

Principios de anestesiología y algología para médicos en formación

Raúl Carrillo Esper



PRINCIPIOS DE ANESTESIOLOGÍA Y ALGOLOGÍA PARA MÉDICOS EN FORMACIÓN

Principios de anestesiología y algología para médicos en formación

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.
Profesor Titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
Expresidente del Colegio Mexicano de Anestesiología.
Expresidente de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva.
Jefe de la UTI, Fundación Clínica Médica Sur.



**Editorial
Alfil**

Principios de anestesiología y algología para médicos en formación

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8283–24–8

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión médica:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Junio de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dra. Hortensia Ayón Villanueva

Primer Secretario Propietario del Colegio Mexicano de Anestesiología. Tesorera de la Asociación Mexicana para Estudio y Tratamiento del Dolor. Hospital Ángeles Metropolitano.

Capítulo 2

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la UTI de la Fundación Clínica Médica Sur,

Capítulo 8

Dr. Luis Armando Córdova Leyva

Anestesiólogo Cardiovascular Adscrito al Servicio de Anestesiología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán. Culiacán, Sinaloa, México.

Capítulo 7

Dr. Alfredo Covarrubias Gómez, MD

Presidente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (*International Association for the Study of Pain, Mexican Chapter*). Profesor Asociado al Curso Universitario de Alta Especialidad en Clínica del Dolor de la Universidad Nacional Autónoma de México en la sede del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Médico Adscrito al Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médi-

cas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Especialista en Medicina del Dolor, Algología Intervencionista y Medicina Paliativa en la Fundación Clínica Médica Sur.
Capítulos 4, 11, 12

Dr. Carlos de la Paz Estrada

Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación, Hospital “Guillermo Luis Fernández Hernández–Baquero”. Moa Holguín, Cuba.

Capítulo 10

Dra. Mariana Guadalupe García Hernández

Anestesióloga Algóloga Intervencionista, Centro Médico ABC.

Capítulo 3

Dra. María de los Ángeles Garduño Juárez

Anestesióloga. Posgrado en Anestesia Regional Adscrita al Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Rehabilitación. Profesor Adjunto del Curso de Posgrado para Médicos Especialistas en Anestesia Regional, Universidad Nacional Autónoma de México.

Capítulo 5

Dra. Verónica Guadarrama Bustamante

Anestesióloga. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina–Armada de México.

Capítulo 9

Dra. Alejandra Landín Alaniz

Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología de la Unidad de Medicina Ambulatoria 161 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Capítulo 4

Dra. Ruth Martínez Isarraraz

Médico Residente de 3Tercer Año de la especialidad de Anestesiología del Hospital General de Zona “Ignacio García Téllez”, IMSS.

Capítulo 5

Dr. Gabriel E. Mejía Terrazas

Anestesiólogo. Posgrado en Algología y en Anestesia Regional. Jefe del Servicio de Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Rehabilitación. Profesor Asociado del Posgrado para Médicos Especialistas en Anestesia Regional, Universidad Nacional Autónoma de México.

Capítulo 5

Dr. Jonathan J. Mendoza Reyes

Capítulos 4, 12

Dr. Carlos J. Monroy Álvarez

Capítulo 12

Dr. Carlos Rodolfo Moreno Alatorre

Médico Anestesiólogo.

Capítulo 1

Dr. Jorge Arturo Nava López

Anestesiología, Hospital General de México. Residente de MEEC, Fundación Clínica Médica Sur.

Capítulo 8

Dra. Arizbe Rivera Ordóñez

Anestesióloga–Algóloga. Médico de Base del Hospital General de Xoco.

Capítulo 6

Dr. Sergio Tenopala Villegas

Anestesiólogo Algólogo Intervencionista. Profesor Adjunto del Curso de Algo-logía de la UNAM en el CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Ginecología y Obstetricia, A. C. (SMAGO). Adscrito al Servicio de Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Capítulo 3

Dra. Guadalupe Zaragoza Lemus

Anestesióloga Algóloga. Anestesia Regional. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Capítulo 9

Contenido

Introducción	XI
<i>Raúl Carrillo Esper</i>	
Prólogo	XIII
<i>Carlos R. Moreno Alatorre</i>	
1. Principios éticos en la práctica de la anestesiología	1
<i>Carlos Rodolfo Moreno Alatorre</i>	
2. Cuidados paliativos	9
<i>Hortensia Ayón Villanueva</i>	
3. Definición y sustrato anatomo-patológico del dolor	35
<i>Sergio Tenopala Villegas,</i>	
<i>Mariana Guadalupe García Hernández</i>	
4. Analgésicos no opioides	43
<i>Jonathan J. Mendoza Reyes, Alfredo Covarrubias Gómez,</i>	
<i>Alejandra Landín Alaniz</i>	
5. Anestésicos locales	53
<i>Gabriel E. Mejía Terrazas,</i>	
<i>María de los Ángeles Garduño Juárez, Ruth Martínez Isarraraz</i>	
6. Farmacología de las benzodiazepinas y el propofol	73
<i>Arizbe Rivera Ordóñez</i>	
7. Anestésicos inhalatorios	91
<i>Luis Armando Córdova Leyva</i>	

8. Soluciones cristaloides y coloides en anestesiología	111
<i>Raúl Carrillo Esper, Jorge Arturo Nava López</i>	
9. Bloqueos de nervios periféricos	123
<i>Guadalupe Zaragoza Lemus, Verónica Guadarrama Bustamante</i>	
10. Anestesia general	155
<i>Carlos de la Paz Estrada</i>	
11. Dolor neuropático	167
<i>Alfredo Covarrubias Gómez</i>	
12. Lumbalgia	179
<i>Alfredo Covarrubias Gómez, Jonathan J. Mendoza Reyes, Carlos J. Monroy Álvarez</i>	
Índice alfabético	189

Introducción

Raúl Carrillo Esper

La Anestesiología y la algología son especialidades de gran impacto en la práctica de la medicina. Sus avances en los últimos años han permitido mejorar no solamente la calidad y la seguridad de la atención, sino también la calidad de vida y la satisfacción de los enfermos. Esto se ha logrado gracias a todas las líneas de investigación, tanto básicas como clínicas, que se han venido desarrollando y que han permitido tener acceso a un gran cúmulo de conocimientos que han puesto al alcance del profesional de la medicina las herramientas necesarias para una mejor atención con base en la evidencia científica y la experiencia clínica apoyadas en principios éticos y normativos.

A pesar de los grandes avances en estas áreas, los estudiantes de medicina tienen poco acceso a información sobre estas especialidades, lo que representa una debilidad en su formación, ya que al terminar sus estudios de pregrado y enfrentarse a la práctica clínica carecen de los conocimientos necesarios en anestesiología y algología, lo que se traduce en una inadecuada toma de decisiones, tanto médicas como en lo referente a la selección de la especialidad que van a seguir.

Por lo anterior, y conscientes del problema, todos los que participamos en la integración de este texto tuvimos como objetivo fundamental poner al alcance de los médicos en formación una semblanza, distribuida en varios capítulos, de los principios de la anestesiología y la algología, con la finalidad de contribuir en su formación y ofrecer los conocimientos básicos para interesarlos en una lectura más profunda y generar en ellos un mayor interés en estas especialidades.

En este libro se revisan los principios de la anestesia general y regional, el marco ético y legal para su práctica, aspectos puntuales para el empleo de analgésicos

y anestésicos locales y algunos de los principales síndromes dolorosos. Cada uno de estos tópicos es desglosado en diferentes capítulos por distinguidos miembros del Colegio Mexicano de Anestesiología, A. C., expertos en cada uno de los temas que desarrollan.

Con este texto el Colegio Mexicano de Anestesiología, A. C., refrenda su compromiso con la enseñanza y la difusión de la medicina, en especial de la anestesiología y la algología, dirigiéndolo a un grupo prioritario, los médicos en formación.

Prólogo

Carlos R. Moreno Alatorre

Estudia el pasado si quieres pronosticar el futuro.
Confucio (551–478 a.C), filósofo chino.

En México la enseñanza de la anestesiología a alumnos de la licenciatura de medicina varía según la institución educativa de que se trate, pero en términos generales es limitada o nula. Tal vez esto se deba a lo relativamente joven que es esta rama de la medicina, o bien a la inmadura relación cirujano–anestesiólogo, en la que históricamente el primero, quizás sin proponérselo, ha impuesto al segundo una inmerecida servidumbre, y es esta relación enfermiza la que ha trascendido hasta las aulas universitarias y los programas de pregrado.

A poco más de 100 años de su profesionalización la anestesiología ha registrado importantes avances, sin los cuales no hubieran sido posibles progresos en otras ramas de la medicina. La anestesiología ha hecho posibles muchos procedimientos quirúrgicos que antes eran imposibles de realizar. Se ha involucrado en el manejo perioperatorio, en especial en la sedación, la hipnosis y la analgesia en pacientes bajo ventilación mecánica o no. Ha salido del quirófano y participado en la creación de las unidades de terapia respiratoria. Sentó las bases para la creación de las unidades de cuidados intensivos. Se diversificó y creó las clínicas del dolor, en las cuales participa actualmente en forma decisiva. Ha sido tan fructífera su labor en el entendimiento del paciente terminal que, en conjunto con otros especialistas, participa activamente en la actualidad en el desarrollo de la medicina paliativa.

Por lo anterior, mucho antes de que se iniciara el tercer milenio la anestesiología ganó el digno lugar que ocupa hoy entre las ramas de la medicina. La tradicional relación cirujano–anestesiólogo ha variado y en todo momento se desarrolla bajo un mutuo respeto. Dentro del quirófano cada vez es más frecuente que las decisiones del médico anestesiólogo sean prioritarias, como parte de un equipo que busca el bienestar su paciente.

Todo lo anteriormente expuesto justifica que el estudio de la anestesiología sea una asignatura dentro de los programas de pregrado. A los anestesiólogos de hoy, y en especial a los que están ligados con las facultades y escuelas de medicina de nuestro país, les toca revertir ese concepto de que “la anestesiología es una rama intranscendente de la medicina y no es digna de ser una asignatura en pregrado”.

Mucho me congratulo y agradezco la invitación que el Doctor y Académico Raúl Carrillo Esper me hizo para participar en el contenido de este texto, así como en la redacción del presente prólogo. Sé que en nuestro país existen pocas obras como la presente, ya que está dirigida a los estudiantes de medicina. Este texto por sí solo contribuye, por una parte, al logro de un espacio dentro de los programas universitarios, y por otra parte a la dignificación de la anestesiología ante los ojos de los estudiantes de medicina.

Principios éticos en la práctica de la anestesiología

Carlos Rodolfo Moreno Alatorre

Intenta no volverte un hombre de éxito, sino volverte un hombre de valor.

Albert Einstein

Los actuales estudiantes de medicina y de una de sus ramas, la anestesiología, se desenvuelven ya en una nueva etapa de la historia de la humanidad que se ha denominado, entre otros términos, como posmodernidad o la era del posdeber.¹

Durante la primera mitad del siglo XX la humanidad tomó conciencia de que la ciencia y la razón —valores vigentes durante la modernidad— no necesariamente propiciaron el bien de la misma. Poco a poco nos dimos cuenta de que estos valores no habían instrumentado la generación del “ser humano deseado” y que no fueron la “panacea” para resolver los problemas del mundo. Entonces, pues, la salvación de la civilización estaba muy lejos de los alcances de la modernidad, por lo que era necesario andar por otras veredas.²

La posmodernidad tuvo sus primeras manifestaciones como consecuencia, entre otras cosas, de dos hechos sobresalientes que se registraron al final de la primera mitad del siglo XX:

- El exterminio racial perpetrado en los campos de concentración de Auschwitz.
- El gran avance tecnológico de la modernidad, mismo que permitió el lanzamiento de bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki.

Un cuestionamiento que enterró a la modernidad de forma sobresaliente, por sus características multitudinarias, se registró en 1968 en la ciudad de París, conoci-

do hoy en día como el “mayo francés”, constituido por una revuelta opositora al sistema educativo, al mercado y a la sociedad capitalista, misma que provocó una huelga general en toda Francia, generando una severa crítica hacia la razón y los valores de la modernidad. Este fenómeno no fue exclusivo de Francia, sino que tuvo manifestaciones semejantes en todo el orbe.³

Frente a este mundo lleno de nuevas prácticas y experiencias antes no imaginadas, y ante la sospecha de que cada vez sería más raro el orden producto del racionalismo, aparecieron el nihilismo (postura filosófica del abandono de los valores supremos del modernismo) y el existencialismo, los cuales sugirieron que todo lo sólido se estaba desvaneciendo en el aire.⁴⁻⁶

Por otra parte, cada vez es más común que la sociedad sea desafiada por situaciones inéditas, mismas que con frecuencia la sorprenden porque no cuenta con antecedentes y mucho menos con propuestas resolutorias probadas.⁷

Estos hechos y pensamientos evidenciaron que la modernidad se estaba agotando irremediablemente —al menos para una generación emergente y cuestionante— y que era necesario el advenimiento de nuevas ideas y propuestas.⁶ Heidegger, Sartré, Ricoeur y Foucault elaboraron lo que hoy se conoce como la teoría de la posmodernidad, en la que se plantea que la razón y los valores vigentes durante la modernidad ya no se adecúan a la realidad humana actual.⁸

Por otra parte, durante más de dos siglos las sociedades democráticas habían hecho resplandecer la frase imperiosa del “tú debes”, enfatizando solemnemente las rígidas reglas morales, la exigencia de superarse y las virtudes privadas y públicas, exaltando los valores de abnegación y del interés social. Esa etapa heroica, austera y perentoria de las sociedades modernas ya se acabó.⁹

Desde mediados del siglo XX apareció una nueva regulación social de los valores morales que ya no se apoya en lo que constituía el resorte mayor del ciclo anterior: el culto del deber. El término deber tiende a no ser utilizado más que en circunstancias excepcionales.⁹

Ante lo anteriormente anotado, calificar a las sociedades actuales como posmoralistas (que ya no las inspira el deber) puede parecer paradójico, sobre todo cuando las ofensivas contra el derecho al aborto se multiplican, cuando entran en vigor legislaciones drásticas sobre el tabaco y la droga, cuando la pornografía suscita el anatema de los nuevos virtuosos y cuando la ética resurge en los medios de comunicación, en las empresas la moral de negocios, en las ciencias biomédicas la bioética, en la relación con la naturaleza y la moral del medio ambiente.⁹

Pero no nos engañemos con lo que se llama un poco apresuradamente el “retorno a la moral” durante la posmodernidad, que no reconoce de ninguna manera a la “religión tradicional del deber”. Lo que está en boga es la ética, no el deber; siempre estamos deseosos de reglas justas y equilibradas, no de renuncia a nosotros mismos; queremos regulaciones, no sermones, apelamos a la responsabilidad y no a la obligación.⁹

En el caso del ejercicio de la medicina se sabe que históricamente ha estado sujeto a una continua evolución, característica que ha estado presente durante su tránsito entre la modernidad y la posmodernidad. El factor más influyente en este cambio en la época actual es el planteamiento de nuevos desafíos y paradigmas médicos resultantes del avance de la tecnología. Parecería que poco a poco disminuye el sentido de los principios y normas que durante la modernidad fueron vivientes.^{10,11}

Por otra parte, la actual normatividad y regulación del ejercicio profesional de la medicina crece de la mano de su penalización ante la posible aparición durante un acto médico de eventos o efectos indeseables —independientemente de que sean o no resultado de la “mala práctica”—, situación que encuentra un gran cuestionamiento por parte del gremio médico.¹²

Así, el motor que actualmente inspira el ejercicio profesional de la medicina está dejando de ser la “obligación” o “deber” (circunstancia deontológica) para ser reemplazado por la “responsabilidad” (circunstancia bioética), cuyo cumplimiento proporciona cierto grado de placer de acuerdo con el hedonismo reinante en nuestra cultura. Las reglas claras, justas y equilibradas son la demanda de la sociedad y los profesionistas médicos, en la búsqueda de un quehacer cotidiano médico seguro y sin riesgos que permita una relación médico–paciente gratificante y, por ende, placentera.⁹

La deontología, o ciencia de la moralidad, hace referencia a la rama de la ética cuyo objeto de estudio son los fundamentos del deber y las normas morales. Se refiere a un conjunto ordenado de deberes y obligaciones morales que tienen los profesionales de una determinada materia. La deontología es conocida también bajo el nombre de teoría del deber y, al lado de la axiología, es una de las dos ramas principales de la ética normativa.¹³

La bioética es la rama de la ética que se dedica a proveer los principios para la correcta conducta humana respecto a la vida. En la posmodernidad la bioética resulta ser el instrumento útil al profesionista médico, pues al cuestionar su conducta le abastece de elementos eficaces para la toma de decisiones.¹⁴

En cierto modo, la bioética es para la medicina semejante al cuestionamiento moral que surgió después de la Segunda Guerra Mundial ante la perspectiva de las potentes y terribles armas nucleares, capaces de destruir a la humanidad, por lo que trata de poner límites respecto al desarrollo de la ciencia y la tecnología.¹⁴

Se debe entender que los desafíos presentes y futuros que se le plantean al profesional que cotidianamente ejerce la medicina, así como su postura y propuestas en torno a la normatividad, la regulación e inclusive la penalización de los actos médicos y iatropatogénicos, encuentran un promisorio camino resolutivo en la bioética.¹ Entonces, conviene que el estudiante y el profesionista médico se internen en el conocimiento de los principios fundamentales de la bioética, mismos que le serán una herramienta útil en su cotidiana práctica profesional.^{1,15}

En 1970 el oncólogo estadounidense van Rensselaer Potter acuñó el término bioética para referirse a la que consideró una herramienta útil en la toma de decisiones durante el tratamiento de pacientes en etapa terminal, en quienes se realizan actos médicos especiales y en ocasiones extremos, con el fin de mejorar la esperanza y la calidad de vida. Van Rensselaer Potter informó que la realización de estos actos no es resultado de “medidas heroicas” no meditadas, sino de actos médicos, los cuales en forma *a priori* han sido evaluados bajo el tamiz de principios éticos.¹⁶ Más tarde, en 1974, Daniel Callahan se refirió a esta loable postura, definiendo la bioética como “la aplicación de la teoría ética a los dilemas provocados por la práctica de la medicina moderna, especialmente a los creados por la aplicación de nuevas tecnologías”.¹⁷ Hasta antes de 1979, año en que los bioeticistas T. L. Beauchamp y J. F. Childress definieron los cuatro principios de la bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia o equidad,¹⁸ no existía claridad respecto a cuáles eran los principios éticos que debían ser tomados en cuenta en la toma de decisiones médicas. Sólo se contaba con las disertaciones de William David Ross, quien en 1930 propuso los deberes *prima facie*:¹⁹

- De fidelidad (cumplir una promesa, decir la verdad).
- De reparación (restituir de alguna forma el daño causado).
- De gratitud.
- De beneficencia (hacer el bien).
- De no maleficencia (no hacer daño).
- De justicia.
- De automejoramiento o autoperfección.

La anterior contribución de William David Ross permitió más tarde el ordenamiento de los principios morales —que a continuación se enumeran—, mismos que posteriormente permitieron fundamentar la nueva ética médica (bioética):

- Principio de inviolabilidad de la vida humana.
- Principio de no maleficencia.
- Principio de beneficencia.
- Principio de autonomía.
- Principio de justicia.
- Principio de proporcionalidad terapéutica.
- Principio del doble efecto.
- Principio de veracidad.
- Principio de prevención.
- Principio de no abandono.

