



FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO



HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FARMACOVIGILANCIA EN LOS SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA Y
TOCOCIRUGIA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" DE MORELIA
MICHOACAN

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

QUE PRESENTA:

HUMBERTO CORONA LAGUNAS

ASESORA:

MC. MA.SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA, MICHOACAN

JUNIO DEL 2011

INDICE TEMATICO

1. PROBLEMA Y ANTECEDENTES-----	1
1.1. FARMACOVIGILANCIA-----	1
2. ANESTESIA-----	10
2.1. ANESTESIA GENERAL-----	10
2.2 ETAPAS DE LA ANESTESIA-----	11
2.3. MEDICACION PREANESTESICA-----	12
3. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS SERVICIOS DE ANETESIOLOGIA Y TOCOCIRUGIA-----	13
3.1 FARMACOLOGIA EN ANESTESIA GENERAL-----	13
3.1.1ANESTESICOS INTRAVENOSOS-----	14
3.1.1.1BARBITURICOS-----	14
3.1.1.1.1 PROPOFOL-----	17
3.1.1.2BENZODIACEPINAS-----	19
3.1.1.3OPIOIDES-----	22
3.1.1.3.1 FENTANILO-----	27
3.2. FARMACOLOGIA DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES-----	28
3.3 FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES-----	29
3.3.1 ACCION ANESTESICA LOCAL -----	30
3.3.2 ANESTESICOS DEL GRUPO TERAPEUTICO AMIDAS -----	30
3.3.3TIPOS DE ANESTESIA LOCAL-----	33
4. ANESTESIA EN TOCOCIRUGIA-----	34
4.1. ANALGESIA PERIDURAL LUMBAR-----	34
4.2. ANALGESIA PERIDURAL CAUDAL-----	37
4.3. ANALGESIA RAQUIDEA-----	38
4.4. ANALGESIA PERIDURAL Y RAQUIDEA-----	38
4.5. BLOQUEOS PARACERVICALES Y PUDENDOS-----	39
5. JUSTIFICACION-----	39
6. OBJETIVO GENERAL-----	40
6.1. OBJETIVOS PARTICULARES-----	40

7. MATERIALES Y METODOS-----	41
7.1. POBLACION-----	41
7.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACION-----	41
7.3. CRITERIOS DE INCLUSION-----	41
7.4. CRITERIOS DE ELIMINACION-----	41
7.5. PROCEDIMIENTO-----	41
7.5.1. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE LA APLICACION DEL TRATAMIENTO ANESTESICO -----	41
7.6. VARIABLES CLINICAS DEL ESTUDIO-----	42
8. METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION-----	42
9. ANALISIS ESTADISTICO-----	44
10. RESULTADOS-----	44
11. DISCUSION -----	47
12. CONCLUSIONES -----	49
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS -----	50
14. ANEXOS -----	53

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que me han dado la vida y que han caminado hombro con hombro conmigo desde mis inicios con ese amor y tiempo incondicional que solo ellos me pueden brindar, para ellos que me han inculcado valores y me han brindado esos consejos que solo el tiempo los convierte en sabios, y que han hecho de mi un hombre de bien. Gracias por su fraterno amor, los quiero mucho y no los defraudare.

A mis hermanos, con quienes he crecido y vivido en armonía tantos años y de quienes he recibido su protección, su apoyo y su cariño.

A ustedes que creyeron siempre en mí y con quienes he pasado momentos inolvidables en nuestra preparación para la vida profesional disfrutando como siempre las cosas bellas de la vida. Gracias a mis amigos: Emmanuel, Gus, Mili...

Gracias a mi asesora de tesis la Dra. Sandra Huape, por haberme creído capaz de realizar el presente estudio satisfactoriamente, por darme la confianza y la oportunidad de aprender más, nutrirme de conocimiento y de afinar los detalles de humanidad, bondad y afecto a quienes lo necesitan.

Gracias al equipo de anestesiología del hospital Gral. “Dr. Miguel Silva”, al Dr. Durán, a la Dra. Liz Valencia; al equipo de enfermeras...

A TODOS MUCHAS GRACIAS

1. PROBLEMA Y ANTECEDENTES

1.1 FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos han evolucionado la manera de tratar y combatir las distintas patologías. No obstante se siguen registrando evidencias de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, de enfermedades, discapacidades o incluso la muerte ⁽¹⁾. En 1961 el desastre de la Talidomida, fármaco prescrito 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, 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 que se le designó a ésta patología. Se pudo constatar con la ayuda de estudios epidemiológicos que la causa fue la exposición del feto al medicamento durante el embarazo. Se estima que en todo el mundo nacieron más de 10,000 niña/os malformados, la mitad murieron por malformaciones incompatibles con la vida. Esta situación indicó la poca eficacia de los estudios clínicos al evaluar los efectos indeseables de los medicamentos ⁽²⁾. Esto condujo a un cambio fundamental en el desarrollo de la investigación farmacológica. Se adquirieron 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, y se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares que tomaron forma en lo que hoy se conoce como la farmacovigilancia (FV). ⁽³⁾

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”. ⁽⁴⁾ Otras aportaciones 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. ⁽⁵⁾ 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.

En nuestro País la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 define la Farmacovigilancia 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. ⁽⁶⁾ Establece la 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 consagra en el artículo 4 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 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". ⁽⁶⁾ En el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), por primera vez dicta una definición de reacción adversa, la cual se modifico en el año de 1972, ésta 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". ⁽⁷⁾ 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 administradas en dos tipos, que se denominan A y B. ⁽³²⁾

Enseguida se detallan las características de cada uno de los tipos.

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

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. ⁽³²⁾

2.-*Reacción idiosincrática:* Reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga. Estos fenómenos tienen generalmente una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, lo que conlleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes. ⁽³²⁾

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: ⁽³²⁾

-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.-*Pseudoalergia (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. ⁽³²⁾

COMPARACION ENTRE RAM DE TIPOS A Y B

TIPO A	TIPO B
Relacionadas a las acciones farmacológicas de la droga	No relacionadas a las acciones farmacológicas de la droga
Predecibles	Impredecibles
Dependientes de la dosis	Pueden presentarse a cualquier dosis
Mortalidad baja	Pueden ser muy serias
Alta incidencia (80% de todas las RAM)	Raras (<20% de todas las RAM)

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. ⁽³⁵⁾

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. ⁽³⁵⁾

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. ⁽³⁵⁾

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 consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos". ⁽⁶⁾ 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 una manera tradicional 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 informes espontáneos de todo el mundo referentes a sus productos. ⁽⁸⁾

La comunicación de sospecha de reacciones adversas, a diferencia de otras técnicas de Farmacovigilancia como las que se mencionaran a continuación, 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. ⁽⁸⁾

Los medicamentos, antes de su comercialización, son sometidos a diversos estudios experimentales que corresponden a las etapas preclínicas y clínicas del proceso de investigación y desarrollo que toda entidad innovadora lleva a cabo.

En ese proceso unas decenas, a veces unos centenares y raramente unos miles de pacientes han estado expuestos al medicamento. Mediante esos estudios se determina la eficacia y la seguridad del producto, pero existe la posibilidad de que se manifiesten efectos indeseables del medicamento, que no pueden detectarse ni evaluarse totalmente hasta que es utilizado en grandes poblaciones. ⁽⁸⁾

La aparición de reacciones adversas, puede tener un gran impacto en la salud de los individuos que se encuentren bajo un tratamiento medicamentoso, provocando un incremento de la morbilidad y mortalidad, así como un aumento en el costo del tratamiento farmacoterapéutico, por tal motivo, se considera que la evaluación del fármaco, antes de ser comercializado, constituye la base de las investigaciones para la seguridad de los medicamentos. La información obtenida mediante estudios clínicos no es completa debido a que se utiliza un número relativamente pequeño de pacientes a los que se les administra el medicamento, los criterios de selección de los que participan como voluntarios, son estrictos y su duración es relativamente corta. Una vez que el fármaco está en el mercado y quizá durante los estudios a gran escala que se realizan posteriormente, es cuando se completa la información. ⁽¹⁰⁾

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 en los tratamientos comunes. ⁽³³⁾ 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. ⁽⁴⁾

La notificación espontánea ha demostrado ser 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. ⁽⁵⁾⁽⁹⁾

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". Se trata de programas basados 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. ⁽⁵⁾

