



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

**POLIFARMACIA Y REACCIONES ADVERSAS A LOS
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN EN EL
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” DE
MORELIA MICHOACÁN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

JULIO CESAR FLORES VEGA

ASESORA:

**M.C. FARMACOLOGIA BASICA
MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA**



MORELIA, MICHOACAN.

AGOSTO 2015

POLIFARMACIA Y REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS
UTILIZADOS EN EL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN EN
EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” DE MORELIA MICHOACÁN

Tesis realizada por **JULIO CESAR FLORES VEGA** bajo la dirección del comité revisor indicado, aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el título de:

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

COMITÉ REVISOR

Director de tesis: M. C. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

Revisor: M. C. ALVARO RODRIGUEZ BARRÓN

Revisor: M. C. LORENA CABRERA NAVARRO

Revisor: QFB. LILLIAN BRIBIESCA RODRIGUEZ

Revisor: M. C. AÍDA MEJIA SANCHEZ

Revisor: M. C. JOSÉ FORTINO CHÁVEZ CARBAJAL

Morelia, Michoacán, Agosto de 2015

PRESENTACION

El presente trabajo de investigación fue la base para la realización de tesis, para licenciatura, se realizó en el servicio de Anestesiología y Recuperación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia, Michoacán.

DEDICATORIA:

Dedicado a mi madre YOLANDA VEGA BECERRA por el ejemplo que me diste en vida, sobreponiéndote y enfrentándote a las adversidades con una entereza, dignidad y espíritu ejemplares. Por enseñarme lo realmente valioso de la vida.

Siempre me orientaste a las ciencias de la salud y voy a ejercer mi profesión con orgullo y amor como tú lo hiciste todo el tiempo.

Todo lo que soy y puedo llegar a ser es únicamente por ti.

Gracias infinitas por haber existido para mí.

AGRADECIMIENTOS

-A mi hermana, Por el apoyo en los momentos difíciles de mi carrera y mi vida en general. Por motivarme a terminar este trabajo a pesar de las circunstancias, gracias por estar siempre para mí y darme fuerza en la vida.

-A mi asesora Dra. Sandra Huape, por creer en mí para continuar con el programa de farmacovigilancia, por el tiempo dedicado para que esta investigación se realizara, e impulsarme el deseo de conocer, aprender y realizar este trabajo; por apoyarme, orientarme y por la amistad que se formó en el transcurso de este tiempo, así como por contribuir en mi formación académica y personal.

-Al Químico Alvaro, por orientarme en todo momento sobre la farmacovigilancia así como en la elaboración del presente trabajo. Al igual que por aceptar ser revisor de esta tesis.

-A los Anestesiólogos, por brindarme el apoyo y disponibilidad en todo momento para llevar a cabo la FV; y posteriormente la realización de este trabajo, por la paciencia y dedicación que con gusto hacían para ayudarme a comprender más sobre los anestésicos y la respuesta con los pacientes.

-A las Enfermeras, quienes en el transcurso de este tiempo fueron muy amables y me brindaron, su apoyo tiempo y paciencia.

INDICE:

I	Introducción.....	1
II	Problema.....	1
III	Antecedentes del problema.....	2
1	Reacciones Adversas.....	5
1.1	Clasificación de las Reacciones Adversas.....	5
1.1.1	Tipo A (Augmented).....	6
1.1.2	Reacciones Tipo B (Bizarres).....	6
1.1.3	Reacciones de Tipo C (Continuous).....	7
1.1.4	Reacciones de Tipo D (Delayed).....	7
1.1.5	Reacciones de Tipo E (End of use).....	8
1.1.6	Clasificación de Patterson y Swarts.....	8
1.2	Clasificación de la causalidad de las RAM.....	9
1.2.1	ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA (Reacción Causal).....	9
1.2.2	En base a su severidad.....	9
1.3	Sospecha de Reacción Adversa.....	10
1.3.1	Monitoreo de Reacciones Adversas.....	10
1.3.2	Vigilancia Intensiva.....	11
1.4	Impacto Socioeconómico.....	11
1.5	Reacciones Adversas a Anestésicos.....	12
1.6	Incidencia de Reacciones Adversas.....	13
2	Polifarmacia.....	14
2.1	Fármacos Utilizados en Quirófano.....	15
2.1.1	Anestésicos Inhalatorios.....	15
2.1.2	Anestésicos Intravenosos.....	17
2.1.3	Benzodiacepinas.....	18

2.1.4	Opioides.....	18
2.1.5	Esteroides.....	19
2.1.6	Bloqueantes Neuromusculares.....	19
2.1.7	Anestésicos Locales.....	21
2.1.8	Otros Fármacos.....	23
.		
3	Farmacología en Anestesia.....	26
3.1	Barbitúricos.....	27
3.2	Benzodiacepinas.....	30
3.3	Opioides.....	32
3.4	Bloqueadores Neuromusculares.....	36
3.5	Anestésicos Locales.....	40
3.6	Antiinflamatorios no Esteroideos (AINE'S).....	43
4	Anestesia General.....	45
4.1	Antecedentes.....	46
4.2	Etapas de la Anestesia.....	47
4.3	Recuperación.....	49
4.4	Acciones Farmacológicas de los Anestésicos.....	49
5	Tipos de anestesia.....	51
5.1	Tipos de Anestesia General.....	52
5.1.1	Anestesia general equilibrada.....	52
5.1.2	Anestesia general intravenosa.....	52
5.2	Tipos de Anestesia Local.....	52
5.2.1	Tópica.....	52
5.2.2	Infiltrativa.....	52
5.2.3	Bloqueo de Campo.....	53
5.2.4	Bloqueo Nervioso.....	53
5.2.5	Anestesia Regional Intravenosa (bloqueo de Bier).....	53

5.2.6 Anestesia Subaracnoidea.....	53
5.2.7 Anestesia combinada Espinal- Epidural.....	53
6 Justificación.....	54
7 Objetivo.....	55
7.1 Objetivos específicos.....	55
7.2 Hipótesis.....	55
8 Material y Métodos.....	55
8.1 Diseño de estudio.....	55
8.2 Universo o población.....	55
8.3 Muestra.....	55
8.4 Definición de las unidades de observación.....	56
8.5 Definición del grupo control.....	56
8.6 Criterios de inclusión.....	56
8.7 Criterios de exclusión.....	56
8.8 Criterios de eliminación.....	56
8.9 Procedimiento.....	57
8.10 Definición de variables y unidades de medida.....	58
8.11 Selección de las fuentes.....	58
8.12 Análisis estadístico.....	58
8.13 Prueba piloto.....	58
8.14 Definición del plan de procesamiento.....	58
9 Aspectos éticos.....	59
10 Organización de la Investigación.....	60
10.1 Recursos humanos.....	60
10.2 Recursos materiales.....	60
10.3 Presupuesto.....	60

10.4 Plan de difusión y publicación de resultados.....	60
11 Resultados.....	61
Figuras y tablas.....	61-68
12 Discusión.....	69
13 Conclusiones.....	70
14 Referencias bibliográficas.....	71
15 Derechos de Autor.....	74
16 Anexos.....	75
17 Glosario.....	81

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1 Reacciones Adversas de acuerdo al grupo terapéutico.....63
- Fig. 2 Relación entre el número de medicamentos y el número de pacientes que presentaron RAM.....64
- Fig. 3 Porcentaje de la causalidad de las RAM'S según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo..... 65
- Fig. 4 porcentajes de las RAM'S de acuerdo a la gravedad.....65
- Fig. 5 Porcentaje de reacciones en base a su clasificación según Rawlins y Thompson.....66
- Fig. 6 Sistemas afectados por las Reacciones Adversas.....68

LISTA DE TABLAS

- **Tabla No. 1** Porcentaje de las RAM'S de acuerdo al sexo de los pacientes.....61
- **Tabla No. 2** Distribución por edad de los pacientes que presentaron algún tipo de reacción adversa.....61
- **Tabla No. 3** Grupo terapéutico de los fármacos relacionados con las reacciones adversas y cantidad de las RAM.....62
- **Tabla No. 4** Cantidad de medicamentos utilizados en el servicio de quirófano.....63
- **Tabla No. 5** Muestra las reacciones adversas reportadas en el servicio de anestesia y recuperación67

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia y tipo de las reacciones adversas relacionadas con la polifarmacia durante el acto perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía en el hospital general Miguel Silva. **Material y métodos:** Es un estudio descriptivo, prospectivo y transversal; se realizó en el hospital general “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, y se incluyeron a 130 pacientes de ambos sexos los cuales fueron sometidos a cirugía, con edades comprendidas dentro de los intervalos <20 a., 20-29 a., 30-39 a., 40-49 a., 50-59 a., 60-69 a., >69 a. seleccionados al azar y los datos fueron recolectados en una ficha de protocolo de investigación diseñada por el autor. **Resultados** Se registraron mayor número de reacciones adversas en los procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes de entre los 30 y 39 años de edad los cuales fueron en su mayoría Hombres con un 63.08%. Siendo el grupo terapéutico de los opioides el que más casos presentó con 161 RAM's de las cuales 147 pertenecen al fentanilo. Y en relación a la polifarmacia utilizada en el servicio de quirófano observamos que el rango de 11 a 15 medicamentos es en el que más se registraron reacciones con un porcentaje del 60.77 % y en base a la correlación entre el número de fármacos y las RAM reportadas se observa que fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), según la clasificación de Rawlins y Thompson, las reacciones de tipo “A” fueron más frecuentes (95.15%), las RAMS más frecuentes fueron prurito, escozor e hipotensión, Para establecer la relación de causalidad, se utilizó el Algoritmo de Karch y Lasagna, y de acuerdo a ello, correspondieron a posibles (94.72%) **Conclusiones:** El fármaco más relacionado con Reacciones adversas fue el fentanilo. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron prurito, escozor e hipotensión, Un 6% de los pacientes que presentaron RAM recibieron entre 11 y 15 medicamentos. Un elevado porcentaje (85%) de reacciones fueron clasificadas como leves y 95% como posibles.

Palabras clave: Reacción Adversa Medicamentosa, Opioides, Polifarmacia, Fentanilo, Prurito.

ABSTRACT

Objective: determine the frequency and type of adverse reactions related to polypharmacy during the perioperative event in patients undergoing surgery in the hospital Miguel Silva.

Methods: A descriptive, prospective and cross-sectional study; He was held at the General Hospital "Dr. Miguel Silva "of Morelia, Michoacán, and included 130 patients of both sexes who underwent surgery, aged within the ranges <20 a., 20-29 a., 30-39 a., 40- 49 a., 50-59 a., 60-69 a., > 69. randomly selected and data were collected on an index research protocol designed by the author.

Results: greater number of adverse reactions reported in surgical procedures performed in patients between 30 and 39 years old who were mostly men with 63.08%. As the therapeutic group of opioids that more cases presented with 161 RAM'S of which 147 belong to fentanyl. And in relation to polypharmacy used in service surgical observe that the range of 11 to 15 medications is in most reactions were recorded at a rate of 60.77% and based on the correlation between the number of drugs and the RAM reported shows that was statistically significant ($p < 0.0001$), as rated by Rawlins and Thompson, the reactions of type "A" were more frequent (95.15%), the most common RAMS were itching, burning and hypotension, to establish the link of causation, Karch and Lasagna algorithm was used, and accordingly, corresponded to potential (94.72%).

Conclusions: The drug related adverse reactions was fentanyl. The most frequently reported adverse reactions were itching, burning and hypotension, 6% of patients who had received between 11 and RAM 15 drugs. A high percentage (85%) reactions were classified as mild and 95% as possible.

Keywords: adverse drug reaction, opioids, Polypharmacy. Fentanyl, Itching.

Polifarmacia y Reacciones adversas a
los medicamentos utilizados en el
servicio de anestesiología y recuperación
en el hospital general “Dr. Miguel Silva”
de Morelia Michoacán.

I.-INTRODUCCION

Las reacciones adversas a fármacos son motivo de consulta que frecuentemente pasan desapercibidos por los médicos y que ocasionan una importante morbilidad, egresos económicos e incluso mortalidad. En nuestro país la literatura sobre reporte de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) es bastante limitada y no se describen estudios que determinen la frecuencia, el tipo de efectos indeseables más comunes y más serios, ni hay estudios farmacoeconómicos que definan la importancia que tienen las RAM y el impacto sobre la carga de enfermedad que soporta nuestro Sistema General de Salud. ¿Las reacciones adversas se encuentran relacionadas a la polifarmacia que se presentan en el área de quirófano del hospital General Dr. Miguel Silva? Por lo que el presente estudio tuvo como objetivo determinar las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el uso de fármacos durante el acto anestésico en pacientes sometidos a cirugía del Hospital General “Dr. Miguel Silva, además identificar las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la polifarmacia utilizada durante el acto anestésico según edad, sexo y estado físico, Esto en base a la clasificación de Rawlins y Thompson. También identificar el fármaco que con mayor frecuencia las produce utilizando el algoritmo de karch y lasagna modificado por naranjo y colaboradores, se utilizó estadística descriptiva, reportándose promedio y desviación estándar; se realizaron también porcentajes. Y para la correlación entre variables se utilizó la correlación de Spearman considerándose como significativo el valor de $p < 0.05$.

II.- PROBLEMA

El Hospital General “Dr. Miguel Silva” tiene una amplia demanda en el área de cirugía ya que atiende alrededor de 15 a 20 pacientes al día. De los cuales la mayoría se encuentran polimedicados, no se ha determinado la magnitud en que esto afecta al paciente, por lo que se desea implementar el sistema de farmacovigilancia en el servicio de anestesia determinando a su vez la frecuencia y tipo de reacciones adversas medicamentosas relacionadas con la polifarmacia.

La anestesia actual es, en cierto modo, un ejemplo de farmacología intervencionista, los pacientes hospitalizados son tratados con un promedio de diez fármacos. Se sabe que cuando se administran seis medicamentos, la probabilidad de un efecto adverso por interacción entre ellos es del 5 %, y cuando se dan más de quince, la probabilidad aumenta por encima del 40 %. Además, se añade la antibioterapia profiláctica para la cirugía y la medicación crónica que tomaba el paciente hasta ese momento por la presencia de otras enfermedades, En cualquier caso el problema sanitario es real y exige afrontarlo con técnicas epidemiológicas ya que se estima muere 1 de cada 20000 pacientes sometidos a anestesia. Por lo que es relevante preguntarse:

¿Las reacciones adversas se encuentran relacionadas a la polifarmacia que se presentan en el área de quirófano del hospital General Dr. Miguel Silva?

¿Cuál es la frecuencia y tipo de polifarmacia en el área perioperatoria?

¿Cuáles son los tipos de RAMs más frecuentes?

III ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Noreste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet integró una comisión, los cuales invitaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893. Así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa fue establecido al menos por un tiempo.¹

En general, se considera la posibilidad de una reacción adversa medicamentosa cuando ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco, cuando existen manifestaciones de hipersensibilidad (reacción de anafilaxia) o bien, si se afectan varios órganos o sistemas (cuadros dermatológicos y hematológicos concomitantes). Esta forma de presentación inespecífica de las reacciones adversas medicamentosas hace muy difícil su diagnóstico. Quizás el aspecto más relevante es el análisis de los casos aislados de reacciones adversas y el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco tomado o administrado y la aparición de la reacción adversa.²

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes (OMS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.³

Existen sistemas nacionales e internacionales que registran dichas reacciones adversas; en México el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) que forma parte la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.³

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

La Farmacovigilancia es un concepto que abarca la observación de todos los efectos que produce un medicamento tanto benéficos como nocivos, proporciona un instrumento para el conocimiento sobre el uso seguro y racional de los mismos, una vez que éstos son utilizados en la población que los consume en condiciones reales.³

Según 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”. Al igual que hay otras aportaciones que extienden el concepto de farmacovigilancia a cualquier nuevo efecto consecuente con la administración de un medicamento, si es una reacción adversa o si se trata de una nueva acción terapéutica, e incluso en algún momento se propone incluir el control general de la utilización de los medicamentos tales como hábitos de prescripción, observación de los tratamientos, etc. No obstante el concepto ampliado de Farmacovigilancia no se encuentra en forma generalizada, sino que la mayoría de autores utilizan esta terminología para referirse únicamente al estudio de las reacciones adversas. Por tal, La Farmacovigilancia se define en nuestro país como: “ la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”. Lo anterior establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2012). Instalación y operación de la Farmacovigilancia, dentro del Marco Jurídico que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley fundamental del Estado Mexicano ya que se consagra en el artículo 4to. La garantía de la protección a la salud. Esta Norma Oficial Mexicana dicta los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia; es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.²

Las estrategias en Farmacovigilancia de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:

- Reporte de un caso: notificación espontanea de RAM'S y/o publicaciones.
El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es la notificación espontanea de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Las reacciones adversas a los fármacos producen a menudo signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de las afecciones naturales por lo que los prescriptores no deben destacar las sospechas de que el fármaco pueda haber causado la patología al paciente
- Serie de casos: publicaciones en boletines y/o revistas
- Estudios de cohortes: son estudios observacionales en los que se puede identificar una población de individuos expuestos al factor o fármaco de interés que necesariamente deben identificar simultáneamente a otra población de individuos no expuestos. Estas poblaciones son estudiadas por un periodo de tiempo que puede prolongarse por años midiendo y comparando la frecuencia de interés de uno u otro grupo.

- Estudios de casos y controles: también son de estudios observacionales que identifican y efecto adverso “controles”. Cada una de estas poblaciones que se distinguen por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigada (por medio de entrevistas, historias clínicas, por examen de recetas o registros de seguridad social etc., sobre la exposición previa al fármaco o los fármacos sospechosos) y de este modo se compararía la frecuencia del uso del fármaco en ambos grupos.
- Ensayos clínicos controlados.

