Morfina epidural así como un caso raro de priapismo secundaria a la administración de Morfina y Bupivacaína

Se debe considerar que durante la anestesia general también pueden producirse aumentos significativos de la histaminemia principalmente por la acción liberadora de histamina de algunos fármacos. El propio estrés del paciente ante la cirugía, la intubación endotraqueal e incluso la agresión quirúrgica pueden contribuir también a este aumento de la histaminemia en ciertos pacientes.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Aunque existen muchos fármacos de los empleados durante el procedimiento anestésico que son capaces de liberar histamina, los más potentes y por lo tanto los que tienen interés clínico son por orden decreciente la Morfina, la d-Tubocurarina, el Atracurio, la Succinilcolina, el Pancuronio, el Vecuronio y el Tiopental.

La respuesta a todos estos fármacos es muy variable, de manera que existen individuos especialmente sensibles a su acción histaminoliberadora que pueden llegar a sufrir reacciones anafilactoides al exponerse a ellos.

Los relajantes musculares, tienen importante participación en el desarrollo de RAMs durante la anestesia, ya que algunos autores mencionan hasta un 70-80 % de reacciones relacionadas con estos fármacos, en éste trabajo, sólo el Vecuronio se relacionó con prurito, habiendo reportes de casos graves de Shock anafiláctico posterior a la administración de Cis-Atracurio.⁽²⁸⁾

Benkirane R y cols., reportan sangrado de tubo digestivo en 123 pacientes relacionado con AINE's.⁽³⁶⁾ al igual que dispepsia, dolor abdominal y úlcera gástrica, exantema macular y papular se reportan como reacciones adversas frecuentes, así como otros eventos raros, como trombocitopenia, agranulocitosos, nefritis intersticial y lesión hepática entre otros,.; reportados por varios autores.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ E, incluso la muerte después de la administración intramuscular de Ketorolaco así como ataques agudos de asma, secundaria a la administración del mismo fármaco por vía oftálmica.⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ Todo esto en cuanto al caso de los AINE's.

Cabe mencionar, que a pesar de los reportes de RAMs graves mencionadas por diversos autores, en el presente trabajo, un elevado porcentaje de las reacciones detectadas, se clasificaron como leves (82%), acorde a lo reportado en la literatura internacional, moderadas, sólo un 18% y no se observaron casos graves, ni letales.

Las reacciones adversas reportadas, corresponden a efectos ya conocidos de los medicamentos sospechosos.

15. CONCLUSIONES

- El número de Reacciones adversas a medicamentos reportadas en el presente trabajo, fue bajo; ya que sólo se hizo el seguimiento de las RAMs en el turno matutino y se desconoce las reacciones que se presentan en la tarde y noche.
- En base a la causalidad, un 97 % de RAMs fue posible.
- Las reacciones reportadas con más frecuencia fueron prurito, hipotensión, náusea, y vómito, todas ellas clasificadas como leves y con un elevado porcentaje (82%).
- Los fármacos anestésicos más relacionados con las reacciones adversas fueron Fentanil, Morfina y Bupivacaína. Y dentro de los AINE's, el más frecuente correspondió al Ketorolaco, ya que es el medicamento más empleado en el área de recuperación por el personal médico.
- Es necesario fomentar y difundir de manera más amplia la Farmacovigilancia; en las diferentes áreas de la práctica clínica, así como involucrar al personal que tiene contacto directo con los enfermos, para lo cual es necesario dar a conocer los resultados de los estudios que se realizan en las diferentes áreas de la salud.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos.
<http://www.who-umc.org>
2. Giráldez Joaquín, “El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital”, Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Marzo 1984.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial. Lunes 15 de Noviembre 2004.
4. Rodríguez B. J. Leticia.; et al., “Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos”, Revista Medica IMSS 2004; 42 (5): 419-423.
5. Departamento Internacional de Farmacovigilancia, “Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida”, España. Glaxo Wellcome Churhill Livingstone, 1992.
6. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, “Farmacia Hospitalaria” 3ra Edición, España. Glaxo Smith Kline, 2002; Tomo I.
7. Organización Mundial de la Salud, “La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Organización Mundial de la Salud Ginebra, Octubre 2004.
8. Rodríguez B. J. Leticia.; et al. “Farmacovigilancia I. El inicio”, Revista Medica IMSS 2004; 42 (4).
9. COFEPRIS, Farmacovigilancia, Antecedentes.
<http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/antec.htm>
10. Goodman & Gilman “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Editorial Mc Graw Hill. 9ª edición 1996; Vol. I (189, 192, 194 a 202, 327, 353 a 360, 364, 366, 369, 387 a 389, 392 a 393, 395 a 396, 398, 401 a 405, 557, 563 a 568, 570 a 577, 661 a 669)
11. Bowman y Rand Farmacología “bases bioquímicas y patológicas”. Editorial Interamericana. 2ª edición 1984; Cap. 7 (7.1)
12. Smith / Reynard “Farmacología” Editorial Medica Panamericana, Enero 1998.