Según el plan esta vigilancia intensiva puede dividirse en dos grupos:

El primero es en el cual la vigilancia está centrada en el medicamento y esto es que en éste grupo se elige un determinado medicamento o grupo de medicamentos y se controla cuidadosamente todos los pacientes de una población definida a quienes se administra, con objeto de registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente insospechada. ⁽⁵⁾

El otro grupo es aquel donde 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. ⁽⁵⁾

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. ⁽⁵⁾

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. ⁽⁵⁾

Las principales ventajas que se presentan al hacer un estudio de vigilancia intensiva radican en que permiten 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 medicamentos y en conjunto, no generar hipótesis de trabajo sino también confirmarlas. ⁽⁵⁾

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 último la falta de continuidad de la información una vez finalizado el estudio. ⁽⁵⁾

2. ANESTESIA

El nombre anestesia deriva del vocablo griego "a aisthesis" (a- estesia), siendo la definición de la privación total o parcial de la sensibilidad, es un acto médico controlado en el que usan fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente, sea en todo o parte de su cuerpo y sea con o sin compromiso de conciencia. ⁽¹²⁾

La anestesiología es la especialidad médica dedicada a la atención y cuidados especiales de los pacientes antes, durante y después de las intervenciones quirúrgicas y otros procesos que puedan resultar molestos o dolorosos (endoscopia, radiología intervencionista, etc.). Asimismo, tiene a su cargo el tratamiento del dolor agudo o crónico de causa extraquirúrgica. Ejemplos de estos últimos son la analgesia durante el trabajo de parto y el alivio del dolor en pacientes con cáncer. La especialidad recibe el nombre de anestesiología y reanimación, dado que abarca el tratamiento del paciente crítico en distintas áreas como lo son la recuperación postoperatoria y la emergencia, así como el cuidado del paciente crítico en las unidades de cuidados intensivos o de reanimación postoperatoria. ⁽¹²⁾

2.1 ANESTESIA GENERAL

Se define a la anestesia general como un estado transitorio, reversible, de depresión del sistema nervioso central (SNC) inducido por drogas específicas, y caracterizado por pérdida de la conciencia, de la sensibilidad, de la motilidad y de los reflejos. Se produce un estado de inconsciencia mediante la administración de fármacos hipnóticos por vía intravenosa (Anestesia total intravenosa), inhalatoria (Anestesia total inhalada) o por ambas a la vez (balanceada). ⁽¹²⁾

Los componentes fundamentales que se deben garantizar durante una anestesia general son: hipnosis, analgesia, amnesia, control autonómico y relajación muscular. ⁽¹²⁾

La anestesia general persigue varios objetivos:

- Analgesia o abolición del dolor, para lo cual se emplean fármacos analgésicos;

- Protección del organismo a reacciones adversas causadas por el dolor, como la reacción vagal; para ello, se emplean fármacos anticolinérgicos como la atropina y otros;
- Pérdida de conciencia mediante fármacos hipnóticos o inductores del sueño, que duermen al paciente, evitan la angustia y suelen producir cierto grado de amnesia;
- Relajación muscular mediante fármacos relajantes musculares, derivados del curare para producir la inmovilidad del paciente, reducir la resistencia de las cavidades abiertas por la cirugía y permitir la ventilación mecánica artificial mediante aparatos respiradores que aseguran la oxigenación y la administración de anestésicos volátiles en la mezcla gaseosa respirada. ⁽¹²⁾

2.2 ETAPAS DE LA ANESTESIA

Las funciones de la medula se deprimen antes que la motora y, finalmente se deprimen los centros respiratorios y vasomotores del bulbo.

El progreso de la anestesia se divide en las siguientes etapas, cuya amplitud depende del anestésico utilizado y del aumento de concentración del mismo en el sistema nervioso central.

- Etapa 1. Suele denominarse etapa de analgesia, existe depresión de las funciones corticales altas, no hay pérdida de la conciencia pero hay trastornos de la percepción, persisten todos los reflejos. El olfato y las sensaciones dolorosas se pierden al final de esta etapa. ⁽¹³⁾
- Etapa 2. Se llama de excitación o delirio, ya que el paciente puede reír, cantar y hacer movimientos sin control, se presenta inmediatamente antes de la pérdida de la conciencia, se origina aumento del tono muscular y reflejos, hay midriasis, los movimientos respiratorios son intensos e irregulares, pueden presentarse arritmias cardiacas a consecuencia de la inhibición vagal del corazón. Las etapas 1 y 2 constituyen la etapa de inducción de la anestesia. ⁽¹³⁾
- Etapa 3. Etapa de anestesia quirúrgica, se divide en cuatro planos, el primero se manifiesta por recuperación de la respiración regular, pero lenta, miosis, los centros de la tos y vómito se encuentran deprimidos. ⁽¹³⁾

- En el siguiente plano, nuevamente hay midriasis, la respiración se vuelve superficial y han desaparecido completamente los reflejos faríngeo y laríngeo, hay relajación completa del músculo esquelético, conservándose el reflejo peritoneal, mismo que desaparece en el tercer plano, permitiendo así la cirugía abdominal, hay además disminución de la tensión arterial. En este cuarto plano resulta más intensa la depresión de los centros bulbares, la tensión arterial cae, el pulso es rápido y débil, la respiración es superficial, débil e irregular, no hay reflejos y hay midriasis. Lo ideal es que la anestesia quirúrgica nunca rebase este plano. ⁽¹³⁾
- Etapa 4. Etapa de depresión bulbar o dosificación excesiva, en ésta, se interrumpe la respiración, falla el corazón y la circulación. La amplitud de las ondas en el EEC se hace menor, hasta que desaparece toda la actividad eléctrica. ⁽¹³⁾

2.3 MEDICACION PREANESTESICA

Es la administración de uno o más fármacos a los pacientes que van a ser sometidos a cirugía, en los momentos previos a la anestesia general. La medicación pre anestésica tiene los siguientes objetivos: disminuir la ansiedad, el miedo y la aprehensión del paciente, calmar el dolor perioperatorio, disminuir los efectos indeseables de las drogas anestésicas, de los procedimientos anestésicos y de la misma cirugía, disminuir el volumen y la acidez del contenido gástrico, disminuir los requerimientos de drogas anestésicas y producir amnesia de las circunstancias previas y posteriores a la cirugía. ⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾

Para lograr los objetivos mencionados anteriormente se utilizan diferentes tipos de drogas en variadas combinaciones. Las familias de drogas más utilizadas incluyen: tranquilizantes menores y mayores, hipnóticos, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, antieméticos y antagonistas H2. ⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾

Ansiolíticos. El diazepam en dosis de 5 a 10 mg por vía endovenosa se usa habitualmente como medicación pre anestésica. Produce sedación, somnolencia y amnesia. El midazolam tiene la ventaja de su inicio de acción más rápido y una menor duración de los efectos. También puede utilizarse el lorazepam. ⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²³⁾

Neurolépticos. El droperidol, una butirofenona que puede utilizarse sola o asociada al fentanilo, produce un estado de tranquilidad con indiferencia del medio ambiente y tendencia al sueño; tiene actividad antiemética y potencia el efecto de los anestésicos generales. ^{(19) (21) (23)}

Opiáceos. Con actividad fundamentalmente analgésica estas drogas son de uso rutinario en la premedicación anestésica. Disminuyen los requerimientos de drogas anestésicas y pueden prolongar sus efectos analgésicos en el postoperatorio. El fentanilo, la nalbufina, la meperidina y la morfina son algunos de los agentes utilizados. ^{(19) (21) (23)}

Anticolinérgicos. Los procedimientos anestésicos y la misma cirugía desencadenan reflejos vagales que pueden tener consecuencias deletéreas sobre el aparato cardiovascular (hipotensión arterial, bradicardia, intensificación de bloqueos A-V y paro cardíaco). A su vez los anestésicos inhalantes son irritantes de la mucosa respiratoria y pueden incrementar las secreciones del tracto respiratorio. Con el objeto de evitar estos efectos indeseables se administran anticolinérgicos. La atropina en dosis de 0,5 a 1 mg por vía endovenosa es la droga prototipo y la más utilizada. ^{(19) (21) (23)}

Otras drogas. Dependiendo de las circunstancias, ocasionalmente también pueden utilizarse antagonistas de los receptores H₂, la disminución de la acidez del contenido gástrico tiene como objetivo reducir los riesgos de una broncoaspiración perioperatoria. ^{(19) (21) (23)}

3. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS SERVICIOS DE ANESTESIOLOGIA Y TOCOCIRUGIA

3.1 FARMACOLOGIA EN ANESTESIA GENERAL

En la anestesia general son necesarios los hipnóticos, que como se ha indicado previamente, pueden ser intravenosos o inhalatorios. A su vez, se debe proteger la vía aérea para evitar la aspiración del contenido gástrico. En la mayoría de las ocasiones se recurre a la intubación orotraqueal. Para que esto pueda hacerse son necesarios los

relajantes musculares. Los reversores de algunos de estos fármacos son los inhibidores de la colinesterasa, que hay que suministrarlos al final de la intervención. La mayor parte de los hipnóticos no proporcionan analgesia al paciente. Hay diversos analgésicos, aunque los más utilizados en el quirófano son los derivados de la morfina. También se deben evitar ciertos efectos vagales y para ello se cuenta con los anticolinérgicos.