La probable incidencia de efectos adversos causados por interacciones medicamentosas así como aquellas resultantes de alergias a algunos principios activos, idiosincrasia u otros tipos poco usuales de intolerancia a los medicamentos desafortunadamente no siempre puede ser determinada de manera adecuada por estudios preclínicos en animales de laboratorio ni por observaciones clínicas antes de que el medicamento salga al mercado. Solamente después de un empleo generalizado por tiempo prolongado es que se puede identificar, evaluar y clasificar.²

El hospital miguel silva se ha caracterizado por ser pionero en algunas metodologías importantes en el estado de Michoacán como lo es la farmacovigilancia intensiva en diferentes servicios del hospital donde destaca el servicio de cirugía. Este programa de farmacovigilancia se estableció desde hace varios años y con la aprobación del comité de farmacia y terapéutica, así como del departamento de enseñanza e investigación para su fortalecimiento con la actividad de pasantes de la licenciatura de químico farmacobiología que han intensificado y personalizado la farmacovigilancia, aportando nuevas evidencias a la vida institucional del hospital.

Los datos recabados por este programa servirán para constituir las estructuras básicas de diferentes proyectos de investigación que redituaran en proyectos de tesis de licenciatura de la carrera de químico farmacobiología.³

1.-REACCIONES ADVERSAS

En el año de 1969 la Organización Mundial de la Salud (OMS), dicta por primera vez una definición de reacción adversa, la cual es modificada en el año 1972, y permanece vigente y aceptada por la mayoría de los centros nacionales, “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento o la modificación de una función fisiológica”. Se excluyen los envenenamientos intencionados o accidentales y abusos de drogas; no incluye también los efectos nocivos derivados de errores en la administración de drogas o del no cumplimiento de la terapia farmacológica; muchos casos de sobredosis no se ajustan tampoco, ya que muchos casos implican la administración de dosis que no debieran usarse en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. Tanto es así, que la farmacovigilancia se ha convertido en una de las disciplinas más difundidas en el mundo, y existen centros en más de 60 países para el reporte, vigilancia y seguimiento de dichas reacciones, a cargo de la Organización Mundial de la Salud.⁴

Las RAM'S son menos frecuentes en niños que en adultos; Existen factores genéticos predisponentes y son más frecuentes en individuos atópicos. sin embargo en la tercera edad, hasta un 75% de personas hacen uso habitual de uno o varios medicamentos, algunos de los cuales, por su menor metabolización en el parénquima hepático junto a una disminución de la filtración glomerular, contribuyen a una mayor incidencia de RAM en esta fase de la vida.² Existen factores genéticos predisponentes. Son más frecuentes en individuos atópicos.

También existen factores de riesgo relacionados con la medicación siendo más frecuentes las reacciones alérgicas en moléculas de gran tamaño (pueden comportarse como antígenos por si mismas) bivalencia (habilidad para unir de forma cruzada dos receptores) y por la capacidad de comportarse como haptenos. La capacidad de producir alergia también depende de la vía de administración, se observan más frecuentemente en las administraciones por vía oral menos frecuentemente por vía parenteral.⁵

Reacción adversa inesperada, es una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro y que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.²

1.1 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS:

La clasificación de las reacciones adversas a medicamentos más usada por su carácter práctico es la del Doctor Rawlins y la del Doctor Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos, “A” y “B” .Reacciones.⁴

1.1.1 Tipo A (Augmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica de la droga y por lo tanto tienen una incidencia relativamente alta (cerca de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se asocien con la farmacología “habitual” implica una dependencia considerable de la dosis usada; por la misma razón, son bastante predecibles, por lo que generalmente implican baja mortalidad.⁴

Entre las reacciones de este tipo se encuentran:

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

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

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

4.- Interacción por drogas: se denomina interacción farmacológica, a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Las razones para que se modifique el efecto de una droga por la presencia de otra pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinamia. 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.⁴

1.1.2. Reacciones Tipo B (Bizarres)

Se consideran “bizarras” por no asociarse con la farmacología habitual de la droga, apareciendo solo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que hace que estas RAM sean poco predecibles, excepto cuando hay agregación familiar. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos (Se requerirían 30.000 pacientes tratados con una droga para descubrir, con un poder estadístico de 0,95 una RAM cuya incidencia sea de 1/10.000). Así, es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar la droga, implicando la necesidad de Sistemas de Vigilancia Post-mercadeo (Farmacovigilancia).⁴

Estas reacciones incluyen las siguientes:

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

2.-Reaccion idiosincrática: reacciones no características que no pueden ser explicadas en términos de la farmacología conocida de la droga. Generalmente estos fenómenos tienen una base genética, como ocurre en el déficit genético de la enzima glucosa-6-

fosfatodeshidrogenasa en los eritrocitos, lo que con lleva a que el uso de antioxidantes pueda ocasionar anemia en estos pacientes.

3.-Hipersensibilidad o Alergia: reacciones de tipo inmunológico ("inmunoalérgicas"), p.ej. La anafilaxia que puede ocurrir con el uso de penicilina. Esta RAM podría presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente.

Abarcan cuatro mecanismos fundamentales:

- Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas; medidas por Ig. E.
- Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (Citotóxicas).
- Tipo III: Reacciones del tipo "enfermedad del suero", medidas por Ig G.
- tipo IV: Alergia mediada por células.

4.-Pseudoalergia (no inmunológica): Son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero 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.⁴

La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados claramente del uso correcto de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar tres grupos:

1.1.3 Reacciones de Tipo C (Continuous) o Continuas

Relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por antipsicóticos. Generalmente son bastante predecibles.

1.1.4. Reacciones de Tipo D (Delayed): "Demoradas" o retardadas

Efectos nocivos que solo se manifiestan a muy largo plazo, aún si su desarrollo puede comenzar ya desde las primeras etapas de la terapia. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis. Son relativamente raras en la actualidad, porque los ensayos clínicos de los nuevos fármacos incluyen estudios muy completos de mutagénesis y carcinogénesis; no obstante, toda vez que tales estudios se realizan fundamentalmente en animales de experimentación, este tipo de reacción no puede descartarse por completo en los seres humanos, por lo que se suele limitar al máximo el uso de fármacos en el embarazo.⁴

1.1.5 Reacciones de Tipo E (End of use)

Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición ("rebote"), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste "fisiológico" del organismo a la administración del fármaco. También se incluyen en estas reacciones ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia farmacológica; como la presentación de "convulsiones de rebote" al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no-epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente. Dos factores determinan la tasa de RAM para cada grupo farmacológico: La toxicidad intrínseca y la frecuencia de uso. Los antibióticos son muy usados y ocupan el primer lugar, mientras que en el segundo están los quimioterápicos, poco usados pero muy tóxicos.⁴

1.1.6. Clasificación de Patterson y De Swarts

No hay manifestaciones patognomónicas de RAM, pero algunas suelen presentarse asociadas a las mismas, siendo raras en otros casos. A pesar de las dificultades que existen para clasificar las reacciones adversas, Patterson y De Swarts consideran dos grandes grupos:

1.-Las reacciones adversas predecibles: Dependen de la dosis y se relacionan con los efectos farmacológicos de la sustancia y se presentan en personas normales.

2.- Las reacciones adversas impredecibles: son aquellas que no dependen de la dosis y es común que no se relacionen con la actividad farmacológica del principio activo, éstas se observan en individuos susceptibles, además tener en cuenta que el uso simultáneo de varios fármacos (polimedicación o polifarmacia) aumenta significativamente el riesgo de RAM'S.⁴

1.2 CLASIFICACION DE LA CAUSALIDAD DE LAS RAM

1.2.1 algoritmo de KARCH Y LASAGNA (Reaccion Causal)

Contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico. Para valorar la casualidad del fármaco asociado con el evento adverso se clasifica en cuatro categorías.⁴

Probada o definida: relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. Este 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.

1.2.2 EN BASE A SU SEVERIDAD

Leve: con signos y síntomas fácilmente tolerables, es de corta duración, no interfiere sustancialmente en la vida del paciente, ni prolonga su hospitalización.

Moderada: interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.

Grave: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.

Letal: contribuye directamente o indirectamente a la muerte del paciente.⁴

1.3 SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

El programa nacional de farmacovigilancia se basa en la notificación espontánea, este concepto lo define la NOM-220-SSA1-2012 como: "El método empleado en Farmacovigilancia que consiste en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos" Entendiendo que se trata de una metodología en la cual la cooperación voluntaria de médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud 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 esta comunicación espontánea y 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.²

Existen publicaciones de revistas médicas donde se presentan casos clínicos de algunas sospechas de RAM'S, esto constituye de alguna manera de alerta 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 presentan bien documentadas. La mayor parte de las compañías farmacéuticas han creado bases de datos, con el registro sistemático de los fármacos en investigación, así como también con los informes espontáneos de todo el mundo referente a sus productos.⁶

1.3.1 MONITOREO DE REACCIONES ADVERSAS

El programa de ensayos clínicos del fabricante no termina cuando se aprueba el registro del nuevo fármaco, para ello se diseñan los estudios de fase IV en los cuales se estudia la seguridad y eficacia del fármaco durante la práctica clínica habitual y ofrecen a los médicos la oportunidad de comparar el nuevo fármaco con los tratamientos comunes. Al tiempo que es posible la prescripción del nuevo fármaco, los mismos clínicos pueden iniciar estudios con el fármaco en pacientes que presentan patologías de su propia especialidad, y que son sensibles a desarrollar problemas secundarios al tratamiento farmacológico. Para que un fármaco tenga éxito en el mercado, el número de pacientes incluidos en el programa de ensayos clínicos, por grande que sea, será pequeño en comparación con el número de pacientes tratados durante la permanencia del producto en el mercado. La notificación espontánea como método postcomercialización, constituye la etapa de desarrollo al mercado mediante su comercialización, no se presenta como la única metodología empleada, autoridades sanitarias, 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.⁷

La comunicación de sospecha de reacción adversa a diferencia de otras técnicas de farmacovigilancia, dan inicio inmediatamente después de la comercialización de un nuevo fármaco, continúan de manera indefinida, por lo que se define este método como la manera más rápida de detectar una sospecha de reacción adversa que se presenta con poca frecuencia.²

La notificación espontánea ha sido útil para incrementar la información sobre las reacciones adversas que ya se conocen y detectar nuevas que han sido poco frecuentes o en casos especiales graves y que sirven de base para generar hipótesis de trabajo para posteriores estudios de vigilancia intensiva.⁵

1.3.2 VIGILANCIA INTENSIVA

A nivel internacional se establece otra metodología de Farmacovigilancia que es la **Vigilancia Intensiva**, la cual es definida por la NOM-220-SSA1-2012 como la "farmacovigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados"

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

1.4 IMPACTO SOCIOECONOMICO

Las reacciones adversas a fármacos son motivo de consulta que frecuentemente pasan desapercibidos por los médicos y que ocasionan una importante morbilidad, egresos económicos e incluso mortalidad. En nuestro país la literatura sobre reporte de RAM'S es bastante limitada y no se describen estudios que determinen la frecuencia, el tipo de efectos indeseables más comunes y más serios, ni hay estudios farmacoeconómicos que definan la importancia que tienen las RAM'S y el impacto sobre la carga de enfermedad que soporta nuestro Sistema General de Salud.⁸

El costo a nivel mundial de las RAM'S es muy importante, reportándose un aumento promedio de estancia hospitalaria de dos días por cada RAM, con aumento de gastos hospitalarios superior a 2.000 dólares, para una media de unos 8.000 dólares por cama por año.¹ Así, las RAM causan la pérdida de billones de dólares al año. En cuanto a su frecuencia, diversos estudios han puesto de manifiesto que entre un 1,73 y un 21,7% de las atenciones en servicios de urgencias de hospitales pueden deberse a efectos indeseables y que, entre los enfermos hospitalizados, un 10 a 20% padecería alguna reacción adversa. Además el promedio de estancia hospitalaria de estos pacientes es de 8 a 9,7 días, su hospitalización se prolonga unos 2 días con respecto a los pacientes de morbilidad general y se pueden incrementar los costos en promedio 2.000 a 2.600 dólares por paciente según un análisis hecho en Estados Unidos.

Sin embargo la estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de la estimación del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos valores es generalmente difícil, ya que el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado. Estas dificultades y diferencias surgen de las distintas metodologías empleadas para detectar y tratar las RAM, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

En los EE.UU. cada año ocurren 2'000,000 de reacciones adversas a los medicamentos, matando a más de 180,000 personas. Esto las convierte en la cuarta causa de muerte en los EE.UU., después de las enfermedades cardíacas, el cáncer y las embolias.⁸

1.5 REACCIONES ADVERSAS A ANESTESICOS

Un aspecto fundamental es la práctica anestésica donde se aplican numerosos fármacos, por lo que no es extraño que se produzcan interacciones. El mayor número de estas interacciones se dan obviamente en los pacientes que reciben medicaciones múltiples, por tanto, es importante que los anestesiólogos conozcan las posibles interacciones que se puedan producir durante el período perioperatorio.⁹

Generalmente los enfermos informan los medicamentos que están tomando al anestesiólogo y éste, cuando la intervención es programada, puede tenerlo en cuenta y tomar las medidas oportunas, pero cuando es urgente no podrá hacer más que tener en cuenta los medicamentos que recibe el paciente y evitar los que puedan reaccionar con ellos durante el período perioperatorio ya que la administración conjunta de los medicamentos puede alterar las acciones de cada uno de ellos. Los medicamentos anestésicos interfieren entre ellos bien por mecanismos farmacocinéticos (biodisponibilidad, metabolismo, unión a proteínas) o farmacodinámicos (perfil farmacológico, perfil terapéutico). La rápida suspensión del medicamento involucrado es probablemente la medida más importante para reducir la morbilidad.¹⁰

Entre los medicamentos que pueden estar tomando los pacientes en el período preoperatorio, hay que considerar los medicamentos que actúan sobre el aparato respiratorio, sobre el aparato cardiovascular, sobre el sistema nervioso, aquellos administrados a través de la vía ocular, la medicación administrada a las pacientes obstétricas y a pacientes oncológicos.¹¹

Las reacciones adversas a anestésicos locales (AL) son relativamente frecuentes y motivo habitual de consulta en la clínica de alergiaanestesia, si bien las verdaderas reacciones alérgicas son excepcionales, representando menos del 1% de todas las reacciones adversas. Las causas más frecuentes suelen ser una rápida absorción del fármaco, una administración intravascular inadvertida, o la inyección de soluciones muy concentradas. El peligro de este tipo de reacciones es directamente proporcional a la concentración de AL alcanzada en la circulación; además, la concentración plasmática depende de la dosis administrada, de la vía de administración, de las patologías asociadas (insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, hipoxia, acidosis), y de ciertos fármacos (p. ej. cimetidina) que pueden alterar la cinética de los AL.¹²

1.6 INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

Dependiendo del tipo de estudio y de la población investigada, la incidencia de RAM oscila entre 1 y 30 %. Se cree que pueden causar hasta 2-3 % de las consultas generales, 3-7% de las hospitalizaciones y al menos 0,3 % de las muertes hospitalarias. Como causa de muerte, las RAM se ubican entre el cuarto y el sexto lugar, superadas consistentemente en frecuencia sólo por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y quizás por las enfermedades pulmonares y los accidentes de tránsito. Dado que 10- 20% de los hospitalizados suele presentar al menos una RAM, la letalidad general de las RAM en esta población podría ser de 3 %.¹³

La modificación de la acción puede ser benéfica y planificada, o adversa, inesperada y sorpresiva. El impacto de una interacción en la respuesta del paciente puede o no ser clínicamente significativa dependiendo de la naturaleza e intensidad de la interacción. Los efectos de una interacción adversa pueden ser irreversibles y producir un daño permanente; estos efectos pueden depender de la dosis o estar relacionados con la susceptibilidad individual.