Partiendo de los principios morales, en 1979 los bioeticistas T. L. Beauchamp y J. F. Childress definieron los cuatro principios fundamentales de la bioética: auto-

nomía, no maleficencia, beneficencia y justicia o equidad.¹⁸ En un primer momento los definieron como principios *prima facie*, es decir, que se vinculan siempre que no colisionen entre ellos y que, cuando esto sucede, habrá que dar prioridad a uno u otro, dependiendo del caso. Sin embargo, en 2003 Beauchamp consideró que estos cuatro principios fundamentales deben ser especificados para aplicarlos a los análisis de los casos concretos, o sea, deben ser discutidos y determinados por el caso concreto a nivel casuístico.²⁰

La relación médico–paciente se basa fundamentalmente en los principios de beneficencia y de autonomía, pero cuando estos principios entran en conflicto, a menudo por la escasez de recursos, es el principio de justicia el que entra en juego para mediar entre ellos. La política sanitaria se basa en el principio de justicia o equidad, que será tanto más justa en cuanto consiga una mayor igualdad de oportunidades para compensar las desigualdades.²⁰

Por lo tanto, si se produce un conflicto de principios éticos, los principios de no maleficencia y de justicia o equidad (de nivel público y obligatorio) deben estar por encima de los de beneficencia y autonomía (considerados de nivel privado).²⁰

Recapitulando, los cuatro principios definidos por Beauchamp y Childress¹⁸ son:

- **Principio de autonomía:** la autonomía expresa la capacidad para darse normas o reglas a uno mismo sin influencia de presiones externas o internas. El principio de autonomía tiene un carácter imperativo y se debe respetar como norma, excepto cuando se dan situaciones en que las personas puedan no ser autónomas o presenten una autonomía disminuida (personas en estado vegetativo o con daño cerebral, etc.), en cuyo caso será necesario justificar por qué no existe autonomía o por qué ésta se encuentra disminuida. En el ámbito médico el consentimiento informado es la máxima expresión de este principio de autonomía, constituyendo un derecho del paciente y un deber del médico, pues las preferencias y los valores del enfermo son primordiales desde el punto de vista ético, suponiendo que el objetivo del médico es respetar esta autonomía porque se trata de la salud del paciente.^{18,20}
- **Principio de beneficencia:** obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios. En el campo de la medicina muchas veces se promueve el mejor interés del paciente, pero sin tener en cuenta su opinión. Se supone que el médico posee una formación y conocimientos de los que el paciente carece, por lo que aquél sabe (y por tanto, decide) qué es lo más conveniente para éste. Es decir “todo para el paciente pero sin contar con él”.^{18,20}

Un primer obstáculo al analizar este principio es que desestima la opinión del paciente, primer involucrado y afectado por la situación, prescindiendo de su opinión debido a su falta de conocimientos médicos. Sin em-

bargo, las preferencias individuales de médicos y de pacientes pueden discrepar respecto a lo que es perjuicio y a lo que es beneficio. Por ello es difícil defender la primacía de este principio, pues si se toman decisiones médicas a partir de él se dejan de lado otros principios válidos, como la autonomía o la justicia.^{20,21}

- **Principio de no maleficencia (*primum non nocere*):** abstenerse intencionalmente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros. Es un imperativo ético válido para todos no sólo en el ámbito biomédico, sino en todos los sectores de la vida humana. En medicina este principio debe encontrar, sin embargo, una interpretación adecuada, pues a veces las actuaciones médicas dañan para obtener un bien. Entonces, de lo que se trata es de no perjudicar innecesariamente a otros. El análisis de este principio va de la mano con el de beneficencia, para que prevalezca el beneficio sobre el perjuicio.²²

Las implicaciones médicas del principio de no maleficencia son varias: tener una formación teórica y práctica rigurosa y actualizada permanentemente para dedicarse al ejercicio profesional, investigar sobre tratamientos, procedimientos o terapias nuevas, para mejorar los ya existentes con objeto de que sean menos dolorosos y lesivos para los pacientes, así como avanzar en el tratamiento del dolor y evitar la medicina defensiva, eludiendo la multiplicación de procedimientos y tratamientos innecesarios.^{18,20,22}

- **Principio de justicia o equidad:** tratar a cada uno como corresponda, con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad (ideológica, social, cultural, económica, etc.).²⁰

Las políticas públicas se diseñan de acuerdo con ciertos principios materiales de justicia. En España, por ejemplo, la asistencia sanitaria es teóricamente universal y gratuita, y está basada, por tanto, en el principio de la necesidad. En cambio, en EUA la mayor parte de la asistencia sanitaria de la población está basada en los seguros individuales contratados con compañías privadas de asistencia médica.²³

Para excluir cualquier tipo de arbitrariedad es necesario determinar qué igualdades o desigualdades se van a tener en cuenta para determinar el tratamiento que se va a dar a cada uno. El paciente espera que el médico haga todo lo posible en beneficio de su salud, pero también debe saber que las actuaciones médicas están limitadas por una situación impuesta al médico, como intereses legítimos de terceros.²³

Quizá el cambio más importante en la ética clínica a partir del movimiento de la bioética es el reconocimiento pleno de la autonomía del paciente, que le fuera escañimado durante mucho tiempo. El protagonista de la atención médica parecía ser el personal de salud. Durante muchos años dominó el paternalismo, hoy iden-

tificado con el principio de beneficencia, en el que el médico tomaba las decisiones, por supuesto siempre buscando el bien del paciente, sin tomar en cuenta la opinión de éste, a semejanza del padre que toma decisiones a favor de sus hijos sin considerar sus deseos, temores, aspiraciones, gustos y aprensiones.²⁴

Con el principio de autonomía se reconoce el derecho de los pacientes a tomar decisiones, aun cuando no sean las mejores, incluso negarse a seguir las prescripciones de los médicos. Esto ha significado un cambio en la relación médico-paciente, generando no pocos conflictos cuando se contraponen los dos principios: beneficencia y autonomía. Por supuesto que el ejercicio de la autonomía supone personas competentes, libres de coacción y con información suficiente.²⁴

Con el reconocimiento del principio de autonomía se fortalece un gran cambio, el de la “regulación social”, en la que el paciente juzga la calidad del médico, demanda y exige, denuncia y reclama. Ahora la relación se establece con un paciente más informado, no necesariamente mejor informado. El acceso a la información médica se ha liberado; ya no hay literatura “exclusiva” para médicos, con lo cual el campo se ha visto invadido por información comercial orientada a la población. Las empresas de bienes y servicios para la salud han descubierto que dirigiéndose a los pacientes se puede presionar a los médicos para que modifiquen su conducta a favor de sus intereses comerciales.^{23,24}

Los costos de la atención médica, actualmente subordinados a intereses de terceros pagadores, han adquirido importancia porque pueden dejar fuera a personas que podrían curarse o mejorar si contaran con los recursos.²³

La bioética ha traído al terreno de la discusión los temas de ensañamiento terapéutico, los tratamientos alternativos, las terapias de protocolos de investigación, la eutanasia y la muerte asistida.^{16,20,21}

En términos de equidad, la bioética ha puesto en entredicho los criterios tradicionales de racionamiento. En la asignación de bienes escasos o costosos, como una cama de cuidados intensivos o un órgano para trasplante, ahora los candidatos son elegidos no sólo con base en su utilidad social.²⁴

Se sabe que en la actualidad el ejercicio profesional de la anestesiología debe interactuar con los intereses de muchos individuos, grupos e instituciones, ya que éstos tienen un papel relevante en la toma de decisiones, inclusive estrictamente médicas. La competencia entre los intereses de médicos anestesiólogos, pacientes y “terceros pagadores” no debería inclinarse finalmente a favor de los costos de cada acto anestésico.^{16,20,21,24}

La comprensión de los principios éticos permite mejorar la calidad de atención que se proporciona a los pacientes, justificando la confianza depositada en el médico.²⁴

REFERENCIAS

1. **Moreno ACR:** Ejercicio profesional del anestesiólogo posmoderno en México. *Rev Mex Anest* 2009;32:S129–S133.
2. **Fernández DL:** Ética y modernidad. *Rev Perú Cardiol* 2004;30:3–5.
3. **Sánchez JPM:** La historia imposible del mayo francés. *Rev Est Pol (Nueva Época)* 2001;48 (7694):109–133.
4. **Deleuze G:** *Nietzsche y la filosofía*. Barcelona, Anagrama, 1986.
5. **Vattimo VG:** *El fin de la modernidad. Nihilismo y hermenéutica en la cultura postmoderna*. Barcelona, Gedisa, 1986.
6. **Arenas L, Garrido JM, Valdez L:** *El legado filosófico y científico del siglo XX*. 2005:237–238.
7. **Sloterdijk P:** *Extrañamiento del mundo*. Valencia, Pretextos, 2001.
8. **Núñez JJ:** Ciencia, tecnología y sociedad. En: Núñez JJ, Pimentel RL: *Problemas sociales de la ciencia y la técnica*. La Habana, Félix Varela, 1994:83–116.
9. **Lipovetsky G:** *El crepúsculo del deber. La ética indolora de los tiempos democráticos*. Barcelona, Anagrama, 1994.
10. **Pimentel RL:** *Impacto social del progreso científico contemporáneo (dissertación)*. La Habana, Universidad de La Habana, 1996:46–53.
11. **Arango P:** La formación en bioética: una alternativa para la calidad de la relación médico-paciente. *Persona y Bioética* 1998;2:1.
12. **Moreno ACR:** Vivencias catastróficas en la práctica profesional del anestesiólogo. En: Ayala SS: *Fundamentos éticos y médicos–legales en el ejercicio de la anestesiología*. México, Alfil, 2009:361–378.
13. **Vargas AE:** Deontología médica. En: Vargas AE: *Medicina legal*. 2^a ed. México, Trillas, 2005;431–444.
14. **Ocampo MJ:** La bioética y la crisis de la ética médica tradicional. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001;46:92–96.
15. **Kieffer GH:** Toma de decisiones éticas. En: *Bioética*. Madrid, Alhambra, 1983:47–90.
16. **Fernández VJM:** *Bioética y cáncer. 50 aniversario de Anales Médicos*. México, Asociación Médica del American British Cowdray Center, Lito–Grafo, 2006:566–573.
17. **Callahan D:** Why America accepted bioethics. *Hastings Center Report* 1993;23:S8–S9.
18. **Beauchamp TL, Childress JF:** *Principles of biomedical ethics*. Oxford University Press, 1994.
19. **Realp S:** Dilemas morales. *Esud Gerenc* 2001;17.
20. **Tapeiro AA:** Los principios bioéticos: ¿se aplican en la situación de enfermedad terminal? *An Med Interna (Madrid)* 2001;18.
21. **Ocampo MJ:** Medicina paliativa en pacientes en fase terminal. *Med Hosp ABC* 2001;46: 200–203.
22. **Gracia D:** *Primum non nocere. El principio de no-maleficencia, como fundamento de la ética médica*. Madrid, Instituto de España, Real Academia Española de Medicina, 1990:50.
23. **Fernández VJM:** El médico y la industria de la salud. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44:56–57.
24. **Gracia D:** *Procedimientos para la toma de decisiones clínicas*. Madrid, EDEMA, 36.

2

Cuidados paliativos

Hortensia Ayón Villanueva

Seremos cuidadores de calidad y cálidos cuidadores cuando entendamos que nuestro enemigo es el sufrimiento y no la muerte.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población y el creciente número de personas con enfermedades crónico-degenerativas y con cáncer representan un reto para los profesionales de la salud en las sociedades desarrolladas. Muchos de esos pacientes al final de su vida padecen un sufrimiento intenso, por lo que requieren una atención médica y social que involucra a todos los ámbitos asistenciales.

Además, en la sociedad existe una demanda generalizada de atención centrada en el paciente, que sea de calidad y a costos razonables, que permita una vida y una muerte dignas. Esta realidad revela la necesidad de realizar un nuevo planteamiento acerca de los objetivos que debe perseguir la medicina actual que, hasta ahora, se ha centrado de manera excesiva en el enfoque curativo. El desarrollo de la medicina en las últimas décadas ha llevado consigo un considerable aumento de las expectativas de vida del hombre. Al disminuir las muertes ocasionadas por procesos infecciosos y otras enfermedades agudas se ha incrementado la incidencia de enfermedades degenerativas y, con ello, la posibilidad de morir lentamente.

A pesar de los avances en los tratamientos oncológicos las muertes por esta entidad siguen en aumento. Otras enfermedades de las mismas características

también se incrementan, como son el SIDA, la insuficiencia de órganos y las enfermedades degenerativas neurológicas, por lo que serán muchos los pacientes que necesitarán cuidados paliativos.

Los modernos recursos de que dispone la medicina han creado en los pacientes y profesionales de la salud una especie de delirio de inmortalidad y han llevado al médico a confundir su vocación; se ha potenciado la misión “curativa” y se ha olvidado su auténtica misión, que consiste en aliviar el sufrimiento humano.

En ocasiones el médico llega a la conclusión de que, desde el punto de vista curativo, poco se puede hacer por el paciente terminal. De ahí que su dedicación a este tipo de paciente no sea tan intensa como la otorgada a los pacientes con enfermedades curables. Esta actitud del profesional puede estar marcada por tres razones: en los programas para estudiantes de medicina existe una mínima formación en este rubro, encontrándose desprovisto de recursos para hacer frente a estos pacientes; aunque sea de manera subconsciente, el médico interpreta el acercamiento de la muerte como un fracaso profesional y los médicos, igual que el resto de los humanos, difícilmente asumen su propia muerte.

Los conocimientos que se encuentran en este capítulo son universales para todo futuro médico, sin importar la especialidad que decida realizar.

Por lo tanto, el objetivo de este documento es proporcionarle a los estudiantes de medicina los conocimientos básicos sobre cuidados paliativos y control de síntomas, aplicables al paciente terminal de una manera integral.

Antecedentes

En las últimas décadas del siglo XX surgió en Inglaterra la medicina paliativa, que fue reconocida como una especialidad médica a partir del modelo británico conocido como *hospice*, encabezado por Cicely Saunders (1918–2005), en respuesta a la inminente necesidad de atención que demandan los pacientes terminales. El resto de Europa y EUA se sumaron progresivamente al movimiento paliativista, por lo que hacia el final de la década de 1980 la comunidad médica internacional reconoció que la medicina paliativa se había convertido en una nueva especialidad, que venía a cubrir las necesidades del paciente una vez establecido el diagnóstico de terminalidad. El concepto “terminal” lleva implícita la idea de que todo está terminado y que no hay tiempo u oportunidad para hacer más, y que cualquier iniciativa de tratamiento activo será injustificada.^{1–3}

CONCEPTOS Y DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 definió los cuidados paliativos como “el cuidado activo total de los pacientes con enfermedades que no res-

ponden a tratamiento curativo". Su principal objetivo debe ser ayudar a mejorar, en la mayor medida posible, la calidad de vida del paciente y su familia, así como controlar los síntomas y brindar atención psicológica, social y espiritual.

La OMS agrega que la medicina paliativa:

- Afirma la vida y considera al proceso de morir como natural.
- No acelera ni pospone la muerte.
- Provee alivio del dolor y otros síntomas.
- Ofrece un sistema de soporte para ayudar al paciente a vivir lo más activo posible hasta su muerte.
- Ofrece un sistema de ayuda a la familia para enfrentar la enfermedad del paciente y su propio duelo.

Enfermedad terminal: características

En la enfermedad terminal concurren una serie de elementos fundamentales que son importantes no sólo para definirla, sino para establecer adecuadamente la terapéutica (cuadro 2–1).^{1,4} Esta situación compleja produce una gran demanda de atención y de soporte, a la cual se debe responder adecuadamente.

El cáncer, el SIDA, la insuficiencia orgánica (renal, cardiaca, hepática, etc.) y la enfermedad de neurona motora cumplen estas características en mayor o menor medida en las etapas finales de la enfermedad. Clásicamente la atención del paciente con cáncer en fase terminal ha constituido la razón de los cuidados paliativos.

Bases terapéuticas en los pacientes terminales:

- Atención integral que tenga en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales. Forzosamente se trata de una atención individualizada y continua.
- El paciente y la familia son la unidad a tratar. La familia es el núcleo fundamental de apoyo, con lo que la atención domiciliaria adquiere una relevancia especial. La familia requiere medidas específicas de ayuda y educación.

Cuadro 2–1. Elementos fundamentales de la enfermedad terminal

-
- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable
 - Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico
 - Los tratamientos curativos paliativos no son excluyentes, sino que son una cuestión de énfasis
 - Gran impacto emocional en el paciente, la familia y el equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia explícita o no de la muerte
 - Pronóstico de vida menor de seis meses
-

Cuadro 2–2. Bases de la terapéutica en pacientes terminales

-
- Atención integral
 - El paciente y la familia son una unidad a tratar
 - La promoción de la autonomía y la dignidad del paciente
 - Importancia del “ambiente”
-
- La promoción de la autonomía y la dignidad del paciente tiene que regir las decisiones terapéuticas. Este principio sólo será posible si se elaboran con el paciente los objetivos terapéuticos. Debe existir una concepción terapéutica activa, incorporando una actitud rehabilitadora y dinámica que nos lleve a superar el “no hay nada más que hacer”. Siempre hay algo que se puede hacer por los pacientes.
 - Importancia del “ambiente”. Una atmósfera de respeto, confort, soporte y comunicación influye de manera decisiva en el control de síntomas. La creación de este ambiente depende también de la actitud de los profesionales de la salud y de la familia, así como de medidas organizadas que brinden seguridad y proporcionen la comodidad del paciente (cuadro 2–2).⁴

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ética en cuidados paliativos

Las cuestiones éticas implicadas en los cuidados paliativos se basan en el reconocimiento de que el paciente incurable, o en fase terminal, no es un residuo biológico sobre el cual ya no se puede hacer más, por lo que su vida no debe ser prolongada innecesariamente. Estamos siempre delante de una persona capaz de relacionarse hasta el momento final y de llevar la vida con una experiencia de plenitud y crecimiento.

Los profesionales de la salud deben reconocer los límites de la medicina y prevenir el exceso de tratamiento —la llamada distanásia— o el tratamiento fútil. Es importante desafiar la ilusión de que existe solamente una forma de ocuparse del dolor y del sufrimiento: la eliminación de las personas enfermas. Es necesario acentuar que el llamado dolor total —concepto acuñado por Cicely Saunders— no se puede tratar solamente a través de instrumentos técnicos y científicos. En el caso del dolor total la eficacia de los analgésicos se relaciona con la posibilidad de incluir el tratamiento médico en el contexto de las relaciones humanas significativas y afectivas (figura 2–1).

Los médicos y otros profesionales del cuidado deben respetar la autonomía del paciente, aceptando sus prioridades y sus objetivos, sin ocultar la información so-

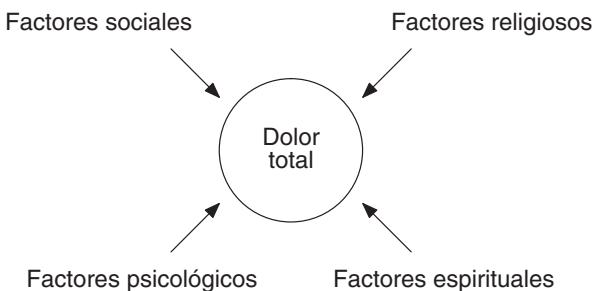


Figura 2–1. Dolor total, según Cicely Saunders.

licitada por el paciente y respetando sus deseos de no ser tratado cuando esta intervención es sólo una prolongación del proceso de morir. Deben medir cuidadosamente las ventajas del tratamiento (beneficencia) y evaluar los riesgos y beneficios de cada decisión clínica (no maleficencia) para prevenir el tratamiento fútil,⁵ que no se contradice con los objetivos de la prevención: cura, cuidado, rehabilitación y superación del dolor.

Los pacientes con enfermedades avanzadas o en estado terminal tienen los mismos derechos básicos que los otros pacientes, por ejemplo, el derecho de recibir cuidados médicos apropiados, ayuda personal e información. Pero también les asiste el derecho de rechazar los procedimientos de diagnóstico y tratamientos cuando ellos lo decidan. La negación al tratamiento no tiene que influir en la calidad de los cuidados paliativos. Más aún, tienen el derecho al grado máximo de respeto por su dignidad y a la mejor analgesia disponible para el dolor y el alivio del sufrimiento. De cada acto y decisión se debe dejar constancia en forma escrita (voluntad anticipada).

La ética de los cuidados paliativos es la de la medicina general. Los médicos tenemos la doble responsabilidad de preservar la vida y de aliviar el sufrimiento. Al final hay que preservar la vida, la cual se vuelve cada vez menos posible, por lo que es entonces cuando el alivio del sufrimiento adquiere una gran importancia.^{1,5}

COMUNICACIÓN Y ASPECTOS PSICOSOCIALES

Cómo dar las malas noticias

Es obvio que recibir la noticia de que una enfermedad es grave o incluso mortal puede provocar una serie de trastornos emocionales, pero saber darla puede aliviar esas reacciones en los pacientes y en los familiares.

Según la Organización Médica Colegial (OMC), dar una noticia así requiere una cierta preparación. Hoy en día las facultades de medicina se preocupan exclusivamente del ámbito biológico y no le dan relevancia al aspecto comunicativo del profesional de la salud con el paciente. Saber cómo dar una mala noticia puede ayudar al paciente y a sus familiares a sobrellevarla.

El Dr. Marcos Gómez Sancho (experto en cuidados paliativos y presidente de la Comisión Central de Deontología Médica de la OMC) menciona las claves para abordar esta difícil tarea comunicativa: “este acto lo debemos regir por un orden, primero como acto humano, luego ético, médico y por último legal”; saltarse algún punto haría entrar en conflicto con el bienestar del paciente.

- La presencia y la proximidad con el paciente o familiar son fundamentales. Hay que buscar un entorno tranquilo, conocer el nivel de conocimiento que el paciente y los familiares tienen de la enfermedad y cuánto quiere saber el paciente de la misma.
- Es necesario extremar la delicadeza, haciendo uso del lenguaje no verbal y los silencios.
- No quitar nunca la esperanza, pues siempre existen excepciones y cada caso es particular. Nunca se le debe decir a un paciente cuánto le queda de vida, porque aunque el médico se guíe por las probabilidades es posible que su paciente rompa la regla. Aunque tampoco hay que dar falsas esperanzas; hay que actuar de acuerdo con su situación.
- No dar la mala noticia de golpe, ya que un encarnizamiento informativo podría perjudicar al paciente; hay que atender el ritmo al cual marca el paciente el flujo de información.
- No mentir. “La verdad es el antídoto contra el miedo”.⁶

Conspiración del silencio

En ocasiones la información que se le debe dar al paciente es bloqueada por algún familiar, que considera que es mejor mantener al paciente sin esa información. Habitualmente se sostiene que quien mantiene esta “conspiración del silencio” lo hace porque él mismo no es capaz de aceptar esta realidad o simplemente se trata de un acto de caridad.

Se propone reemplazar la antigua recomendación de la “mentira piadosa” por el criterio de “sinceridad prudente”. La estrategia para manejar una conspiración del silencio no consiste en poner énfasis en las necesidades de la persona que está “ignorante”. Si se intenta esto, quien oculta la información dirá que él mejor que nadie conoce al paciente y hará lo que sea mejor para el mismo.