Acciones farmacológicas en el sistema nervioso central

La depresión creciente del SNC con producción del estado de anestesia general es la propiedad fundamental de los anestésicos. Esta depresión creciente se debe a una sensibilidad diferencial de las distintas estructuras del encéfalo frente a los anestésicos. Así, por ejemplo, la analgesia que caracteriza la etapa I se debe a la marcada sensibilidad que las células del asta dorsal de la médula presentan a concentraciones bajas del anestésico; la disminución de la actividad de estas células interrumpe la transmisión sensitiva en el haz espinotalámico. La depresión del sistema de activación reticular ascendente caracteriza la etapa III. Los centros respiratorio y vasomotor del bulbo sólo son afectados cuando se alcanzan concentraciones elevadas del anestésico en el SNC.

Mecanismo de acción

Los anestésicos disminuyen el nivel de actividad de las células neuronales interfiriendo con la entrada de sodio, necesario para la generación del potencial de acción. Esta disminución de la conductancia al sodio se debería a interacciones moleculares de los anestésicos con la matriz lipídica de la membrana que modificarían las características fisicoquímicas de la misma. Estos cambios podrían alterar la función de proteínas canales reduciendo la conductancia al sodio.

3.1.1 ANESTESICOS INTRAVENOSOS

3.1.1.1 BARBITURICOS

El principal rol que desempeñan los barbitúricos en la anestesia general es su utilidad como inductores de la misma. En dosis única son agentes más seguros desprovistos de efectos indeseables. Utilizados desde la década de los 30's siguen siendo los agentes de primera elección para la inducción de la anestesia general.⁽¹⁴⁾

Propiedades químicas

El ácido barbitúrico es la 2, 4, 6-trioxo-hexahidropirimidina. Este compuesto carece de actividad depresiva central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo en la posición 5 le confiere actividades sedantes hipnóticas. Los tiobarbitúricos son más liposolubles que los oxibarbitúricos. Los cambios estructurales que incrementan la solubilidad de los lípidos disminuyen la duración de la acción y la latencia para la iniciación de la actividad, aceleran la degeneración metabólica y en muchos casos incrementan la potencia hipnótica. ⁽¹⁴⁾

Propiedades farmacológicas

Los barbitúricos deprimen con carácter reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El SNC es particularmente sensible. Sin embargo, en caso de intoxicación aguda por barbitúricos sobreviene déficit de las funciones cardiovasculares y periféricas. ⁽¹⁴⁾

Sistema nervioso central

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que varían entre sedación leve y anestesia general. Pueden tener efectos eufóricos (euforizantes). La percepción del dolor y la reacción al mismo se conservan relativamente sin cambios hasta el momento en que se pierde el conocimiento, y en dosis pequeñas incrementan la reacción a los estímulos dolorosos. En algunos individuos y en ciertas circunstancias, como en presencia de dolor, causan excitación manifiesta en vez de sedación, este hecho sugiere que puede deberse a la depresión de centros inhibidores. ⁽¹⁴⁾

Sitios y mecanismos de acción en el SNC

Los barbitúricos actúan por todo el SNC; las dosis no anestésicas suprimen las reacciones polisinápticas. 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 GABA que actúa en los receptores GABA_A. Los barbitúricos activan los receptores GABA_A inhibidores e inhiben a los receptores AMPA excitadores pueden explicar los efectos depresores de estos agentes en el SNC. ⁽¹⁴⁾

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 qué la disminución de la presión arterial. En concentraciones hipnóticas o anestésicas inhiben el paso de corriente a través de los receptores colinérgicos nicotínicos. ⁽¹⁴⁾

Respiración

Deprimen tanto el impulso respiratorio como los mecanismos encargados del aspecto rítmico de la respiración. Sin embargo cuando el grado de intoxicación es suficiente para originar depresión respiratoria grave, pueden ocurrir tos, estornudos, hipo y laringoespasma. ⁽¹⁴⁾

Aparato cardiovascular

Alteran los ajustes cardiovasculares reflejos a la insuflación pulmonar. Además de que hay una disminución del flujo plasmático renal y del flujo sanguíneo cerebral, con reducción notable del LCR, así como también aumentan la incidencia de arritmias ventriculares. ⁽¹⁴⁾

Tubo digestivo

Los oxibarbitúricos tienden a disminuir el tono de la musculatura gastrointestinal y la amplitud de sus contracciones rítmicas. ⁽¹⁴⁾

Higado

De manera aguda, se combinan con especies del citocromo P450 e interfieren competitivamente con la biotransformación de diversos fármacos de otra clase. La administración crónica produce un incremento notable en el contenido de proteínas y lípidos del retículo endoplásmico liso hepático. ⁽¹⁴⁾

Riñón

Puede ocurrir oliguria o anuria graves en la intoxicación grave, sobre todo por efecto de hipotensión notable. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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 más 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).⁽¹⁴⁾

Los barbitúricos empleados para la hipnosis parecen tener una vida media lo bastante breve para que el fármaco se elimine por completo en 24h.⁽¹⁴⁾

Efectos adversos

La somnolencia puede durar sólo unas cuantas horas, pero en ocasiones se manifiesta depresión residual del SNC al día siguiente. Puede haber alteraciones del talante, del juicio y de las capacidades motoras finas. Además estos efectos residuales pueden adoptar forma de vértigos, náusea, vómito, diarrea, o manifestarse en ocasiones como excitación franca.

Excitación paradójica. En algunas personas, los barbitúricos producen de manera repetida excitación más que depresión y dar impresión de encontrarse en estado de ebriedad, esto es frecuente en pacientes geriátricos y debilitados.

Dolor. Pueden causar inquietud, excitación e incluso delirio cuando se administran en presencia de dolor.

Hipersensibilidad. Se producen reacciones alérgicas como 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.⁽¹⁴⁾

3.1.1.1.1 Propofol

El propofol o disoprofol es un alquilfenol (2,6-diisopropilfenol) con propiedades anestésicas, que carece de relación química con los demás agentes intravenosos. Se trata de un aceite, muy poco hidrosoluble, cuya forma galénica es en emulsión al 1 %.

La acción anestésica es consecuencia de su interacción con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor GABA_A, facilitando la abertura del canal de cloro.⁽³⁶⁾

La administración IV de propofol, a la dosis de 2-2,5 mg/kg, causa pérdida de la conciencia con la misma rapidez que el tiopental. El efecto es dosis-dependiente y existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos y el grado de sedación. La duración del efecto es muy breve y la recuperación después de una dosis única o tras infusión continua es muy rápida, suave y con confusión postoperatoria mínima. En el sistema cardiovascular, el propofol ocasiona hipotensión por reducción de las resistencias periféricas con escasa modificación del gasto cardíaco. Deprime la respuesta del reflejo barorreceptor originando bradicardia que puede llegar al paro cardíaco. Disminuye el consumo de O₂ y el flujo sanguíneo miocárdico; no se han descrito casos de isquemia miocárdica. ⁽³⁶⁾

Su acción depresora cardiovascular puede ser problemática en pacientes de riesgo. La respiración es profundamente deprimida, en particular durante la inducción, efecto que es potenciado por los opioides. No altera la función hepática ni la renal. Disminuye la presión intracraneal y la presión intraocular. No interactúa con los bloqueantes neuromusculares. Tiene propiedades anticonvulsivantes. Induce amnesia, pero de menor grado que las benzodiazepinas. Se describieron inicialmente reacciones alérgicas que son atribuibles al disolvente Cremofor, porque la nueva formulación en forma de emulsión carece de efectos secundarios anafilactoides. No produce liberación de histamina. El efecto secundario más frecuente es dolor en el sitio de inyección con riesgo de tromboflebitis. ⁽³⁶⁾

La eliminación del propofol se produce fundamentalmente por la orina en forma conjugada con sulfato y con ácido glucurónico. Sin embargo, puesto que el aclaramiento del propofol es mayor que el flujo hepático, su rápido metabolismo debe llevarse a cabo sobre todo en el hígado, pero también en otros tejidos del organismo. En infusión continua no plantea problemas de acumulación. ⁽³⁶⁾

La infusión durante más de tres días se asocia con acumulación de lípidos, en particular triglicéridos, debido a la formulación del fármaco en emulsión lipídica.