Los medicamentos han transformado la manera de tratar y combatir las distintas patologías. Sin embargo se siguen registrando evidencias de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedades, discapacidades o incluso la muerte. 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 con un amplio margen de seguridad y no inducía adicción, esto desencadenó un número creciente de reportes de pediatras en los países de Alemania, España, Inglaterra, y Estados Unidos de Norteamérica de niños con deformaciones en las que las extremidades se parecían a las de las focas, por lo que Focomelia fue el nombre con el que se designó a esta patología. Esta situación indicó la poca eficacia de los estudios clínicos al evaluar los efectos indeseables de los medicamentos. Esto condujo a un cambio fundamental en el desarrollo de la investigación farmacológica. Se realizaron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización.¹⁴

2.- POLIFARMACIA

Los avances en la medicina y el desarrollo de nuevos medicamentos han favorecido el aumento de la esperanza de vida a comparación de años anteriores y seguirá en aumento gracias a las nuevas tecnologías, pero con esto la incidencia y prevalencia de múltiples enfermedades sobre todo crónicas aumenta exponencialmente presentando mayor número de hospitalizaciones, por lo tanto mayor uso de fármacos que favorecen una cantidad mayor de respuestas inadecuadas que desencadenarían alguna respuesta adversa. Según la OMS la polifarmacia es el consumo de tres o más medicamentos simultáneamente con prescripción o sin prescripción médica.¹⁵



2.1 FARMACOS UTILIZADOS EN QUIROFANO

2.1.1 ANESTESICOS INHALATORIOS

Óxido Nitroso

A pesar de haberse descubierto hace más de 150 años, es el único gas que se utiliza en anestesia en la actualidad. Para poder producir una anestesia completa por sí solo, tiene que utilizarse en altas concentraciones (más del 80%) o en condiciones hiperbáricas, por eso se lo utiliza para producir anestesia por el Efecto del Segundo Gas. Es uno de los anestésicos inhalatorios con mejor coeficiente de partición sangre / gas (0.47) pero a pesar de eso, por su estructura molecular no logra una buena eficacia por sí solo. Sus efectos a nivel cardiovascular son difíciles de observar cuando se asocia a otros anestésicos inhalatorios. También son leves sus acciones a nivel respiratorio. Es un gas no inflamable y no irritante, con un comienzo y terminación de acción rápidos. Es ideal para combinar con otros agentes.¹⁵

Halotano

Es la droga patrón de los líquidos volátiles halogenados. Tiene un coeficiente de partición sangre / gas relativamente bajo (2.3), por lo que produce una rápida inducción y recuperación. Produce una depresión cardiovascular dosis dependiente con hipotensión, bradicardia y reducción del gasto cardíaco. La depresión respiratoria es también dosis dependiente, pero no produce una relajación muscular completa. Los efectos adversos más importantes del Halotano son la sensibilización del miocardio a las catecolaminas con la consecuente aparición de arritmias, la Hiperpirexia maligna y la aparición de hepatitis. Esta última se caracteriza por la aparición de fiebre, anorexia, náuseas y vómitos en los 2 a 5 días inmediatos a la cirugía. El cuadro puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática, que tiene un 50% de mortalidad. La hepatitis por Halotano se debería a que entre el 60% y el 80% del Halotano administrado se elimina en el primer día, sin embargo, de lo restante, cerca del 50% se metaboliza en hígado y esos metabolitos tóxicos son los que inducen una reacción inmune y la lesión hepática.¹⁶

Estas reacciones y la aparición de nuevos líquidos volátiles son las que hicieron que el Halotano deje de ser uno de los anestésicos más usados. A pesar de ello, sigue siendo bastante utilizado en la actualidad.¹⁷

Enflurano

Posee características similares al Halotano, con un coeficiente sangre / gas levemente menor (1.8). A nivel cardiorrespiratorio, también produce depresión dosis dependiente. La metabolización a fluoruro, mayor que la del Halotano, no produce toxicidad renal y puede utilizarse con cuidado en pacientes con falla renal. A nivel hepático puede producir ciertas alteraciones que se corrigen rápidamente, sin embargo, la administración repetida de Enflurano puede producir necrosis hepática. Las concentraciones altas pueden producir convulsiones.¹⁷

Este anestésico permite cambiar rápidamente la profundidad anestésica con leves modificaciones cardiorrespiratorias. Produce una relajación muscular completa y es menos arritmogénico que el Halotano.¹⁸

Isoflurano

El Isoflurano tiene un coeficiente sangre / gas menor que el Enflurano (1.4), proporcionando una inducción y recuperación uniformes y rápidas. Como los anteriores, la depresión cardíaca y respiratoria es dosis dependiente. Las alteraciones renales se corrigen rápidamente durante la recuperación, similar a lo que sucede en hígado, donde no se ha informado insuficiencia hepática luego de su administración. Sólo se metaboliza el 0.2% del Isoflurano que entra al organismo. Es muy poco frecuente la producción de arritmias, produce una buena relajación muscular, y permite controlar el flujo sanguíneo cerebral y así la presión intracraneana. Además, no produce toxicidad hepática ni renal.¹⁹

Desflurano

Se diferencia del Isoflurano en que tiene una molécula de Flúor (F) en lugar de Cloro (Cl), pero esto le da un coeficiente de solubilidad sangre / gas de 0.45, similar al Óxido Nitroso, y una rápida velocidad de inducción y recuperación útil para la cirugía ambulatoria. Es menos potente que el Isoflurano. Produce depresión cardiorrespiratoria dosis dependiente, sin toxicidad hepática ni renal. Sólo el 0.02% se metaboliza. A diferencia de los demás, produce una mayor irritabilidad de las vías respiratorias, por lo que es conveniente comenzar a administrarlo luego de la intubación.

Sevoflurano

Tiene un coeficiente sangre / gas de 0.65, y así características similares al Desflurano, pero con menos irritación de la vía aérea y una excelente estabilidad cardiorrespiratoria. Cerca del 3% se metaboliza y puede producir nefrotoxicidad aunque no se demostró que sus metabolitos sean tóxicos.

Metoxiflurano

Fue el primero de los éteres halogenados en descubrirse, sin embargo, la alta incidencia de nefrotoxicidad hizo que se dejara de usar.¹⁹

2.1.2 ANESTESICOS INTRAVENOSOS (Anestésicos Fijos)

Tiopental Sódico

Es un Barbitúrico de acción ultracorta, y el único utilizado en anestesia. Su comienzo de acción se debe a que actúa en la fase alfa de distribución, y es por eso que también tiene una duración de efecto corta. Entre 10 y 20 segundos comienza a actuar y dura cerca de 30 minutos. Los Barbitúricos tienen como acción farmacológica la depresión cardíaca, respiratoria y del SNC. En anestesia se utiliza exclusivamente para producir una rápida pérdida de la conciencia durante la inducción. Es una droga muy irritante, y la inyección extravascular o intraarterial puede producir lesiones graves. Puede producir una depresión respiratoria que lleve a la muerte si no se maneja correctamente la ventilación del paciente. Su mecanismo de acción es la prolongación del tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA, con la consecuente hiperpolarización celular.²⁰

Propofol

Esta droga es un aceite que se encuentra en una suspensión de leche de soja, por eso es blanco. Produce pérdida de la conciencia casi tan rápidamente como el Tiopental. Produce durante su administración un ardor local, que hace que el paciente pueda describir el trayecto a medida que recorre la vena, esto se puede evitar asociándolo a una mínima dosis de Lidocaína, sin riesgos cardíacos. Disminuye levemente la presión Arterial, pero no se aconseja su uso en pacientes hipovolémicos. Produce una depresión respiratoria que puede llevar a hipoxia y aumento del dióxido de carbono. No produce arritmias ni toxicidad hepática o renal. Su mecanismo de acción es similar al del Tiopental, con prolongación del tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.^{21 22}

Ketamina

De estas drogas, es la única que puede considerarse un anestésico general. Produce la denominada Anestesia Disociativa, que se caracteriza porque el individuo tiene analgesia y se encuentra disociado del medio. Produce alucinaciones y pesadillas. A diferencia de todos los otros anestésicos, produce hipertensión y taquicardia, esta última no por un mecanismo reflejo. A nivel respiratorio produce broncodilatación por su actividad simpaticomimética. Es ideal para utilizar en cirugía de urgencia, inestabilidad cardiovascular y shock, y si se la administra con benzodiacepinas disminuyen de manera considerable la aparición de pesadillas y alucinaciones. Se puede administrar por vía intravenosa e intramuscular. Actúa interaccionando con receptores NMDA.²³

Etomidato

Es un agente hipnótico, de duración ultracorta que induce sueño durante cerca de cinco minutos. No produce depresión cardíaca ni respiratoria, pero puede haber una leve hipotensión. Es una de las drogas de elección en los pacientes cardíacos por su alta estabilidad hemodinámica.²³

2.1.3 BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas (BZD) más utilizadas en la práctica clínica anestésica son: diazepam, midazolam y lorazepam.

Es un grupo de fármacos que se caracteriza por su acción ansiolítica, hipnótica, sedante, relajante muscular y anticonvulsivante. En anestesia se utiliza el Midazolam, benzodiacepina de acción corta, para la inducción. Se pueden utilizar otras drogas del grupo para la medicación preanestésica por su acción ansiolítica. Producen una depresión respiratoria dosis dependiente y a nivel cardiovascular una leve disminución de la resistencia periférica. Su mecanismo de acción es igual a los Barbitúricos y el Propofol, prolongando el tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.²⁴

El Flumazenil es una droga del mismo grupo que se caracteriza por ser un antagonista selectivo de las Benzodiacepinas, bloqueando en forma específica sus acciones.

2.1.4 OPIOIDES

Este grupo de drogas, ya descrito, tiene utilidad tanto en el preoperatorio, como durante la cirugía y en el postoperatorio. Por su efecto narcótico producen sueño, y son altamente eficaces como analgésicos. En anestesia, los más utilizados son Morfina, Meperidina, Fentanilo y sus derivados, y se pueden utilizar agonistas parciales y Opioides de acción mixta.

Morfina Es el analgésico opiáceo por excelencia y es el punto de referencia para el resto de opiáceos. Se absorbe por todas las vías a excepción de la transdérmica o cutánea. En el tratamiento del DPO se administra por todas las vías y según todos los métodos disponibles.²⁵

Fentanilo – Droperidol

El Droperidol, es una droga que produce el Síndrome Neuroléptico, que se caracteriza por tranquilidad psicomotriz, disminución de la ansiedad e indiferencia afectiva. No produce pérdida de la conciencia, y además tiene acción antiemética, anticonvulsiva, antifibrilatoria, bloqueo adrenérgico y potencia a otros depresores del SNC. La asociación con Fentanilo produce la llamada Neuroleptoanalgesia, muy utilizada para procedimientos quirúrgicos menores y algunos estudios diagnósticos. Administrando Óxido Nitroso al 65% se logra la Neuroleptoanestesia. Existe un preparado comercial que viene con la mezcla preparada (Innovar), sin embargo tiene una dosis baja de Opiode y una dosis alta de Droperidol. Este último tiene una vida media de cerca de 6 horas, por lo que el paciente puede permanecer por más tiempo (24 horas o más) en un estado de neurolepsia.

Es necesario aclarar que el concepto de neuroleptoanalgesia ha cambiado, y en la actualidad la técnica puede realizarse con una gran variedad y combinación de drogas (anestésicos generales inhalatorios, fijos, benzodiacepinas, barbitúricos y nuevos neurolépticos) y no con Fentanilo-Droperidol debido a la prolongada duración del efecto del neuroléptico. La menor duración de efecto de la técnica actual permite que los pacientes puedan ser dados de alta a las pocas horas de finalizado el estudio (endoscopías, punciones diagnósticas, biopsias, etc.).²⁶

2.1.5 ESTEROIDES

La Etanolona es un derivado de la Progesterona, sin acciones endocrinas. Su mecanismo de acción no es claro, pero se sugiere que prolonga el tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.²⁴

2.1.6 BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

En 1942 se postuló por primera vez el uso de la d-tubocurarina en cirugía con el fin de proporcionar una relajación muscular adecuada. Años después, en 1954, se realiza un estudio multicéntrico donde se encuentra una sextuplicación de la mortalidad en pacientes que habían recibido relajantes musculares, sin embargo, ese estudio presentaba muchos errores en cuanto al diseño experimental. En la actualidad se cuenta con una gran variedad de fármacos capaces de producir relajación muscular. Estos se pueden dividir en dos grandes grupos: Relajantes Musculares Despolarizantes y No Despolarizantes. Todas estas drogas son de estructura cuaternaria y están relacionados estructuralmente con la Acetilcolina.²⁶

RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES

Sólo una molécula, la Succinilcolina, pertenece a este grupo. Está formada por la unión de dos moléculas de Acetilcolina. Su mecanismo de acción consiste en unirse al receptor para Acetilcolina en la placa neuromuscular produciendo su despolarización, de igual manera que la Acetilcolina. Sin embargo, no se desprende inmediatamente de este, sino que permanece unido y de esta manera el receptor ocupado no puede interactuar con nuevas moléculas. Es por esta razón que en un principio se producen fasciculaciones en los pacientes para luego producirse la relajación muscular.²⁶

RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

d-tubocurarina

También conocido como Curare, es el primer agente que se utilizó para producir relajación muscular en anestesia. A pesar de su antigüedad, sigue siendo utilizado en la práctica anestésica actual. Es un compuesto de acción prolongada, que como efecto adverso produce la liberación de histamina, sobre todo si se lo inyecta en forma rápida. La histamina liberada produce rubefacción y a nivel cardiovascular, hipotensión. Como no tiene acción vagolítica, no produce taquicardia, a menos que esta sea secundaria a la liberación histamínica. La d-tubocurarina no tiene un metabolismo activo, se excreta por riñón y secundariamente por hígado, sin embargo está contraindicada en pacientes con falla hepática y renal.²⁶

Atracurio

Esta droga fue diseñada mientras se buscaba un relajante no despolarizante que sufriera degradación de Hofmann, esta consiste en sufrir una transformación química que lo inactiva a un pH y temperatura adecuados. El Atracurio se transforma a amonio terciario en la circulación sanguínea. Posee la capacidad de liberar histamina, con la consecuente hipotensión y rubor facial. Las características de su metabolización hacen que sea posible de administrar en individuos con falla hepática y renal graves, sin embargo, su metabolito, que posee estructura de amonio terciario, puede producir excitación del SNC.

Mivacurio

Es una droga de duración corta que puede ser utilizada para procedimientos cortos e intermedios mediante la infusión continua, sin afectar el tiempo de recuperación del paciente. Su corta duración se debe a que es metabolizada un poco más lentamente que la Succinilcolina por la colinesterasa sérica. También produce liberación de histamina. Sus metabolitos se excretan por riñón y bilis. Es una buena droga para realizar procedimientos de intubación durante la urgencia (90 a 120 segundos).²⁶

Pancuronio

Es una droga esteroide de acción prolongada, que se caracteriza por su alta potencia, un leve efecto vagolítico, con taquicardia, aumento de la tensión arterial y del gasto cardiaco, y por no liberar histamina. Sólo 10 a 20 % sufre metabolización hepática y el resto se elimina por riñón. Es ideal para cirugías prolongadas en las que puede ser deseable un leve aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Vecuronio

Esta droga de duración intermedia, se caracteriza porque prácticamente no tiene acción vagolítica y al ser esteroide tampoco produce liberación de histamina, de esta manera sus efectos adversos son poco frecuentes. Su metabolismo hepático y excreción renal tienen la misma importancia, sin embargo es una droga de elección en pacientes con falla renal grave.

Rocuronio

Es un relajante muscular de duración intermedia, pero de comienzo más rápido que los otros. Tiene estructura esteroide y no produce liberación de histamina. Se elimina 30% por riñón, y el resto por bilis. No tiene metabolitos activos y se acumula en caso de falla hepática.²⁶

Galamina

Es un fármaco de duración de acción prolongada, y fue el primer relajante muscular sintetizado, a partir del cual surgió la Succinilcolina. Su estructura hace que sea altamente vagolítico, y también por su poca potencia y excreción exclusivamente renal, es una droga que ya no se usa.

Alcuronio

Es un derivado semisintético con estructura química diferente a los demás. Se caracteriza por una duración de acción prolongada, y una alta estabilidad hemodinámica sin liberación de histamina. Prácticamente sin metabolizarse se excreta por orina, y una muy poca cantidad por bilis.²⁶

2.1.7 ANESTESICOS LOCALES

Químicamente los Anestésicos Locales pueden dividirse en amidas y ésteres. Los ésteres fueron los más utilizados durante mucho tiempo, con la Cocaína siendo el primero en descubrirse y luego la Procaína. En la actualidad, las amidas son utilizadas más frecuentemente, sin embargo los ésteres tienen usos establecidos. La principal causa del desuso de estos radica en su potencialidad para producir reacciones alérgicas, mucho menor en la primeras, sin embargo, los adyuvantes de éstas hacen que no queden libres de estos efectos.²⁷

AMIDAS

Lidocaína

Es la droga patrón de los Anestésicos Locales. Se puede utilizar por vía parenteral o local, como gel. Es el único que se utiliza como antiarrítmico y por vía intravenosa. Es la droga patrón dentro del grupo de fármacos que tienen cinética de eliminación flujo dependiente, sin embargo, su duración de acción va a depender de la concentración utilizada, del sitio de inyección, la vascularización y la presencia o no de vasoconstrictores. Sus aplicaciones son amplias y puede utilizarse en prácticamente cualquier proceso que requiera anestesia de duración intermedia, 1 a 3 horas. Sus efectos adversos sistémicos son principalmente sobre SNC y sobre corazón.²⁸

Bupivacaína

Es un agente capaz de producir anestesia por períodos prolongados, así como producir un bloqueo más selectivo sobre fibras sensitivas que motoras. Por estas propiedades es muy utilizado para el trabajo de parto y para analgesia postoperatoria prolongada por medio de catéteres. Posee mayor cardiotoxicidad que la lidocaína, porque se disocia más lentamente de los canales de Na⁺. De esta manera puede producir arritmias ventriculares graves y depresión del miocardio si se inyecta accidentalmente por vía intravenosa.²⁸

Etidocaína

Tiene un comienzo de acción rápido, similar a la Lidocaína, pero una duración más prolongada, como la Bupivacaína. A diferencia de esta última, produce un bloqueo motor más importante, por lo que se utiliza en procesos que requieren relajación del músculo esquelético y no tanto en trabajo de parto o para analgesia postoperatoria. Su cardiotoxicidad es similar a la de la Bupivacaína.²⁸

Prilocaína

Tiene una duración de acción similar a la Lidocaína. Su principal diferencia radica en que produce poca vasodilatación y puede ser utilizado sin vasoconstrictores. Esto también la hace útil para la anestesia regional intravenosa. Su reacción adversa más importante se da por la metabolización de su estructura hasta la producción de metahemoglobina.²⁹

Ropivacaína

Se desarrolló buscando una droga similar a la Bupivacaína pero con menos cardiotoxicidad. Es levemente menos potente, pero a la vez respeta aún más a las fibras motoras.³⁰

ESTERES

Procaína

Fue droga patrón de los Anestésicos Locales, cayendo en desuso por su baja potencia, comienzo de acción lento y duración corta. Se puede utilizar para infiltración local y para producir bloqueo nervioso con fines diagnósticos. A pesar de tener baja toxicidad, puede producir reacciones alérgicas. Al metabolizarse, produce ácido paraaminobenzoico (PABA), que inhibe la acción de las sulfonamidas, por lo cual no debe darse en individuos consumiendo estos quimioterápicos.³¹

Cocaína

Produce anestesia y vasoconstricción secundaria a la inhibición de la recaptación de catecolaminas. Por esto también tiene propiedades euforizantes. Se puede utilizar solamente en preparados para producir anestesia tópica en las vías aéreas superiores, produciendo analgesia y por la vasoconstricción, reduce el sangrado. El desvío de su uso por su alto potencial adictivo hizo que se dejara de lado como Anestésico Local. A pesar de esto, es necesario aclarar que su eficacia como anestésico es excelente.³¹

Tetracaína

Es mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína, así como también es más tóxica. Se usa para anestesia raquídea cuando se necesita bloqueo prolongado, sin embargo la aparición de la Bupivacaína hizo que caiga en desuso. En la actualidad, se limita a preparados para uso en oftalmología.³⁰

Clorprocaína

Tiene un comienzo de acción rápido, con duración corta así como una toxicidad aguda reducida por su rápida metabolización. Antes, producía bloqueo sensitivo y motor prolongado después de su uso para anestesia raquídea y epidural, sin embargo, los nuevos preparados, con EDTA cálcico como conservador, no producen esta neurotoxicidad, pero sí dolor lumbar por la producción de tetania de los músculos pararraquídeos.