La situación más frecuente es que ambas partes lo sabían e intentaban protegerse mutuamente. Modificar una conspiración de silencio implica tres entrevistas:

- Con la persona que “oculta” para negociar el acceso a la otra persona.
- Con la persona que no fue informada, para descubrir lo que realmente sabe, lo que cree, lo que siente y lo que quiere saber.
- Con las dos personas juntas.

Lo que se espera cuando se rompe esta conspiración del silencio es que fluyan las emociones, en especial el enojo, la tristeza y la conmoción. Aun cuando esta experiencia es dolorosa para todas las partes involucradas, la ganancia es un sentimiento de alivio al ventilar la realidad que hace que el esfuerzo valga la pena. La familia necesita información sobre el diagnóstico, la extensión, la naturaleza, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, el por qué de los síntomas, las metas del manejo paliativo, cómo hacer frente a sus necesidades emocionales, cómo manejar la situación con los niños, cómo atender los asuntos económicos y legales aún no resueltos, y cómo hacer los arreglos funerarios cuando ocurría la muerte de su ser querido.¹

Duelo

La Dra. Elizabeth Kübler-Ross, en su clásico estudio publicado en 1969, describe el proceso de adaptación de la realidad en cinco fases:

1. Negación–aislamiento: “no puede ser verdad, debe haber un error”.
2. Ira: rechazo, desplazamiento y proyección contra lo que los rodea.
3. Pacto–negociación: “si al menos no tuviera dolor”.
4. Depresión: sustitución por una gran sensación de pérdida (reactiva o preparatoria).
5. Aceptación: disminución del interés general y de la tranquilidad.

Cuando Kübler-Ross habla de depresión la separa en reactiva y preparatoria, entendiendo que la primera comporta algún tipo de sufrimiento psicológico, mientras que la segunda es necesaria y adecuada para que el proceso adaptativo pueda evolucionar. Otro aspecto que tal vez no se ha tomado demasiado en cuenta es la esperanza. Para Kübler-Ross la esperanza es una respuesta esencial que se mantiene a lo largo de todo el proceso y que, según parece, no se contradice con la aceptación y la comprensión de la realidad: “proporcionar esperanza es de gran utilidad para mantener buenos niveles de confianza con el paciente y evitar la sensación de desamparo y abandono”. Estas fases son de tipo circular, es decir, el paciente puede en cualquier momento reiniciar el proceso según las circunstancias. Es un modelo no secuencial, no rígido y no uniforme. “Estas fases durarán diferentes períodos de tiempo, se reemplazarán unas a otras o coexistirán a veces”.¹

CONTROL DE SÍNTOMAS

Los pacientes con enfermedad terminal pueden presentar múltiples síntomas, dependiendo de la naturaleza y del estadio de la enfermedad. En el caso de los pacientes con cáncer la localización del tumor, el estadio, la extensión local y la metástasis determinan la sintomatología.

Los estudios sobre prevalencia de síntomas se refieren sobre todo a los pacientes oncológicos.⁷ En estas series el dolor, la astenia y la anorexia aparecen en más de 70% de los pacientes.

Solano y col. realizaron un estudio sobre la prevalencia de síntomas en pacientes oncológicos y no oncológicos, ordenando los 11 síntomas más frecuentes; sin embargo, el dolor aparece con una elevada frecuencia en todos los tipos de pacientes.⁹

Vía de administración de fármacos para el control de síntomas

En los cuidados paliativos el objetivo de confort prevalece, así como la elección de la vía de administración de fármacos. A diferencia de la práctica diaria en otras especialidades, se recomienda simplificar en la medida de lo posible la prescripción y evitar el uso de la vía endovenosa, que agrega incomodidad, dependencia, riesgos y costos innecesarios.

- **Vía oral:** es la vía de elección en 75% de los pacientes; se puede mantener hasta las últimas horas de vida.
- **Vía parenteral:** la vía subcutánea es la vía conveniente cuando la vía oral está abolida debido a náusea, vómito severo, disfagia, tumores y disminución del estado de conciencia.

En los últimos días de vida hay que considerar otras vías, como la rectal, la transdérmica, la nasal, la sublingual, etc. La vía subcutánea se puede utilizar de manera intermitente (mariposa 25.23 y jeringa de insulina) o bien en infusión continua a través del dispositivo. El listado de fármacos que pueden ser utilizados por vía subcutánea y su combinación por la misma vía se incluyen en los cuadros 2–3 y 2–4.^{1,3,13}

Dolor

“Es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tissueal real o potencial, o descrita en términos del mismo daño”, según la definición

Cuadro 2-3. Fármacos que pueden ser administrados por infusión subcutánea

Clasificación	Fármacos por vía subcutánea
Opioides	Morfina Hidromorfona Fentanilo
Antieméticos	Haloperidol Metoclopramida Ciclicina Octreótide
Análogos de la somatostatina	Midazolam
Sedantes	Fenobarbital Dimenhidrinato Prometazina Hidroxicina
Antihistamínicos	Atropina Escopolamina
Anticolinérgicos	Dexametasona Ranitidina Ketorolaco Furosemida Clodronato
Corticosteroides	
Bloqueadores H ₂	
Antiinflamatorios no esteroideos	
Diuréticos	
Bifosfonatos	

de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) en 1973.

Tomando como prototipo de paciente terminal a la persona que padece cáncer, las causas del dolor pueden ser:

1. Estadio clínico de la enfermedad.
2. Tratamiento (quimioterapia, radioterapia y cirugía).
3. Enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, etcétera.).

Cuadro 2-4. Fármacos que pueden ser combinados

	Metoclopramida	Morfina	Metotriptemeprazina	Midazolam	Dexametasona	Ranitidina	Haloperidol	Prometazina	Octreótide
Metoclopramida	C	C	C	C			C	C	
Morfina	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metotriptemeprazina	C	C	C	C			N	C	
Midazolam	C	C	C	C	N	N	C	C	
Dexametasona		C			C	C			C
Ranitidina		C			C	C			
Haloperidol	C	C	N	C	N		C	C	
Prometazina	C	C	C	C			C	C	
Octreótide	C				C				C

El dolor por cáncer es multifactorial y dinámico en cuanto a naturaleza, por lo que necesita un monitoreo continuo y un ajuste del tratamiento a las necesidades del binomio paciente–familia desde un punto de vista biológico, psicológico, social y espiritual. Cicely Saunders y algunos otros autores han propuesto el concepto de dolor total para referirse a la suma de la sensación nociceptiva junto a los aspectos psicológicos, sociales y espirituales de cada persona.¹²

El dolor oncológico, como otros tipos de dolor, se puede clasificar de acuerdo con distintas maneras:

1. Temporalidad: agudo o crónico.
2. Fisiopatología: nociceptivo (somático y visceral) y neuropático.
3. Intensidad: se mide de acuerdo con existen escalas unidimensionales y multidimensionales. Las escalas del dolor más fiables y válidas son las unidimensionales, por ejemplo, la escala numérica de 0 a 10, la escala visual análoga (EVA), la escala verbal análoga (EVERA) para dolor leve, moderado y severo, etc.

Los principios generales para el uso de analgésicos incluyen los siguientes:

1. Administración por la boca (la oral es la vía de administración preferida).
2. Por el reloj (el dolor persiste y requiere tratamiento preventivo; los analgésicos se deben prescribir en intervalos regulares. PRN es irracional).
3. Por la escalera (aplicar los tres escalones de la escalera analgésica de la OMS. Si con la dosis máxima de un fármaco falla en el alivio del dolor se debe pasar al escalón siguiente) (figura 2–2).
4. Tratamiento individualizado (la dosis adecuada es la que alivia el dolor con un mínimo de efectos secundarios).
5. Monitoreo (la respuesta al tratamiento debe ser reevaluada con continuidad para asegurar el máximo de beneficio con la mínima toxicidad; la evolución es dinámica).

Tratamiento del dolor

De 60 a 80%, de los pacientes con cáncer tienen dolor que va de moderado a severo. La prevalencia del dolor se incrementa con la evolución de la progresión de la enfermedad, lo cual es un factor que disminuye la calidad de vida del paciente.

La escalera analgésica de la OMS es un instrumento de utilidad (figura 2–2). En primer lugar se prescriben los fármacos del primer escalón:

- Antiinflamatorios no esteroideos (ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, indometacina y piroxicam) y paracetamol.

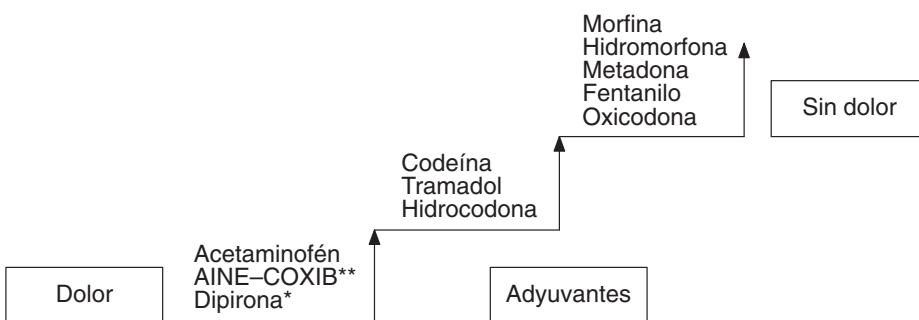


Figura 2–2. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud.

- Adyuvantes: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, fluoxetina) y anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, pregabalina) ante dolor leve.

Luego los del segundo escalón:

- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Adyuvantes.
- Opioides débiles (tramadol y codeína) en dolor moderado.

Y después los del tercer escalón:

- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Adyuvantes.
- Opioides fuertes o potentes (morfina, hidromorfona, codeína, buprenorfina, fentanilo y metadona) en dolor severo.

Para algunos autores existe un cuarto escalón, dedicado al intervencionismo, cuando no existe un adecuado control del dolor con el tratamiento no invasivo.

El tratamiento no farmacológico incluye masoterapia, acupuntura, estimulación eléctrica transcutánea y psicoterapia, entre otros.

Hay que recordar que el tratamiento del dolor debe ser dinámico e interdisciplinario.

Anorexia

- Es la incapacidad del paciente para comer normalmente. Sus causas incluyen carga tumoral, saciedad precoz, temor a sufrir náusea, vómito, estreñimiento, dolor

y fatiga. Se presentan alteraciones en la boca posteriores a quimioterapia, depresión y ansiedad.

La medidas generales incluyen la preparación adecuada de los alimentos y servir en platos y porciones pequeñas. La medidas farmacológicas abarcan la administración de:

1. Dexametasona (de 2 a 4 mg todos los días).
2. Acetato de megestrol (160 mg dos o tres veces al día).

Estreñimiento

Es la dificultad para defecar. Es frecuente en 60% de los pacientes con cáncer avanzado, constituyendo un estado preocupante para el paciente y la familia. A veces se observa una aceptación de la situación bajo el razonamiento de que al “no comer, va a evacuar”, cuando se sabe que debe haber al menos una evacuación cada tres o cuatro días.^{1,8,11,13}

Las causas del estreñimiento, como la mayoría de los síntomas, son multifactoriales. Las causas pueden ser debidas a:

1. Anorexia, patología intraabdominal por cáncer o enfermedades asociadas, disminución en la movilidad, etc.
2. Causas debidas al tratamiento: analgésicos opiáceos, antidepresivos, etc.
3. Causas asociadas a la debilidad: imposibilidad para llegar al baño, confusión, etc.
4. Causas intercurrentes: fisuras anales, hemorroides, habituación a laxantes, etc.

Náusea y vómito

La náusea es una sensación desagradable en el tubo digestivo alto que puede estar acompañada o no de vómito.^{1,8,13} El vómito consiste en la expulsión de contenido gastrointestinal por la boca.

Pueden ser causados por cáncer, tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía y fármacos), enfermedades concurrentes (úlcera péptica, infección y uremia) y olores.

El tratamiento consiste en la evaluación de la causa más la administración de los siguientes fármacos:

- Metoclopramida (10 a 20 mg cada ocho horas).

- Haloperidol (0.5 mg cada ocho horas).
- Inhibidores de 5HT₃ (ondansetrón, tropisetrón).
- Dexametasona (16 a 36 mg por las mañanas).

Incontinencia urinaria

Es la incapacidad del paciente para retener la orina. Casi siempre está precedida de la urgencia o el deseo continuo de orinar. En la incontinencia se produce un retraso de la micción en relación con el deseo de orinar.^{1,8,13}

Las causas incluyen:

- Debilidad del paciente.
- Alteraciones psicológicas (depresión, confusión, desaliento, etc.) y somnolencia.

El tratamiento consiste en el control de las causas reversibles.

- Disminuir la dosis de diurético.
- Tratar la cistitis.
- Modificar la sedación.
- Proximidad del baño, como medida general.

El tratamiento farmacológico incluye la administración de:

- Amitriptilina, sobre todo en la inestabilidad del detrusor.
- AINE (naproxeno), 500 mg cada 12 h.

Espasmo vesical

Dolor intenso a nivel suprapúbico de carácter discontinuo que se relaciona con espasmo del músculo detrusor de la vejiga.^{2,8,11,13}

Las causas incluyen:

- Cáncer: crecimiento tumoral intravesical o extravesical; alteraciones psicológicas (ansiedad).
- Tratamiento: posradioterapia por el uso de sonda vesical (infección).
- Causas concurrentes: infección (cistitis).

El tratamiento consiste en:

- Tratar la causa reversible (estreñimiento).
- Antisépticos urinarios en la cistitis.
- Cambiar la sonda o disminuir el volumen del balón.
- Amitriptilina.
- Buscapina o escopolamina (disminuir la sensibilidad del músculo detrusor).
- Antiinflamatorio no esteroideo (naproxeno) en dosis de 500 mg cada 12 h (disminuye la sensibilidad del músculo detrusor por inhibición de prostaglandinas).

Tenesmo urinario

Es el deseo constante de orinar, pero siempre ocurre en forma de goteo.^{8,11,13}

Las causas son debidas principalmente a:

- Cáncer: hipertrofia maligna de la próstata, infiltración del cuello vesical, plexopatía presacra y compresión medular.
- Tratamiento: bloqueos nerviosos y fármacos (fenotiazidas, haloperidol, etc.).
- Debilidad: estreñimiento, debilidad para iniciar la micción, infección y debilidad generalizada.

El tratamiento incluye las siguientes medidas:

- Tratar la causa reversible: modificar el régimen de fármacos y la asistencia al paciente.
- Fármacos: bloqueadores alfaadrenérgicos: prazosina, anticolinesterásicos, como la piridostigmina, que estimula la transmisión de la corriente nerviosa.

Insomnio

Incapacidad para dormir normalmente de noche. Es un síntoma que aparece en la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado debido a que estos pacientes le temen a la noche.

El insomnio debe ser tratado enérgicamente. Es un problema que no sólo afecta al paciente, sino también a la familia.^{2,8,11,13}

Las causas son diversas:

Fisiológicas: ruido, dormir durante el día y nicturia.

- Psicológicas: ansiedad y depresión.

- Tratamiento deficiente de otros síntomas: dolor, disnea, incontinencia, diarrea, etc.
- Medicación adyuvante: diuréticos, esteroides y cafeína.

El tratamiento incluye:

- Medidas generales: disminución del ruido, ambiente y música agradables, terapia de relajación y masoterapia.
- Ansiolíticos: midazolam, clonazepam, diazepam y haloperidol (sueños no placentarios).
- Diuréticos, esteroides y antidepresivos por la mañana.

Estado confusional

Es un cuadro que se produce como consecuencia de la claudicación mental del paciente, la cual da lugar a una alteración de la comprensión y una escasa concentración. Este estado y el *delirium* representan la misma entidad clínica.

Clínicamente el cuadro se caracteriza por escasa concentración del paciente, pérdida de la memoria y desorientación temporoespacial. Es importante indicarle al familiar el comportamiento agresivo por el que puede cursar el paciente. Otro síntoma que diferencia este cuadro de la demencia es la aparición de alucinaciones, con una gran agitación del paciente.^{8,11,13}

El estado confusional se debe a:

- Cáncer: degeneración cerebral, tumor e infección.
- Problemas en el cuidado del paciente: excesiva o escasa dedicación al paciente, ansiedad, depresión y cambios de personalidad.
- Utilización de fármacos, sedantes o estimulantes: cimetidina, antiparkinsonianos y digoxina.
- Déficit vitamínico.
- Alteraciones bioquímicas: hipercalcemia, hiponatremia, hiperglucemia o hipoglucemias.
- Anoxia cerebral: por anemia o insuficiencia cardiaca.

Las posibilidades de tratamiento no son muchas, dado que generalmente el estado confusional presenta un origen multifactorial en el que se pueden corregir pocas situaciones.

- Su tratamiento debe ser precoz con fármacos neurolépticos.
- Si la causa es farmacológica, suprimir o disminuir la dosis del fármaco.

- Si es por hipoxia o cianosis, proporcionar oxígeno.
- Si se debe a agitación, administrar benzodiazepinas.
- Si aparecen alucinaciones o síntomas psicóticos, administrar haloperidol. El midazolam es una alternativa en pacientes agitados o angustiados, debido a su mayor poder de sedación.

Síntomas respiratorios

Disnea

Es la sensación subjetiva de falta de aire, ahogamiento, dificultad para respirar y la toma de conciencia del paciente de estar realizando un esfuerzo para respirar o un mayor trabajo respiratorio.^{2,8,13,14}

La insuficiencia respiratoria es el estado en el que los valores de la presión parcial de O₂ en sangre arterial es < 60 mmHg o la presión parcial de CO₂ es > 50 mmHg. Es un trastorno funcional del aparato respiratorio que puede cursar sin disnea.

Causas:

- Cáncer, que incluye:
 - Obstrucción de los bronquios por el tumor.
 - Sustitución de tejido pulmonar por tumor.
 - Síndrome de la vena cava.
 - Ascitis masiva.
 - Distensión abdominal.
 - Derrame pleural.
- Tratamiento:
 - Neumonectomía.
 - Radioterapia.
 - Quimioterapia (bleomicina).
- Padecimientos concomitantes:
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma.
 - Neumonía.
 - Insuficiencia cardiaca.
 - Anemia.
 - Embolia pulmonar.

La evaluación de esta afección consiste en:

- Historia clínica y examen físico: explorar los signos objetivos; la taquipnea y el uso de músculos accesorios muchas veces no se relacionan con la percepción de disnea.

- Forma de comienzo.
- Síntomas asociados.
- Factores que aumentan la disnea.
- Medicación que alivia.
- Antecedentes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca congestiva.
- Biometría hemática, saturación de oxígeno, rayos X de tórax y tomografía computarizada.

Las escalas numéricas y análogas visuales han demostrado utilidad, por lo que son comúnmente usadas para evaluar la intensidad de la disnea. Se debe correlacionar la intensidad de la disnea con ansiedad, depresión, fatiga y dolor. El tratamiento se puede adecuar al manejo de los síntomas concurrentes (antidepresivos, opiáceos y terapia ocupacional).

Tratamiento farmacológico:

- Opiáceos: numerosos estudios han demostrado su beneficio en el control de la disnea.
- Morfina: dosis de inicio de 5 mg cada cuatro horas. Si ya se administra morfina para alivio de dolor se debe aumentar la dosis 25% (disnea de leve a moderada) o 50% (disnea severa).
- Nebulizaciones con morfina en dosis de 2.5 mg más dexametasona en dosis de 2 mg en 2.5 mL de solución salina cada cuatro horas y PRN. Probablemente < 5 a 15% de la morfina inhalada es absorbida por la vía sistémica. Es útil en pacientes que consumen dosis de 50 mg o más de morfina oral o parenteral. Brinda mejoría en el control de la disnea (disminución de intensidad), sin variantes en la saturación de O₂ y la frecuencia respiratoria.
- Los psicotrópicos, como las benzodiazepinas, son de utilidad en la manifestación somática de crisis de pánico o en ansiedad severa.
- Corticosteroides: sólo en toxicidad por quimioterapia y radioterapia y obstrucción bronquial. Disminuye la inflamación de la mucosa y la secreción de moco.

Se pueden tomar las siguientes medidas generales:

- Comunicación: disminuir la ansiedad y el miedo del paciente y la familia.
- Soporte psicológico.
- Terapia ocupacional.
- Fisioterapia respiratoria.
- No abandonar nunca al paciente.
- Posición cómoda.
- Técnicas de relajación.

- Habitación bien ventilada.

Ante pánico respiratorio se puede elegir alguna de las siguientes opciones:

- Midazolam en dosis de 5 a 10 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta.
- Lorazepam en dosis de 0.5 a 2.0 mg sublingual.
- Morfina en dosis de 5 a 10 mg por nebulizador o por vía intravenosa.
- Clorpromacina en dosis de 25 mg por vía oral o intramuscular.

Tos

Es un mecanismo defensivo del organismo para expulsar secreciones o cuerpos extraños en la vía respiratoria. El compromiso de cualquier parte del sistema respiratorio puede cursar con tos.^{2,8,11}

Tiene una incidencia mayor en cáncer avanzado (30 a 50%) y en cáncer broncopulmonar (80%, de la cual > 25% es tos productiva).