Su principal utilidad en la actualidad es para procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas breves en pacientes ambulatorios, para cirugía oftalmológica y para sedación en unidades de cuidados intensivos. ⁽³⁶⁾

3.1.1.2 BENZODIACEPINAS

Tienen efectos sedantes hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivos. ⁽¹⁴⁾

Son útiles para tranquilizar al enfermo como preanestésicos, así como para generar, mantener o completar la anestesia. Carecen de actividad analgésica y antiemética. Administrados solos no afectan en grado apreciable las funciones respiratoria y circulatoria, aunque en administración rápida pueden deprimir el volumen corriente respiratorio y la respuesta al CO₂, y se han descrito casos de apnea. Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación. ⁽¹⁵⁾

Propiedades químicas

El termino Benzodiazepinas 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). ⁽¹⁴⁾

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 Benzodiazepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurren solo con las dosis muy altas. ⁽¹⁴⁾

Sistema nervioso central

Conforme se incrementa la dosis la sedación progresa hasta hipnosis y, a continuación, a estupor. ⁽¹⁴⁾

Tolerancia

La mayoría de los pacientes que ingieren de manera crónica las Benzodiazepinas 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 estriocina 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. ⁽¹⁴⁾

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 unas cuantas noches; si la dosis no es excesiva los pacientes suelen observar que duermen un poco menos, en vez de experimentar exacerbación del insomnio. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Aparato cardiovascular.

Disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardiaca. ⁽¹⁴⁾

Tubo digestivo.

Algunos gastroenterólogos consideran que mejora diversos trastornos gastrointestinales "relacionados con la ansiedad". ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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 incrementa. 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, letargia, 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. ⁽¹⁴⁾

Efectos psicológicos adversos

Puede producir efectos paradójicos, amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones y conducta hipomaníaca; conducta extraña no inhibida, hostilidad y furia; a lo cual se le llama reacciones de desinhibición o descontrol. Además de otros efectos tales como 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. ⁽¹⁴⁾

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.⁽¹⁴⁾

3.1.1.3 OPIOIDES

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum*.⁽¹⁵⁾

La estructura de la morfina es rígida, en forma de T; puede ser considerada un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina.⁽¹⁵⁾

Producen sedación, analgesia (es lo que hace que sean tan usados) e hipnosis

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.⁽¹⁴⁾

Propiedades farmacológicas

El efecto principal se produce en el SNC y el intestino por medio de los receptores 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.⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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 hexógena 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*. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Miosis.

Los agonistas μ y κ produce constricción de la pupila por acción excitatoria en el nervio parasimpático que inerva la pupila. ⁽¹⁴⁾

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 -aminobutirico (GABA) por las interneuronas. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Aparato cardiovascular.

En posición supina, no tiene efectos importantes en la presión arterial ni en la frecuencia o ritmo cardiacos. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Intestino delgado.

La morfina disminuye las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales y retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado. ⁽¹⁴⁾

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.⁽¹⁴⁾

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 opiodes 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 más bajas; esto se basa en su volumen más pequeño de distribución y en la disminución general de la función renal en los ancianos.⁽¹⁴⁾

Eliminación

Por filtrado, produciendo una circulación enterohepática; 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.⁽¹⁴⁾

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.⁽¹⁴⁾

Interacciones con otros fármacos

Fenotiazinas, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresores tricíclicos 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. ⁽¹⁴⁾

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 tóxica o letal para el ser humano. ⁽¹⁴⁾

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 mejorará 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 cardiogénico. ⁽¹⁴⁾

Tratamiento

En la que es primera etapa se establece la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente. ⁽¹⁴⁾

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 que son terminales. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

3.1.1.3.1 Fentanilo

El fentanilo es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que es el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva. ⁽¹⁵⁾

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, en que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración IV, penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios). ⁽¹⁵⁾

3.2 FARMACOLOGIA DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares son un grupo de drogas que producen parálisis muscular reversible. Actúan a nivel de la placa neuromuscular interfiriendo con la transmisión del impulso nervioso. Su utilidad en la práctica diaria fundamentalmente radica en su utilización como co-adyuvante en la anestesia general. ^{(19) (21) (23)}

Estas drogas derivan del curare, veneno utilizado por los indios del Amazonas en sus flechas para matar animales que les servían de alimento. ^{(19) (21) (23)}

Son compuestos del amonio cuaternario poco liposolubles, se absorben escasamente por vía oral y no atraviesan la barrera hematoencefálica. ^{(19) (21) (23)}

Acciones farmacológicas

Sobre músculo esquelético: la única acción farmacológica de utilidad que tienen estas drogas es la capacidad de producir parálisis muscular que afecta a todos los músculos estriados del organismo. Comienza con los pequeños músculos de la cabeza y termina con la parálisis del diafragma. Como consecuencia de la parálisis de los músculos respiratorios desaparece la respiración espontánea, por ello estos pacientes deben ser asistidos mediante ventilación mecánica. La relajación muscular que producen permiten la realización de todo tipo de intervenciones quirúrgicas, siendo este el motivo fundamental de su uso en la anestesia general, ya que proporciona un campo operatorio adecuado, se facilita la intubación traqueal para mantener una buena oxigenación y evita la aparición de reflejos potencialmente peligrosos. ^{(19) (21) (23)}

Mecanismo de acción:

Agentes competitivos o antidespolarizantes: estas drogas se unen al receptor nicotínico en la placa neuromuscular antagonizando la acción de la acetilcolina liberada por la terminal nerviosa (bloqueo competitivo). La incapacidad de la acetilcolina de generar la despolarización de la membrana postsináptica lleva a la pérdida del fenómeno de excitación-contracción y a la parálisis del músculo. Estos agentes producen un bloqueo competitivo del receptor nicotínico que es superable si la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular es suficiente. Este hecho determina la utilización de drogas colinérgicas para acelerar la desaparición de los efectos curarizantes. Habitualmente se

utiliza la neostigmina agente anticolinesterasa, que al bloquear la enzima permite la acumulación de acetilcolina en la placa motora terminal. ^{(19) (21) (23)}

Algunas de estas drogas pueden producir cierto grado de bloqueo ganglionar autónomo y liberación de histamina. La hipotensión arterial, el broncoespasmo y la taquicardia pueden ser manifestaciones de estos efectos. ^{(19) (21) (23)}

Farmacocinética:

Debido a sus características químicas se absorben escasamente en el tracto digestivo.