Benzocaína

Se la utiliza como anestésico tópico en dermatología, o en pastillas para el dolor de garganta.²⁶

2.1.8 OTROS FARMACOS:

Paracetamol/Propacetamol

No produce alteraciones gástricas y son raras las reacciones alérgicas. Su metabolismo es hepático y su eliminación fundamentalmente renal. Su sobredosificación puede producir necrosis hepática. El propacetamol es un profármaco del paracetamol, con la ventaja de poder administrarse vía intravenosa. Hay que tener presente que 1 gramo de propacetamol da lugar a 500 mg, aproximadamente de paracetamol. Las dosis a emplear, expresadas en paracetamol, oscilan entre 0,5-1 g/4-6 h, con dosis máxima de 4 g/día. Los efectos secundarios a nivel gástrico y renal así como sobre la coagulación y fármacos anticoagulantes son mínimos.³²

Ketorolaco

Está indicado en dolores de intensidad moderada a severa. Las dosis recomendadas IV son de 30 mg/6-8 h o 90 mg/24 h en perfusión continua, y la oral de 10 mg/6h. No se recomienda su administración IV durante más de dos días ni la oral durante más de una semana.³³

Metamizol

Los efectos secundarios debidos a la inhibición de prostaglandinas son menores, con mejor tolerancia gástrica y con escasa hepato y nefrotoxicidad. Su riesgo más importante y por el que su uso está limitado en otros países, es la aparición de agranulocitosis. La dosis parenteral es de 1-2 g/6-8 h o perfusión continua a razón de 300 mg/h y la oral de 0,5-2 g/6-8 h.³⁴

Diclofenaco

Su utilidad en el dolor perioperatorio se ve limitada por no estar recomendada la vía IV. Su uso es compatible con la administración de antidiabéticos orales y anticoagulantes. No produce alteraciones hepáticas. Las dosis recomendadas son de 75 mg orales o intramusculares cada 8-12 h. Otros AINE son igualmente válidos cuando podemos utilizar la vía oral.³⁴

Meperidina

A dosis equipotentes los efectos clínicos son similares a la morfina, pero a diferencia de ésta, la meperidina produce abolición del reflejo corneal, deprime muy poco el reflejo tusígeno y la motilidad gastrointestinal, es taquicardizante y vasodilatadora; no produce espasmo del esfínter de Oddi y resulta eficaz para controlar los escalofríos postanestésicos.

Metadona

Es un agonista puro de origen sintético y equipotente a la morfina. Su semivida de eliminación es de 23 h pero con variaciones entre 13 y 54 h. Los efectos clínicos son similares a los de la morfina y su duración oscila entre 6-8 h hasta 27 h. En consecuencia, las dosis de metadona deben individualizarse teniendo en cuenta el riesgo de la acumulación.

Tramadol

Tiene una equipotencia de la décima parte respecto de la morfina, siendo su actividad analgésica intermedia entre la de la codeína y la de los opiáceos mayores. El tramadol puede provocar sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones más frecuentes en pacientes predispuestos (epilépticos). Debe evitarse la administración concomitante con Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). No produce depresión respiratoria, aunque sí parece presentar una alta incidencia de vómitos postoperatorios.

Codeína y Dihidrocodeína

Son derivados de la morfina, con potencia y eficacia analgésica inferior a la morfina. Igualmente, deprimen menos el SNC y no ocasionan farmacodependencia. Son útiles en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y AINE. Presentan el inconveniente de no poder administrarse por vía parenteral. Las dosis recomendadas son: codeína 30 mg/4-6 h oral, rectal y dihidrocodeína en formulación oral de liberación sostenida 60-120 mg/12 h.³⁴

Metoclopramida

El efecto se manifiesta 1-3 min tras la administración IV y a los 10-15 min vía IM. La duración de acción es de 1-2 h. Se administra a dosis de 10 mg en perfusión IV de 20 minutos cada 6 h.³⁴

Droperidol

El efecto empieza a manifestarse a los 3-10 min tanto por vía IV como IM y su duración es de 2-4 h para ambas vías. Está indicado en anestesia, tanto como premedicación, como tratamiento coadyuvante en la inducción y mantenimiento en la anestesia regional y general, así como en la reducción de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. Dosis de 2,5-5 mg IM o IV lenta administrada 30- 60 minutos antes del procedimiento quirúrgico reducen la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

Haloperidol

Al igual que droperidol está indicado como medicación preanestésica y prevención de los vómitos siendo las dosis recomendadas de 1-3 mg cada 8 h IV lenta o IM.

Ondansetrón

Para prevenir vómitos postoperatorios, se administran 4 mg IV al inducir la anestesia y después de la operación 4 mg por vía oral cada 12 h. En el tratamiento de los vómitos ya instaurados se administra a dosis de 4- 8 mg IV.³⁶

Granisetron

Indicado en el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios a dosis única de 1 mg IV lenta en 30 segundos y dosis máxima de 3 mg/día y en la prevención de náuseas y vómitos en pacientes sometidas a cirugía ginecológica, a dosis única de 1 mg IV lenta en 30 segundos antes de la inducción de la anestesia.³⁴

3.-FARMACOLOGÍA EN ANESTESIA

En anestesia general los agentes intravenosos empleados con mayor índice de reportes según su grupo terapéutico están, los barbitúricos como el propofol y el tiopental; las benzodiazepinas como el midazolam que produce hipnosis, los opioides como el fentanil y la morfina que proporcionan una analgesia y los relajantes neuromusculares como el bromuro de vecuronio. Entre otros encontramos el etomidato como hipnótico así como agente inductor y el propanidido para producir inducción de anestesia.²³



3.1 BARBITÚRICOS

El principal desempeño que realizan en la anestesia general es como inductores de la misma a dosis únicas son agentes desprovistos de efectos indeseables, eran aplicados como sedantes hipnóticos, sin embargo han sido sustituidos por las benzodiacepinas (Midazolam), fármacos mucho más seguros.³⁵

Propiedades químicas

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

Propiedades farmacológicas

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

Sistema nervioso central

Producen todos los grados de depresión del SNC, sedación leve y anestesia general. Pueden tener efectos eufóricos (euforizantes) el dolor y la reacción al mismo se conserva hasta el momento en que se pierde el conocimiento, y en dosis pequeñas incrementan la reacción a los estímulos dolorosos.³⁵

Efectos en las etapas del sueño

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

Tolerancia

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

Sitios y mecanismos de acción en el SNC

Actúan por todo el SNC, las dosis no anestésicas suprimen las reacciones polisimpáticas. Disminuyen la facilitación, y suelen intensificarse la inhibición. El sitio de inhibición es posináptico como sucede en las células corticales y piramidales del cerebro y en el núcleo cuneiforme, la sustancia negra y las neuronas talámicas relevo, o bien, presináptico, como ocurre en la medula espinal. Se intensifica la inhibición primordialmente a nivel de las sinapsis en las que la neurotransmisión es mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) que actúa en los receptores ionotrópicos (GABA_A). Los barbitúricos activan los

receptores GABA_A inhibidores, que inhiben a los receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) excitadores pueden explicar los efectos depresores de estos agentes en el SNC.

Estructuras nerviosas periféricas. Deprimen de manera selectiva la transmisión en los ganglios autonómicos, y reducen la excitación nicotínica por los colinesteres. 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.³⁵

Aparato cardiovascular

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

Hígado

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

Riñón

Puede ocurrir oliguria o anuria en la intoxicación.

Absorción, destino y eliminación

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

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

La eliminación metabólica es 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)

Los barbitúricos empleados para la hipnosis parecen tener una vida media lo bastante breve para que el fármaco se elimine por completo en 24h.³⁵

Efectos adversos

La somnolencia dura unas cuantas horas, en ocasiones depresión residual del SNC al día siguiente, alteraciones sutiles del talante y trastornos del juicio y de las capacidades motoras finas; así como trastorna la capacidad para producir vehículos o pilotear aviones durante 10 a 22 horas. Puede haber vértigo, náuseas, vómito o diarrea, excitación franca, despertar un poco intoxicado y sentirse eufórico y lleno de energía; más tarde se presenta irritabilidad y mal humor.³⁵

Excitación paradójica

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

Dolor

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

Hipersensibilidad

Se presentan reacciones alérgicas, asma, urticaria, angiodema y trastornos semejantes. Tumefacción localizada particularmente 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.

Interacciones farmacológicas

Inhibición de manera competitiva el metabolismo de algunos otros fármacos. El metabolismo de la vitamina D y K, ponen un obstáculo a la mineralización y absorción de Ca^{+2} en pacientes que toman fenobarbital, lo cual puede ser causa de los casos notificados de defectos de la coagulación en neonatos cuyas madres han estado tomando este fármaco, la inducción de las enzimas hepáticas intensifica el metabolismo de las hormonas esteroides endógenas, lo que causa trastornos endocrinos, como los anticonceptivos orales, dan por resultado embarazos no deseados.³⁵

Otros efectos adversos

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

Intoxicación por barbitúricos

La mayoría de los casos son intento de suicidio, otros por intoxicación accidental en niños o en sujetos que abusan de drogas. Es posible que haya intoxicación grave cuando se ha ingerido por primera vez una dosis más de 10 veces la dosis hipnótica completa. Cabe señalar que si encuentran en el organismo alcohol u otros fármacos depresores, serán más bajas las concentraciones capaces de causar la muerte. En caso de intoxicación grave, el paciente se encuentra en estado comatoso; la respiración se afecta en fase temprana; hay hipoxia cerebral, la presión arterial disminuye; así como es probable que las complicaciones pulmonares (edema, bronconeumonía) y la insuficiencia renal sean complicaciones mortales. Debido a la intoxicación se realiza un lavado del estómago, si han pasado menos de 24 horas después de la ingestión; ya que se reduce la motilidad gastrointestinal. Después se administra carbón activado y un catártico (Sorbitol) puede acotar la vida de los agentes menos liposolubles. En muchos casos ingresan con hipotensión grave o choque y su deshidratación es grave, se corrige la hipovolemia, y la presión arterial de Dopamina. Deberá instituirse hemodiálisis en caso de insuficiencia renal.³⁵

Aplicaciones terapéuticas

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

Aplicaciones en el SNC

Primordialmente como sedante, y se siguen empleando para el tratamiento de las convulsiones, en casos de tétano, eclampsia, estado epiléptico, hemorragia cerebral e intoxicación por fármacos que causan convulsiones.

3.2 BENZODIAZEPINAS

Tiene efectos sedantes hipnóticos, relajantes musculares, ansiolíticos y anticonvulsivantes

Propiedades químicas

El término benzodiazepina se refiere 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).

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.³⁵

Sistema nervioso central

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

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 el pentilenotetrazol y picrotoquina, pero se suprimen las convulsiones inducidas por estricnina y por electrochoque máximo, solo con dosis que también alteran en un grado importante la actividad locomotora. Existe una analgesia transitoria después de la administración intravenosa; pueden producir amnesia.³⁵

Efectos en el Electroencefalograma 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 o 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 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.

Respiración

Puede disminuir el tono muscular en las vías respiratorias superiores e intensificar el impacto de la crisis apnéica en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardíaca.

Aparato cardiovascular

Disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardíaca.³⁵

Tubo digestivo

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

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 ultra breve; 2) De acción breve con $1\frac{1}{2}$ menor de 6 h, 3) De acción intermedia con $1\frac{1}{2}$ de 6 a 24 h. 4) De acción prolongada con $1\frac{1}{2}$ mayor de 24 h. 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 perfundidos como musculo y tejido adiposo. Se metaboliza 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.³⁵

Efectos adversos

Puede haber somnolencia residual durante el día, debilidad cefalalgia, visión borrosa, Vértigo, náuseas y vómito, malestar epigástrico y diarrea, al igual que artralgias, dolor de tórax e incontinencia. Y en ocasiones, la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos incrementados. Debido a los efectos que produce el fármaco como tal puede presentarse trastornos a las capacidades para conducir un vehículo y efectuar otras tareas psicomotoras; ya que hay aturdimiento, lentitud, 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.

Efectos psicológicos adversos

Puede producir efectos paradójicos, amnesia, euforia, inquietud, alucinaciones y conducta hipomaniaca; conducta extraña no inhibida, hostilidad y furia; a lo cual se le llama reacciones de desinhibición o descontrol, paranoia, depresión e ideación suicida, disforia, irritabilidad exudación, sueños desagradables, temblores, anorexia y desmayos o mareos; dependencia leve, así como reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas; antes o durante el trabajo de parto; puede haber hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria leve en el neonato. El abuso de este fármaco en las embarazadas conlleva a síndrome de abstinencia en el neonato. Cuando se interrumpe el fármaco se presenta agitación, depresión, pánico, paranoia, mialgias, fasciculaciones musculares e incluso convulsiones y delirio.³⁵

Aplicaciones terapéuticas

La benzodiacepina 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.³⁵

3.3 OPIOIDES

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

Relación entre estructura y actividad de los opioides del tipo de la morfina

Entre las actividades importantes esta su actividad como agonista, su solubilidad en lípidos y su resistencia a la desintegración metabólica.

Propiedades farmacológicas

El efecto principal se produce en el SNC y el intestino por medio de los receptores μ (μ). Produce analgesia, somnolencia, cambio de humor, depresión respiratoria, disminución de la movilidad gastrointestinal, náuseas, vómito y alteraciones de los sistemas endocrinos y nervioso autónomo.³⁵

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. 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 de dolor sino también cambian la reacción efectiva. En el caso de la administración intrarraquídea produce analgesia segmentada profunda, sin cambios importantes en las funciones motoras o sensoriales o efectos subjetivos.³⁵

Mecanismos y sitios de la analgesia inducida por opioides

Se produce sobre diversos sitios del SNC; tanto raquídeos como suprarraquídeos múltiples, se instalan localmente en el asta dorsal de la medula espinal incluso antagoniza también los efectos de la sustancia administrada de manera hexagona 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 coeruleus.

Mecanismo 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.

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.

Efectos neuroendocrinos

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de la hormona liberadora de gonotropina (GuRH) y de factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de la 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.³⁵

Miosis

Los agonistas μ y κ producen constricción de la pupila por acción excitatoria en el nervio parasimpático que merva la pupila.

Convulsiones

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

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.³⁵

Efecto 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 raquídeo.

Aparato cardiovascular

En posición espina, no tiene efectos importantes en la presión arterial ni en la frecuencia o ritmo cardíacos.

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.

Intestino delgado

La morfina disminuye las secreciones biliares pancreáticas e intestinales y retrasa la digestión de alimentos en el intestino delgado.³⁵

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.³⁵

Distribución y biotransformación

En el caso de la morfina el 33% del fármaco está fijo en proteínas; no persiste en los tejidos, y sus concentraciones tisulares son bajas a las 24 h después de la última dosis. El sitio primario de acción es el SNC, en el adulto solo pasan pequeñas cantidades por la barrera hematoencefálica; en comparación con otros opioides más liposolubles. Su metabolismo consiste en conjugación con el 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 en base a su volumen más pequeño de distribución y en la determinación general de la función renal en los ancianos.³⁵

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.

Efectos adversos y precaución

Producen depresión respiratoria, náuseas, vómito, mareos, embotamiento, distrofia, prurito, estreñimiento, delirio, 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. Cabe señalar que como se metabolizan en hígado debe administrarse con precaución en paciente hepatopatas.¹⁰

Interacciones con otros fármacos

Fenotiazinas, inhibidoras de la monoaminoxidasa y antidepresores tricíclicos pueden intensificar y prolongar los efectos de los opioides. Pueden alterar la velocidad de transformación metabólica o en los neurotransmisores que participan en las acciones de estos.

Intoxicación aguda por opioides

Pueden causar intoxicación aguda a causa 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.

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 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 consecuencia de complicaciones que se presentan durante el periodo de coma, como neumonía o choque. Se observa edema pulmonar no cardiogénico.³⁵

Tratamiento

En la primera etapa se establece la permeabilidad respiratoria y ventilar del paciente.

Aplicaciones terapéuticas

Morfina “medicina de los dioses” los fármacos del tipo de la morfina siguen siendo importantes para tratar el dolor intenso y el dolor de las enfermedades terminales.

Principios generales

Cuando el dolor se debe a una enfermedad crónica no maligna, deberá recurrirse a otra medida distinta a los fármacos opioides 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 de los adultos.

La morfina es útil para aliviar el dolor postoperatorio; cabe señalar que esta es de 2 a 6 veces menos potente por vía oral que por la parenteral.³⁵

Dolor en las enfermedades terminales y dolor de 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 del fármaco para prevenir la recurrencia del dolor que para aliviarlo. El estreñimiento es un problema frecuente cuando se administran opioides y debe iniciarse pronto el empleo de ablandadores del excremento y de laxantes.