Las causas de la tos incluyen:

- Cáncer: por un proceso de irritación bronquial, del pericardio y del diafragma.
- Tratamiento: fibrosis posterior a radioterapia.
- Concurrentes: infecciones, tabaquismo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Hay tres tipos de tos:

- Húmeda en paciente capaz de expectorar (productiva).
- Húmeda en paciente demasiado débil para toser efectivamente (no productiva).
- Seca (no productiva).

El tratamiento de la tos húmeda (productiva) incluye:

- Humidificación del aire inspirado.
- Educación de cómo toser efectivamente.
- Mucolíticos no irritantes (N-acetilcisteína).

La tos húmeda (no productiva) se trata limitando la aspiración del paciente y con la administración de antitusígenos:

- Codeína (30 a 60 mg cada cuatro horas).

- Morfina (5 a 20 mg cada cuatro horas).
- Hioscina (0.3 a 0.6 mg por vías intramuscular o subcutánea cada cuatro horas).

La tos seca requiere la siguiente elección en pacientes con cáncer avanzado:

- Antitusígenos de acción central:
- Codeína.
- Morfina.

Hipo

Es un reflejo respiratorio patológico caracterizado por el espasmo del diafragma y los músculos inspiratorios accesorios, que da lugar a una inspiración rápida asociada con un cierre de glotis.^{2,8,11,13}

Entre sus causas destacan:

- Distensión gástrica.
- Irritación diafragmática.
- Irritación del nervio frénico.
- Tumores cerebrales.
- Infecciones.

Para el tratamiento se recomienda:

- Tratar las causas reversibles:
- Ante distensión gástrica administrar:
 - Melox® 10 mL después de las comidas.
 - Metoclopramida en dosis de 10 mg cada cuatro a seis horas.
- Tumores cerebrales: corticoides.
- Infecciones: antibióticos.
- Supresión central del reflejo del hipo:
 - Clorpromazina en dosis de 10 a 25 mg cada seis a ocho horas.
 - Valproato sódico en dosis de 500 a 1 000 mg al acostarse en caso de tumor cerebral.
 - Baclofén en dosis de 5 mg cada ocho horas VO (si los gastrocinéticos fallan).

Hemoptisis

- ④ Se define como la expectoración de esputo hemoptoico o de sangre fresca procedente del aparato respiratorio, concretamente de la zona subglótica.^{2,8,11}

Está presente en 7 a 10% de los pacientes con cáncer de pulmón en el diagnóstico; 20% de los pacientes con cáncer de pulmón la padecerán alguna vez durante la enfermedad y 3% tendrán hemoptisis masiva terminal. El manejo dependerá de la gravedad, la causa y el estado funcional del paciente.

El tratamiento incluye:

- El manejo dependerá de la gravedad del síntoma y el estadio clínico de la enfermedad. La hemoptisis de causa maligna de 1 000 mL en 24 h tiene una mortalidad de 80%.
- Lavado bronquial con solución salina helada.
- Aplicación tópica de epinefrina.
- Catéter balón de Fogarty.
- Coagulación con láser (tráquea o bronquio proximal).
- Radioterapia (externa o braquiterapia).
- Embolización arterial bronquial.
- Cirugía.

Estertores pre mortem

Consisten en un sonido estertóreo que se produce por la oscilación de las secreciones, principalmente en la hipofaringe, asociado a los movimientos respiratorios.^{3,8,13}

Las posibilidades de tratamiento consisten en:

- Hioscina: reduce la producción de secreciones (efecto broncodilatador).
- Posición en semiprono.
- Drenaje postural.
- Aspiración orofaríngea.
- Para la respiración estertorosa se puede recurrir a la administración de esco-polamina (hioscina) por vía subcutánea, que resulta de gran valor para disminuir la ansiedad de la familia.

Cuidados bucales

El cuidado bucal es necesario en 60 a 70% de los pacientes terminales, en busca de los siguientes objetivos:

1. Prevención del dolor bucal.
2. Mantener la mucosa y los labios húmedos.
3. Aseo oral para evitar halitosis.

4. Evitar preocupaciones y aislamiento social.

Las recomendaciones para llevar a cabo los objetivos incluyen:

1. Cepillo suave para los dientes y para la lengua.
2. Masticar piña o chicle sin azúcar.
3. Para la higiene después de las comidas se cepilla y se enjuaga normal.
4. Para la humidificación se recomiendan pequeños sorbos de agua, cubitos de hielo, manzanilla con limón y salivas artificiales a base de metilcelulosa. La solución a base de vaselina líquida, limón, manzanilla y hielo es útil en la enfermedad terminal o en la agonía.
5. Uso de anestésicos locales sobre úlceras dolorosas.
6. Diagnosticar y detectar de manera precoz la candidiasis oral, y emplear solución de nistatina en dosis de una cucharada cada cuatro horas. El yogur natural es eficaz y barato.
7. Para los cuidados de la prótesis dental se emplea solución de nistatina.
8. Gargarismos de povidona yodada a 7.5% en caso de halitosis por boca séptica y neoplasia oral.^{3,8,11,13}

URGENCIAS EN MEDICINA PALIATIVA

Son una serie de síndromes que se producen de manera secundaria al crecimiento del tumor o también por metástasis a distancia del tumor primario. Es necesario su conocimiento porque de la rapidez con la que se haga el diagnóstico dependerá la calidad de vida del paciente.

Hipercalcemia

Se produce en 10 a 20% de los pacientes con cáncer de predominio óseo (pulmón, próstata, mama y mieloma múltiple).

Las manifestaciones clínicas implican aumento moderado de calcio, fatiga, letargo, debilidad, anorexia, náusea, vómito, parálisis intestinal, estado confusional, exacerbación del dolor).

Las recomendaciones para el tratamiento incluyen:

- Cuando el calcio sérico está por arriba de 13 mg/dL es necesario hospitalizar al paciente.
- Hidratación más diurético más potasio parenteral en caso de hipocalcemia.

- Corticoides.
- Bifosfonatos

Síndrome de compresión medular

Es la principal urgencia oncológica, ya que de la rapidez con la que se inicie el tratamiento dependerá la calidad de vida del paciente. Se presenta en 5% de los casos de cáncer que generan metástasis óseas.

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, paraplejía, alteraciones sensitivas, incontinencia de esfínteres.

Recomendaciones de tratamiento:

Ante la más mínima sospecha se instaura el tratamiento con dexametasona en dosis altas y se remite al paciente urgentemente al hospital. El hecho de dejar pasar de 8 a 10 h puede ser decisivo para que el cuadro sea reversible o no.

- Dexametasona más radioterapia simultánea.
- Laminectomía descompresiva; considerarla si los datos clínicos progresan aun con el tratamiento previo.

Síndrome de la vena cava superior

Es un conjunto de síntomas y signos derivados de la oclusión parcial o total de la luz de la vena cava.

Se manifiesta clínicamente por tres síntomas: edema (cara, cuello y ambas regiones supraclaviculares), cianosis de la cara y las extremidades superiores, y circulación colateral toracobraquial. También se pueden presentar somnolencia, cefalea, vértigo, acúfenos y crisis convulsivas.

El tratamiento incluye radioterapia, quimioterapia y corticoides en altas dosis.

FINAL DE LA VIDA

La calidad de vida del paciente y las decisiones en el final de la vida son los desafíos en este contexto; hacer lo mejor por el paciente implica respetar su voluntad, ser honestos y gentiles en la información y comunicación, ayudar al paciente y a la familia a la definición de los objetivos del cuidado, aliviar los síntomas y promover el confort, acompañándolos activamente en el transcurso de la enfermedad.¹⁵

Esta etapa final de la enfermedad terminal está marcada por un deterioro muy importante del estado general, indicador de una muerte inminente (horas o pocos días), que a menudo se acompaña de disminución del nivel de conciencia de las funciones superiores, siendo una característica fundamental de esta situación el gran impacto emocional que provoca sobre la familia y el equipo interdisciplinario, pudiendo dar lugar a crisis de claudicación emocional de la familia, por lo que es necesaria su prevención y, en caso de que se presente, disponer de los recursos adecuados para resolverla. En estos momentos reaparecen algunas interrogantes y miedo en la familia.

- ¿Cómo será la muerte?
- ¿Tendrá convulsiones?
- ¿Sangrará?
- ¿Vomitará?
- ¿Se ahogará?
- ¿Cómo sabré que ha muerto?
- ¿Qué tengo que hacer entonces?

En esta etapa pueden surgir algunos síntomas, como deterioro del estado de conciencia que puede llegar al coma, desorientación, confusión y a veces agitación psicomotriz, trastornos respiratorios con respiración irregular, respiración estertorosa por acumulación de secreciones, fiebre dada la elevada frecuencia de infecciones —que son causa de muerte en los pacientes con cáncer—, dificultad extrema o incapacidad para comer, ansiedad, depresión, miedo (explícito o no) y retención urinaria (sobre todo si toma psicotrópicos), la cual puede ser causa de agitación en estos pacientes.

En esta fase hay que establecer una serie de cuidados generales que incluirá instrucciones de cómo atender al paciente encamado, haciendo hincapié en los cambios posturales, el cambio de la ropa de la cama, los cuidados de la boca y de la piel, la protección de úlceras, etc.

Es de gran interés conocer la posición más confortable para el paciente (decúbito lateral con piernas flexionadas), ya que disminuye la respiración estertorosa y facilita los cuidados de la piel, la aplicación de medicación por vía rectal y los cuidados de la incontinencia vesical —hay que tener en cuenta que en los pacientes débiles pero conscientes esto puede provocar angustia, por lo que toleran mejor la colocación de sonda. No es necesario un tratamiento específico de la fiebre si no crea problemas.

Se debe reforzar el hecho de que la falta de consumo de alimentos es una consecuencia y no una causa de la situación, así como de que con cuidados de boca adecuados no hay sensación de sed y de que con la aplicación de medidas más agresivas (sonda nasogástrica y sueros) no mejorará la situación.

Hay instrucciones concretas (fármacos a administrar, consulta telefónica, etc.) por si el paciente entra en coma, tiene vómitos o hemorragia, etc. La aparición de estos problemas puede provocar fácilmente una crisis de claudicación emocional de la familia, que acabará con el paciente agónico en un servicio de urgencias.

Debe haber una adecuación del tratamiento farmacológico, prescindiendo de los fármacos que no tengan una utilidad inmediata en esta situación (antiinflamatorios, corticoides etc.), y de la vía de administración, que seguirá siendo oral mientras sea posible, disponiendo de vías alternativas de fácil uso, como la subcutánea (morfina, haloperidol y escopolamina) o la rectal (morfina, diazepam y clorpromacina). En la mayoría de los casos se utiliza la vía oral hasta pocos días u horas antes de la muerte, por lo que conviene no prescindir del uso de opioides fuertes aunque el paciente entre en coma.

No se debe olvidar que el paciente, aunque obnubilado, somnoliento o desorientado, también tiene percepciones, por lo que hay que hablar con él y preguntarle sobre su comodidad o problemas (*¿descansa bien?, ¿tiene alguna duda?, ¿qué cosas le preocupan?*) y cuidar mucho la comunicación no verbal (tacto), dando instrucciones a la familia en este sentido. Se debe instruir a la familia para que eviten comentarios inapropiados en presencia del paciente.

Es aconsejable volver al domicilio al cabo de unos días para saludar y contactar con la familia y coordinar la atención del duelo familiar.

CONCLUSIONES

Un mejor conocimiento del papel que desempeña el médico al final de la vida de los pacientes terminales ayudará a prevenir la fatiga profesional y asegurará que la práctica de la medicina en estos pacientes sea tan gratificante como la atención a los pacientes que logran la curación.

REFERENCIAS

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos: *Guía de práctica clínica sobre cuidados paliativos*. Madrid, Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, 2008.
2. Benítez RM: Cuidados paliativos: conceptos. En: Benítez RM: *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Cuidados paliativos*. Barcelona, 1998:15–16.
3. Waller A, Caroline LN: Introduction of palliative care. En: *Handbook of palliative care in cancer*. EUA, Butterworth Heinemann, 2000:XVII–XXVI.
4. Montejo RG: El paciente en cuidados paliativos con dolor. En: *Medicina del dolor y paliativa*. Corinter, 2002:475–493.
5. Pessini L: *Distanásia: até quando prolongar a vida?* São Paulo, Centro Universitário São

- Camilo, 2001.
6. **Gómez S:** *¿Podemos sufrir menos al recibir malas noticias en medicina?* Entrevista por Carlos Morcilla Jiménez. Medicosypacientes.com. Madrid, 2010.
 7. Sistema Nacional de Salud: *Estrategia en cuidados paliativos*. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
 8. **Gómez SM, Ojea MM:** *Cuidados paliativos. Control de síntomas*. Madrid, Laboratorios Meda, 2009.
 9. **Solano JP, Gomes B, Higginson IJ:** A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(1):58–69.
 10. <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteka>.
 11. *Manual de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos*.
 12. **Breitbart W, Payne D, Passik SD:** Psychological and psychiatric interventions in pain control. En: Doyle D, Hanks G, Chreny N et al.: *Oxford textbook of palliative medicine*. 3^a ed. Oxford, Oxford University Press, 2004.
 13. **Twycross R, Wilcock A:** *Symptom management in advanced cancer*. 2^a ed. 2001:67–140.
 14. **Fornells HA:** *Control de síntomas respiratorios*. UCPAR, 2006.
 15. **Latimer J:** Ethical care at the end of life. *Can Med Assoc J* 1998;158:1741–1747.
 16. **Broeckaert B, Núñez Olarte JM:** *Sedation in palliative care. Facts and concepts*. Open University Press.

3

Definición y sustrato anatomo-patológico del dolor

Sergio Tenopala Villegas, Mariana Guadalupe García Hernández

INTRODUCCIÓN

El dolor y la enfermedad han sido un binomio lacerante que ha acompañado al hombre a lo largo de toda su historia. Anestesia y analgesia son ciencias tan antiguas como la propia humanidad.

El enigma que rodea al dolor se remonta a la antigüedad. La interpretación más antigua concibe el dolor como un castigo por haber ofendido a los dioses. Etimológicamente la palabra inglesa *pain* se deriva del latín *poene* y del griego *poine*, que significan “pena” o “castigo”.

Son muy importantes los valores del dolor y la semiología clínica en relación con la localización, la extensión, la duración, la aparición y la intensidad, que orientan a un diagnóstico de la enfermedad al que por su naturaleza hay que respetar; es un síntoma que se acompaña de síntomas autonómicos, como taquicardia, hipertensión, diaforesis, etc.^{1,2}

Definición de dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con daño potencial o real de un tejido o descrita en términos de dicho daño”.

Clasificación del dolor

La clasificación del dolor se puede hacer atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores de pronóstico de control del dolor y, finalmente, farmacología.

1. Según su duración el dolor se puede clasificar en agudo o crónico.

El dolor agudo es la señal de alarma del organismo descrita como “una desagradable y compleja constelación de experiencias sensoriales, perceptuales y emocionales relacionadas con respuestas autonómicas producidas por daño a estructuras somáticas o viscerales. Se caracteriza por ser de causa conocida y mejorar generalmente con tratamiento específico y escaso componente psicológico”.

El dolor crónico es el que persiste al curso natural de un daño agudo, concomitante a procesos o patologías duraderas, intermitentes o repetitivas, expresado en un término mayor de tres semanas, con componente psicológico.

2. Según su patogenia el dolor puede ser neuropático, nociceptivo y psicógeno.

El dolor neuropático es causado por un estímulo directo al sistema nervioso central o por lesión de las vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante y quemante, y se acompaña de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinía.

El dolor nociceptivo es el más frecuente y se divide en somático y visceral.

En el dolor psicógeno interviene el ambiente psicosocial que rodea al individuo. Es típica la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos, cuya eficacia es escasa.

3. Según su localización el dolor puede ser somático o visceral.

El dolor somático se genera por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculosquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado y punzante que se irradia siguiendo trayectos nerviosos.

El dolor visceral se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. No se localiza adecuadamente y es continuo y profundo. Asimismo, se puede irradiar a zonas alejadas del lugar donde se originó. Con frecuencia se acompaña de síntomas neurovegetativos.

4. Según su curso el dolor puede ser continuo o irruptivo.

El continuo es persistente a lo largo del día y no desaparece, mientras que el irruptivo consiste en una exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable.

5. Según la intensidad el dolor puede ser leve —permite realizar actividades habituales—, moderado —interfiere con las actividades habituales— y severo —interfiere con el descanso.³⁻⁵

Fisiopatología del dolor

Es importante conocer los adelantos en los conceptos neurofisiológicos, la naturaleza de los estímulos capaces de producir dolor, la distribución de receptores específicos y no específicos, las vías de transmisión y los centros de recepción e integración. Por otro lado, el redescubrimiento de técnicas clásicas de anestesia regional, menos tóxicas y agresivas para el paciente, han permitido un tratamiento farmacológico o intervencionista eficaz y razonable para el adecuado control del dolor.

Nocicepción

La nocicepción es la percepción de señales eléctricas en el sistema nervioso central que son originadas por la estimulación y la activación de receptores sensoriales que se encuentran en la periferia y que brindan información del daño a algún tejido a nivel central.⁶

El sistema nociceptivo es el encargado de detectar y procesar la sensación dolorosa. La percepción del dolor y los mecanismos que ésta pone en marcha deben ser entendidos como parte del sistema de defensa del individuo frente a las agresiones del medio. Una adecuada respuesta por parte del sistema nociceptivo a un estímulo potencialmente lesivo permite evitar daño al individuo y, por tanto, es algo positivo para la supervivencia, como cuando nos retiramos de un objeto quemante, evitando la progresión de la quemadura. Así, cuando la nocicepción cumple estas funciones, el dolor que percibimos lo entendemos como una señal de alerta que permite poner en marcha respuestas protectoras. Sin embargo, el sistema nociceptivo produce sensaciones dolorosas “anómalas”, como el mantenimiento de un dolor durante más tiempo del esperado para la resolución del daño que lo originó, o cuando un estímulo doloroso es desproporcional al estímulo que lo está desencadenando, como la sensación de dolor por el roce de la ropa. En ambos casos el dolor deja de ser una respuesta favorable y protectora, convirtiéndose en una patología que requiere tratamiento. La nocicepción como sistema sensitivo está compuesta por una fase aferente y otra eferente.

La porción aferente está integrada por los mecanismos necesarios para que la sensación de dolor sea captada a cualquier nivel de la periferia (piel, órganos, etc.) y transmitida hasta los lugares centrales, en donde es procesada e integrada de forma consciente (niveles espinales y supraespinales).

La fase eferente es la que permite emitir las respuestas que ponen en marcha los mecanismos de adaptación necesarios.

También existe un sistema regulador de la nocicepción que permite un control inhibitorio para que ésta no se perpetúe de forma patológica. Está compuesto por los mecanismos descendentes de origen supraespinal.^{7,8}

1. Procesos de la nocicepción:

- **Transducción:** es la conversión de los estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.
- **Transmisión:** es la propagación de las señales eléctricas a lo largo de las vías nociceptivas.
- **Modulación:** es la alteración de las señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la médula espinal; aquí se puede inhibir o amplificar la señal sensorial.
- **Percepción:** es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con factores cognoscitivos y emocionales para crear la experiencia subjetiva del dolor.⁹

2. Componentes de la nocicepción:

- **Receptores:** existen básicamente cinco tipos, que incluyen los termorreceptores (cambios de temperatura), los mecanorreceptores (activados por la deformación mecánica en las fibras nerviosas), los quimiorreceptores (implican señales químicas en potenciales de acción), los nociceptores y los polimodales. Cada receptor es sumamente sensible a un tipo de estímulo, respondiendo poco a intensidades normales de los demás. Cualquiera que sea el estímulo que actúe sobre un receptor, produce inicialmente una corriente eléctrica local en la vecindad de la terminación nerviosa, la cual genera potenciales de acción en las fibras nerviosas correspondientes. Algunas modalidades sensoriales, como el dolor y la temperatura, son captadas por terminaciones nerviosas libres, que no parecen tener estructura de receptor específico. Estas terminaciones se han encontrado en las capas superficiales de la piel y también en algunos tejidos internos, como el periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares, la hoz y tienda del cerebelo, el corazón, la pleura, la cavidad abdominal, la vesícula biliar, los testículos, etc.¹⁰
- **Fibras nerviosas** (nervios periféricos sensitivos): se dividen en tres grupos, de acuerdo con su estructura y la velocidad de conducción del estímulo nervioso.¹¹
 - **Fibras tipo A:** están vinculadas a sensaciones somáticas; son mielínicas. Se subdividen en términos de velocidad de transmisión en A-alfa (α), A-beta (β), A-gamma (γ) y A-delta (δ). Las fibras A δ (delgadas de 2 a 6 micras y velocidad de conducción rápida de 12 a 30 m/seg) producen un dolor agudo, concreto e inmediato, y pueden modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso. Es en las terminaciones libres de estas fibras donde se encuentran los nociceptores.
 - **Fibras tipo B:** están relacionadas con estímulos neurovegetativos; son mielínicas.
 - **Fibras tipo C:** no son mielínicas o tienen una escasa capa de mielina,

y muy poco grosor. Responden a estímulos de tipo químico, térmicos, de presión y dolor, y se las ha llamado polimodales; son fibras delgadas de 0.4 a 1.2 micras, con una velocidad de trasmisión de 0.5 a 2 m/seg. Las fibras amielínicas forman el elemento más numeroso de los nervios periféricos, constituyendo cerca de 80% de la población axonal.