La vía más adecuada en la práctica a utilizar es la vía endovenosa (IV) ya que es la más rápida y permite controlar su acción y dosificación. ^{(19) (21) (23)}

Los distintos compuestos se diferencian entre sí por la duración de su acción y por la vía de eliminación. El vecuronio se metaboliza totalmente no dependiendo del riñón para la terminación de sus efectos, es antagonizado por drogas colinérgicas (neostigmina), tiene una duración de la acción prolongada y se elimina por vía renal o por biotransformación orgánica. ^{(19) (21) (23)}

Efectos indeseables:

La hipoventilación postoperatoria secundaria a la persistencia de los efectos farmacológicos (relajación de la musculatura esquelética) es una condición que debe ser particularmente evitada. El broncoespasmo y la hipotensión por liberación de histamina producida por algunos agentes deben tenerse en cuenta en pacientes de riesgo (asmáticos, bronquíticos crónicos, etc). ^{(19) (21) (23)}

3.3 FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Estas drogas tienen la facultad de interrumpir temporalmente la transmisión de los impulsos nerviosos produciendo de esta manera interrupción de la sensibilidad (especialmente la dolorosa) en una región determinada del organismo. ^{(19) (21) (23)}

Los nervios pueden ser sensitivos, motores o mixtos y están formados por un conjunto de fibras nerviosas mielínicas o amielínicas. La membrana del nervio es la estructura más importante para la conducción, separa el axoplasma, rico en potasio, del medio extracelular, rico en sodio. A causa de este gradiente iónico existe un potencial electroquímico de transmembrana de -90mV (potencial de reposo) con electronegatividad

en el interior celular. En esta situación el nervio está polarizado. Cuando la fibra nerviosa es estimulada se produce un brusco cambio de la permeabilidad al sodio, que ingresa rápidamente despolarizando la fibra con inversión del potencial que se hace positivo, potencial de acción. Esta despolarización de la membrana se transporta a lo largo del nervio y es la responsable de la conducción del impulso nervioso. ^{(19) (21) (23)}

3.3.1 ACCION ANESTESICA LOCAL

Los anestésicos locales cuando son colocados en la vecindad de los nervios impiden la generación y conducción del impulso nervioso. 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, por infiltración, por 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. ⁽¹⁴⁾

3.3.2 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. ⁽¹⁴⁾

Mecanismo de acción

Previenen la generación y la conducción de 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 más 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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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 más 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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Sistema nervioso central

Pueden producir inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas; cuando más 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 sedición. La cocaína altera particularmente el talante y la conducta. ⁽¹⁴⁾

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar

Afecta la transmisión neuromuscular. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

Hipersensibilidad a los anestésicos locales

Hay dermatitis alérgica o ataque asmático característico. Por lo regular se presenta con los ésteres pero no se descarta las amidas ya que en sus soluciones pueden contener algún conservador como el Metilparabén que los puede ocasionar. ⁽¹⁴⁾

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. ⁽¹⁴⁾

3.3.3. TIPOS DE ANESTESIA LOCAL

Los anestésicos locales, se utilizan para la obtención de diversos tipos de anestesia local como se señala a continuación:

- **Anestesia superficial o tópica:** La droga se aplica sobre las mucosas o piel, obteniéndose una anestesia superficial por bloqueo de las terminaciones nerviosas de la zona. Ej: la aplicación de un anestésico local en la mucosa nasal o uretral, previo a la colocación de una sonda nasogástrica o vesical respectivamente.
- **Anestesia infiltrativa:** La droga se inyecta debajo de la piel en el tejido subcutáneo de la zona que se desea anestesiar, bloqueando la conducción de los filetes nerviosos terminales y pequeños nervios. Por ej: es el caso de una herida cortante

superficial, cuyos bordes se infiltran con el anestésico local para la realización de una sutura.

- **Anestesia troncular:** La inyección del anestésico en la vecindad de los troncos o plexos nerviosos, puede producir la pérdida de la sensibilidad e incluso la motilidad de toda la zona por ellos inervada. En este caso una pequeña cantidad del agente anestésico, aplicado en un sitio específico es capaz de producir una amplia zona de anestesia. Por ej: la infiltración del plexo braquial, que permite la realización de importantes procedimientos quirúrgicos, en todo el miembro superior.
- **Anestesia peridural o epidural:** La inyección de un anestésico local en el espacio peridural, en la región lumbar por ejemplo, produce la anestesia de toda la zona por debajo de la misma. En este caso, se bloquean además la conducción motora y neurovegetativa. Este tipo de bloqueo permite la realización de todo tipo de cirugía de abdomen y miembros inferiores.
- **Anestesia raquídea o espinal:** La inyección del anestésico local, 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 en términos generales permiten procedimientos quirúrgicos similares a la anestesia epidural.

4. ANESTESIA EN TOCOCIRUGIA

4.1 Analgesia peridural lumbar

Posiblemente este sea el procedimiento más utilizado cuando se realiza la analgesia del parto al comienzo de la primera etapa. Es precisa su indicación terapéutica en ciertas complicaciones del embarazo como la hipertensión inducida por este, la presentación de nalgas y la acción uterina incoordinada. ⁽¹⁶⁾

La punción para llegar al espacio peridural se efectúa entre los espacios vertebrales lumbares tercero y cuarto o entre el cuarto y el quinto, obteniéndose el bloqueo mediante variadas concentraciones de drogas analgésicas locales y narcóticos. La posición preferente de la parturienta debería ser la de decúbito lateral izquierdo (no siempre es factible

obtenerla) y las agujas de punción deben seguir la vía paramediana hasta llegar al espacio peridural. Este recorrido, facilitado previamente por obra de una aguja de punta aguda que permite introducir la aguja de Crawford de punta roma, ofrece menos posibilidades de perforar la duramadre. No obstante, la pericia del que va a efectuar la maniobra es de primordial importancia y existe una considerable cantidad de profesionales que utilizan con destreza la aguja de Tuohy, a pesar de los bordes cortantes de su bisel, y que prefieren que la paciente se encuentre sentada en el momento de introducirla a través de la vía medial. La colocación de un catéter asegura la continuidad de la analgesia hasta el momento en que se considere necesario suspenderla, debiéndose tener presente que existen más posibilidades de que este se acode, si se utiliza la aguja de Tuohy y la vía mediana. Ciertamente, colocarlo o no es una decisión individual del anestesiólogo que actúa en un proceso tan cambiante como es el del parto. ⁽¹⁶⁾

Con respecto a los agentes anestésicos que se administran a través del espacio peridural, la lidocaína (en concentraciones de 1 y 2% y en cantidades de 12 a 15 mililitros) fue el más utilizado hasta la década de los años setenta. Aunque podía originar reacciones sistémicas si se introducía en la vía venosa, o un bloqueo espinal total si se punzaba la duramadre y penetraba en el espacio subaracnoideo. Posteriormente la bupivacaína ha gozado de la preferencia de los anestesiólogos para aliviar los dolores de la paciente, debido a un período más corto de latencia, más larga duración de su efecto analgésico y un mayor lapso entre analgesia y bloqueo motor. Sus concentraciones habituales fueron en un principio de 0,25 y 0,50%. No obstante estas tenían una influencia negativa en la función motora de los músculos pelvianos lo que se traducía en partos más prolongados, mayor incidencia en el uso de fórceps y hasta lumbalgias que sobrevenían en el puerperio. La administración de soluciones de 0,125% con adrenalina (o de menor concentración aún) resultó ser más satisfactoria al disminuir la incidencia de aquellos trastornos. ⁽¹⁶⁾

Con el advenimiento de la ropivacaína, cuyo bloqueo sensorial es similar al de una dosis equivalente de bupivacaína en el espacio extradural, se han podido superar los inconvenientes que originaban las concentraciones más elevadas de la segunda. El bloqueo motor de la ropivacaína es más tardío en aparecer, es menos intenso y de menor duración.

A ello debemos agregar que en similares concentraciones plasmáticas la droga posee una menor acción cardiotoxica tanto en animales como en humanos, la mayor separación entre bloqueo sensorial y bloqueo motor y su aclaramiento más elevado la adecuan para la infusión peridural continua. ⁽¹⁶⁾

En ocasiones, para compensar la baja concentración de los anestésicos locales, es posible agregar opioides y opiáceos que actúan sobre receptores específicos ubicados en la sustancia gelatinosa de la médula. La analgesia a que dan lugar no afecta el funcionamiento de los nervios espinales y producen un bloqueo rápido y prolongado. Comparando la acción de los opioides (sufentanilo y fentanilo), la afinidad del primero con los receptores mu es mayor que la del segundo y sus efectos pueden durar hasta seis horas. No obstante, con ambos resulta posible hacer deambular a un setenta por ciento de las pacientes, reducir el empleo del fórceps y mejorar significativamente la calidad y la duración de la analgesia sin deprimir al neonato. Asimismo se ha evaluado la acción coadyuvante de la morfina. Para ello se administraron 0,2 miligramos de la droga por vía intratecal comparando su eficacia y efectos colaterales con los producidos por 0,125% de bupivacaína, inyectada esta por vía peridural en tres contingentes de parturientas agrupadas al azar: el primero recibió morfina intratecal, el segundo bupivacaína peridural y el tercero la administración casi simultánea por ambas vías de ambos agentes mediante la técnica de la doble punción. Se procedió después a evaluar la intensidad de las algias de las pacientes con una escala visual análoga. Y de este análisis surgió que ni los miligramos de morfina ni los mililitros de la solución de bupivacaína resultaron muy efectivos para aliviar el dolor, con el agregado de que la morfina prolongó la duración de la primera etapa del trabajo de parto dando origen a náuseas, vómitos y prurito. Mientras que la combinación de ambos agentes, y no su suministro aislado, fue la que proporcionó las mejores condiciones para un parto exitoso. ⁽¹⁶⁾