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.³⁵

3.4 BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Son un grupo de drogas que producen parálisis muscular reversible, actuando a nivel de la placa neuromuscular interfiriendo con la transmisión del impulso nervioso; su utilidad es como co-adyuvante. Los agentes de bloqueo neuromuscular se distinguen según que causen o no despolarización de la placa motora terminal, y por ello se clasifican como agentes competitivos (estabilizantes), o despolarizantes. Esto se utiliza ampliamente para lograr relajación muscular durante la anestesia.³⁵

Agentes de bloqueo neuromuscular

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

Propiedades

Existen dos clasificaciones, la primera se relaciona con el tiempo de acción del fármaco, según el cual estos agentes se clasifican como de acción prolongada, intermedia y breve. El bloqueo persistente y la dificultad para la reversión completa después de intervenciones quirúrgicas. Los más potentes se administran a concentraciones bajas; se emplean para relajar los músculos laríngeos y maxilares, a fin de facilitar la intubación traqueal. La segunda clasificación se basa en la naturaleza química de los compuestos, e incluye los alcaloides naturales o sus congéneres, el esteroide del amonio y las benzilisoquinolinas. Cabe señalar que la taquicardia se ha suprimido con los nuevos esteroides del amonio como el vecuronio.³⁵

Relación entre estructura y actividad

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

Propiedades farmacológicas

Musculo estriado

La tubocurarina se combina con el receptor colinérgico nicotínico a nivel de la membrana posináptica y bloquea la acción transmisora de la acetilcolina (ACh). Cuando el fármaco se aplica directamente en la placa motora terminal de una fibra muscular aislada, esta célula muscular se vuelve invisible a los impulsos nerviosos motores y a la ACh aplicada de manera directa; sin embargo la región de la placa terminal y el resto de la membrana de la fibra muscular conservan su sensibilidad normal a la despolarización por K⁺. Análisis del antagonismo de la tubocurarina pone en manifiesto que reduce la frecuencia de los fenómenos que abren a este, pero que no afecta a la conductividad ni a la duración de la abertura de un solo canal, de manera que pierda competitividad ante los agonistas. El grado de esta inhibición depende del potencial de membrana. Para que ocurra la activación se requiere la fijación simultánea por dos moléculas agonistas en las interfaces respectivas α y $\alpha\delta$ de la subunidad a nivel de las moléculas receptoras individuales. La activación ocurre dentro de un margen estrecho de concentraciones. Los agentes despolarizantes actúan diferente. Su acción consiste en despolarizar la membrana al abrir los canales de la misma

manera que lo hace la ACh. Pero como persisten durante mayor tiempo a nivel de la unión neuromuscular, la despolarización es de larga duración y da por resultado un periodo breve de excitación repetida, que puede desencadenar fasciculaciones musculares transitorias. Inicia con un bloqueo de la transmisión neuromuscular, parálisis flácida. Esto se debe a que la ACh se fija en los receptores de una capa terminal que esta despolarizada de antemano.³⁵

Secuencia y característica de la parálisis

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

Agentes despolarizantes como succinilcolina evocan fasciculaciones musculares transitorias, en especial en tórax y abdomen. Es menos frecuente en pacientes anestesiados. Conforme avanza el efecto paralitico, se ven afectados los músculos de cuello tronco y pierna. Hay solo debilidad leve en los músculos faciales, masticadores, linguales, faríngeos y laríngeos; aquí no es pronunciada la debilidad de los músculos respiratorios y la capacidad vital se reduce solo a 25%. Los efectos del fármaco suelen desaparecer con prontitud, a causa de su rápida hidrólisis por acción de la butirilcolinesterasa de plasma e hígado. Durante la despolarización prolongada, las células musculares pueden perder cantidades de K^+ , Cl^- y Ca^{+2} . Lo cual puede poner en peligro la vida.

Sistema nervioso central

La única acción de la tubocurarina es el efecto paralítico periférico del musculo estriado.

Ganglios anatómicos y sitio muscarinicos

Los agentes anticolinesterasa (anti.ChE) revierten o antagonizan el bloqueo ganglionar de la tubocurarina y otros fármacos estabilizadores, sin embargo en los ganglios, el antagonismo se refuerza por la acción adicional de la ACh endógena a nivel de los receptores muscarinicos de las células ganglionares. Puede presentarse disminución de la presión arterial y raquídea con la tubocurarina al igual que con el vecuronio se presentan taquicardias. En cambio la succinilcolina rara vez origina efectos como bradicardia, hipertensión y taquicardia.³⁵

Liberación de histamina

La Tubocurarina produce ronchas, cuando se administra por via intracutanea o intraarterial ocasiona broncoespasmos, hipotensión, secreción bronquial y saliva en exceso, parece deberse a la liberación de histamina.

Aparato cardiovascular

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

Efectos potencialmente letales de los agentes de bloqueo neuromuscular

Los despolarizantes pueden descargar el K^+ con rapidez desde los sitios intracelulares; produciendo apnea prolongada, y debe tenerse cuidado con los pacientes con traumatismo de tejidos blandos o quemaduras extensas, los que presentan rabdomiólisis no traumática, lesiones de medula espinal con paraplejia o distrofias musculares. Los neonatos tienen sensibilidad incrementada a los competitivos y resistencia a lo polarizantes.³⁵

Sinergismos y antagonismos

Se emplea de manera concomitante un antagonista muscarínico (atropina o glucopirrolato) para prevenir la estimulación de los receptores muscarínicos.

Toxicología

Reacciones adversas importantes; apnea prolongada y colapso cardiovascular, y descarga de histamina. Obstrucción de vías respiratorias, disminución de la tensión del bióxido de carbono arterial secundario e hiperventilación durante el procedimiento quirúrgico, o efecto depresor neuromuscular de las cantidades excesivas de neostigmina que se utilizan para revertir el efecto de los fármacos de bloqueo competitivo. Debe tenerse cuidado con la administración a pacientes con deshidratación o graves.³⁵

Hipertermia maligna

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

Parálisis respiratoria

Surge como reacción adversa o sobredosificación del fármaco y se brinda respiración artificial a presión positiva con oxígeno.

Estrategias de intervención en otros efectos tóxicos

La neostigmina antagoniza con eficacia solo la acción de bloqueo neuromuscular del musculo estriado que ejercen los agentes de bloqueo competitivo y puede agravar efectos adversos como hipotensión o broncoespasmos.

Absorción, destino y eliminación

Los del grupo del amino cuaternario se absorben muy mal y con gran irregularidad por el tubo digestivo. Puede ser una limitante cuando está indicado intubar al paciente con rapidez. Cuando se aplica una sola dosis moderada de tubocurarina por vía intravenosa. La acción empieza a dispararse en un plazo de 20 minutos. Pero queda algún efecto residual perceptible durante 2 h o más. Cuando se dan dosis repetidas, los tejidos se saturan y entonces la intensidad y duración del efecto quedan bajo influencia directa de factores de degradación y excreción. Durante el periodo de varias horas se elimina por la orina hasta dos terceras partes de la dosis administrada, aparecen cantidades más pequeñas en la bilis y se metaboliza otra cantidad variable; son insignificantes cantidades que cruzan la placenta. La distribución y eliminación prolongada se depuran con mayor lentitud a nivel hepático. La acción de la succinilcolina se hidroliza rápido por la butirilcolinesterasa de hígado y plasma.³⁵

Aplicaciones terapéuticas

Como coadyuvante de la anestesia para lograr relajación del musculo estriado, sobre todo en la parte abdominal, de modo que se facilitan las manipulaciones operatorias. También se emplean para una intubación facial con cánula endotraqueal y se han empleado para facilitar laringoscopia, broncoscopio y esofagoscopia en combinación con una anestesia general. Se administra por via parenteral, casi siempre intravenosa, son fármacos peligrosos en potencia, por lo que deben aplicarlos anestesiólogos u otros que hayan recibido capacitación extensa en su empleo y cuando se tenga fácil acceso a medios para la reanimación respiratoria y cardiovascular.³⁵

Medición de bloqueo neuromuscular

Deben considerarse las diferencias en las tasas de inicio del bloqueo, la sensibilidad intrínseca entre el musculo estimulado y la observada en laringe, abdomen y diafragma.

Prevención de traumatismo durante el tratamiento de electrochoque

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

Aplicaciones diagnosticas

Se emplea para identificar el dolor causado por la compresión de raíces nerviosas encubierto por espasmos dolorosos de los músculos que participan en la fijación protectora.³⁵

3.5 ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Se fijan en algún sitio receptor específico dentro del poro de los canales de Na^+ en los nervios, e impiden el paso de este ion a través de este poro; en general su acción se restringe al sitio de aplicación y se revierte con rapidez al difundirse desde el sitio de acción en el nervio. Los anestésicos locales se pueden administrar por diversas vías, entre ellas; tópica, de infiltración, bloqueo de campo o de nervio o bien por vías de intravenosa 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.³⁵

ANESTÉSICOS DEL GRUPO TERAPEUTICO AMIDAS

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad

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

Mecanismo de acción

Previamente la generación y la conducción del impulso nervioso; su sitio es la membrana celular. Bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se producen por una despolarización leve de la membrana. Puede fijarse también en otras proteínas de membrana. También puede bloquear a los canales de 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.

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.

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.³⁵

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.

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 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 conserve paralelo al ritmo en el 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 simpaticomiméticas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos; aunando 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.³⁵

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.

Sistema nervioso central

Pueden producir inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas; cuanto 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 son la somnolencia, así como disforia o euforia y fasciculaciones musculares; al igual que esta como la Procaina puede causar pérdida del conocimiento precedida solo por síntomas de sedación. La cocaína altera particularmente el talante y conducta.³⁵

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar

Afecta la transmisión neuromuscular.

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 hay también adrenalina.

Musculo 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 concentraciones uterinas durante la anestesia regional que se administra durante el trabajo de parto.³⁵

Hipersensibilidad a los anestésicos locales

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

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 hidrolizan e inactivan primordialmente por acción de una esterasa plasmática, probablemente colinesterasa plasmática; El retículo endoplásmico hepático degrada las amidas, y deberá tenerse cuidado con estas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso con proteínas plasmáticas, en particular la glicoproteína 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.³⁵

3.6 ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE'S)

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

Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos

Las concentraciones pequeñas de aspirina e indometacina, inhiben la producción enzimática de prostaglandinas; las cuales participan en la patogenia de la inflamación y fiebre. Estas se liberan siempre que haya daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la biosíntesis y liberación de eicosanoides, como los leucotrienos que también contribuyen a la inflamación, ni modifican la síntesis de otros mediadores inflamatorios.³⁵

Inflamación

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: 1) fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar, 2) fase subaguda tardía que se identifica más bien por inflamación de leucocitos y fagocitos, y 3) fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares. En la inflamación intervienen diversos tipos de leucocitos. Cabe señalar que estudios recientes han explorado la aparición de células endoteliales y de las moléculas de adherencia celular que incluyen las selectinas E, P y L. las células endoteliales activadas intervienen en forma fundamental para precondicionar y orientar a las células circulantes hacia sitios de inflamación. La selectina E se limita a las células endoteliales y aumenta su cantidad en los sitios de inflamación. La selectina P en plaquetas y células endoteliales y su acción es intensificada por citosinas. Y la selectina L es receptora de la selectina P y la primera se expresa en leucocitos y es secretada cuando se activan dichas células. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden inhibir la expresión o actividad de algunas de estas moléculas de adherencia celular, aunque es poco lo que se sabe sobre este punto. Las concentraciones altas de los AINE'S inhiben la migración celular. La interleucina I (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) producen muchas de las mismas respuestas inflamatorias que incluyen inducción de fiebre, sueño y anorexia.³⁵

Dolor

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

Fiebre

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

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

La primera enzima en la vía de síntesis de prostaglandinas es la prostaglandina de endoperoxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos; esta enzima transforma al ácido araquidónico en productos intermediarios inestables, PGG_2 y PGH_2 se sabe que hay dos formas de ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en cambio la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citosinas y mediadores inflamatorios. El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos inhiben a la enzima ciclooxigenasa plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días). Hasta con 40 mg de aspirina para producir dicho efecto. Los ácidos orgánicos casi siempre se absorben adecuadamente después de ser ingeridos, luego se ligan ávidamente a las proteínas y se excretan por filtración glomerular o secreción tubular. Los antiinflamatorios se dividen en dos grupos, los que tienen vida media breve (menos de 6 h) y larga (más de 10 h). La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos son ácidos orgánicos y por esa razón se acumulan en sitios de inflamación atractiva de los productos que se pretenden usar como antiinflamatorios.³⁵

Efectos terapéuticos compartidos y efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroideos

Efectos terapéuticos

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

Efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S)

Inducen úlceras gástricas o intestinales, a veces acompañadas de anemia por la pérdida hemática resultante, erosiones. Dispepsia leve y pirosis, hasta úlceras de estómago y duodeno; a veces con resultados mortales. Así como perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal. La irritación local permite la difusión retrograda de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular las prostaglandinas I_2 y E_2 que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal. Los AINE'S estimulan la retención de sodio y agua al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por prostaglandina y la acción de la hormona antidiurética. El abuso de ha vinculado con la aparición de daño renal, como necrosis papilar y nefritis intestinal crónica. Algunas personas no toleran la aspirina.³⁵

4.-ANESTESIA GENERAL

Se define como un estado transitorio, reversible, de depresión del sistema nervioso central (SNC) inducido por drogas y se caracteriza por la pérdida de la conciencia, sensibilidad, motilidad y los reflejos. Durante este estado hay analgesia, amnesia, inhibición de los reflejos sensoriales y autónomos, así como relajación del músculo estriado y pérdida de la conciencia. Implica la abolición de toda sensación de tacto, postura, temperatura y dolor, y es el término normalmente reservado para estados en los cuales el paciente se encuentra inconsciente de manera temporal por la administración de sustancias químicas, sea por vía intravenosa, intramuscular, inhalatoria o una combinación de éstas.³⁵



Lograr los objetivos de la anestesia clínica con una sola sustancia requiere una dosis elevada que pone en peligro la vida del enfermo, por lo cual conviene asociar dos, tres o más medicamentos en dosis seguras, a fin de sumar sus efectos; así, el empleo de anestésicos generales con narcóticos, anticolinérgicos, analgésicos potentes y relajantes del músculo estriado permite lograr esa finalidad con mayores márgenes de seguridad.³⁶

4.1 Antecedentes

El bienestar de las personas no fue muy tenido en cuenta hasta el momento en que comenzaron a realizarse intervenciones quirúrgicas. Con anterioridad, ese bienestar solo era considerado para el tratamiento de afecciones superficiales (fracturas, amputaciones, extracción de cataratas, trepanación de cráneo). En ese entonces se utilizaba la hipnosis y el trance, la intoxicación con alcohol, la presión de nervios y vasos y la aplicación de frío. Posterior a eso, se utilizó por mucho tiempo el aparato digestivo (jugo de la amapola) y como alternativa la inhalación de vapores (éter).

La anestesia inhalatoria tiene sus orígenes hacia 1540, cuando Paracelso da origen a una sustancia llamada dietileter, que sería utilizada en cirugía por más de 100 años. La Anestesia Local, surge con Pizarro y los conquistadores españoles, con las hojas de coca. Se utilizaban para la clase baja y la venta de esclavos; mezcladas con guano y almidón de maíz formaban la cocada. Estas se mascaban con cal o cenizas alcalinas para liberar el alcaloide, que al volcar la saliva con esta mezcla en las heridas, proporcionaba una efectiva anestesia local mejorando el rendimiento laboral. La vía intravenosa se remonta al año 1665, cuando Wren describe que puede inyectar cualquier sustancia líquida dentro del torrente circulatorio de perros. Inyectando opio, hacía perder el conocimiento al perro sin matarlo.³⁶

Si bien desde el siglo XVII se comenzó con el análisis de los gases de la atmósfera y los efectos que causaban sobre los seres vivos, así como también se descubrían otros gases (éter y óxido nítrico) y se experimentaba con ellos, es el año 1844 el que prácticamente marca el uso de los gases para producir anestesia. En un teatro de medicina, Cooley, que fue intoxicado con óxido nítrico, no advierte que se había lastimado una pierna. Horace Wells, dentista, rápidamente capta esto y se hace sacar una muela por un colega, sin dolor, mientras Colton, dueño del circo le administraba el anestésico. En enero de 1845, Wells realiza una demostración en la facultad de medicina de Harvard, pero esta fracasa cuando el estudiante grita de dolor mientras se le saca un diente, aunque posteriormente no recordaba haber gritado. Otro dentista, Morton, experimentaba con éter y en 1846, dando origen a lo que sería el vaporizador, realiza una anestesia mientras el cirujano extirpaba una malformación venosa a nivel cervical, este hecho se designa como la primera demostración pública de una anestesia. En la actualidad, la administración de anestésicos puede ser inhalatoria, intravenosa o regional, o la combinación de éstas.¹⁴

4.2 Etapas de la Anestesia

La técnica anestésica a realizarse y las drogas a utilizarse dependen de muchos factores, que van desde el estado del paciente hasta la cirugía a realizarse, e incluso la capacidad de los equipos de anestesia. Dejando de lado la anestesia regional, que se incluye dentro de la anestesia local, la realización de una anestesia general en un paciente parte de la base de un examen físico y de laboratorio adecuados, además de la entrevista correspondiente con el médico anestesiólogo. A partir de allí se pueden establecer las diferentes etapas que pueden transcurrir hasta el final de la operación y el periodo postoperatorio.

Así, podemos distinguir cuatro etapas: Medicación anestésica previa o preanestésica, Inducción, Mantenimiento y Recuperación. Cada una de ellas con características únicas y objetivos definidos a cumplir.³⁷

Medicación anestésica previa: Los objetivos de esta etapa son, básicamente, evitar posibles complicaciones durante la inducción, como disminuir el riesgo de aspiración (antagonistas H₂, antiácidos, metoclopramida) o disminuir las secreciones, que pueden dificultar la maniobra de intubación (atropina, escopolamina); y aportar cierto nivel de sedación (opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, antihistamínicos) y/o analgesia (opioides), para tranquilidad del paciente ante la situación de stress, así como también contribuir a disminuir las dosis de drogas a utilizarse durante la cirugía.³⁷

Inducción: Esta etapa sucede en el quirófano, y se define como el tiempo que transcurre desde que el anestesiólogo administra la primera droga, hasta que el cirujano puede comenzar a operar. En esta etapa se van administrando diferentes fármacos para cumplir los objetivos de la anestesia (bloqueo sensitivo, de la conciencia, motor y autonómico, y estabilidad hemodinámica) que deben mantenerse durante la siguiente etapa.³⁸

Mantenimiento: consiste en el mantenimiento del paciente dentro del plano anestésico durante toda la cirugía. Durante la operación, el anestesiólogo debe controlar las funciones autonómicas del paciente y asegurarse que no se pierda eficacia anestésica.

Recuperación: Una vez finalizada la cirugía, el anestesiólogo debe revertir los efectos logrados para que el paciente vuelva a su habitación o, si la cirugía es más importante, pase a la sala de recuperación anestésica. Debe también elaborar, si es necesario, un plan analgésico adecuado para brindar comodidad al paciente durante el postoperatorio inmediato.³⁸

Dentro de las etapas de la anestesia, se hizo mención de los objetivos de la anestesia y del plano anestésico.