En general se considera que las fibras A δ y C son las responsables directas de la neuroconducción del dolor. Las dos terceras partes u 80% de todas las fibras nerviosas periféricas son de tipo C, por lo que pueden transmitir una enorme cantidad de información, aunque su velocidad de conducción sea muy lenta (0.5 m/seg). Estas fibras aferentes primarias establecen su primer relevo a nivel del asta dorsal de la médula espinal y a través de las raíces posteriores. Son las responsables del dolor difuso y desagradable.

Las fibras C (80%) y A δ (20%) son las responsables de la transmisión de dolor como sensación.¹²⁻¹⁵

Transmisión

Es el impulso nervioso a la médula espinal. La médula espinal constituye la primera estación sináptica y el filtro que permite eliminar los mensajes innecesarios, así como amplificar los más importantes.

Los cuerpos neuronales de las fibras aferentes primarias se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal y mandan una rama a la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del asta dorsal, y otra a los tejidos corporales inervados.

Una vez dentro de la médula espinal las fibras A δ y C ingresan en el fascículo de Lissauer, donde se dividen en una rama ascendente y una descendente, que tras recorrer unos segmentos medulares lo abandonan para penetrar en el asta posterior.

En 1952 Rexed dividió la sustancia gris de la médula en 10 láminas. Las láminas I (capa marginal), II (sustancia gelatinosa), III y IV (núcleos propios), y V y VI (capas profundas) constituyen el asta dorsal de la médula espinal. Las láminas I, II, V, VI y X son las más importantes en la recepción, el procesamiento y la transmisión de la información del dolor a las astas dorsales, donde son integradas.

Las fibras A δ contactan con neuronas de las láminas I, II y III, y de ahí pasan por tractos espinotalámicos y espinorreticulares hasta centros superiores: el tálamo y la corteza sensorial.

Las fibras C conectan con estas neuronas (láminas), con interneuronas, con motoneuronas y con neuronas simpáticas, produciendo reflejos espinales y las manifestaciones simpáticas del dolor agudo y el crónico. Ascienden por los mismos tractos pero de forma lenta, traduciendo una sensación difusa del dolor. Por

los tractos espinorreticulares llegan a la formación reticular y de allí al sistema límbico y al hipotálamo.^{16,17}

Tracto espinotalámico

Representa la mayor vía nociceptiva. Se encuentra anterolateralmente en la sustancia blanca de la médula espinal. Sus axones cruzan la línea media al lado contralateral de la médula espinal y ascienden hacia el tálamo, la formación reticular, el núcleo magno del rafe y la sustancia gris periacueductal. Se divide en tracto anterior y tracto medial.

Vías alternativas del dolor

Como sensación epicrítica ascienden de forma homolateral y contralateral. Entre estas vías el tracto espinomesencefálico activa las vías descendentes antinociceptivas, mientras que los tractos espinotalámico y espinomesencefálico activan el hipotálamo evocando la conducta emocional.^{18,19}

Modulación espinal

Cuando se produce un daño en un nervio periférico el sistema nervioso central recibe todo un conjunto de estímulos aferentes provenientes de los nociceptores, los cuales desencadenan procesos de excitación e inhibición en el asta posterior de la médula, lo cual se llama modulación.²⁰

En la modulación el estímulo doloroso que viaja por las fibras A δ y C llega a la médula espinal y libera neuroestimuladores excitatorios, como el glutamato, el aspartato y la sustancia P, y provoca la entrada de calcio en el interior de la célula para estimular los receptores excitatorios; la N-metil de aspartato (NMDA) y las neurocininas I y II en presencia de proteína G y fosfocitocinas provocan la liberación de prooncogenes (c-Fos y c-Jun); posteriormente inducen la producción de adenosina y óxido nítrico generando estados de hiperalgesia, o el llamado fenómeno *wind-up*.^{21,22}

Las estructuras espinales, como la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el núcleo magno del rafe, son zonas donde se originan las vías descendentes. Es bien sabido que la estimulación de la sustancia gris periacueductal produce una analgesia extensa en los seres humanos.²³

El c-Fos está relacionado con el control de la transcripción de los genes de dinorfina y encefalina, cuya expresión después de una estimulación nociva redunda

en un aumento de la síntesis de dinorfinas y probablemente de encefalinas. Este conocimiento resulta útil, ya que las encefalinas y otros agonistas opiáceos producen efectos inhibitorios o antinocicepción, disminuyendo los fenómenos de *up-regulation* y *wind-up*, con la consiguiente hiperalgesia.

Por otro lado, los estudios han demostrado que el glutamato está presente en los procesos de las fibras C y sus terminales en las astas posteriores, así como en una mayor cantidad en las áreas sensoriales del cuerno dorsal. Desde el punto de vista clínico, la manifestación del dolor crónico forma parte de todos estos mecanismos neurobioquímicos a nivel medular, por lo que se hace complejo su tratamiento. La anormalidad de la excitabilidad está mediada por la activación de la adenilato ciclase y la generación de adenosín monofosfato cíclico. El adenosín monofosfato activa la proteíncinasa A, la cual fosforila los canales de potasio, disminuyendo la conductancia a éste e incrementando la posibilidad de despolarización. En la actualidad se ha visto que algunas sustancias, tales como la prostaglandina E2, la serotonina y la adenosina, facilitan una corriente de sodio ligada a voltaje y resistente a la tetrodotoxina.

Los canales de calcio ligados a voltaje de umbral alto permiten a los iones de calcio entrar a las neuronas luego de la despolarización, por lo que pueden influir los sistemas de receptores y mediadores sinápticos, los niveles de excitabilidad de la membrana, la concentración de segundos y terceros mensajeros, y la expresión de genes c-Fox y c-Jun. La actividad de la fosfolipasa C, por actividad de los receptores de bradicinina o sustancia P, dispara varios mecanismos que aumentan la acción de las fibras aferentes nociceptivas, mientras que la activación de receptores de serotonina reduce la corriente de potasio.²²⁻²⁵

REFERENCIAS

1. Clark D: *APS Bulletin* 2000;13–15.
2. Pérez CJ, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR: El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:373–384.
3. Bonnica JJ: Definitions and taxonomy of pain. En: Bonica JJ (ed.): *The management of pain*. Filadelfia, Lea & Febiger, 1990.
4. Merskey H, Bogduk N (eds.): *Classification of chronic pain. Task on taxonomy*. 2^a ed. Seattle, IASP Press, 1994.
5. Campos C, Carrulla J, Casas A et al.: *Manual SEOM de cuidados continuos*. 2004:455–500.
6. Willis WD Jr: From nociceptor to cortical activity. En: Bromm B, Desmedt JE (eds.): *Pain and the brain, from nociception to cognition*. Nueva York, Raven Press, 1995:1–20.
7. Raj PR: *Pain medicine. A comprehensive review*. St Louis, Mosby–Year Book, 1996.
8. Muriel VC, Madrid AJL: *Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico*. Tomo I. Madrid, Libro del Año, 1994.
9. Yaksh T, Malmber A: Central pharmacology of nociceptive transmission. En: Wall P, Melzack R (eds.): *Textbook of pain*. 3^a ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1994:165–200.

10. **Alcaraz RV:** *Estructura y función del sistema nervioso: recepción sensorial y estados del organismo.* México, El Manual Moderno, 2001.
11. **Willems JL:** Neurophysiology of pain. *Acta Anesthesiol Belga* 1981;1:7–12.
12. **Bennett L, Nishikawa N:** Spinal neurons with branched axons traveling in both the dorsal and dorsolateral funiculus. *Exp Neurol* 1985;87:571.
13. **Willis, Kenslao, Leonard:** The cells of origin of the primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation: physiological and anatomical features. *J Neurophysiol* 1988;59: 833.
14. **Yaksh TL, Hammond DL:** Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain* 1982;13:1–85.
15. **Fitzgerald M, Lynn B:** The sensibilities of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeating beating. *J Physiol (London)* 1977;365:549–551.
16. **Bowsher D, Abdel-Maguid TE:** Superficial dorsal horn of the adult human spinal cord. *Neurosurgery* 1984;15:893–899.
17. **Melzack R, Wall PD:** Pain mechanism. *New Theory Sci* 1965;150:971–979.
18. **Bennett L, Nishikawa N:** Spinal neurons with branched axons traveling in both the dorsal and dorsolateral funiculi. *Exp Neurol* 1985;87:571.
19. **Willis, Kenslao, Leonard:** The cells of origin of the primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation: physiological and anatomical features. *J Neurophysiol* 1988;59: 833.
20. **Dubner R:** Pain and hyperalgesia following tissue injury: new mechanisms and new treatments. *Pain* 1991;44:213–214.
21. **Ren K:** Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain* 1994;59: 157–158.
22. **Malberg AB, Yaask TL:** Antinociceptive action of spinal nonsteroid anti-inflammatory agents on the formaline test in the rat. *J Pharmacol Expert Ther* 1992;263(1):136–146.
23. **Mason P, Strassman A, Maciewicz R:** Intracellular responses of rafe magnus neurons during the jaw-opening reflex evoked by tooth pulp stimulation. *Brain Res* 1986;379:232.
24. **Dickenson A:** A cure for wind-up: NMDA receptors antagonist as potential analgesic. *TIPS* 1990;11:307–309.
25. **Hunt SP, Pini A, Evan G:** Induction of c-Fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987;328:632–634.

4

Analgésicos no opioides

*Jonathan J. Mendoza Reyes, Alfredo Covarrubias Gómez,
Alejandra Landín Alaniz*

El manejo del dolor es actualmente un derecho humano, por lo que los prestadores de los servicios de salud necesitan tener el conocimiento acerca de los analgésicos y las opciones intervencionistas para el manejo del dolor.

El tratamiento farmacológico es la base del tratamiento para el dolor agudo y el crónico en todas las edades. Los diferentes tipos de analgésicos incluyen los opioides, los analgésicos no opioides y los adyuvantes o coanalgésicos. A menos que esté contraindicado, cualquier régimen analgésico debe incluir un fármaco no opioide, incluso cuando el dolor es lo suficientemente grave como para requerir la adición de un opioide.¹

En EUA más de 172 millones de recetas por inhibidores de la ciclooxygenasa (COX), selectivos y no selectivos, fueron prescritas en 2004.² Sin embargo, este uso no siempre es el adecuado, ya que el ingreso hospitalario asociado con el uso inapropiado de medicamentos ocurre con frecuencia. Los efectos adversos a medicamentos son prevenibles hasta en 70% a través de una prescripción apropiada.³ Un estudio demostró que 37% de los pacientes que recibieron una receta por analgésicos estaban ya tomando medicación de venta libre para el dolor y lo siguieron haciendo de forma concomitante.⁴ Es un hecho relevante que los prestadores de servicios de salud (médicos, enfermeras y farmacéuticos) y los pacientes conozcan la forma correcta de utilizar los analgésicos no opioides, debido a su elevado consumo y a la frecuencia de reacciones adversas.³

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más utilizados son el diclofenaco y el ibuprofeno, que representan casi 40% de las ventas mundiales de AINE para la osteoartritis. Excluyendo el uso de medicamentos de venta libre (OTC,

por sus siglas en inglés), el ibuprofeno y el naproxeno son los AINE más prescritos en EUA, mientras que la prescripción de diclofenaco es más común en el Reino Unido. La introducción de los COX-2 selectivos, agentes con una mejor seguridad gastrointestinal, ha llevado a un aumento general en el uso de los AINE. Un estudio canadiense observó que el número total de prescripciones de AINE en los pacientes mayores de 65 años de edad aumentó 68% entre marzo y noviembre de 2000 tras la introducción de celecoxib y rofecoxib.⁵

Con frecuencia es ineffectivo el uso de agentes analgésicos como monoterapia, por lo que la rotación analgésica o combinaciones son usadas; sin embargo, existe poca evidencia de efectos aditivos o sinergismo. Hay múltiples analgésicos adyuvantes que son utilizados con frecuencia.⁶

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

El acetaminofén (paracetamol) y los AINE son útiles para el dolor agudo y el crónico resultantes de una variedad de procesos de enfermedades incluyendo trauma, artritis, cirugía y cáncer. Los AINE son tanto analgésicos como antiinflamatorios, debido a su capacidad para suprimir la producción de prostaglandinas inflamatorias; están indicados para el dolor que implica inflamación como un proceso patológico subyacente; de igual manera, pueden ser útiles para el tratamiento de dolor que no implique inflamación.^{1,2,5}

Existen diferencias importantes entre los analgésicos no opioides y los analgésicos opioides. Estas diferencias incluyen las siguientes:¹

1. Hay un efecto techo de respuesta a la dosis de AINE, por lo que después de alcanzar un techo analgésico y aumentar la dosis también se incrementan los efectos secundarios, sin dar lugar a analgesia adicional.
2. Los AINE no producen dependencia física o psicológica, por lo que la interrupción brusca del tratamiento no provoca abstinencia al fármaco.
3. Los AINE son antipiréticos.

Los analgésicos no opioides son subestimados en el tratamiento del dolor crónico e innecesariamente se omiten para los pacientes con dolor crónico y los pacientes que no pueden tomar medicamentos orales. Sin embargo, las formas de dosificación parenteral, tópica y rectal están disponibles para algunos AINE que a menudo son infrautilizados.¹

Mecanismo de acción

Todos los AINE inhiben la enzima ciclooxygenasa, con lo que inhiben también la síntesis de prostaglandinas; este mecanismo se reconoce desde la década de

1970, siendo el responsable de los efectos terapéuticos y adversos de este grupo de fármacos.^{1,2} Además de los efectos periféricos los AINE ejercen una acción central a nivel de la médula espinal o del cerebro, importante para sus efectos analgésicos. La COX-1, la isoforma originalmente identificada, se encuentra en las plaquetas, el sistema gastrointestinal (GI), los riñones y la mayoría de los otros tejidos del organismo. Por su parte, la isoforma COX-2 se encuentra predominantemente en los riñones y el sistema nervioso central (SNC), y se induce en los tejidos periféricos por estímulos nocivos que causan inflamación y dolor.^{1,5} La inhibición de la COX-1 se asocia con la hemorragia gastrointestinal bien conocida y los efectos secundarios renales que pueden ocurrir con el uso de AINE. Los efectos terapéuticos antiinflamatorios de los AINE se deben en gran parte a la inhibición de la COX-2 y no a la inhibición de la COX-1. Hasta hace poco todos los AINE disponibles inhibían de forma no selectiva las isoformas COX-1 y COX-2. Los fármacos que lo hacen se denominan AINE no selectivos o tradicionales. La mayoría de los AINE inhiben la COX-1 y la COX-2 con poca selectividad, aunque algunos convencionalmente considerados como AINE no selectivos (diclofenaco, etodolaco, meloxicam y nimesulida) presentan selectividad para la COX-2 *in vitro*. En efecto, el meloxicam actúa como un inhibidor preferencial de la COX-2 en dosis relativamente bajas (p. ej., 7.5 mg al día).¹

En 1990 se describió la segunda isoforma (COX-2). Los AINE COX-2 selectivos proporcionan todos los efectos benéficos de los AINE no selectivos, pero menos incidencia de sangrado del tracto gastrointestinal. Los COX-2 selectivos no son más seguros para los riñones que los AINE no selectivos.¹ A mediados de 2003 tres miembros de la clase inicial de inhibidores COX-2, los coxibs, fueron aprobados para su uso en EUA y Europa. Actualmente el rofecoxib y el valdecoxib se han retirado del mercado en vista de su potencial riesgo cardiovascular.^{1,2,5} Ningún coxib ha establecido una mayor eficacia clínica sobre los AINE convencionales.

Se ha especulado sobre la existencia de una tercera isoforma, la COX-3, lo cual explicaría uno de los mecanismos de acción del acetaminofén, un escaso inhibidor de COX-1 y COX-2.^{5,7}

La Aspirina® modifica de forma covalente la actividad de la COX-1 y la COX-2, inhibiéndolas de forma irreversible. Ésta es una distinción importante, debido a que la duración de los efectos de la Aspirina® está relacionada con la tasa de rotación de las ciclooxygenasas en los diferentes tejidos diana. La importancia de la rotación de la enzima en el alivio de la acción de la Aspirina® es más notable en las plaquetas que, al ser anucleadas, tienen una capacidad notablemente limitada para la síntesis de proteínas. Así, las consecuencias de la inhibición de la COX-1 en las plaquetas duran el tiempo de vida de la plaqueta, por lo que una vez que se suspende la terapia se pierde el efecto alrededor de 8 a 12 días, que es el tiempo en que se reponen las plaquetas.¹

Los cannabinoides, incluyendo los endógenos, han sido implicados en la modulación de un amplio número de procesos de comportamiento, incluyendo el dolor y la inflamación. La anandamida (AEA), la amida del ácido araquidónico (AA) con etanolamina y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) son los endocannabinoides más estudiados; sin embargo, se han identificado muchos otros. Un objetivo importante en el metabolismo de la AEA es su transportador de membrana, el cual facilita su transportación al interior de la célula para ser hidrolizada por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La anandamida puede ser metabolizada por la COX-2 y en menor medida por la COX-1 a PGE2-etanolamida. La anandamida representa un escaso sustrato para la COX-2, en comparación con el ácido araquidónico. El efecto analgésico y antiinflamatorio de los cannabinoides se sustenta con evidencia *in vitro* e *in vivo*.²

El incremento en los niveles de endocannabinoides tras el uso de medicación no opioide se puede explicar por los siguientes mecanismos:²

1. Inhibición de su metabolismo por parte de FAAH. Algunos AINE, como la indometacina y el ibuprofeno, inhiben selectivamente la actividad de la FAAH.
2. Inhibición de su metabolismo oxidativo por COX-2; al menos *in vitro* la COX-2 puede metabolizar AEA.
3. Aumento de la síntesis de endocannabinoides como resultado de la liberación del AA de la síntesis de PG.
4. En el caso del paracetamol, después de ser metabolizado en N-acilfenolamina (AM-404) en el cerebro y la médula espinal, la inhibición de la captación celular de la AEA impide su inactivación y mejora su potencia.
5. Inhibición de la síntesis de NO, inactivando el transportador endocannabinoide.

Los efectos antinociceptivos de los fármacos no opioídes también pueden estar relacionados con sus efectos sobre las vías monoaminérgicas (sistemas noradrenérgico y serotoninérgico).

La regulación del procesamiento nociceptivo espinal por parte de la serotonina (5-HT) puede facilitar o inhibir la nocicepción debido a diferentes clases de receptores 5-HT y su localización en las neuronas de la lámina superficial de la médula espinal.

La disminución central de 5-HT antagoniza la actividad antinociceptiva de ASA, paracetamol, diclofenaco, ketoprofeno, metamizol, piroxicam, meloxicam y rofecoxib en diferentes modelos de dolor.²

El sistema noradrenérgico se involucra en la nocicepción a niveles espinal y supraespinal. Sus efectos están mediados a través de la activación de α -adrenoceptores y las vías inhibitorias descendentes. A nivel espinal la norepinefrina produce una analgesia potente a través de la activación de α_2 adrenoceptores. Es pro-

bable que la noradrenalina module la nocicepción a través de un control indirecto de la actividad de otras vías descendentes, incluyendo las vías histaminérgica y serotoninérgica. Los analgésicos no opioides pueden activar mecanismos supraespinales que generen indirectamente influencia inhibitoria sobre la transmisión espinal de las señales nociceptivas, junto a su acción inhibidora de la COX.²

Usos clínicos

Todos los AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, a excepción del acetaminofén, que es antipirético y analgésico, pero está desprovisto en gran parte de actividad antiinflamatoria.^{1,7,8}

Analgésicos

Cuando se emplean como analgésicos estos fármacos por lo general sólo son eficaces contra el dolor de baja a moderada intensidad. Aunque su eficacia es máxima, generalmente es mucho menor que la de los opioides; los AINE no tienen los efectos adversos no deseados de los opioides en el SNC, incluyendo depresión respiratoria y el desarrollo de dependencia física.¹

Antipiréticos

Los AINE reducen la fiebre en la mayoría de las situaciones, pero no la variación circadiana de la temperatura o el aumento de la respuesta al ejercicio o de la temperatura ambiental. Debido a la asociación con el síndrome de Reye, la Aspirina® y otros salicilatos están contraindicados en niños y adultos jóvenes menores de 12 años de edad con fiebre asociada a enfermedad viral.¹

Antiinflamatorios

Los AINE tienen su aplicación fundamental como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de los trastornos musculosqueléticos, como la artritis reumatoide y la osteoartritis. En general, los AINE sólo proporcionan un alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con la enfermedad, pero no detienen la progresión de la lesión patológica a los tejidos.^{1,8}

Relajantes musculares

La mayoría de los relajantes musculares están aprobados por la *Food and Drug Administration*, sea para la espasticidad (baclofén, dantrolene y tizanidina) o los trastornos musculosqueléticos (carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalona, metocarbamol y ofenadrina). El mecanismo de acción para la segunda categoría de los agentes no está claro, pero puede estar relacionado, en parte, con sus efectos sedantes. La ciclobenzaprina es el mejor relajante muscular estudiado en los trastornos musculosqueléticos en general; en 21 estudios se ha demostrado una consistente superioridad sobre el placebo para fibromialgia, así como para aliviar el dolor y los espasmos musculares y mejorar el estado funcional en otros trastornos. Los relajantes musculares tienen un papel limitado para el tratamiento del dolor crónico, a excepción de la ciclobenzaprina, y son una opción para tratar la fibromialgia.⁸

REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Gastrointestinales

Los síntomas más comunes asociados con estos fármacos ocurren a nivel gastrointestinal, incluyendo anorexia, náuseas, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas pueden estar relacionados con la inducción de úlcera gástrica o intestinal, que se estima que ocurre en 15 a 30% de los usuarios ordinarios.^{1,5} En tratamientos a largo plazo el riesgo de sangrado gastrointestinal aumenta entre 10 y 30 veces.⁴ El riesgo es aún mayor en quienes padecen infección por *Helicobacter pylori*, consumen alcohol en exceso y presentan otros factores de riesgo de lesión de la mucosa, incluyendo el uso concomitante de glucocorticoides. Todos los inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado ser menos propensos que los AINE tradicionales para inducir úlceras gástricas endoscópicamente visibles.^{1,4,5}

El daño gástrico por AINE se puede llevar a cabo mediante dos mecanismos. La inhibición de la COX-1 en las células epiteliales gástricas deprime las prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa, especialmente PGI2 y PGE2. Estos eicosanoides inhiben la secreción de ácido por parte del estómago, mejoran el flujo sanguíneo de la mucosa y promueven la secreción de moco citoprotector en el intestino. Otro mecanismo por el cual los AINE o la Aspirina® pueden causar ulceración es por irritación local al contacto del fármaco administrado por vía oral con la mucosa gástrica.