Cuando el agente anestésico local ingresa al organismo, es absorbido del sitio donde fue inyectado para entrar en el torrente circulatorio a través de linfáticos y capilares. Este es sólo un paso en el complicado proceso de eliminación por parte del organismo de sustancias extrañas y si es rápido, desvía al anestésico de su meta dando origen a una

analgesia de pobre calidad y duración, a la par que es arrojada una cantidad del mismo al torrente circulatorio capaz de originar una reacción tóxica. Para mantener la acción analgésica localizada en un sitio determinado, se necesita agregar una pequeña cantidad de sustancia vasoconstrictora a la droga analgésica local. La administración de epinefrina podría originar inconvenientes en el caso de que se le inyectara a una paciente portadora de una hemorragia severa, pero en las parturientas normales que en general son jóvenes, sanas y sin complicaciones, sus ventajas superan a las desventajas. ⁽¹⁶⁾

En lo referente a la manera de administrar los agentes analgésicos en el espacio peridural durante el trabajo de parto, aquella puede efectuarse ya sea por una inyección única o mediante catéter por inyecciones repetidas. Asimismo es posible recurrir a la infusión continua con ayuda de bombas programadas con anterioridad o de bombas desechables que se distienden al colocárseles 60 mililitros de la solución analgésica. ⁽¹⁶⁾

4.2. Analgesia peridural caudal

El acceso al espacio peridural por la ruta caudal se realiza colocando a la paciente en decúbito ventral con una compresa arrollada debajo de su pelvis. En los casos en que por condiciones particulares no sea posible realizar esta maniobra, la posición de decúbito lateral izquierdo es la indicada. La colocación de un catéter a través del hiato sacrocoxígeo resulta necesaria en este bloqueo para mantener expedita la vía de entrada de los medicamentos. ⁽¹⁶⁾

Asimismo es factible recurrir con ella a la "técnica de los dos catéteres" mediante la colocación de uno ubicado a la altura del tercero o cuarto espacio lumbar y el otro introducido a través del hiato sacrocoxígeo. ⁽¹⁶⁾

Este método permite efectuar el bloqueo epidural para la primera, segunda y tercera etapa del trabajo de parto y el "seguimiento analgésico", por así decirlo, del proceso de nacimiento mediante cantidades módicas de medicamentos. En manos entrenadas, la técnica asegura tanto ausencia de efectos colaterales farmacológicos nocivos como de interferencia con las contracciones uterinas, con mantenimiento del uso voluntario de los

músculos abdominales por parte de la parturienta y disminución en la cantidad de agentes analgésicos que recibe el feto. ⁽¹⁶⁾

4.3 Analgesia raquídea

Este bloqueo es excelente cuando se requiere una analgesia de límites bien acotados, lo que se puede alcanzar mediante el uso de soluciones hiperbaras de drogas analgésicas locales. Cuando la consigna indudable es calmar el dolor lo más rápidamente posible, la simpleza de su técnica hace que se obtenga en instantes la analgesia, que puede hacerse llegar o bien hasta la décima dermatoma dorsal para dar alivio al dolor de las contracciones y de la expulsión del feto. Por esto carece de sentido el empleo de la ruta peridural, ya que el bloqueo a su través exige un tiempo de latencia más prolongado de los agentes introducidos por dicha vía. ⁽¹⁶⁾

Últimamente, con el agregado de morfina y epinefrina a las drogas analgésicas locales, se han obtenido resultados interesantes en cuanto a conseguir un lapso de analgesia más rápido y prolongado después del parto. Por otra parte, la analgesia raquídea tiene la ventaja de no provocar depresión en el neonato al no traspasar las drogas inyectadas por la vía subdural la barrera placentaria. ⁽¹⁶⁾

4.4 Analgesia peridural y raquídea

Las últimas tendencias en materia de analgesia regional en el parto preconizan el uso de una punción doble y casi simultánea de los espacios peridural y subaracnoideo y la introducción de los agentes analgésicos requeridos por las necesidades inmediatas de la parturienta. En esta técnica, se aúnan la rapidez de acción de la analgesia raquídea con la flexibilidad del bloqueo epidural. Es posible prolongar, si así lo requieren las circunstancias, un periodo indoloro en la etapa posterior al parto lo mismo que proporcionar inmediata analgesia a una operación cesárea no prevista. ⁽¹⁶⁾

A través de las agujas correspondientes se inyectan soluciones de agentes analgésicos locales en el espacio peridural y/u opioides sintéticos como el fentanilo y el sufentanilo en el espacio subaracnoideo. Los efectos de la débil concentración de las

drogas analgésicas locales se refuerzan con los de los narcóticos espinales y de los vasoconstrictores (la epinefrina), tanto en potencia como en duración. ⁽¹⁶⁾

4.5 Bloqueos paracervicales y pudendos

El empleo de los bloqueos paracervicales y pudendos en obstetricia se originan por la ausencia de personal especializado en anestesia y analgesia en los hospitales maternos de comunidades pequeñas. En la medida en que las condiciones asistenciales de aquellas mejoran, la frecuencia de su empleo se restringe a las indicaciones precisas. ⁽¹⁶⁾

Si el bloqueo resulta exitoso, el dolor de la parturienta se alivia durante la primera y segunda etapa del trabajo de parto. Su limitada duración requiere punciones repetidas cuando se trata de aliviar un largo trabajo de parto. Como inconvenientes de esta técnica pueden mencionarse la bradicardia fetal, que puede aparecer entre un cinco a un veinte por ciento de los casos, la acidosis, la depresión del neonato y el más peligroso de ellos: la sobredosis por inadvertida inyección intravascular. ⁽¹⁶⁾

En cuanto al bloqueo del nervio pudendo, este se realiza por vía transvaginal o por vía transperineal. Si el bloqueo resulta exitoso, una analgesia que puede durar entre 60 y 90 minutos. El éxito de los bloqueos descritos es limitado, por lo que deben intentarlo sólo los que tienen un acabado conocimiento de la anatomía de la zona y de la farmacodinamia de los agentes que utilizan. ⁽¹⁶⁾

5. JUSTIFICACION

La necesidad de implementar la 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. Por ello es necesario conducir a un cambio fundamental en el desarrollo de la investigación farmacológica realizando nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales,

ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos.

La Farmacovigilancia, puede justificarse sobre la base de mejorar y cuidar el presente y futuro del paciente. Se ha demostrado que la monitorización de RAMs, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente. Además, mediante la detección y notificación de RAMs raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes.

6. OBJETIVO GENERAL

Determinar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs), empleados en el servicio de Quirófano en las áreas de anestesiología y tococirugía; del Hospital General Dr. Miguel Silva, como parte del programa de Farmacovigilancia que lleva acabo "El comité hospitalario de farmacovigilancia" de Morelia, Michoacán.

6.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar la presencia de RAMs de los Anestésicos empleados en el área de anestesiología durante el transoperatorio y recuperación de pacientes del turno matutino, durante el periodo Febrero del 2009 – Mayo del 2010.
- Identificar la presencia de RAMs de los Anestésicos empleados en el área de tococirugía durante el transoperatorio y recuperación de pacientes en el turno matutino, en el periodo Febrero del 2009 – Mayo del 2010.
- Conocer el número de RAMs identificadas
- Identificar y evaluar la presencia y características de factores asociados a la aparición de reacciones adversas.
- Determinar el tipo de RAM (A, B, C, D ó E)
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 POBLACION

Se incluyó una población de 149 pacientes, que recibieron tratamiento farmacológico en su hospitalización, en el servicio de anestesia y recuperación así como en tococirugía, de los cuales 66 son nuestra muestra representativa del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en el periodo Febrero del 2009 – Mayo del 2010.

7.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Es un estudio observacional, prospectivo y transversal.

7.3 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.

7.4 CRITERIOS DE ELIMINACION

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

7.5 PROCEDIMIENTO

7.5.1 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE LA APLICACION DEL TRATAMIENTO ANESTESICO.