Los objetivos, son los que debe cumplir el anestesiólogo para proporcionar lo que es la anestesia controlada y balanceada, y son los siguientes, con las drogas que los producen:

- Bloqueo sensitivo (analgesia): Anestésicos inhalatorios, Opioides, Ketamina
- Bloqueo de la conciencia (sedación, hipnosis, amnesia): Anestésicos inhalatorios, Barbitúricos, Ketamina, Benzodiacepinas
- Bloqueo motor (relajación muscular): Relajantes musculares, Anestésicos inhalatorios
- Bloqueo autonómico: Atropina
- La estabilidad hemodinámica, consiste en producir hipotensión controlada e hipotermia a fin de reducir el consumo de oxígeno y disminuir el sangrado. Estos dos, son objetivos adicionales.

Básicamente, los cuatro bloqueos son esenciales para la realización de una anestesia general, sin embargo, tanto el bloqueo sensitivo, como el bloqueo de la conciencia, son indispensables. Los otros objetivos pueden cumplirse o no, según el tipo de cirugía.

La anestesia balanceada consiste en administrar en forma intravenosa drogas de diferentes grupos para obtener un sinergismo (morfina-diazepam, midazolam-tiopental, tiopental-fentanilo) que no se cumple con cualquier combinación. De esta manera, los compuestos elegidos cumplen una función específica (hipnosis, analgesia, relajación muscular, etc.).

Al hablar de plano anestésico, se hace referencia a la profundidad anestésica, para ello, es necesario mencionar a Guedel, quién en 1937, y haciendo uso del éter como anestésico, describió cuatro períodos en base a signos físicos que se presentaban durante la ejecución de la anestesia (efectos sobre musculatura somática, movimientos oculares y respiración).³⁸

- **Primer período: Analgesia.** Respiración lenta y regular, con amnesia, analgesia y sedación.
- **Segundo período: Delirio.** Excitación por inhibición de centros inhibitorios. Respiración irregular y midriasis.
- **Tercer período: Anestesia quirúrgica.** Subdividido en cuatro planos que producen depresión progresiva hasta una respiración irregular y midriasis con pérdida de los reflejos oculares.
- **Cuarto período: Parálisis respiratoria.** Midriasis máxima y parálisis bulbar con paro cardiorrespiratorio.

Cada uno de los cuatro planos del tercer período sirve para medir la eficacia de los anestésicos inhalatorios, asignándose el 25 % a cada uno. En la actualidad, la anestesia controlada y balanceada, hace que sea más fácil obtener el 100 % de la eficacia, sin llegar al cuarto período.

Los períodos de Guedel fueron descritos para el éter, sin embargo pueden aplicarse a la realización de cualquier tipo de anestesia inhalatoria con un solo agente. El uso de agentes intravenosos y la mezcla de gases hacen que los períodos no se observen, y que se pase del primero al tercero en forma casi inmediata.³⁸

4.3 Recuperación

Prácticamente, todos los factores que intervienen en la inducción tienen aplicación a la recuperación. Se pueden diferenciar dos cosas, primero, a diferencia de la inducción, en que se puede compensar la alta solubilidad aumentando la concentración, en la recuperación la concentración inspirada no puede ser menor a cero. Como excepción, sí se puede acelerar la recuperación si se aumenta la presión barométrica (cámara de alta presión). Segundo, en la inducción se parte de un sistema libre de anestésico hacia saturar el sistema, en la recuperación, ese sistema saturado tiene diferentes niveles de anestésico en cada órgano. Esto último sucede en los tejidos peor vascularizados, músculo y grasa.³⁸

4.4 Acciones Farmacológicas de los anestésicos

Los Anestésicos Generales, al distribuirse tan ampliamente producen efectos en diferentes órganos. Dentro de las aplicaciones terapéuticas, producen todos los objetivos de la anestesia (bloqueo sensitivo, de la conciencia, motor y autonómico), sin embargo, dentro de los órganos donde cumplen sus acciones, pueden producir efectos adversos importantes. Las características individuales se destacarán con cada droga.³⁸

Sistema Nervioso Central: A pesar de tener potencias diferentes, todos los anestésicos inhalatorios tienen acciones similares, deprimen la actividad neuronal y bloquean la conducción en la sinapsis, tanto a nivel pre y postsináptico. Producen pérdida de la conciencia y analgesia como parte de los objetivos, disminuyen el consumo cerebral de oxígeno con un leve aumento del flujo sanguíneo. Ese aumento del flujo sanguíneo puede llevar a un aumento de la presión intracraneana (PIC). Disminuyen también la hiperventilación que se produce como respuesta al aumento de CO₂.

Aparato Cardiovascular: Disminuyen la contractilidad por alterar la disponibilidad de calcio, producen una leve modificación en el retorno venoso por su leve capacidad venodilatadora, aumentan la frecuencia cardíaca en forma directa con su capacidad vasodilatadora, para mantener el volumen minuto. Por último, disminuyen el gasto cardíaco, la Presión Arterial Media (PAM) y deprimen a los Barorreceptores que regulan la PAM. El principal efecto adverso de los anestésicos halogenados, es la sensibilización del miocardio a las catecolaminas, produciendo arritmias de importancia.

Aparato Respiratorio: De acuerdo a la dosis y a la droga, se va a producir una depresión respiratoria de intensidad variable. Esto se debe a la depresión del SNC y a la relajación muscular periférica. Si bien se produce un aumento de la frecuencia respiratoria, no es suficiente para compensar la disminución del volumen corriente. De esta manera, el volumen minuto también disminuye y se acumula CO₂, además, una menor respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia llevan a una mayor depresión respiratoria. Tienen acción broncodilatadora.³⁸

Acciones sobre otros tejidos y órganos: En pacientes coronarios puede producirse el llamado robo coronario por la disminución del flujo sanguíneo en zonas isquémicas a partir de la vasodilatación de las arterias normales. Producen una disminución del flujo sanguíneo hepático y renal. Todas estas acciones, en general, no proporcionan riesgo para los órganos involucrados, sin embargo, si su función se encuentra alterada, los efectos adversos pueden ser graves.

Dentro de los objetivos de la anestesia, también producen bloqueo autonómico, relajación muscular e hipotermia. Tienen acción relajante a nivel uterino y producen hipotensión fetal.

Hipertermia Maligna: Dentro de los efectos adversos, es necesario mencionar la Hipertermia o Hiperpirexia Maligna. Esta afección se produce por la asociación de un anestésico halogenado y un relajante muscular, y se caracteriza por un rápido aumento de la temperatura corporal (hasta 1 °C/5 min) y un catabolismo proteico acelerado que lleva rápidamente a la muerte. La asociación más frecuente es la del halotano y la succinilcolina, y si bien se puede producir por otras asociaciones, es mucho menos común. Tiene como característica un componente genético, no se puede saber cuándo se va a producir, pero sí se sabe que la frecuencia aumenta considerablemente en el caso que el individuo haya sufrido la complicación con anterioridad, o si se conoce el antecedente familiar.³⁸

El cuadro clínico se caracteriza por aumento del dióxido de carbono espirado, rigidez muscular, taquicardia y fiebre. Con la aparición de más de uno de los signos se puede hacer el diagnóstico de hipertermia maligna. Se produce un aumento del metabolismo aeróbico y anaeróbico, con el aumento de la temperatura corporal, el dióxido de carbono y el ácido láctico, produciendo una acidosis mixta. La temperatura puede superar los 43 °C, el dióxido de carbono los 100 mmHg y el pH puede ser inferior a 7.0.

El tratamiento consiste en interrumpir la administración de anestésicos, administrar dantroleno, bicarbonato y bajar la temperatura corporal con medios físicos. El Dantroleno es la clave del tratamiento. Actúa inhibiendo la disponibilidad de calcio intracelular y así impide la liberación excesiva de calcio que provoca un aumento en la despolarización celular. La tasa de mortalidad que era de un 70%, con el diagnóstico temprano se redujo a casi el 30%, y en la actualidad, con el Dantroleno, se encuentra cerca del 5%.³⁸

5.- TIPOS DE ANESTESIA



5.1 Tipos de anestesia general

5.1.1 Anestesia general equilibrada o balanceada: Se requiere cuatro tipos de bloqueos: bloqueo mental (pérdida de la conciencia), bloqueo sensitivo (analgesia), bloqueo motor (relajación muscular) y bloqueo neurovegetativo (pérdida de los reflejos). Estos objetivos se alcanzan con la administración de diferentes drogas: en caso de utilizarse un solo agente se requieren dosis altas capaces de producir depresión severa de los sistemas circulatorios, respiratorios y nerviosos. Esta puede ser administrada por una vía inhalatoria y endovenosa o puramente endovenosa.³¹

5.1.2 Anestesia general intravenosa (IV): La anestesia local se hace llegar por los vasos sanguíneos hacia los troncos y las terminaciones nerviosas. La técnica consiste en que se coloca la cánula de flebotomía o punzo cath sin venoclisis; se eleva el miembro 10-15 minutos para vaciamiento venoso, el cual se completa por compresión centrípeta con venda de smarch, se deja como torniquete en la parte proximal de la extremidad. Enseguida se aplica el anestésico local diluido por solución fisiológica y una vez terminado el procedimiento se afloja el torniquete pero en pausas. La anestesia completa se logra de 5 a 10 minutos con una duración de 2 horas o menos, el fármaco que más se utiliza es la lidocaína.³¹

5.2 Tipos de Anestesia Local

Existe una gran variedad de técnicas para realizar anestesia local. Estas se pueden utilizar para cirugías mayores, menores, procedimientos microinvasivos y para tratamiento del dolor.

5.2.1 Tópica: Los preparados son en forma de cremas, jaleas y colirios. Se utilizan para cirugías oftálmicas y para anestesiar piel y mucosas. Las jaleas se utilizan frecuentemente al momento de realizar endoscopías o colocar sondas donde actúan como anestésico y lubricante. Si hay lesión en piel y mucosas, puede pasar a la circulación general una cantidad importante de anestésico, con efectos adversos sistémicos. Sobre tejidos sanos, puede tardar hasta media hora en hacer efecto, por eso se usa esta vía principalmente para lubricación (sonda vesical, tubo orotraqueal, endoscopios).³¹

5.2.2 Infiltrativa: En esta técnica se inyecta anestésico local directamente en los tejidos, sin tomar en cuenta la trayectoria de los nervios. Puede utilizarse sólo para piel y también para los órganos más profundos. La adición de vasoconstrictores (adrenalina) puede duplicar la duración de acción, sin embargo no se deben utilizar en zonas de circulación terminal (dedos, orejas, nariz y pene). Esta técnica tiene la ventaja de no alterar las funciones corporales, sin embargo, para lesiones relativamente pequeñas puede ser necesario utilizar dosis altas, con mayor riesgo de reacciones adversas.³¹

5.2.3 Bloqueo de Campo: También llamada Anestesia Troncular, esta técnica consiste en la inyección subcutánea de anestésico de modo que se bloquea la región distal a la zona de inyección. Los fármacos y dosis son similares a los que se utilizan para infiltrar, con la ventaja que con dosis similares o menores se puede bloquear una zona mayor (ej. bloqueo a nivel del codo del nervio cubital para suturar herida superficial de 10 cm en antebrazo).³¹

5.2.4 Bloqueo Nervioso: Llamada Anestesia Regional, se bloquean las raíces y los plexos nerviosos, produciendo una zona de anestesia aún mayor. Se produce un bloqueo mayor, tanto sensitivo como motor. Se pueden bloquear plexo braquial, nervios intercostales, plexo cervical, plexo sacro, o sus principales raíces, mediano, cubital, ciático, poplíteo, etc. Aquí hay que tener en cuenta la concentración del fármaco, el tiempo, la ionización y la distancia hasta las fibras. Hay que considerar que los anestésicos no se inyectan dentro de los nervios porque es doloroso y puede producir lesión. En esta técnica se utilizan aparatos de electroestimulación que miden la distancia a los nervios, de esta manera se pueden producir bloqueos altamente selectivos.³¹

5.2.5 Anestesia Regional Intravenosa (bloqueo de Bier): La técnica consiste en la utilización de las venas para producir la llegada del anestésico a los nervios. Por medio de un vendaje compresivo se produce el vaciado de los vasos, proximal a este vendaje se utiliza un manguito (100 a 150 mmHg por encima de la sistólica) que impide el pasaje de anestésico desde la vena (previamente canulada) hacia la circulación sistémica. Esta técnica se utiliza mucho en cirugía de miembro superior, produciendo en menos de diez minutos la anestesia total de la zona. Las desventajas son que no se puede utilizar por más de dos horas, hay que aguardar por lo menos media hora antes de poder liberar el manguito, así no pasan niveles tóxicos de anestésico a sangre, y por último, la sensibilidad, con aparición de dolor, se recupera rápidamente luego de la liberación del manguito.³¹

5.2.6 Anestesia Raquídea, Subaracnoidea o Intradural: Son todos sinónimos para la misma técnica. Consiste en la inyección del anestésico en el LCR del espacio lumbar. La médula espinal en los adultos, termina por arriba de la segunda vértebra lumbar, dando la cola de caballo. Desde aquí hacia abajo, se encuentran las raíces nerviosas y LCR, siendo este sitio el ideal para inyectar el anestésico sin riesgos de lesionarla. Utiliza dosis bajas de anestésicos y el comienzo es rápido. Su acción finaliza rápido y no se pueden producir bloqueos muy prolongados. Como complicaciones puede haber infección, hematoma o traumatismo directo por la aguja, y con frecuencia se puede presentar cefalea.³¹

5.2.7 Anestesia Combinada Espinal-Epidural: Esta técnica puede disminuir o eliminar las desventajas de cada una de las técnicas, raquídea o epidural, por separado, mientras que conserva sus ventajas. Esta administración consiste en el uso de dosis bajas de anestésicos y opioides, proporcionando un comienzo de acción rápido, una duración de acción prolongada, menor absorción sistémica de anestésicos, y un bloqueo sensitivo con mínimo bloqueo motor. Esto hace que sea una técnica muy usada en obstetricia y traumatología. Dentro de los efectos adversos, pueden combinarse los espinales y epidurales. Las agujas, al ser combinadas, pueden doblarse o desviarse produciendo una anestesia incompleta, puede producirse la migración de los catéteres epidurales, el bloqueo espinal puede ser prolongado por el pasaje de anestésico desde el exterior hacia el LCR por el orificio de la duramadre, y por último, la perforación de la duramadre puede aumentar el riesgo de meningitis.³¹

6.- JUSTIFICACIÓN

La Farmacovigilancia es ahora una disciplina científica que involucra a diversos sectores de los profesionales de la salud interesados en detectar las reacciones adversas a los fármacos y así establecer programas de eficacia, eficiencia y seguridad en este complejo sistema del desarrollo de drogas. Es necesario contar con un programa objetivo de Farmacovigilancia en cada hospital, en especial en los que cuentan con amplia demanda en los servicios de Anestesiología y Recuperación. Esto asegura la colección y envío de datos al Centro Nacional de Farmacovigilancia, quien a su vez los enviará a los programas internacionales de la OMS, donde se podrá hacer uso apropiado de la información para mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas, mejorar la salud y seguridad pública, contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más, fomentar la comprensión y la enseñanza de la Farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

7.- OBJETIVO

Determinar la frecuencia y tipo de las reacciones adversas relacionadas con la polifarmacia durante el acto perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía en el hospital “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán.

7.1.-Objetivos específicos

- Determinar el sexo y la edad de los pacientes que presentan reacciones adversas
- Identificar el tipo de medicamento previo al acto quirúrgico
- Determinar la polifarmacia utilizada en el servicio de quirófano
- Identificar el tipo de reacción adversa y clasificarla
- Identificar las manifestaciones clínicas de reacciones adversas a medicamentos

7.2.-Hipótesis

El desarrollo de las RAMs en el periodo de agosto del 2013 a agosto del 2014 en el servicio de anestesiología y recuperación está relacionado con la polimedicación de los pacientes.

8.-MATERIAL Y METODOS

8.1.-Diseño de estudio

Es un estudio observacional, prospectivo y transversal.

8.2.- Universo o población

Pacientes sometidos a cirugía dentro del área de anestesiología y recuperación en el periodo de Agosto de 2013 a Agosto 2014.

8.3.- Muestra

Universo al 100% de los pacientes del servicio de quirófano en el periodo de agosto 2013 – agosto 2014.

8.4. - Definición de las unidades de observación

- Pacientes que sean sometidos a cirugía.
- Hoja de anestesia.
- Expedientes.

8.5.- Definición del grupo control:

No aplica.

8.6.- Criterios de inclusión: *pacientes*

- Pacientes de ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes sometidos a anestesia.
- Pacientes que refieran una reacción adversa a medicamentos.

8.7.- Criterios de exclusión:

- No sean pacientes del área de quirófano.
- No presenten reacción adversa.
- No sean sometidos a anestésicos.
- Pacientes que refieran alergia a cualquiera de los fármacos usados.

8.8.-Criterios de eliminación:

Se determine que no sea una RAM sino otro tipo de efecto.

8.9.- Procedimiento

Al ingreso del paciente al Hospital General Dr. Miguel Silva, se realizó la captura de datos personales tales como: Nombre completo, Sexo, Edad, Fecha de nacimiento, Peso, Talla. Etc.

Se procedió a la preparación del paciente, el cual es hospitalizado y llevado al piso ó área donde corresponde de acuerdo a su patología, donde el personal médico evalúa las condiciones del mismo, para poder ser sometido a la cirugía para después ser llevado al área de recuperación en anestesiología, Esta parte es llamada valoración anestésica preparatoria.

Una vez el paciente sometido al acto anestésico se aplicó el formato de investigación diseñado para la recolección de datos y también se aplicó el método de vigilancia intensiva mediante el cual se identificó uno o más signos o síntomas sospechosos de tratarse de una reacción adversa medicamentosa (RAM) durante el acto anestésico, transoperatorio y postoperatorio inmediato (hasta que el paciente permaneció en la UCPA).