En años recientes los efectos de los AINE sobre el tracto gastrointestinal bajo han comenzado a recibir mayor atención, por lo que se tiende a pensar que las complicaciones gastrointestinales afectan todo el tracto por igual. Una revisión sistemática reportó que el riesgo total de sangrado gastrointestinal bajo es de 1.9 a 18.4% en estudios de casos y controles.⁵

La administración conjunta del análogo de la PGE1, el misoprostol o los inhibidores de la bomba de protones (IBP), en relación con los AINE, puede ser beneficiosa en la prevención de la úlcera duodenal y gástrica.^{1,5} Hay que recordar que los IBP no protegen el tracto gastrointestinal bajo. Un estudio de cohorte estadounidense encontró que el tratamiento con AINE no selectivos más un IBP como terapia concomitante fue tan efectivo como el tratamiento con un inhibidor de la COX-2. Asimismo, se ha demostrado que la adición de un IBP al tratamiento con agentes selectivos de la COX-2 reduce significativamente el riesgo absoluto de úlceras gástricas cuando se compara con el placebo.⁵

Cardiovasculares

Los AINE están asociados con un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares, como infarto del miocardio, falla cardiaca e hipertensión. Este riesgo parece depender del tiempo de exposición. El mecanismo consiste en el impacto de la inhibición de la COX en el balance entre la producción mediada por la COX-2 de tromboxanos proagregantes en las plaquetas y las prostaglandinas I2 antiagregantes en las células endoteliales.⁵ Este mecanismo parece acentuarse en individuos que presentan riesgo de trombosis, como aquellos con artritis reumatoide, ya que el riesgo relativo de infarto del miocardio es mayor en estos pacientes, en comparación con los pacientes sin osteoartritis o artritis. La incidencia de infarto del miocardio y evento cerebrovascular ha variado en estos pacientes de alto riesgo cuando los inhibidores de la COX-2 se comparan con los AINE tradicionales. Los ensayos controlados con placebo han revelado que puede haber un aumento en la incidencia de infarto del miocardio y evento cerebrovascular en los pacientes tratados con rofecoxib, valdecoxib y celecoxib.¹ La Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Reumatología recomiendan que los AINE, en particular los agentes selectivos de la COX-2, se deben evitar cuando sea posible en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (como hipertensión, hipercolesterolemia, angina, edema, cirugías recientes de bypass e historia de infarto del miocardio u otros eventos cardiovasculares) y que deben ser usados cuando no se obtenga un adecuado alivio del dolor con otras terapias, o en casos en los que el beneficio sobrepase el riesgo cardiovascular.

© Cuando se requiere terapia con AINE para pacientes con riesgo de complicaciones cardiovasculares se recomienda el naproxeno como AINE de elección.⁵

Presiones arterial, renal y renovascular, y eventos adversos

Los AINE tradicionales y los inhibidores de la COX-2 se han asociado con efectos adversos renales y renovasculares. Los AINE tienen poco efecto sobre la función renal o la presión sanguínea en personas sanas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, hipovolemia y otros estados de la activación de los sistemas simpático-suprarrenales o renina–angiotensina, la formación de prostaglandinas y los efectos en el flujo sanguíneo renal y la función renal llegan a ser significativas tanto en los sistemas modelo como en los seres humanos.^{1,4}

Nefropatía por analgésicos

La inhibición de la COX-1 en los riñones reduce el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, el sodio tubular, el transporte de potasio y cloro y el aclaramiento del agua; asimismo, existe en sí una disminución total de la función renal.⁴ La nefropatía por analgésicos es una condición de insuficiencia renal lentamente progresiva que se caracteriza por esclerosis capilar, atrofia cortical renal, nefritis intersticial crónica y esclerosis, necrosis y calcificaciones papilares. Los factores de riesgo son el uso crónico de altas dosis de combinaciones de AINE y las frecuentes infecciones del tracto urinario. Si se descubre a tiempo la interrupción de los AINE permite la recuperación de la función renal.^{1,9}

Hipersensibilidad

Ciertos individuos presentan hipersensibilidad a la Aspirina® y los AINE, que se manifiesta por rinitis vasomotora con abundantes secreciones acuosas, angioedema, urticaria generalizada, asma bronquial y edema laríngeo, broncoconstricción, rubor, hipotensión y choque. La intolerancia a la Aspirina® es una contraindicación para la terapia con cualquier otro AINE, debido a que la sensibilidad cruzada puede provocar una reacción peligrosa para la vida similar a un choque anafiláctico. Aunque es menos común en los niños, este síndrome puede ocurrir entre 10 y 25% de los pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica y en 1% de los individuos aparentemente sanos.^{1,2,9}

Farmacocinética y farmacodinamia

La mayoría de los AINE son rápida y completamente absorbidos por el tracto gastrointestinal, con las concentraciones máximas que ocurren entre una y cuatro

horas. La Aspirina® comienza a acetilar plaquetas a los pocos minutos de alcanzar la circulación presistémica. La presencia de alimentos tiende a retrasar la absorción, sin afectar la concentración máxima. La mayoría de los AINE son ampliamente unidos a proteínas (95% a 99%) y sufren metabolismo hepático y excreción renal. En general los AINE no son recomendables ante la mala función hepática o renal, debido a sus efectos adversos farmacodinámicos.^{1,10}

REFERENCIAS

1. **Munir MA, Zhang JM et al.:** Non-opioid analgesics. *Anesthesiology Clin* 2007;25:761–774.
2. **Hamza M, Dionne RA:** Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol* 2009;2(1):1–14.
3. **Doubova SV, Mino León D, Torres ALP, Romero QG:** Conocimiento básico de los riesgos del uso de analgésicos no opioides en pacientes ambulatorios. *Salud Pub Mex* 2007;49:429–436.
4. **Abbott FV, Fraser MI:** Use and abuse of over the counter analgesic agents. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(1):13–34.
5. **Conaghan PG:** A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012;32:1491–1502.
6. **Davis MP:** Recent advances in the treatment of pain. *Med Rep* 2010;2:63–73.
7. **Rezende RM, Franc DS, Menezes GB, Dos Reis WGP et al.:** Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2008;153:760–768.
8. **Park HJ, Moon DE:** Pharmacologic management of chronic pain. *Korean J Pain* 2010;23(2):99–108.
9. **De Broe ME, Elseviers MM:** Over the counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2098–2103.
10. **Chandok N, Watt KDS:** Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenger. *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):451–458.

5

Anestésicos locales

*Gabriel E. Mejía Terrazas, María de los Ángeles Garduño Juárez,
Ruth Martínez Isarraraz*

HISTORIA

El uso de anestésicos locales se remonta a tiempos precolombinos, pero el desarrollo específico de estos fármacos surgió a partir de que Scherzer introdujo en Viena las hojas de coca.

En 1860 Nieman sintetizó el hidroclorato de cocaína, el cual fue el primer anestésico local utilizado por Koller en 1884 para producir anestesia conjuntival. En 1884 Halsted produjo el bloqueo del nervio mandibular y en 1889 el primer bloqueo del plexo braquial. Pero en 1900 se reguló el uso de la cocaína, por lo que se tuvieron que sintetizar nuevas moléculas con propiedades anestésicas y sin el potencia de abuso de la cocaína.

En 1904 Einhorn sintetizó la procaína, el primer anestésico tipo éster, aunque desde 1900 se conocía la benzocaína; en 1930 se introdujo la procaína, en 1944 Nils Lofgren y Bergt Lundquist cambiaron las cosas al introducirse el primer anestésico local tipo amida: la lidocaína; y en 1954 se introdujo el último éster: la 2-cloroprocaina.

Con la introducción de la lidocaína se modificó el uso de los anestésicos locales, así como su seguridad. A partir de ella se sintetizaron nuevas moléculas: la ropivacaína, que fue el primer enantiómero puro, introducido a principios de la década de 1990, y la levobupivacaína, que fue el último en desarrollarse y se comenzó a utilizar en 1999 (cuadro 5–1).

Cuadro 5–1. Cronología de los anestésicos locales

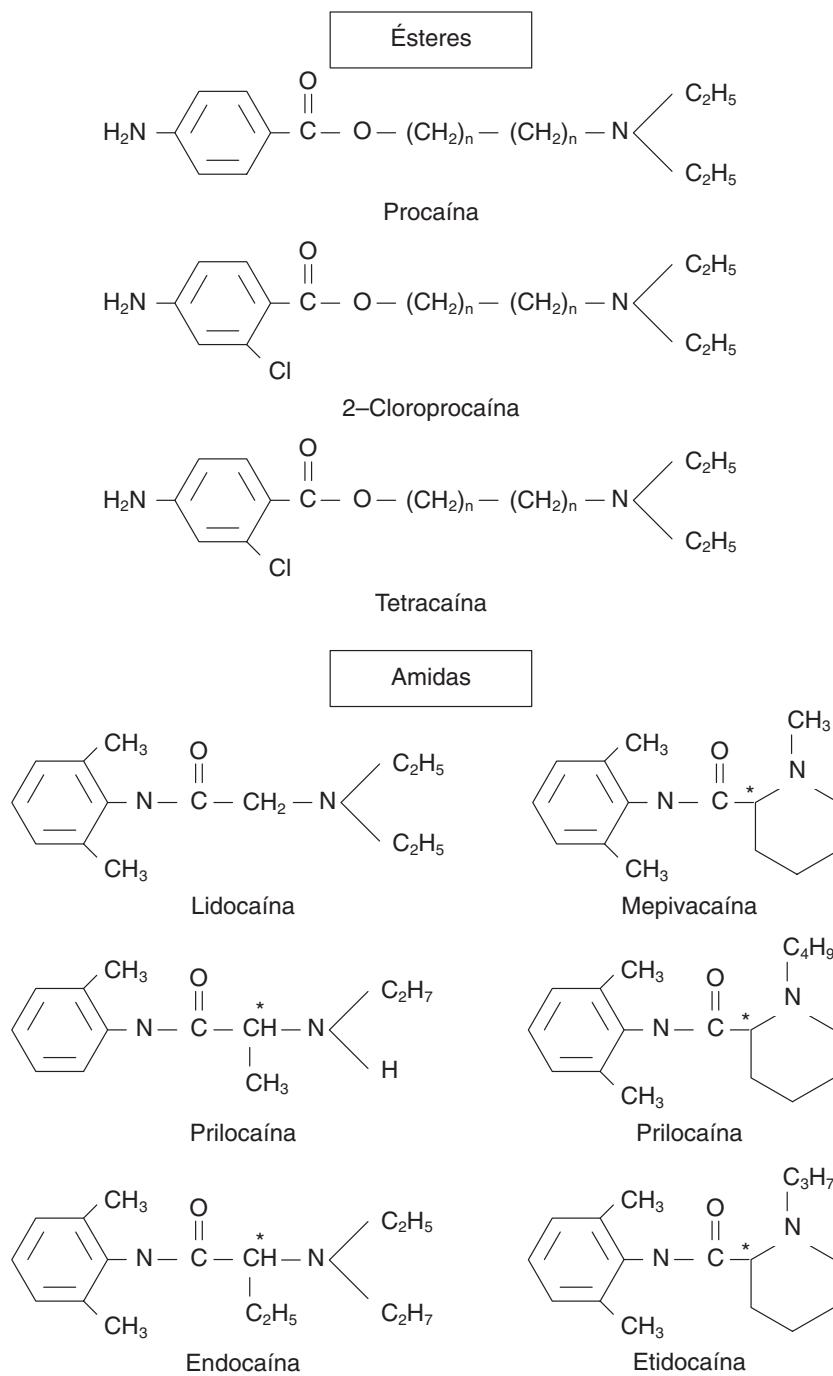
Agente	Tipo	Investigador	Año
Cocaína	Ester	Niemann	1860
Benzocaína	Ester	Salkowski	1895
Procaína	Ester	Einhorn	1904
Dibucaína	Ester	Meischer	1925
Tetracaína	Ester	Eisler	1928
Lidocaína	Amida	Lofgren, Lundquist	1943
Cloroprocaina	Ester	Marks Rubin	1949
Mepivacaína	Amida	Ekenstam	1956
Bupivacaína	Amida	Ekenstam	1957
Etidocaína	Amida	Adams	1972
Ropivacaína	Amida	Ekenstam	1996
Levobupivacaína	Amida	Ekenstam	1999

ESTRUCTURA QUÍMICA

La estructura química está formada por tres elementos que cuentan con una porción lipofílica, una cadena intermedia y una porción hidrofílica. La porción lipofílica tiene una estructura aromática derivada de los ácidos benzoico, paraamino-benzoico o lina, confiriéndole propiedades anestésicas, como son difusión, fijación y actividad. La cadena intermedia está constituida por uno a tres átomos con un grupo éster ($-COO-$) o amida ($-NHCO-$), la cual influye en la duración de acción, el metabolismo y la toxicidad. La porción hidrofílica o grupo amino se puede encontrar no ionizada o catiónica, lo que le confiere la propiedad de difusión de la molécula o periodo de latencia (figura 5–1). Estas tres características en su conjunto confieren las propiedades físico-químicas que se resumen en el cuadro 5–2. El conocimiento de su estructura sirve para diferenciar los dos grandes grupos de anestésicos existentes, ya que el tipo de unión entre la cadena intermedia y la porción lipofílica permite esta diferenciación entre amidas y ésteres (figura 5–2). Todos los anestésicos se presentan en formas racémicas, a excepción de la ropivacaína y la levobupivacaína, que son formas enantioméricas (+).

TEORÍA DE RECEPTORES ESPECÍFICOS

Esta teoría se basa en los estudios de Takman (1975), pero otros autores posteriores confirmaron que existen varios receptores específicos para la acción de cada

**Figura 5-1.** Estructura química de los anestésicos locales éster y amida.

Cuadro 5–2. Propiedades físico-químicas de los anestésicos locales

Fármaco	Peso molecular	Duración de acción (min)	Latencia	Po-tencia	Lipo-solubilidad	pKa	Unión a pro-teínas %	Forma no ionizada			Toxicidad	
								pH 7	7.8	7.4	Cardio	Neuro
Procaina	236	60 a 90	Larga	+	0.6	8.9	6	1	3	7	+	+
Tetraacina	264	30 a 60	Larga	++++	80	8.5	76	3.1	7.4	11.2	+	+++
Lidocaína	234	90 a 120	Corta	++	29	7.9	64	11	24	44	++	++
Mepivacaína	246	120 a 180	Corta	++	0.8	7.6	78	20	39	61	-	++
Prilocaina	220	90 a 120	Corta	++	0.9	7.9	55	11	24	33	-	+
Bupivacaína	288	180 a 210	Intermedia	++++	28	8.1	96	7	17	33	+++	+++
Ropivacaína	274	150 a 180	Intermedia	++	2.8	8	94	6	14	28	-	++
Levobupivacaína	288	180 a 210	Intermedia	++++	28	8.1	97	7	17	33	-	++

sustancia que actuaría como anestésico local tanto a nivel extracitoplasmático como intracitoplasmático, de tal manera que se puede obtener una clasificación de sustancias anestésicas según el lugar de acción:

- Tipo A: su acción se localiza en el exterior de la membrana, a nivel de los canales iónicos. En este nivel se encontrarían ciertas biotoxinas, como la tetrodoxinina y la saxitoxina.
 - Tipo B: su acción se localiza en el interior de la membrana nerviosa, como serían los análogos de la lidocaína y ciertos venenos de escorpión.
 - Tipo C: tiene acción independiente del receptor, como la benzocaína, cuya acción parece expresarse en la propia membrana citoplasmática alterando su configuración y, por consiguiente, la configuración de los ionóforos por alteración de la membrana adyacente.
 - Tipo D: son las sustancias que actúan tanto a nivel de un receptor como mecanismos independientes con base en su dualidad como sustancia catiónica

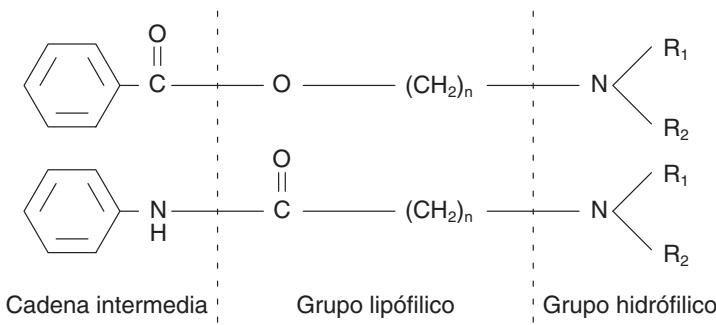


Figura 5–2. El tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonatada determina el grupo al cual pertenecen, ya sea amida o éster.

o como base sin carga. A este tipo pertenecen la mayoría de los anestésicos con utilidad clínica en la actualidad.

Los anestésicos locales ejercen su acción anestésica con base en el bloqueo de una u otra manera del canal de sodio dependiente de voltaje, que son los canales más frecuentes en las membranas de los axones. Como se mencionó, los anestésicos locales de uso clínico en la actualidad son de tipo D y deben penetrar hasta su lugar de acción en el canal iónico desde su polo interior, lo cual condiciona una serie de implicaciones. Los anestésicos locales parecen actuar de una manera no específica interactuando con la fenilalanina y la tirosina en el segmento (S6) del dominio IV, que se encuentra aproximadamente a un tercio de la distancia total del canal o ionóforo. Además, parecen influir en otro tipo de canales iónicos (principalmente de Ca^+ y K^+) aunque la menor afinidad de estos canales explica que se requieran mayores concentraciones de fármaco para bloquearlos; tampoco hay que olvidar que se han descrito varias isoformas de los canales de Na^+ (ver más adelante), cada uno con pequeñas variaciones en su estructura. Por tanto, la afinidad electroestática entre la cadena aminoácida del canal iónico y la molécula del anestésico puede variar según el tipo de canal iónico y la molécula del anestésico, lo que condiciona las respuestas clínicas variables de cada tipo de anestésico. Los anestésicos deben penetrar primero en el interior axoplásмico y desde allí llegar a su lugar específico de acción; por lo tanto, para que actúe el anestésico y exista bloqueo del canal es necesario que la puerta de activación localizada en el polo intracitoplasmático esté abierta (estado activo). Ésta es la principal razón que explica que los lugares donde el impulso nervioso es continuo, es decir, estructuras excitables donde la frecuencia de estimulación o de apertura/cierre del canal es mayor, es donde se producen los principales efectos y, en caso de absorción intravascular, los síntomas de toxicidad mediada por anestésicos. Recorremos que la diferencia principal entre un efecto deseado con los anestésicos y un efecto tóxico es el lugar de acción donde bloqueamos el impulso nervioso. El por qué de esta especificidad de acción se puede explicar debido a que el bloqueo fáctico o uso dependiente necesita una menor concentración de fármaco que la usada para bloquear el impulso de un nervio en reposo (o bloqueo tónico), por lo que cuando los efectos tóxicos de estas moléculas alcanzan el sistema vascular y se distribuyen por todo el organismo son más notables a nivel cardíaco o cerebral, que son tejidos con un nivel de excitabilidad permanente. Los anestésicos locales usados actualmente actúan a nivel de estos canales de Na^+ , bloqueándolos desde el interior de la membrana. Esta apreciación es muy importante para su uso clínico, puesto que implica que la molécula debe atravesar la membrana citoplasmática y actuar mientras el canal está abierto para llegar al interior del canal donde actuará. Por tanto, se debe buscar un fármaco que tenga facilidad de paso a través de estas membranas liposolubles; un fármaco que tenga actividad intracitoplas-

Cuadro 5–3. Isoformas de los canales de Na⁺

Iso-forma	Na v1.1	Na v1.2	Na v1.3	Na v1.4	Na v1.5	Na v1.6	Na v1.7	Na v1.8	Na v1.9
Cromo-soma	2	2	2	2	3	12	2	3	3
Ubica-ción	SNC, GRD	SNC	SNC	Muscu- losque- lético	Cora- zón	GRD,SNC, nodo de Ranvier	GRD	GRD	GRD
Inacti-vación	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Rápido	Lento	Lento
TTX	Sensi- ble	Sensi- ble	Sensi- ble	Insen- sible	Insen- sible	Sensible	Sensi- ble	Insen- sible	Insen- sible

SNC: sistema nervioso central. GRD: ganglio de la raíz dorsal. Modificado de la referencia 13.

mática y que permita una disociación adecuada del sitio de bloqueo, es decir, las propiedades bioquímicas y farmacológicas serán determinantes para adecuarse a un buen uso clínico en el paciente. Se ha dicho que los anestésicos locales habitualmente usados son los del tipo D, que actúan a nivel de un receptor con base en su dualidad como sustancias ionizadas o no. Para ello, estos fármacos se almacenan como bases débiles en un pH ácido generalmente en forma de clorhidrato, necesario para hacerlos hidrosolubles y estables, lo cual se logra generalmente mediante la agregación de HCl. Esta base hidrosoluble permanece estable a un pH de entre 4.5 y 6.5, pudiendo estar más acidificada con la agregación de otros excipientes, como en el caso de anestésicos que llevan adrenalina, puesto que el bisulfito de sodio que se añade para estabilizar dicha adrenalina y evitar su oxidación puede reducir su pH hasta 3. Por ello se dice que los anestésicos habitualmente usados son fármacos estables a un pH bajo, pero necesitan alcanzar un pH más alto para poder ser efectivos. Pues bien, una vez inyectado el anestésico en el fluido extracelular (con ese característico dolor durante la infiltración por el pH ácido que presenta), sufre reacciones bioquímicas para presentarse en sus dos formas: la iónica y la no iónica, con cualidades totalmente contrapuestas en cuanto a liposolubilidad y facilidad de paso a través de membranas, como de actividad intrínseca de bloqueo de canales iónicos.