13. Bertram G. Katzung “farmacología básica y clínica” Editorial Manual Moderno. 8ª edición, 2002.
14. L.A.Malgor / M.E. Valsecia “farmacología medica” 2008; Vol. IV Cap. 9 (149, 154) y Cap. 10 (155 a 157)
15. HITNER NAGLE “ Introducción a la farmacología” Mc Graw Hill 5ª edición, 2007; (183)
16. William E Hurford, Michael T. Bailin, J. Kenneth Davison, Kenneth L. Haspel, Carl R. Sow y Susan A. Vasallo. “ clinical Anesthesia Procedures of the Massachussets” 6ª edición, 28 Mayo 2009.
17. Norman, Edward. “Anestesiología Clínica” Editorial El Manual Moderno, 2007; Cap. 14 (212), Cap. 16 (236, 240 a 241), Cap. 17 (251, 259, 260).
18. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004 Organización Mundial de la Salud Ginebra.
19. Dorsal MT Baltasar MA Pau L et al. Reacciones adversas por anestésicos locales: analisis de 430 pacientes. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996;11:251.
20. Hodgson PS Neal JM Pollock JE Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (Spinal). Reg Anest Pain Med 1999;88:797-809.
21. Thadani PV. Cardiovascular toxicity of cocaine: underlying mechanisms. J Appl Cardiol 1990;5:317-320.
22. Sneader W. Drug prototypes and their exploitation. Chichester: John Wiley & Sons, 1996.
23. Tucker GT. The role of pharmacokinetics in local anesthetic toxicity: The 1993 ASRA lecture. Reg Anest 1994; 19:155-163.
24. Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis in childhood. Pediatr Rev 2000;21:406-12.
25. M.T. Lizaso, A.I. Tabar, S. Echechipia, B.E. García, N. Labarta, M.T. Aldunate *Servicio de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Alergol Inmunol Clin 2002;17 (Extraordinario Núm. 1):43-45.*
26. Porri-F, Pradal-M, Rud-C, Charpin-D, Alazia-M, Gouin-F, Vervloet-D. "Is systematic preoperative screening for muscle relaxant and latex allergy advisable?". Allergy 1995; 50: 374-77.

27. Withington-DE. "Allergy, anaphylaxis and anaesthesia (Editorial). *Can J Anaesth* 1994; 41: 915-21)
28. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; 13 (Extraord 1):204
29. Marchaisseau V, Molia A, Herlem E, Germain ML, Trenque T. "Propofol-induced hallucinations and dreams" *Therapie*. 2008 Mar-Apr;63(2):141-4. Epub 2008 Jun 20.
30. Martínez Villar ML, d'Este González JP, Arén Frontera JJ. "Erotic hallucinations associated with the use of propofol" *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2000 Feb;47(2):90-2.
31. Daghfous R, el Aidli S, Sfaxi M, Daghfous M, Kastalli S, Srairi S, Loueslati MH, Belkahia C. "Halothane-induced hepatitis. 8 case reports" *Tunis Med*. 2003 Nov; 81(11):874-8.
32. Piquet CY, Mallaret MP, Lemoigne AH, Barjhoux CE, Danel VC, Vincent FH. "Respiratory depression following administration of intrathecal bupivacaine to an opioid-dependent patient" *Ann Pharmacother*. 1998 Jun;32(6):653-5.
33. Ikeya K. "Neurological deficit following lumbar epidural anesthesia with ropivacaine" *Masui*. 2007 Aug;56(8):945-8.
34. Ruan X, Couch JP, Shah RV, Liu H, Wang F, Chiravuri S. "Priapism—a rare complication following continuous epidural morphine and bupivacaine infusion" *Pain Physician*. 2007 Sep;10(5):707-11.
35. Ruan X, Tadia R, Couch JP, Ruan J, Chiravuri S. "Severe peripheral edema during an outpatient continuous epidural morphine infusion trial in a patient with failed back surgery syndrome" *Pain Physician*. 2008 May-Jun;11(3):363-7.
36. Benkirane R, El Kihal L, Nabil S, Benchekroun-Belabbés A, El Feydi AE, Soulaymani R. "Serious gastrointestinal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in a prospective study in Morocco" *Sante* 2005Apr-Jun;15(2):113-7.
37. Martin RM, Biswas P, Mann RD. "The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study" *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jul; 50(1):35-42.

38. Souissi A, Fenniche S, Benmously R, Ben Jannet S, Marrak H, Morkhtar I. “Study of the cutaneous drug reactions in a teaching hospital Tunis” *tunis Med*. 2007 Dec;85(12):1011-5.
39. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. “Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study” *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451-5.
40. Tavassoli N, Duchayne E, Sadaba B, Desboeuf K, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Muoz MJ, Sie P, Honorato J, Montastruc JL, Baqheri H. “Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals” *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Mar;63(3):221-8. *Epub* 2007 Jan 17.
41. Sitenga GL, Iing EB, Van Dellen RG, Younge BR, Leavitt JA. “Asthma caused by topical application of ketorolac” *Ophthalmology*. 1996 Jun;103(6):890-2.
42. Novembre E, Calogero C, Mori F, Bernardini R, Pucci N, Bonini M, Vierucci A, De Martino M. “Biphasic anaphylactic reaction to Ketorolac” *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Apr-Jun;19(2):449-50.