Para definir la clasificación de las RAM según la clasificación de Rawlins y Thompson se estableció que si se trató de efectos farmacológicos normales pero aumentados o esperables se asignó al tipo A y si se trataba de efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados se asignó al tipo.

Para establecer la posible relación de causalidad existente entre los efectos indeseables y el fármaco o fármacos administrados, se aplicó el método para atribución de causalidad de reacciones adversas a medicamentos, diseñado por Naranjo y colaboradores (ADR probability scale) y se clasificó cada reacción adversa.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas, reacciones, antecedentes de reacciones.

Para el análisis descriptivo de los fármacos se seleccionó aquellos con una atribución de causalidad definida, probable o posible, por qué estos son los que se pueden asociar con un mayor nivel de certeza.

Se analizó estadísticamente los resultados ofreciéndose la frecuencia de distribución de variables.

NOTA: se recurrió al archivo general del hospital miguel silva para recuperar del expediente clínico al cual se tuvo acceso de acuerdo a las reglas y la participación del personal del archivo.

8.10.- Definición de variables y unidades de medida:

- Se determinó cualitativamente el sexo y edad por años cumplidos.
- Se identificaron cuantitativamente los medicamentos utilizados en el transcurso perioperatorio conforme la familia a la que pertenezca el fármaco.
- Se determinó cuantitativamente la polifarmacia utilizada en el servicio de quirófano conforme el número de medicamentos.
- Se Identificó el tipo de reacción adversa y se clasifico en A o B.
- Se Identificaron cualitativamente las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos en base a sistema afectado.

8.11.- Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

- Hojas de anestesia.
- Formato de sospecha de reacción adversa.
- Expedientes clínicos.
- Algoritmo de KARCH Y LASAGNA modificado por NARANJO Y COLABORADORES.
- Entrevista directa con los pacientes, de acuerdo a la hoja de informe de sospecha de reacciones adversas.

8.12.-Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, reportándose promedio, rangos, desviación estándar y porcentajes.

8.13.- Prueba piloto:

No se requiere.

8.14.-Definición del plan de procesamiento:

Los datos obtenidos del presente trabajo se manejaron en el programa de Excel para su procesamiento.

9.-ASPECTOS ETICOS:

Este trabajo se llevó a cabo en base a los lineamientos que rige la ley general de salud en materia de investigación en nuestro país y fue sometido a los comités de investigación y ética para su aprobación.

Este trabajo integra los conceptos básicos de confidencialidad referente a datos personales y clínicos de los pacientes. El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su artículo quinto, capítulo único del artículo 100 de la ley general de salud [LGS, 1997]. El manejo y revisión de los expedientes se hizo solamente bajo autorización de las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico y en el área del archivo clínico del hospital general Dr. Miguel Silva bajo la asesoría y supervisión de su personal. Se incluyó la aprobación del proyecto por parte del comité de bioética y de investigación del hospital. Respetando la confidencialidad. De los datos de los pacientes obtenidos a partir de los expedientes, sin hacer ningún uso indebido con ña información que se obtuvo de dichos procedimientos. Es un trabajo de investigación que implica un bajo riesgo para el paciente y los implicados.

10.- Organización de la Investigación.

10.1.- Recursos humanos:

- Pasante QFB. Julio Cesar Flores Vega.
- Dra. María Sandra Huape Arreola.
- Personal de archivo.

10.2.- Recursos materiales:

- Traje quirúrgico
- Formatos de sospecha de RAM
- Computadora
- Bitácora

10.3.- Presupuesto:

No aplica

10.4.- Plan de difusión y publicación de resultados:

El presente trabajo es la base para una tesis de licenciatura y se presentara en foros nacionales e internacionales

11.-RESULTADOS

El presente trabajo se realizó en el servicio de anestesia y el área de recuperación en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, durante el periodo comprendido de Agosto del 2013 a Agosto del 2014, obteniéndose los siguientes resultados:

Se registraron en el estudio 217 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM's), en 130 pacientes de los cuales 82 son Hombres y 48 Mujeres, dato presentado en la tabla 1, con un promedio de edad de 41.6 ± 18.3 años y como se puede observar en la tabla 2 se presentan los porcentajes por grupos de edad.

Tabla No. 1 porcentaje de las RAM's de acuerdo al sexo de los pacientes

HOMBRES	MUJERES
↑ 82	↓ 48
↑ 63.08%	↓ 36.92%

Tabla No. 2 Distribución por edad de los pacientes que presentaron algún tipo de reacción adversa.

EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
<20	9	6.92%
20-29	29	22.31%
30-39	32	24.62%
40-49	23	17.69%
50-59	11	8.46%
60-69	15	11.54%
>69	11	8.46%

Obteniendo como resultado un mayor registro de reacciones adversas en los procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes de entre los 30 y 39 años de edad así como se observó que en su mayoría fueron Hombres con un 63.08%.

Los medicamentos utilizados en el transcurso perioperatorio, se clasificaron de acuerdo al número de RAM's correspondiente a cada fármaco; obteniendo un mayor índice de reportes para el fentanil, y así sucesivamente para cada uno de ellos como se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla No. 3. Grupo terapéutico de los fármacos relacionados con las reacciones adversas y cantidad de las RAM.

FARMACOS	RAMS	OPIOIDES	BENZODI	ANESTES	RM	ADRENER	HIPOTEN	ANTIBIOT	OTROS
FENTANIL	147	147							
MORFINA	14	14							
MIDAZOLAM	13		13						
EFEDRINA	8					8			
CLONIDINA	6						6		
BUPIVACAINA	5			5					
VECURONIO	2				2				
CEFTRIAXONA	2							2	
PROPOFOL	2			2					
KETOROLACO	2								2
METOCLOPRAMIDA	2								2
ENOXAPARINA	2								2
DEXAMETASONA	2								2
TRAMADOL	2								2
METRONIDAZOL	2							2	
SEVOFLUORANO	2								2
BETAMETASONA	1								1
DICLOXACILINA	1							1	
KETAMINA	1								1
ROCURONIO	1				1				
TOTAL	217	161	13	7	3	8	6	5	14
%	100%	74.19%	5.99%	3.23%	1.38%	3.69%	2.76%	2.30%	6.45%

Observándose que el grupo terapéutico de los opioides fue el que más casos presentó como se muestra en la siguiente figura.

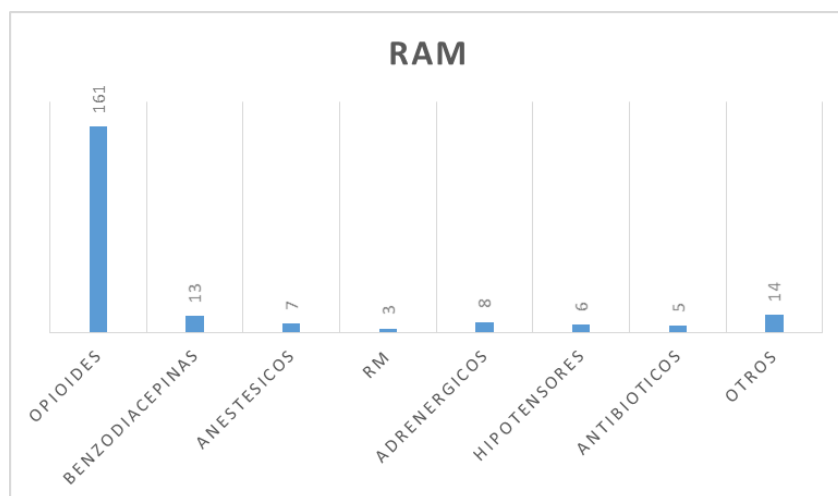


Figura 1. Reacciones Adversas de acuerdo al grupo terapéutico.

En relación a la Polifarmacia utilizada en el servicio de quirófano se registró también el número de medicamentos empleados en cada paciente durante el acto perioperatorio para determinar el rango de medicamentos en que más se encuentran las RAMS

Tabla No 4 cantidad de medicamentos utilizados en el servicio de quirófano

No. De Medicamentos	No. De Pacientes
3 a 5	2
6 a 10	46
11 a 15	79
>15	3
TOTAL	130

Siendo el rango de 11 a 15 en el que más se registraron reacciones con un porcentaje del 60.77 % como se observa en la tabla 4

Se realizó una correlación entre el número de fármacos y las RAM reportadas, y se observa que fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), lo cual se muestra en la siguiente figura.

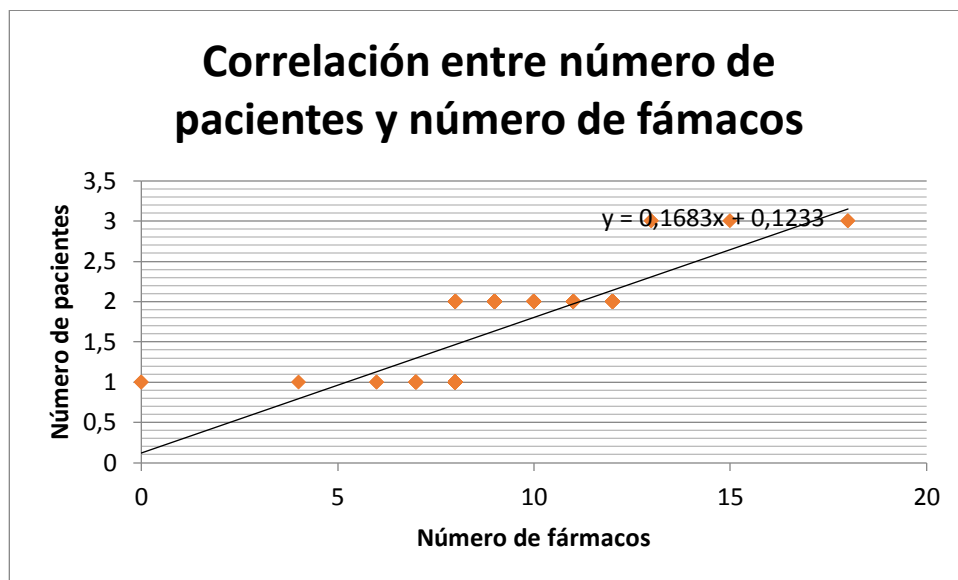


Figura 2. Relación entre el número de medicamentos y el número de reacciones adversas

Para establecer la relación de causalidad, se utilizó el Algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo, el cual contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición de las RAM'S. De acuerdo a ello, correspondieron a RAM'S posibles un 94.72% y probables un 5.27%, como muestra la siguiente figura.

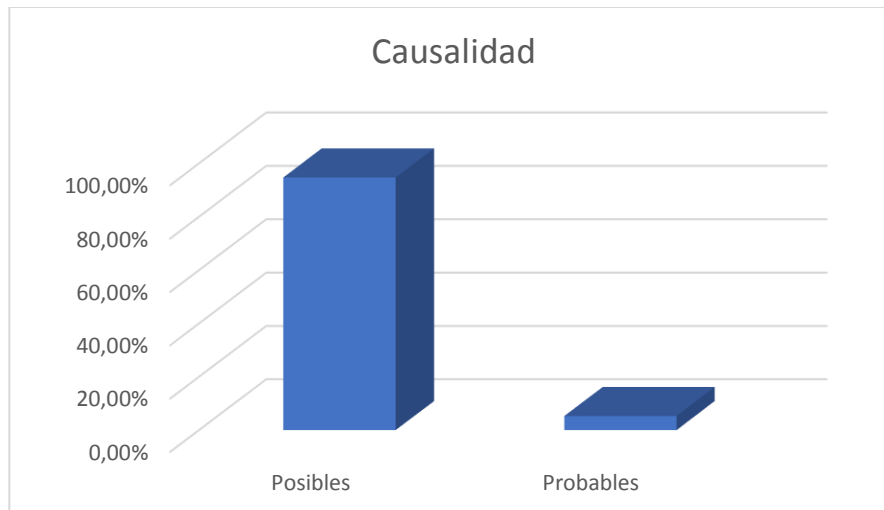


Figura 3. Porcentaje de la causalidad de las RAMs según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo.

De acuerdo a la gravedad de las RAM'S, resulto un 15.2% moderadas y 84.7% leves, como lo muestra la siguiente figura, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura al respecto.

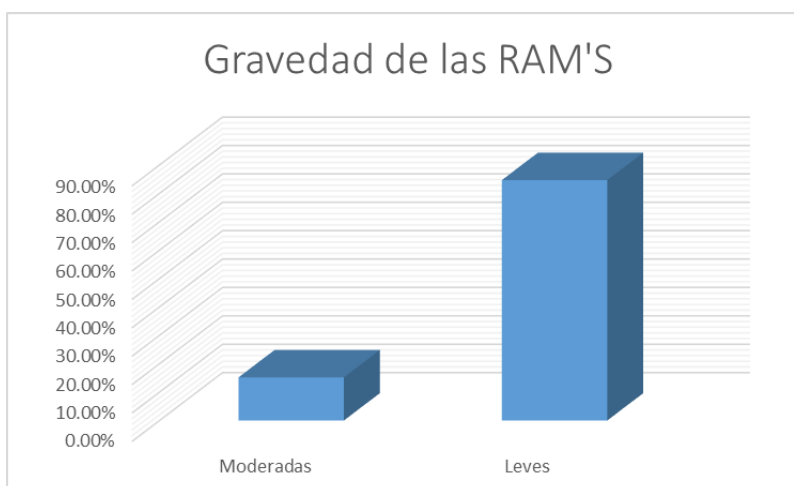


Figura 4. Porcentajes de las RAMs de acuerdo a la gravedad

De acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson, encontramos que el 95.15% de las reacciones observadas eran de tipo “A” mientras que el 4.85% de tipo “B”

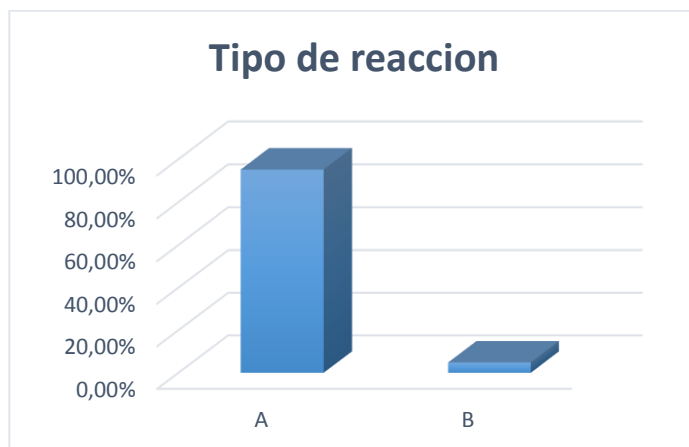


Figura 5. Porcentaje de reacciones en base a su clasificación

Durante el periodo comprendido del estudio; las RAMS reportadas con mayor frecuencia fueron prurito, náuseas y escozor. Como se encuentra en la tabla 5

Tabla No. 5. Muestra las reacciones adversas reportadas en el servicio de anestesia y recuperación

TÉRMINO DE LA RAM	CLASIFICACIÓN	NÚMERO
PRURITO	PIEL	77
ESCOZOR	PIEL	62
HIPOTENSION	S.CARDIOVASCULAR	8
CONFUSION MENTAL	SNC	6
DISNEA	S. RESPIRATORIO	6
EDEMA	S.VASCULAR	5
NAUSEAS-MAREO	SNC	5
VISION BORROSA	SNC	5
AMNESIA	SNC	4
ESTREÑIMIENTO	S. GASTROINTESTINAL	4
GASTRITIS	S. GASTROINTESTINAL	4
PARESTESIA	SNC	4
VOMITO	S. GASTROINTESTINAL	4
ARRITMIA	S. CARDIOVASCULAR	3
RASH	PIEL	3
ANSIEDAD	SNC	2
CRISIS PSICOTICA	SNC	2
EUFORIA	SNC	2
INCONTINENCIA	SNC	2
SINDROME DEL HOMBRE ROJO	S. VASCULAR	2
VERTIGO	SNC	2
ALUCINACIONES	SNC	1
FLEBITIS	S. VASCULAR	1
HIPOTERMIA	S. VASCULAR	1
INSENSIBILIDAD	PIEL	1
SOMNOLENCIA	SNC	1

Siendo la piel el sistema más afectado por las RAMS como se muestra en la siguiente figura.