En esta fórmula se observa que existe una forma ionizada (BH^+) activa, hidrosoluble y poco liposoluble, que es la que se presenta con mayor frecuencia en un pH bajo, y una forma no ionizada (B) y no activa pero liposoluble, por lo que la fracción es capaz de atravesar membranas citoplasmáticas. El anestésico se debe convertir primero en una forma no ionizada para atravesar la membrana y una vez

en el fluido intracelular convertirse en una forma ionizada para poder bloquear el canal de sodio desde su interior. Esta cualidad marca profundamente la actividad clínica del fármaco en cuanto a que requiere una doble transformación para poder actuar. La proporción existente entre estas dos formas está dada por la diferencia entre el pKa del fármaco y el pH del medio inyectado, siendo el pKa un valor clásico que se deriva de la también clásica ecuación de Henderson–Hasselbach:

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log (\text{BH}^+) / (\text{B})$$

El pKa es el valor de pH en el cual 50% de la solución se encuentra en su forma ionizada y la otra mitad no. Por tanto, cuanto menor sea ese valor de pKa mayor facilidad tendrá el fármaco de dissociarse de su forma iónica no liposoluble (que predomina en el pH bajo que tiene la presentación comercial del anestésico) a la forma no iónica, capaz de atravesar las membranas necesarias para llegar al axón intracitoplasmático y cumplir su función. Es un valor fundamental que indica la facilidad que tiene el compuesto de llegar a su lugar de acción, la rapidez de instauración de sus efectos y, dicho de un modo más clínico, su periodo de latencia (figura 5–3).

De la misma manera, el pH del medio extracelular tendrá importancia en los efectos clínicos del fármaco en cuanto cuanto a los pH ácidos. Los tejidos inflamados o con impregnación continua de anestésicos (que como hemos dicho presentan un pH de 4.5 a 6) originan en los anestésicos un efecto clínico menor del esperado o bien el efecto clínico va desapareciendo incluso con incrementos de cantidad de anestésico (efecto de taquifilaxia).

También esta característica dual de los anestésicos habituales es la que explica el hecho de añadir bicarbonato a ciertos anestésicos (lidocaína principalmente),

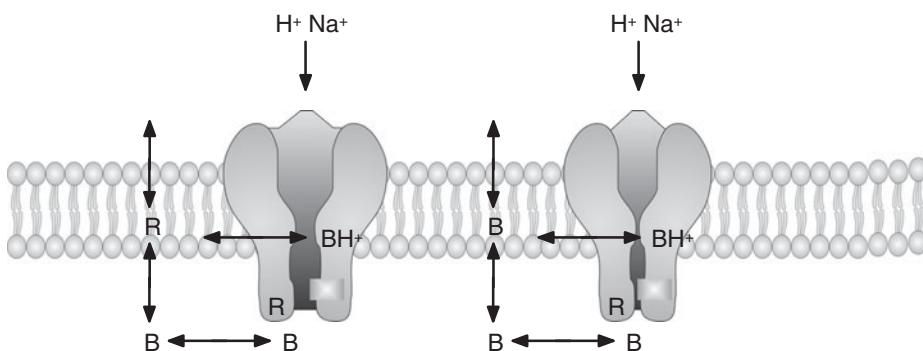


Figura 5–3. Para ponerse en contacto con el sitio de acción los anestésicos apolares B lo hacen directamente a través de la membrana; una vez que la atraviesaron se vuelven polares para poder acceder al canal y a su sitio efector. Modificado de la referencia 14.

Cuadro 5–4. Farmacocinética de los anestésicos locales

	T _½ (min)	Cl (mL min ⁻¹ kg ⁻¹)	Vd (L/kg ⁻¹)
Cocaína	48	31	2.0
Procaína	8	60	0.7
Tetracaína	15	47	1.0
Lidocaína	100	15	1.3
Prilocaina	100	34	2.7
Bupivacaína	200	9	1.1
Levobupivacaína	200	9	1.1
Ropivacaína	110	7	0.7

T_½: vida media de eliminación; Cl: aclaramiento o depuración sistémica; Vd: volumen de distribución.

que produce una disminución de su periodo de latencia al “aproximar” la solución ácida del anestésico a su pKa desde antes de que se le administre al paciente. Del mismo modo, añadir en demasiada bicarbonato o elevar demasiado ese pH origina la precipitación del anestésico que se presenta como una base con un nivel de solubilidad mínima, como es el caso de la bupivacaína, la ropivacaína y la levobupivacaína, originando una turbidez característica en la mezcla. Por tanto, en general diremos que las necesidades de añadir bicarbonato sin que precipite en estos anestésicos equivale a una décima parte de las que necesita la lidocaína, por lo algunos autores abogan por que la práctica de acercar el pH de la solución al pH fisiológico no añade utilidad clínica en estos fármacos.

CANALES IÓNICOS

Se ha explicado que estos canales son como puertas o “pasos transmembránicos”, vías que permiten la entrada de iones al interior de la fibra nerviosa. Sin embargo, existen variedad de estas puertas o ionóforos en distintos tipos de células, por lo que su estudio es el que permitirá obtener mejores anestésicos locales con menor toxicidad y mayor especificidad de acción. Hoy en día se sabe que hay innumerables tejidos excitables en el cuerpo humano y que la regulación de su impulso depende generalmente de un flujo de cargas entre el exterior y el interior celular. Dicha regulación se realiza a través de diferentes tipos de canales cuyo tipo y distribución dependen del tipo de célula implicada y su función.

Una manera de clasificar estos canales se puede hacer según su modo de activación, de tal manera que se tendrían:

- **Canales regulados por ligandos o neurotransmisores.** Estos canales iónicos se abren por un cambio de conformación basado principalmente en la

Cuadro 5–5. Metabolismo y excreción de los anestésicos locales

Anestésico local	Metabolismo	Metabolitos tóxicos	Efectos adversos	Excreción
Ésteres	Hidrolizados Esterasas plasmáticas	Ácido paraaminoibenzoico	Alergénico	Renal
Amidas	N–desalquilación, hidrólisis Microsoma hepático Isoenzima CYP3A4* CYP1A2 y CYP3A4**	Ortoluidina	Metahemoglobinemia (prilocaina)	Renal

* Lidocaína y bupivacaína son metabolizados por la isoenzima CYP3A4. ** La ropivacaína es metabolizada por las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4.

fosforilación o desfosforilación de una proteína al unirse a otra proteína, por ejemplo, los receptores metabotrópicos, de neuropéptidos, de glutamato, GABA, etc.

- **Canales regulados por voltaje.** Estos canales alteran su conformación al variar el potencial de acción en su entorno, como los de sodio, de potasio, de calcio y de cloro, y son los principales implicados en la transmisión nerviosa de impulsos. Entre ellos existen varios subtipos o isoformas que están codificados por diferentes genes y que se distribuyen de diferente forma según la función celular encomendada.

CANALES DE Na^+ DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Estos poros transmembrana son los encargados de regular la entrada masiva de iones al interior intracelular. Entre ellos se cuentan los canales de sodio, que están presentes en gran proporción en los axones nerviosos y son, según los autores actuales, los principales encargados de la conducción del impulso nervioso a nivel de los nervios periféricos. En realidad estos canales o ionóforos son lipoproteínas con un poro acuoso selectivo a ciertos iones. La selectividad del canal de sodio se consigue porque tiene un grupo carboxilato negativo que origina una selectividad electromolecular a determinadas sustancias y principalmente porque el poro es estrecho, de tal manera que algunos iones, como el K^+ , con una dimensión mayor de 5 Å, tienen una facilidad de paso 11 veces menor que para el ion de Na^+ , poco hidratado y de menor tamaño. En cambio, los canales de K^+ presentan una facilidad de paso 100 veces mayor para el K^+ que para el Na^+ y su selectividad se presenta principalmente por la disposición de sus átomos de oxígeno, que impide un buen acoplamiento para la deshidratación del Na^+ , condición necesaria

para disminuir su diámetro y permitir el paso secuencial de la molécula. El canal de sodio basa su mecanismo de acción en el pequeño diámetro interior que impide el paso de iones. Por ello es necesario un cambio de configuración estructural en ese canal para que se haga más ancho y permita el flujo libre de esos iones de Na^+ al interior celular, lo cual ocurre cuando un impulso nervioso despolarizante llega a la zona de la membrana donde se encuentra dicho canal y se origina su apertura, con la consiguiente entrada masiva de iones de Na^+ y el comentado cambio de electronegatividad en el interior de la membrana transmisible hasta el siguiente canal iónico. Además, el canal iónico tiene una capacidad de inhibición intrínseca que impide la nueva apertura del canal hasta pasado un tiempo tras su activación; esta característica es la causa por la cual la corriente del impulso es unidireccional e impide que el cambio de negatividad o despolarización intraaxoplásica viaje hacia atrás, puesto que dicho cambio de polaridad se distribuye a partir del canal iónico, pero sólo puede activar el canal iónico que se encuentre en la dirección correcta y que no se encuentre en periodo refractario. Por tanto, los canales de sodio presentan tres configuraciones:

- La abierta (O), que coincide con el periodo de despolarización.
- La inactiva (I), que coincide con el periodo refractario, en la cual no se puede abrir de nuevo el canal.
- La de reposo, que implica el canal cerrado (C).

ESTRUCTURA MOLECULAR

A nivel molecular los canales de Na^+ consisten en tres subunidades (alfa 1, beta 1 y beta 2), siendo la más grande la subunidad alfa, que a su vez consta de una estructura peptídica conformada por cuatro subregiones hidrofóbicas o dominios (dominios I a IV). Dichos dominios se disponen alrededor del poro y están interconectados entre sí por unos puentes intracelulares, de tal manera que cruzan la membrana celular formando las paredes del ionóforo propiamente dicho. A su vez, la estructura de estas subregiones o dominios está conformada cada una por seis segmentos transmembrana (de S1 a S6). El segmento S4 es el sensor de voltaje propiamente dicho, mientras que el puente que existe entre el segmento 5 y el segmento 6 configura el revestimiento del poro exterior; el puente que existe entre el dominio III y el IV es la llamada puerta de inactivación. La importancia de dicha investigación radica en averiguar cuál es la cadena peptídica encargada de unirse a las moléculas que configuran los anestésicos y conocer cómo es su función dentro del mecanismo de apertura y cierre del canal, para que de este modo se puedan abrir nuevas vías de investigación con nuevas moléculas, ofreciendo

nuevos anestésicos locales. Los canales de K^+ son, en cambio, estructuras muy heterogéneas de membranas proteicas. Algunos responden a neurotransmisores, a la unión con el Ca^+ o el ATP, y a la dependencia de voltaje con un segmento S4 muy similar al de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. La similitud estructural de alguno de estos canales puede explicar los efectos que originan a nivel cardiaco los anestésicos locales, así como su toxicidad, efecto que es más llamativo con la bupivacaína, cuya afinidad a los canales de K^+ y su afectación de la contracción cardíaca, especialmente en diástole, es bien conocida. Esta mayor afinidad o mayor toxicidad cardíaca de la bupivacaína racémica parece estar mediada por la adhesión de una proteína a este anestésico, originando una estructura molecular con un escaso coeficiente de disociación fármaco–receptor, lo cual crea un bloqueo de larga duración a nivel fármaco–receptor en los canales situados en el músculo cardíaco, con las consecuencias para la contractilidad cardíaca que todo anestesiólogo conoce, así como con las dificultades para revertirlas una vez instauradas (figura 5–4).

EFFECTO SOBRE EL ESTÍMULO NERVIOSO

La membrana nerviosa ha evolucionado hasta convertirse en una membrana semipermeable con carga negativa en su interior. Dicha carga se logra al comportarse en estado de reposo de una manera diferente para los distintos iones, siendo el K^+ y el Na^+ los más implicados en la transmisión nerviosa.

- La membrana nerviosa es permeable al K^+ , lo cual genera una fuerza pasiva que impulsa a igualar las concentraciones de dicho ion a nivel intracitoplasmático y fuera de la membrana; sin embargo, ante esta acción pasiva, la bomba de Na^+/K^+ trabaja para introducir iones de K^+ en el interior y sacar iones de Na^+ ; del mismo modo, la carga electronegativa en reposo del interior de la membrana ejerce una atracción electrostática que impide una migración pasiva a favor del gradiente de este ion. Es por ello que existe un “exceso” de iones de K^+ en el interior axoplásmico K^+ que pugna por salir al exterior e igualar las concentraciones.
- La membrana es parcialmente permeable al Na^+ , gracias a lo cual impide una entrada masiva de estos iones. Esta acción está impulsada por un favorable gradiente de concentración (se difundirán al espacio intracelular, donde su concentración es mucho menor) y por un gradiente electrostático (como iones positivos serían atraídos por la carga negativa intracitoplasmática al interior). Por lo anterior, existe un déficit de Na^+ intracitoplasmático que genera una “tensión iónica” de moléculas de sodio que pugnan por en-

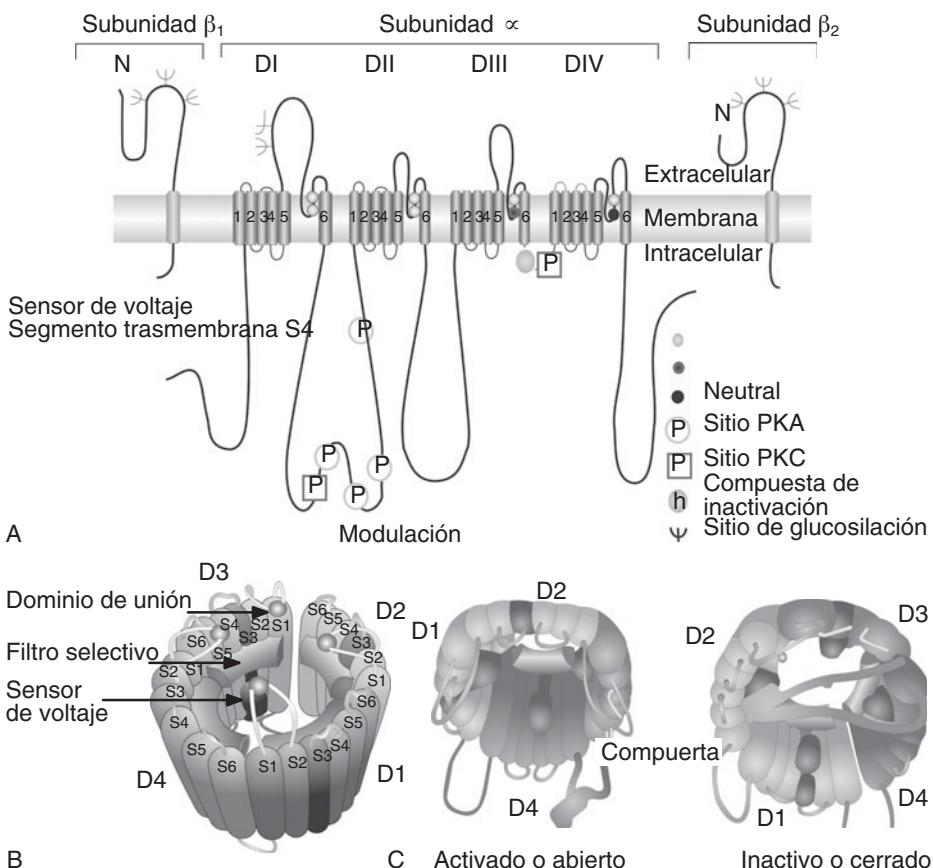


Figura 5–4. Estructura molecular del canal de sodio. **A.** Esquema bidimensional del canal de Na^+ donde se representa sus 3 subunidades (alfa 1, beta 1, beta 2) que a su vez esta formado por 4 dominios (DI–DIV) que a su vez estan formados por seis segmentos transmembrana (S1 –S6) las hélices α . PKA: proteincinasa C, PKC: proteincinasa dependiente de AMP. Modificado de la referencia 15. **B.** Esquema tridimensional del canal de Na^+ donde se observan los 4 dominios y los segmentos transmembrana que forman esto, asi como el sitio o dominio de unión y el sensor de voltaje. Modificado de la referencia 16. **C.** El segmento S4 es el sensor de voltaje y la parte que existe entre el segmento SIII y SIV es la compuerta de inactivación, la cual en el dibujo izquierdo muestra los cambios conformatacionales. El dibujo derecho muestra el canal cerrado efecto que producen los anestésicos locales para evitar el paso de Na^+ lo cual mantiene la membrana despolarizada Modificado de la referencia 16.

trar al interior de la fibra nerviosa. Cuando se permite el paso masivo de iones cargados positivamente se produce un cambio de potencial eléctrico, el cual se genera no a través de la membrana, que se comporta de una manera semipermeable, sino a través de unos canales que atraviesan dicha mem-

brana —los llamados canales iónicos o ionóforos. Son estos canales iónicos que atraviesan dicha membrana la puerta de entrada masiva de iones (con carga positiva al interior celular), dejando pasar de 107 a 108 iones/msg, que es una velocidad 1 000 veces mayor de la que sería capaz cualquier proteína transportadora. Por tanto, es una veloz puerta regulable que origina la llamada despolarización de la membrana, que es la entrada masiva de estos iones cargados positivamente que originan un cambio en la polaridad interior de la membrana (de unos -70 a unos +10 mv). Dicho cambio de potencial es capaz de transmitirse periféricamente hasta llegar a otro canal iónico cuya apertura perpetuará dicho cambio de polaridad, lo que hará avanzar dicho fenómeno de manera autónoma (figura 5-4). El bloqueo se va a llevar a cabo de acuerdo con el diámetro y la velocidad de la fibra nerviosa, por lo que se va a producir en el siguiente orden:

1. Bloqueo de las fibras simpáticas (fibras B).
2. Bloqueo de las fibras de conducción dolorosa lenta (fibras C).
3. Bloqueo de las fibras de sensibilidad térmica.
4. Bloqueo de las fibras de conducción dolorosa rápida (fibras A δ).
5. Bloqueo de las fibras propioceptivas (fibras A γ).
6. Bloqueo de las fibras de tacto y presión (fibras A β), y de las fibras moto-
ras (fibras A α).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética describe el movimiento de los fármacos a lo largo del organismo, es decir, el movimiento hacia la corriente sanguínea, el movimiento de la sangre hacia los tejidos y el desplazamiento hacia fuera del cuerpo por el metabolismo y la excreción.

La absorción depende de los siguientes factores:

- a. **Dosis:** la concentración plasmática es dependiente de la dosis; cuanto mayor sea la dosis total del anestésico administrado, mayor será el nivel sanguíneo máximo ($C_{máx}$). Los factores que modifican la $C_{máx}$ son la dosis total de anestésico, el sitio de inyección, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la adición de vasoconstrictores.
- b. **Lugar de administración:** depende del grado de vascularización de la zona. Los mayores niveles plasmáticos tras una única dosis se obtienen según este orden: interpleural, intercostal, caudal, paracervical, epidural, braquial, subcutánea y subaracnoidea.
- c. **Velocidad de inyección:** una mayor velocidad de inyección produce mayores picos plasmáticos. El uso de vasoconstrictores combinado con los anestésicos locales reduce la absorción y prolonga el efecto.