- El paciente al ingresar al hospital general, se le integra un expediente clínico, en un apartado de éste, 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 médico anestesiólogo quién valora las condiciones para ser sometido a cirugía mediante una "Valoración anestésica preoperatoria"; 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 indicara cualquier tipo de síntoma o molestia que presentara 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 la SSA ya que esta constituye el sistema de notificación de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF).

7.6 VARIABLES CLINICAS DE ESTUDIO

- Reacción Adversa
- Fármacos responsables de las reacciones adversas

8. METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

La información necesaria para la investigación se obtuvo del expediente de los pacientes, de la entrevista que se le hizo de acuerdo a la ficha de reporte (anexo 2). 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, ⁽³⁴⁾ (anexo 1) 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.

9. ANALISIS ESTADISTICO

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

10. RESULTADOS

Se presentaron en el estudio 172 Reacciones adversas a medicamentos (RAMs), en 66 pacientes. En el servicio de anestesiología con 56 RAMs en 21 hombres y 42 RAMs en 19 mujeres; y en tococirugía con 74 RAMs en 26 mujeres, con un promedio de edad de 41.6 ± 18.3 años de edad en ambos grupos.

Los fármacos más relacionados con las reacciones adversas fueron el fentanil y la bupivacaína, mostrado en la tabla 1. En cuanto a las manifestaciones clínicas de las RAMs y al análisis por órgano-sistema, se observó como principal manifestación el prurito y la piel como principal órgano afectado, datos mostrados en la tabla 2.

Tabla No. 1. Grupo terapéutico de Anestésicos Generales y el número de RAMs en los servicios de Anestesia y Tococirugía

Farmacos	No de RAM's	
	Anestesiología	Tococirugía
Barbituricos		
Propofol	8	
Benzodiacepinas		
Midazolam	9	
opioides		
Fentanil	36	30
Morfina	11	13
Relajante		
Bromuro de Vecuronio	4	
Anestesia local		
Amidas		
Bupivacaina	30	31

Tabla No. 2. Muestra las RAMs por órgano-sistema reportadas en los servicios de Anestesiología y tococirugía

Término de la RAM	Clasificación sistema-Órgano	No. de reportes Anestesiología	No. de reportes Tococirugía
Prurito	Piel	74	52
Náuseas	Gastrointestinal	8	9
Hipotensión	Sistema CV	6	
Vómito	Gastrointestinal		9
Broncoespasmo	Respiratorio	3	
Cefalea	SNC	3	
Mareo	SNC		2
Ansiedad	SNC	2	
Laringoespasmo	Respiratorio	1	
Rash	Piel	1	
Somnolencia	SNC		2

Se estableció relación de causalidad con el algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo (anexo 1), resultando un 100 % posibles y un 0 % probables para ambos servicios, como se observa en la figura 1.



Figura No.1. Porcentaje de RAMs de acuerdo a su relación de causalidad.

Y según su gravedad: un 94.19 % leves y un 5.81 % fueron moderadas en anestesiología, y un 100 % fueron leves en tococirugía. Como se observa en la figura 2

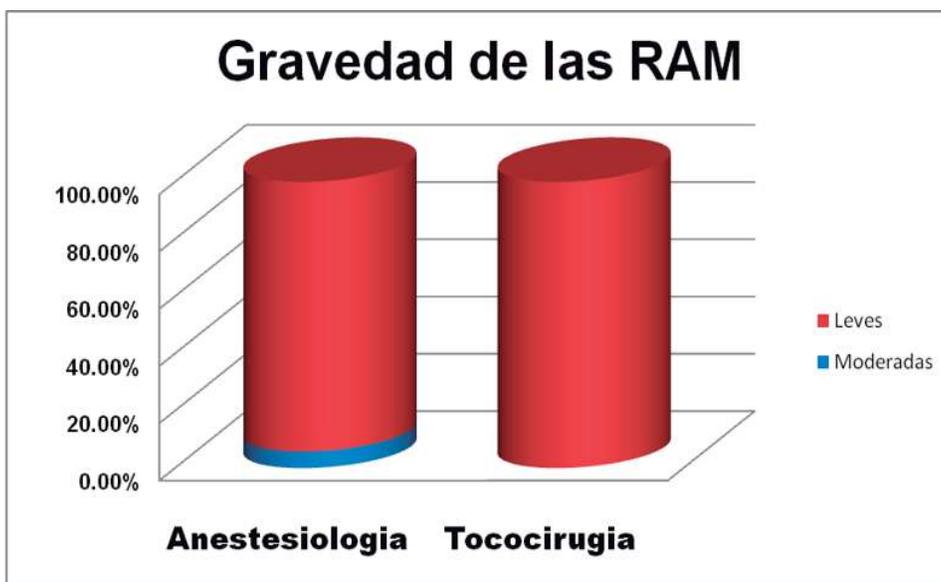


Figura No.2. Porcentaje de RAMs de acuerdo a la gravedad.

Los anestésicos empleados en el presente trabajo, se clasificaron de acuerdo al grupo terapéutico y el número de RAMs correspondiente a cada fármaco.

11. DISCUSION

En los últimos años, a nivel mundial ya se reconoce que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema frecuente en la práctica clínica que determina importante morbimortalidad. ⁽²⁶⁾ Diversos factores contribuyen a explicar este nuevo problema, por otro lado, un número creciente de medicamentos se introducen en el mercado farmacéutico. Es común que al momento de la comercialización y de la prescripción los profesionales de la salud dispongan de mayor información sobre la eficacia terapéutica que sobre la seguridad de los nuevos medicamentos. Al momento de utilizarlos es frecuente que se minimicen las limitaciones de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia terapéutica, esto es, el ensayo clínico controlado.

A diferencia de lo que ocurre en la fase IV de comercialización, los pacientes incluidos en los Ensayos Clínicos son cuidadosamente seleccionados, se excluyen aquellos de edades extremas, con comorbilidades y que reciben simultáneamente múltiples tratamientos. Las condiciones de uso del medicamento en estudio también son diferentes, se hace una monitorización clínica y paraclínica rigurosa y se supervisa el cumplimiento del tratamiento. Finalmente, aunque el número de pacientes expuestos es estimado con precisión, siempre resulta significativamente pequeño comparado con el universo de pacientes que se expondrá en la postcomercialización.

La evaluación de medicamentos (registro, vigilancia y uso) es un asunto dinámico y de transformación permanente que exige de los organismos reguladores, la academia, la industria y la población una disposición abierta a la transformación y a la actualización continua

El presente trabajo se enfocó al estudio de fármacos con propiedades anestésicas y sedantes ampliamente utilizados en la práctica clínica y que por tal razón son de gran interés, considerando las RAM presentadas en las áreas de anestesiología y de tococirugía, ya que en esos servicios se emplean un número elevado de fármacos, durante el pre, trans y postoperatorio, siendo un área de hospital en la cual se practica la polifarmacia.

Se identificaron en el estudio 172 Reacciones adversas a medicamentos en 66 pacientes. Se separaron las reacciones presentadas en el servicio de anestesiología, siendo más frecuentes en éste servicio, en los varones que en las mujeres, debido a que el tipo de cirugías que se presentaron durante el estudio, fueron de traumatología, relacionadas con accidentes que son más frecuentes en los pacientes del sexo masculino; los fármacos más relacionados con las RAM fueron el fentanil, bupivacaína, morfina, midazolam y propofol. Las RAM asociadas a los tres primeros, fueron principalmente prurito, náusea e hipotensión; siendo el prurito la reacción con mayor número de reportes, lo cual es acorde con lo reportado por otros autores, ⁽²⁶⁾ relacionados con fentanil, morfina y bupivacaína principalmente. En relación al fentanil, en otros estudios se han reportado casos severos de RAMs como síndrome serotoninérgico, neurotoxicidad y edema pulmonar asociado a anafilaxis. ⁽²⁷⁾ Reacciones que no se presentaron con frecuencia fueron broncoespasmo, relacionado con vecuronio, propofol y fentanil, igualmente mencionado por Cummings y cols; reacciones que en pacientes con antecedentes previos de alergia a fármacos se deben emplear con precaución y que el médico anestesiólogo debe considerar. Se observó un caso de rash asociado a la administración de morfina, dicha reacción no fue grave, similar a lo reportado por Kardaun y cols. ^(28, 29, 30)

Por otro lado, en el servicio de tococirugía, las RAM se presentaron únicamente en pacientes del sexo femenino, las más frecuentemente observadas fueron prurito, náusea, vómito, mareo y somnolencia, relacionadas con bupivacaína, fentanil y morfina, todos los casos fueron leves.