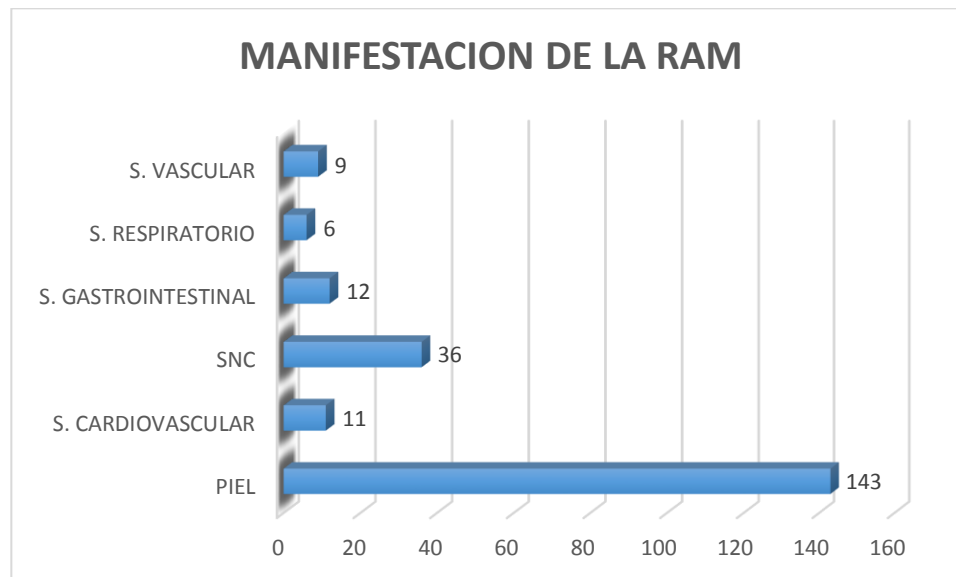


Figura 6. Sistemas afectados por las Reacciones Adversas

12.-DISCUSION

La seguridad y la calidad de atención a los pacientes son parte muy relevante a considerar en la práctica médica actual y la farmacovigilancia se ha posicionado como uno de los pilares más importantes de la atención médica. Por lo que el detectar las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM), uno de los principales objetivos de dicha ciencia, debe convertirse en una parte cotidiana del quehacer médico y porque no decirlo, también del equipo de salud, enfermeras y químicos ó personal del área de farmacia que cada vez se involucran más en el proceso de manejo de medicamentos (prescripción, administración, dispensación y monitoreo)

Es sabido que la anestesiología es una de las especialidades de alto riesgo y en la práctica de la misma destaca el número elevado de fármacos que se usan en forma simultánea por lo que el riesgo de interacciones farmacológicas es de esperar. Se sabe que cuando se administran seis medicamentos, la probabilidad de un efecto adverso por interacción entre ellos es del 5 %, y cuando se dan más de quince, la probabilidad aumenta por encima del 40 %. Además, se añade la antibioterapia profiláctica para ciertos tipos de cirugía y la medicación crónica que tomaba el paciente por la presencia de otras patologías.³⁵ Por lo general los enfermos informan los medicamentos que están tomando al anestesiólogo, durante la evaluación preanestésica y éste, cuando la intervención es programada, puede tenerlo en cuenta y tomar las medidas oportunas, pero cuando es urgente no podrá hacer más que tener en cuenta los medicamentos que recibe el paciente y evitar los que puedan reaccionar con ellos durante el período perioperatorio ya que la administración conjunta de los medicamentos puede alterar las acciones de cada uno de ellos.³⁶ Los medicamentos anestésicos interfieren entre ellos bien por mecanismos farmacocinéticos (biodisponibilidad, metabolismo, distribución, unión a proteínas etc.) o farmacodinámicos (perfil farmacológico, perfil terapéutico). La suspensión rápida del medicamento involucrado es probablemente la medida más importante para reducir la morbimortalidad.³⁷

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar la frecuencia y tipo de las reacciones adversas relacionadas con la polifarmacia durante el acto perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía en el servicio de Anestesia y el área de recuperación en el hospital General Dr. Miguel Silva, de Morelia, Michoacán., durante el período comprendido de Agosto del 2013 a Agosto del 2014

Se registraron en el estudio 217 Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), en 130 pacientes, observándose un porcentaje de 63.08% en hombres y 36.92% en mujeres, con un promedio de edad de 41.6±18.3 años,

Con respecto al sexo de los pacientes que presentaron RAM, en el presente trabajo se observa un mayor porcentaje en hombres que en mujeres, dato que difiere con lo señalado por otros autores, quienes reportan una mayor frecuencia de reacciones adversas en mujeres.

En cuanto a la edad, en nuestra población la edad promedio de los pacientes fue de 42 años, y en otras series la población afectada se encuentra en los mayores de 50 años.³⁸

Del grupo terapéutico más relacionado con RAMs fue de los opioides, siendo el fentanyl con 161 reportes, ya que se usa tanto en el período preoperatorio como en el peri y posoperatorio, acorde a lo reportado por otros autores y en trabajos previos (tesis anteriores); siguiéndole en frecuencia, la morfina y el midazolam.³⁹

Acorde a lo mencionado por diversos autores que señalan, que entre mayor sea el número de fármacos prescritos mayor es la posibilidad de desarrollar una reacción adversa, en el presente trabajo se observó esta relación ya que de los pacientes que presentaron algún tipo de RAM, un 6.07% recibieron entre 11 a 15 fármacos y el 0.15% de 3 a 5 observándose entre estas 2 variables, una correlación positiva como lo muestra la gráfica No. 2.⁴⁰

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el presente trabajo, se localizaron en la piel, siendo el prurito que se presentó en 77 pacientes, escozor en 62 y en el sistema cardiovascular: 8 pacientes presentaron hipotensión.

En cuanto a la causalidad de las reacciones adversas, evaluada con el Algoritmo de Karch y Lasagna, se observó que se presentaron un 94.7 como posibles y 5.2 % como probables, semejante a lo reportado en diversas series. Y en base a la gravedad, un 84.7 % fueron leves y 15% moderadas, siendo éstos resultados semejantes a lo reportado en la bibliografía.⁴¹

Finalmente hay que mencionar que en los centros hospitalarios, los médicos no están familiarizados o desconocen el significado del programa de farmacovigilancia, del reporte de sospecha de RAM y por tanto, debe ser pobre la asociación que se realice entre el diagnóstico y el fármaco como agente causal, precipitante o coadyuvante en el momento de atención a los pacientes; por lo que se considera necesario y prioritario, realizar esfuerzos destinados al conocimiento, implementación, mantenimiento y difusión de los programas de farmacovigilancia, Parte central de esta vanguardia lo ocupan el farmacéutico y la farmacia hospitalaria, que son parte fundamental del engranaje del proceso de atención, al entablar una estrecha relación con el equipo médico y de enfermería.

13.-CONCLUSIONES

- 1.- El fármaco más relacionado con Reacciones adversas fue el Fentanilo.
- 2.- Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron prurito, escozor e hipotensión.
- 3.- Un 6% de los pacientes que presentaron RAM recibieron entre 11 y 15 medicamentos.
- 4.- Un elevado porcentaje (85%) de reacciones fueron clasificadas como leves y 95% como posibles.

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

Listado de las fuentes documentales, citadas en orden de aparición en el contenido, que apoyan la propuesta de la investigación estilo Vancouver.

1. Fatal Application of Chloroform." *Lancet* 1 (1848): 161-62. [5 February issue; Hannah Greener's death in Winlaton, five miles from Newcastle. Editorial exonerating the surgeon on 158]
2. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012. Instalacion y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial.
3. Rodríguez B.J. et al, "Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos", Revista Médica IMSS 2004; 42 (%): 419-423.
4. Organización Mundial de la Salud, "La farmacovigilancia garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Octubre 2004.
5. (Ramírez Sánchez M, Mujica Y, Pascuzzo - Lima C. Estudio Retrospectivo de Las Reacciones adversas a los Medicamentos en dos Hospitales de Barquisimeto. Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. 16.- Palot M; Visseaux H; Botmans C. 1994).
6. Departamento Internacional de Farmacovigilancia, Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida", España. Glaxo Wellcome churhill Levingstone, 1992.
7. Fundacion Española de Farmacia Hospitalaria, "Farmacia Hospitalaria" 3ra Edición, España. Glaxo Smith Kline, 2002; tomo 1.
8. (Pareja P. Bertha, Banarer P. Moises. Interacciones Medicamentosas: Mecanismos y Factores. Universidad Mayor de San Marcos. Tercera reimpresión 1990. Lima, Perú).
9. Janeth RT., José AA., Julio CA. Reacciones adversas medicamentosas durante el acto anestésico en pacientes sometidos a cirugía electiva en el centro quirúrgico del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de octubre 2008 – marzo 2009. Rev. cuerpo méd. [internet] 2013, [consulta 6 abril de 2014] 6(3)9-16 disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/cuerpomedicohnaaa/v6n3_2013/pdf/a02v6n3.pdf.

10. (Adverse Drugs Reactions during anesthetics procedures in patients undergoing elective surgery in Surgical Center – Almanzor Aguinaga Asenjo Hospital – October 2008-March 2009.1,2,aJaneth Ysabel Rodríguez-Terrones , José 1,2,a 1,2,aAguilar-Armas , Julio C. Arana-Delgado .).
11. Dorsal MT Baltasar MA Pau L et al Reacciones Adversas por Anestésicos Locales; análisis de 430 pacientes. Rev Esp Alergol Inmuno Clin 1996;11;251.
12. Valencia, M.E Verges E, Wandelow M, Malgor L. Pharmacovigilance in The Northeast Region Of Argentina. Acta Phisol. Pharmacol. Therap. Latinoam. 1996 (Vol. Esp. CPT/96) 249:107-148,
13. (Michel DJ, Knodel LC. Comparision of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1988).
14. Smith / Reynard "Farmacología" Editorial Medica Panamericana, Enero 1998.
15. (Drugs Aging. 009;26(5):423-36. doi: 10.2165/00002512-200926050-00006. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. Loya AM1, González-Stuart A, Rivera JO.).
16. Daghfous R, el Aidi S, Sfaxi M, Daghfous M, Kastalli S, Srairi S, Loueslati MH, Belkahia C. "Halothane-induced hepatitis. 8 case reports" Tunis Med. 2003 Nov, 81(11).874-8,
17. (Valsecia. M y col., Vennlet J. Assessing causa and effect relationship of adverse drug reaction reports. Lancaster: WHW Press, 1986; 525-34.
18. (Wood M. Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. Clin Pharmacokinet 1991; 21:285 307. 6. - Kelly WN. 2001.) enfermedades.
19. Bowman y Rand Farmacología "bases bioquímicas y patológicas" Editorial Interamericana. 2ª Edicion 1984; Cap. 7 (7.1).
20. L.A. Malgor / M.E. Valensecia " farmacología medica" 2008, Vol. IV Cap. 9 (149, 154) y cap. 10 (155 a 157).
21. Marchaisseau V, Molia A, Herlem E, Germain ML, Trenque T, "Propofol-induced hallucinations and dreams" Therapie. 2008 Mar-Apr: 63(2):141-4. Epub 2008 Jun 20.

22. Martinez Villar ML, d'Este Gonzales Jp, Arien Frontera jj. "Erotic hallucinations associated with the use of propofol" Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2000 Feb; 47(2):90-2.
23. Bertram G. Katzung "farmacología básica y clínica" Editorial Manual Moderno, 8ª edición, 2007; (183).
24. Herves W, Lüddens H (1988). The Adversity Of GABBA receptors, Pharmacological and electrophysiological properties GABBA channel subtypes. Mol. Neurobiol, 18 (1): pp. 35-86.
25. Ruan X, Tadia R, Couch JP, Ruan J, Chiravum S. "Severe prothrombotic edema during an outpatient continuous epidural morphine infusion trial in a patient with failed back surgery syndrome" Pain Physician. 2008 May-Jun;11(3):363-7.
26. HINTER NAGLE "introducción a la farmacología" Mc Graw Hill 5a Edición, 2007, (183) .
27. William E Hurdford, Michael T Bailin, J Kenneth Davison, Kenneth L. Haspel, Carl Rsoy y Susan A. Vasallo. "Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts" 6ª edición, 28 Mayo 2009.
28. Ruan X, Couch JP, Shah RV, Liu H, Wang F, Chiravuri S, "Priapism a rare complication following continuous epidural morphine and bupivacaine infusion" Pain Physician. 2007 Sep;10(5):945-8.
29. Thadani PV. Cardiovascular Toxicity of cocaine: underlying mechanism. J Appl Cardiol 1990;5:317-320.
30. Ikeya K. "Neurological deficit following lumbar epidural anesthetic with ropivacaine" Masui, 2007 Aug;56(8):945-8.
31. Norman, Edward. "Anestesiología Clínica" Editorial El Manual Moderno, 2007, Cap. 14 (212), cap 16 (236, 240 a 241), cap 17 (251, 259, 260).
32. Tucker GT. The role of pharmacokinetics in local anesthetic toxicity: The 1993 ASRA lecture. Reg Anest 1994; 19:155-163.
33. Novembre E, Calogero C, Mori F, Bernardini R, Pucci N, Bonini M, Vierucci A, De Martino M. "Biphasic anaphylactic reaction to Ketorolac" Lint J Immunopathol Pharmacol. 2006 Apr-Jun;19(2):449-50.

34. Sneader W. Drug Prototypes and their exploitation. Chichester: John Wiley & Sons, 1996.
35. Goodman & Gilman "Las bases farmacológicas de la terapéutica# Editorial Mc Graw Hill. 9a Edicion EU 1996; vol. I (189, 192, 194, a 202, 327, 353 a 360, 364, 366, 369, 387 a 389, 392 a 393, 395 a 396, 398, 401 a 405, 557, 563 a 568, 570 a 577, 771 a 669).
36. Withington-DE "Allergy, anaphylaxis and anesthesia" (editorial). Can J Anaesth 1994;41:915-21.
37. Porri-F, Pradal-M, Rud-C, Charpin-D, Alazia-M, Goufin-F, Vervloet-D- "Is systematic preoperative screaming for muscle relaxant and látex allergy advisable" Allergy 1995;50:374-77.
38. Wikinski J. La Historia Clínica en Anestesia y sus Implicancias. Rev Argent Anesthesiol 1993; 51 (1): 15-6.

15.- DERECHOS DE AUTOR

La presente obra está sujeta a disposición del autor, únicamente será manipulada, divulgada, o sufrirá modificaciones literarias bajo autorización y supervisión del autor, por lo que se prohíbe cualquier deformación, mutilación u otra modificación en ella.

16.- ANEXOS:

CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD

Se han establecido 4 categorías según información que se disponga en la notificación:

- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente
- Graves: la reacción amenaza directamente a la vida del paciente puede requerir hospitalización (trombo embolismo pulmonar, shock anafiláctico)
- Moderadas: la reacción interfiere con las actividades habituales puede producir hospitalización o actividades escolares, laborales sin amenazar directamente a la vida del paciente (distonía aguda, hepatitis colestática)
- Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerables, no necesitan antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida laboral del paciente, ni prolonga la hospitalización (náuseas y diarrea)

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, duración e intensidad de la reacción.

Para estimar la probabilidad de identificación de una reacción adversa a medicamentos, se usa el ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO Y COLABORADORES. (Naranjo et al, clin pharmacol ther 1981.39:239)

Algoritmo	Si	no	Se desconoce	puntuación
Existencia de evidencias previas o concluyentes sobre la reacción	+1	0	0	
La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
La RAM mejoro al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico	+1	0	0	
La RAM reapareció al readministrar el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
Existen causas alternativas diferentes al medicamento, que puedan explicar la RAM	+1	+2	0	
Se presentó la RAM después de administrar un placebo	-1	+1	0	
Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas	+1	0	0	

La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis	+1	0	0	
El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares	+1	0	0	
Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				

Se realizara un puntaje total y resultados de la asociación. Se suman los puntos obtenidos y se clasifica la RAM:

PROBADA: puntaje ≥ 9

PROBABLE: puntaje 5 – 8

POSIBLE: puntaje 1 – 4

DUDOSA: puntaje ≤ 0

Puntaje máximo posible: 13

“Hospital General Dr. Miguel Silva”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Anestesiología

No.	Expediente	Nombre	Edad	Sexo

No. medicamentos	Estado físico	Manifestación de RAM	Tipo de RAM

POLIFARMACIA PREOPERATORIA

Analgésicos	Antibióticos	benzodicepinas	procinéticos	inhibidores de H ⁺	otros

POLIFARMACIA OPERATORIA

Anestésicos	Analgésicos	Antibióticos	benzodicepinas	Procinéticos	inhibidores de H ⁺	otros

POLIFARMACIA POSTOPERATORIA

Analgésicos	Antibióticos	benzodicepinas	procinéticos	inhibidores de H ⁺	otros

DESCRIPCION DE LA O LAS REACCIONES ADVERSAS : _____

CAPTURE LA INFORMACION: _____

HOJA DE AVISO DE SOSPECHA DE REACCION

	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS	 SALUD
No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	No. RUPA	
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA		
1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:		
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)
2 DATOS DEL PACIENTE:		
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO	EDAD
AÑO	MES	DÍA
AÑOS	MESES	SEXO
☐ F	☐ M	ESTATURA (cm)
		PESO (kg)
3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:		
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	DÍA	MES
	AÑO	
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)		
CONSECUENCIAS DEL EVENTO		
☐ RECUPERADO SIN SECUELA	☐ MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	☐ NO SE SABE
☐ RECUPERADO CON SECUELA	☐ MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO	
☐ NO RECUPERADO	☐ MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	
4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:		
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	INICIO	TÉRMINO
	DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	☐ SI	☐ NO
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	☐ SI	☐ NO
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	☐ SI	☐ NO
¿CUÁNTO?		☐ NO SABE
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	☐ SI	☐ NO
¿CUÁL?		
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	☐ SI	☐ NO
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	☐ SI	☐ NO
		☐ NO SABE
		☐ NO SABE
5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:		
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN
		FECHAS
		INICIO
		TÉRMINO
		DÍA MES AÑO
		DÍA MES AÑO
		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:			
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio			
7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:			
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL)		TELÉFONO	
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el período estipulado? (a) ☐ SI ☐ NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) ☐ SI ☐ NO	
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME			
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL	
TIPO DE INFORME: ☐ INICIAL ☐ SEGUIMIENTO ☐ ESTUDIO		TIPO DE INFORME: ☐ INICIAL ☐ SEGUIMIENTO	
ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD ☐ PACIENTE ☐ ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA ☐ HOSPITAL ☐		ORIGEN: HOSPITAL ☐ ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA ☐	
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.			
(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.			
(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.			
LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?			
SI ☐		NO ☐	

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

17.- GLOSARIO:

- 1.- **ACh** La acetilcolina
- 2.- **Anti ChE** anti colinesterasa
- 3.- **AAS.** Ácido Acetil Salicílico
- 4.- **AINE.** Antiinflamatorio No Esteroideo
- 5.- **CNF.** Centro Nacional de Farmacovigilancia
- 6.- **COFEPRIS** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
- 7.- **DPO** Dolor Perioperatorio
- 8.- **FV.** Farmacovigilancia
- 9.- **GABA.** Acido Gama Aminobutírico
- 10.- **IV.** Intravenosa
- 11.- **IgE.** Inmunoglobulina E
- 12.- **IgG.** Inmunoglobulina G
- 13.- **IMAO** Inhibidores de la MonoAmino Oxidasa
- 14.-**LCR.** Liquido Cefalorraquideo
- 15.- **NOM.** Norma Oficial Mexicana
- 16.- **NMDA.** N-metil-D-aspartato
- 17.-**OMS** Organización Mundial de la Salud
- 18.- **RAM'S.** Reacción Adversa a los Medicamentos
- 19.- **SNC.** Sistema Nervioso Central
- 20.- **SSA.** Secretaria de Salud
- 21.- **$\alpha\gamma$ y $\alpha\delta$** interfaces de unión a la acetilcolina