En cuanto a la causalidad, el cien por ciento de las RAMs correspondió a posibles y no hubo probables, tanto en el servicio de anestesiología como en el de tococirugía. En relación a la gravedad, en anestesiología un pequeño porcentaje correspondió a reacciones moderadas (5.81%) y un alto porcentaje a leves (94.19 %), y en tococirugía en todos los casos las reacciones se clasificaron como leves; no se reportaron reacciones graves ni letales en éste trabajo.

Las reacciones adversas, reportadas en éste estudio, correspondieron a RAMs ya conocidas y reportadas previamente y en todos los casos, los pacientes se recuperaron totalmente y sin secuelas.

12. CONCLUSIONES

- El número de Reacciones adversas a medicamentos reportadas en el presente trabajo, es bajo; ya que solo se ha cubierto el turno matutino y se ignoran las RAMs de los otros turnos.
- Las reacciones reportadas con mayor frecuencia fueron prurito, hipotensión, náusea, y vómito, todas ellas clasificadas como leves y con un elevado porcentaje (94.19%).
- Los fármacos anestésicos más relacionados con las reacciones adversas fueron Fentanil, Morfina y Bupivacaína.
- La mayoría de las RAMs identificadas fueron de tipo A (prurito, nauseas, vomito, hipotensión, etc), además de que se reportaron una pequeña cantidad de tipo B (Rash, laringoespasma y broncoespasma).
- Las RAM detectadas en el presente trabajo, corresponden a efectos conocidos de los medicamentos sospechosos.
- Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas y no se detectaron casos letales.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Organización Mundial de la Salud (2004, Octubre). La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Consultado el 22 de Junio del 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf
2. Rodríguez B. J. Leticia. et al. (2004). Farmacovigilancia I. El inicio. Revista Médica IMSS. 42 (4).
3. COFEPRIS (2009, julio). Farmacovigilancia. Consultado el 22 de junio Del 2011. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/antec.htm>
4. Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (2001). Vigilancia de La seguridad de los medicamentos. Consultado el 22 de junio Del 2011. Disponible en: <http://www.who-umc.org>
5. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital. Consultado el 16 de julio del 2011. Disponible en: <http://www.sefap.org/area-conocimiento/fuentes-informacion/cat/8>
6. Diario Oficial de la Federación (2002). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Consultado el lunes 15 de Noviembre 2004. Disponible en: <http://dof.gob.mx/normasOficiales.php>
7. Rodríguez B. J. Leticia. et al. (2004). Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. Revista Médica IMSS. 42 (5): 419-423.
8. Glaxo (1992). Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida. España. Wellcome Chruchill. Livingstone.
9. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (2002) "Farmacia Hospitalaria" 3ra Edición, España. Smith Kline; Tomo I.
10. Regulacion y fomento sanitario. Farmacovigilancia. Consulta el 22 de junio Del 2011. Disponible en: <http://www.saludzac.gob.mx/regulacion/farmaco.htm>
11. Gijón Baños, J de Miguel; Mendieta, E. Inflamación y dolor. "Conceptos básicos". Farmapress, 1997.
12. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consultado el 16 de julio del 2011. Disponible en:

http://demo1.sedar.es/index.php?option=com_content&task=view&id=106&Itemid=0

13. Mendoza Patiño, Nicandro (2008). Farmacología médica. 1^a edición. Editorial medica panamericana. 339.
14. Goodman & Gilman (1996). "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial Mc Graw Hill. 9^a edición; 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).
15. Flores, Jesús. (1998). Farmacología humana. 3^a edición. Editorial Masson. 435-452
16. Molina, FJ. (1999). Management of pain during delivery. Rev. Soc. Esp. Dolor. 6: 292-301.
17. Chesnut (1994). Obstetric Anesthesia. 1^a Edición. Editorial Mosby. cap. 21: 354 – 374
18. Pérez, S. (1992). Obstetricia. 2^a Edición. Editorial Mediterráneo. Cap.28:301 – 312
19. Velazquez (1993). Farmacología. 16^o Edición. Interamericana. Madrid.
20. Herregods, L. et al. (1987). Propofol combined with nitrous oxide- oxygen for induction and maintenance of anesthesia. Anesthesia. 42:360.
21. Roizen, MF. (1990). Anesthesiology. JAMA. 263:2625.
22. Reves, JG. et al. (1985). Midazolam: pharmacology and use. Anesthesiology. 62:310.
23. Katzung, BG. (1991). Farmacología Básica y Clínica. 4ta. Edición. Editorial El Manual Moderno. Mexico DF.
24. Firestone, LL. (1990). Anestésicos generales. Clínica Anestesiológica. 13:12.
25. Langley, MS. Heel, RC. Propofol. Drugs. 1988. 35:334.
26. Shah, MK. Sia, AT. Chong, JL. (2001 May). The effect of the addition of ropivacaine or bupivacaine upon pruritus induced by intrathecal fentanyl in labour. Anaesthesia. 56(5):499.
27. Cummings, KC. 3rd. Arnaut, K. (2007 Sep). Case report: fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary edema. Can J Anaesth. 54(9):768-9; author reply 769.
28. Kardaun, SH. de Monchy, JG. (2002 Dec). Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. Anaesthesia. 57(12):1200-3.

29. Cann, C. Curran, J. Milner, T. Ho, B. (1991 Sep). Unwanted effects of morphine-6-glucoronide and morphine. *Int J Obstet Anesth.* 1(1):39-42.
30. Honet, JE. Norris, MC. (1988 Apr 30). Histamine release following intrathecal administration of morphine for cesarean section. *Br Med J (Clin Res Ed).* 296(6631):1262.
31. Danza, Álvaro; Cristiani, Federico; Giachetto, Gustavo (2010). Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Med Urug.* 26: 138-144
32. Rawlins, MD, Thompson JW. (1991). Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). *Textbook of adverse drug reactions.* 4th edit. Oxford University press. 16-38
33. Laporte, JR. Tognoni, G. (1993). Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento,* 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas. 1-24
34. Naranjo, CA. Busto, U. Sellers, EM. Sandor, P. Ruiz, I. Roberts, EA. Janecek, E. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 30:239-45.
35. El MEDICO. Reacciones adversas a medicamentos. Consultado el 16 de junio del 2011. Disponible en: <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema3-4/rea2.htm>
36. Anesnet. Propofol. Consultado el 18 de Junio del 2011. Disponible en: <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/propofol.htm>

14. ANEXOS

ANEXO 1

Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab. (Naranjo et al. 1981. Clin Pharmacol Ther. 30:239-45)³⁴

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	2	-1	0	
3. La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	1	0	0	
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción?	-1	2	0	
6. Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	1	0	
7. Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	1	0	0	
8. La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis?	1	0	0	
9. Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	1	0	0	
10. La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?	1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				
PROBADA Puntaje 9 (mayor o igual a)		PROBABLE Puntaje 5- 8		
POSIBLE Puntaje = 1- 4		DUDOSA Puntaje 0		

ANEXO 2



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No. DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACION (general)	No. DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
---	-------------------------------	-----------------------------------	--------

1. - DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)	
	Año	Mes	Día	Años	MeSES	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M					

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción	Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
Día Mes Año		<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento <input type="checkbox"/> No se sabe

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Fecha de la Administración	
	Inicio	Término
	DIA MES AÑO	DIA MES AÑO
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuánto? <input type="checkbox"/> No		¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe

4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS 5-480-2000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



SSA-03-021

EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6. PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL	
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional	
TELEFONO:		TELEFONO:	
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	¿Informo esta reacción al laboratorio productor?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria		Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	
		Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. C.P. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpfeum @ mpsnet.com.mx

1. INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a? **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente
- b? **FECHA DE NACIMIENTO** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c? **EDAD** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebe en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d? **SEXO** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e? **ESTATURA** Indicar la estatura del paciente en cm
- f? **PESO** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a? **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- b? **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c? **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a? Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad, indicar la dosis piana. (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso) Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.

- b? **CONSIDERACIONES DEL EVENTO** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a? Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a? Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

- a? Para laboratorios productores:
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b? Notificador Inicial
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA. Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no serio de Estudio clínico al final de estudio.
Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
ESTE TRAMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.