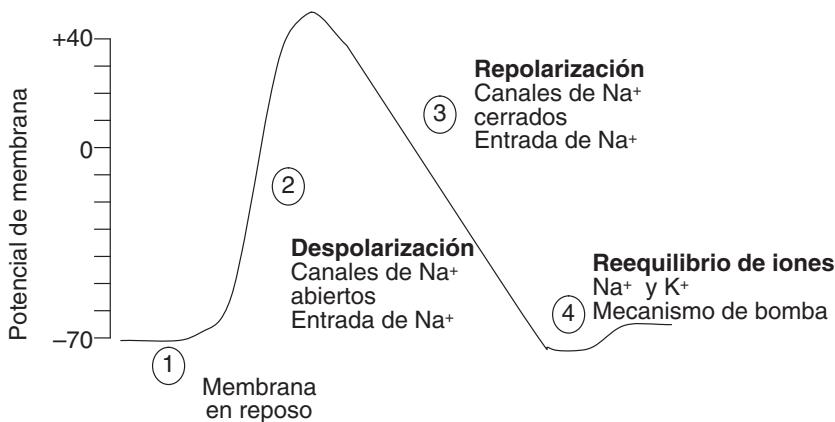


Figura 5–5. Potencial de acción de la célula nerviosa y su relación con el movimiento de Na⁺.

- d. **Distribución:** una vez que el anestésico local entra en la circulación sistémica el primer órgano al que llega es el pulmón, el cual tiene el potencial de proporcionar una función de tapón para retardar la transferencia de primer paso del fármaco a la circulación arterial. Al abandonar el pulmón se distribuye a otros órganos dependiendo del gasto cardíaco que recibe, equilibrándose sucesivamente y redistribuyéndose en los órganos con menor vascularidad, los músculos y finalmente la grasa. Varios factores influyen en la distribución y eliminación de los anestésicos locales, como la unión a proteínas, la depuración y el metabolismo, así como otros factores físicos y fisiopatológicos.
- e. **Unión a proteínas:** la actividad farmacológica se relaciona con los niveles de medicamento libre o sin enlace con proteínas, por lo que la porción libre o disponible podrá ejercer un efecto farmacológico. La unión a proteínas se realiza con la alfa 1 glucoproteína ácida (gran especificidad pero poca capacidad) y, en menor grado, con la albúmina (baja especificidad, pero gran especificidad). La alfa 1 glucoproteína ácida aumenta en estados neoplásicos, dolor crónico, traumatismos, procesos inflamatorios, uremia, posoperatorio e infarto del miocardio. La fijación a proteínas disminuye en los neonatos, el embarazo y la cirugía, por lo que favorece la forma libre y, por tanto, la toxicidad. La forma libre ionizada no es apta para atravesar membranas, mientras que la forma no ionizada sí lo es. Los estados patológicos, como la acidosis, aumentan la fracción libre de fármaco no unida a proteínas, por lo que favorecen la toxicidad.
- f. **Metabolismo:** es diferente según el tipo de familia de anestésico local de que se trate. Los ésteres son hidrolizados con rapidez por las esterasas del plasma

(colinesteras) y del hígado, dando lugar a metabolitos inactivos fácilmente eliminados por vía renal. Un metabolito principal es el ácido paraaminobenzoico (PABA), un potente alergizante responsable de las reacciones anafiláticas. Puesto que el líquido cefalorraquídeo prácticamente no tiene colinesterasas, la recuperación de la anestesia intratecal depende de su absorción sanguínea. Los niveles plasmáticos de estos agentes pueden estar incrementados en pacientes con déficit de colinesterasas o con colinesterasa atípica.

Las amidas poseen una cinética bicompartmental o tricompartmental, y son metabolizadas por el microsoma hepático, generalmente mediante un proceso de N-desalquilación seguida de hidrólisis; estas reacciones conducen a distintos metabolitos, algunos potencialmente tóxicos, como la ortotoluidina de la prilocaina, capaz de producir metahemoglobinemía. La lidocaína y la bupivacaína son metabolizadas principalmente por la isoenzima CYP3A4, mientras que la ropivacaína lo es por la CYP1A2 y en menor grado por la CYP3A4. La eliminación de los anestésicos locales del tipo de las amidas está disminuida en los recién nacidos, la enfermedad hepática y la insuficiencia renal.

EXCRECIÓN

Se produce por vía renal, la mayoría en forma de metabolitos inactivos más hidrosolubles, aunque un pequeño porcentaje pueden hacerlo en forma inalterada. El aclaramiento renal depende de la capacidad del anestésico local para unirse a proteínas y del pH urinario. Los principales metabolitos de la bupivacaína son la 4-hidroxibupivacaína (4-OHB) y la desbutilbupivacaína (DBB). De la ropivacaína son la 3-OH–ropivacaína y 3-OH—2–6–pipecoloxilidina (PPX).

TOXICIDAD

La intoxicación por anestésicos locales (AL) no es una complicación nueva, dado que fue descrita en 1928 y publicada en 1979;¹ la mayoría de los casos se describieron en mujeres embarazadas. La incidencia de toxicidad de acuerdo con abordajes se reporta en el bloqueo epidural (100/10 000²) y el bloqueo de nervios periféricos (de 7.5 a 20/10 000).

Las verdaderas reacciones alérgicas se asocian con la familia de los aminoésteres, dadas sus características químicas, pero también se han descrito ocasionalmente en el grupo de las amidas. La causa más frecuente de intoxicación es la inyección intravascular inadvertida.

FISIOPATOLOGÍA

Los AL bloquean la despolarización de membrana en todos los tejidos excitables. Los fármacos tienen propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas, por lo que atraviesan las membranas celulares rápidamente en su forma no ionizada. A continuación se disocian en la forma ionizada activa antes de interactuar con los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje. El bloqueo reduce el flujo de Na^+ hacia el interior y evita la despolarización. Igual que el Na^+ , los AL se unen a los canales, otras proteínas en el citosol y a los organelos celulares. Esto interrumpe la transmisión de los impulsos aferentes y eferentes, proporcionando analgesia y anestesia. Los canales iónicos no son exclusivos de los axones; los AL en altas concentraciones pueden producir efectos sobre el corazón.

A nivel cerebral se genera una rápida desincronización cortical y subcortical, producto principalmente de la supresión de vías inhibitorias mediadas por receptores de ácido aminobutírico (GABA) y también de la activación de las vías excitatorias mediadas por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), provocando desde sabor metálico hasta convulsiones.

El compromiso cardiaco no sólo se produce por bloqueo de los canales de Na^+ , sino también por el bloqueo de los canales de K^+ y Ca^+ . Actualmente se ha descrito un bloqueo no homogéneo de los canales de Na^+ a nivel miocárdico, condición que favorece la aparición de arritmias de reentrada al producir diversos grados de bloqueo de la conducción, lo que además se facilita por el bloqueo de los canales de K^+ , todo esto aunado al mayor potencial de acción de la fibra cardiaca. Durante la sístole hay mayor afinidad de los canales de Na^+ a los AL, ya que se encuentran abiertos o inactivos; la afinidad en diástole es menor, momento en que se produce la disociación de la molécula de AL del canal. La fibra miocárdica posee un periodo de despolarización más prolongado, lo cual favorece la afinidad por el canal, perpetuando su presencia en el miocardio y sus efectos clínicos. En el electrocardiograma aparece como prolongación del intervalo PR y QRS, prolongando el periodo refractario.

De igual forma, actúan sobre los canales de Ca^+ , provocando una disminución en la liberación de Ca^+ intracelular por parte del retículo sarcoplásmico, lo cual genera un efecto inotrópico negativo. Además de disminuir la generación de energía, ya que inhiben los receptores adrenérgicos y la actividad de la adenilatociclase, disminuyen la generación de AMPc. La bupivacaína es el AL que provoca una disociación más lenta de los canales, en comparación con otros AL, y es la que suprime la síntesis de ATP en mitocondrias aisladas.

El mecanismo de esta toxicidad selectiva es complejo, pero parece basarse, al menos en parte, en la forma en que estos anestésicos se unen a los canales de Na^+ dependientes de voltaje. En pocas palabras, la lidocaína puede ser considerada un *fast-in* y *fast-out*, mientras que la bupivacaína parece *fast-in* y *slow-out*.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de toxicidad por AL son complejos e impredecibles, incluyendo una progresión de los síntomas prodrómicos, como *tinnitus* o agitación, inmediatamente después de una inyección intravascular o de la absorción sistémica; si la concentración en sangre es lo suficientemente alta produce arritmias ventriculares y paro cardiaco. Sin embargo, en diversos reportes de casos los signos y síntomas por intoxicación por AL aún no son claros. En diversos estudios el tiempo de inicio de los síntomas de toxicidad en 77 casos con administración en bolo se observó que 50% presentaron sintomatología en menos de 1 min, 27% entre 1 y 5 min, 10% entre 5 y 10 min y 15% en más de 10 min. La aparición de los síntomas relacionados con la toxicidad en caso de infusión continua se puede presentar en horas o días después del inicio de la infusión.

SIGNOS DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA

De acuerdo con los casos reportados, en 89% de 93 casos se presentaron datos de toxicidad neurológica, sin datos de toxicidad cardiaca. Los síntomas más reportados fueron crisis convulsivas (68%), agitación (11%) y pérdida del estado de conciencia (7%); otros síntomas son considerados como pródromos, como disartria, adormecimiento perioral y confusión (18%).

SIGNOS DE TOXICIDAD CARDIACA

En 55% de los casos revisados en la literatura se presentan datos de cardiotoxicidad; de ellos, 44% se acompañan con signos de neurotoxicidad y 11% sólo con datos de cardiotoxicidad. La bradicardia y la hipotensión son los primeros signos reportados, los cuales finalmente progresan a asistolia o arritmias ventriculares malignas. Las arritmias reportadas fueron bradicardia y asistolia (27%), taquicardia (16%), hipotensión (18%), complejos amplios (12%), extrasístoles ventriculares (5%), cambios en el segmento ST, apneas, disnea e hipertensión (9%), fibrilación y taquicardia ventricular (13%).

Se describen dos cuadros atípicos de toxicidad por anestésicos locales:

1. El inicio de los síntomas a los cinco minutos o más después de administrado el AL en dosis única o en infusión continua.

2. Presencia de datos de cardiotoxicidad con la ausencia de signos de neurotoxicidad.

El tiempo de instalación de un cuadro de toxicidad por AL suele ser muy rápido: después de una sola inyección tarda 50 seg o menos en la mitad de los casos y se produce antes de cinco minutos en tres cuartas partes de los casos.

PREVENCIÓN

La Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor realizó un consenso para la prevención y reducción de la frecuencia y la gravedad de la toxicidad por AL; sin embargo, no se ha identificado de forma fiable ninguna intervención que pueda eliminar el riesgo. Para la prevención es fundamental limitar la posibilidad de una inyección intravascular o la absorción de los tejidos del AL, lo cual se logra mediante la detección precoz de la aguja o la colocación de un catéter intravascular. Si se produce una inyección intravascular lo ideal es que contenga la menor dosis posible de AL. Para estos fines se han propuesto distintos métodos de identificación intravascular, que incluyen la descripción de la dosis de prueba de epinefrina hecha por Moore y Batra en 1981. En los adultos la prueba con epinefrina de 10 a 15 µg/mL produce una aumento de la frecuencia cardíaca \geq 10 lpm o un aumento \geq 15 mmHg en la presión sistólica; en los niños una dosis de epinefrina de 0.5 µg/kg genera aumento de la presión sistólica \geq 15 mmHg. La administración pausada del AL en dosis de 3 a 5 mL con pausas de 15 a 30 seg entre cada inyección y el uso de dosis mayores dicta la necesidad de intervalos más largos para reducir las dosis acumulativas.

Actualmente el uso del ultrasonido en la anestesia regional permite visualizar directamente las estructuras vasculares y observar el cuerpo de la aguja, la disminución del volumen, la concentración de AL y la identificación de signos indirectos de inyección intravascular —esto último debido a la distribución del AL.

TRATAMIENTO

La prioridad en el tratamiento de la toxicidad por AL consiste en asegurar la vía área, el soporte circulatorio y la disminución de los efectos sistémicos de los AL; la prevención de la hipoxia, la acidosis por el restablecimiento inmediato de la oxigenación y la ventilación pueden detener la progresión de colapso cardiovascular y facilitar la reanimación.¹⁸ Si se presentan convulsiones hay que adminis-

trar benzodiazepinas inmediatamente, para evitar lesiones en el paciente o la progresión a acidosis; se recomiendan otros medicamentos, como el propofol o el tiopental, aunque para la disminución de la tensión arterial se sugieren dosis menores. En caso de que persistan las convulsiones se recomienda el uso de dosis pequeñas de succinilcolina o relajantes musculares similares para evitar la progresión de la hipoxia y la acidosis.

En el paro cardiaco inducido por AL se exige un rápido restablecimiento de la presión de perfusión coronaria para mejorar la contractilidad del miocardio; con el lavado de los AL del tejido cardiaco teóricamente mejora la perfusión tisular. El mantenimiento del gasto cardiaco y la perfusión tisular son indispensables para la prevención y el tratamiento de la acidosis. Ante el reconocimiento de paro cardiaco y la presencia de arritmias se debe iniciar el manejo de acuerdo con las guías de soporte (*Cardiac Life Support*), con algunas modificaciones:

1. Epinefrina en pequeñas dosis (10 a 100 µg en bolo en adultos), recordando que se considera altamente arritmogénica.
2. No se recomienda la vasopresina, ya que está asociada a hemorragia pulmonar.¹⁹
3. Evitar los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores β-adrenérgicos.
4. En presencia de arritmias ventriculares se recomienda amiodarona, mientras que el uso de AL, como lidocaína o procainamida, no está recomendado.

REFERENCIAS

1. López T, Gasco M: Fármacos anestésicos locales. En: Lorenza P: *Farmacología básica y clínica*. 17^a ed. Madrid, 2007:181–200.
2. Sng BL, Pay LL, Sia AT: Comparison of 2% lignocaine with adrenaline and fentanyl, 0.75% ropivacaine and 0.5% levobupivacaine for extension of epidural analgesia for urgent caesarean section after low-dose epidural infusion during labour. *Anaesth Intens Care* 2008;36(5):659–664.
3. Fanning RA, Champion DP, Collins CB, Keely S, Briggs LP et al.: A comparison of the inhibitory effects of bupivacaine and levobupivacaine on isolated human pregnant myometrium contractility. *Anesth Analg* 2008;107(4):1303–1307.
4. Casati A, Putzu M: Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2005;19(2):247–268.
5. Benhamou D, Ghosh C, Mercier F: A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2003;99:1383–1386.
6. Lacassie H, Malachy M, Columb O: The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg* 2003;97:150.
7. Polley L, Malachy M, Columb O: Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 2003;99:1354–1358.
8. Heavner J: Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336–342.

9. **Butterworth J, Strichartz G:** Molecular mechanisms of local anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:711–734.
10. **Plummer NW, Meisler MH:** Evolution and diversity of mammalian sodium channel genes. *Genomics* 1999;57:323–331.
11. **Catterall WA:** Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol Rev* 1992;72(Suppl):S15–S48.
12. **Calatayud J, González A:** History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003;98:1503–1508.
13. **Novakovic SD et al.:** Regulation of Na⁺ channel distribution in the nervous system. *Trends Neurosci* 2001;24:473–478.
14. **Hurle M:** Anestésicos locales: En: Flores J: *Farmacología humana*. 5^a ed. Barcelona, Elsevier, 2008:28–300.
15. Local anesthetics. En: Brunton L: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12^a ed. EUA, McGraw-Hill, 2011.
16. www.chemsoc.org.
17. **Calvey TN, Williams NE:** *Principles and practice of pharmacology for anaesthetists*. 5^a ed. Norman Calvey and Norton Williams, 2008:156–177.
18. **Heavner EJ:** Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336–342.
19. **Mclure HA, Rubin A:** Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:59–74.
20. **Auroy Y, Benhamou D, Bargues L et al.:** Major complications of regional anesthesia in France: the SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97:1274–1280.
21. **Wash M, Butterworth J:** Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresher Courses Anesthesiology* 2006;34:165–179.
22. **Weinberg G, Palmer J, Vade Boncoeur T et al.:** Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000;92:523–528.
23. **Beecroft C, Davis G:** Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anesth Intens Care Med* 2010;11(3):98–100.
24. **Drasner K:** Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):162–166.
25. **DiGregorio G, Neal D, Weinberg G:** Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181–187.
26. **Zink W, Graf B:** The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21:645–650.
27. **Beecroft C, Davie G:** Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesth Intens Care Med* 2010;11(3):98–100.
28. **Rosenberg P, Veering B, Urmey W:** Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564–575.
29. **Neal J, Bernards C, Butterworth J, DiGregorio G, Drasner K et al.:** ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):152–161.
30. **DiGregorio G, Schwartz D, Ripper R et al.:** Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37:993–999.
31. **Weinberg G:** Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:188–193.
32. **Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB:** Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217–218.

6

Farmacología de las benzodiazepinas y el propofol

Arizbe Rivera Ordóñez

FARMACOLOGÍA DE LAS BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas (BZ) (benzo 1,4, diazepinas) son psicofármacos sintéticos cuyo uso clínico farmacológico comenzó en la década de 1960 con el primer agente, el clordiazepóxido. Desde entonces se sintetizaron más de 2 000 diferentes BZ, aunque sólo algunas de ellas tuvieron uso clínico. Las BZ tienen en común que son ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, miorrelajantes y anticonvulsivantes; son útiles en la medicación preanestésica; en dosis mayores sirven como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma (en realidad producen amnesia reciente o anterógrada).

Estos agentes pueden también producir un efecto orexígeno, disartria y ataxia si se administran en dosis altas. Su uso crónico e indiscriminado puede producir dependencia psíquica y física; la supresión brusca puede desencadenar un síndrome de abstinencia con efectos contrarios a los que producían o un efecto de “rebote”.

Químicamente están constituidas por un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico (A) y un anillo (B) que contiene dos átomos de nitrógeno —éste es el anillo diazepínico—; las benzodiazepinas importantes contienen un sustituyente 5 arilo en el anillo C (5-aryl-1,4 benzodiazepinas). Las diferentes sustituciones en los radicales originan las distintas benzodiazepinas con predominio de algunas propiedades: ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes o antagonistas del receptor.¹

Mecanismo de acción

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC), y actúa sobre receptores específicos, denominados GABA A, B y C.

El GABA A, situado a nivel postsináptico, es un receptor ionotrópico que contiene un canal de cloro conformado por cinco subunidades. Si bien existen múltiples combinaciones posibles de estas subunidades, la más frecuente es la 2a-2b-1g.

Al unirse el GABA a su sitio de acción específico se produce la apertura de dicho canal, con la consiguiente entrada de cloro en la célula y la hiperpolarización de la misma, dando como resultado un efecto inhibitorio.

El receptor GABA A es un complejo macromolecular conformado por sitios de unión específicos para varios ligandos: su agonista GABA y moduladores alostéricos, como benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides.

Las benzodiazepinas actúan solamente sobre los receptores GABA A que tienen presente la subunidad g. Ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal.

Se han reconocido tres subtipos de receptores para benzodiazepinas que se diferencian en cuanto a estructura, ubicación y afinidad de ligandos:

- BZ 1: tiene alta afinidad por el zolpidem; se encuentra en mayor densidad en el cerebelo, la corteza cerebral, el hipocampo y las células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ 2: tiene alta afinidad por las benzodiazepinas; se localiza principalmente en la médula espinal, la corteza cerebral, el hipocampo y las células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ 3: tiene alta afinidad por las benzodiazepinas; no se asocia al receptor GABA A. Se localiza en el hígado, los riñones, los testículos y las suprarrenales. A nivel del SNC se encuentra en las membranas mitocondriales, y se cree que estaría involucrado en el efecto hipnótico y sedante de los esteroides neuroactivos.

Los receptores de las BZ son principalmente centrales y están asociados al receptor GABA A.

Existen receptores BZ periféricos, no neuronales y no asociados al receptor GABA A, los cuales predominan en la corteza adrenal, el hígado, los riñones, el corazón y la glía. Al ser activados estos receptores inhiben procesos dependientes de calcio, como la actividad de las proteincinasas accionada por la calciocalmodulina.²

FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

Todas las benzodiazepinas tienen el mismo mecanismo de acción y efectos adversos similares; sin embargo, difieren marcadamente en sus características farmacocinéticas. Son esas diferencias las que les otorgan características particulares que definirán la elección de un fármaco sobre otro. Es por ello que conocer la farmacocinética de las benzodiazepinas tiene una indiscutible importancia clínica.

Absorción

La mayoría de las benzodiazepinas se absorben adecuadamente luego de su administración oral, especialmente cuando el estómago se encuentra vacío. Con el estómago lleno la absorción oral se retrasa, aunque la tasa de absorción total no disminuye. Los antiácidos pueden alterar la absorción de las benzodiazepinas, por lo que se recomienda que sean ingeridas lejos de la administración de los mismos. El pico plasmático luego de la administración oral se logra entre media hora y seis horas posteriores al consumo.

Este hecho tiene importancia clínica. Por ejemplo, en un paciente que presenta dificultad para dormir (insomnio de conciliación) se requerirá un fármaco que tenga un comienzo de acción temprano (diazepam), mientras que si buscamos un fármaco para un paciente que se despierta una vez alcanzado el sueño se prefiere una benzodiazepina cuyo pico plasmático esté más alejado en el tiempo (clonazepam).

Existen presentaciones de benzodiazepinas para administración sublingual (clonazepam, alprazolam y lorazepam) cuya velocidad de absorción es apenas ligeramente superior a la oral, por lo que su utilidad queda reducida a los pacientes que tienen dificultad para tragar (p. ej., posquirúrgicos) o que tienen el estómago ocupado por haber ingerido una comida recientemente y requieren una rápida absorción del fármaco.

La absorción por vía intramuscular es diversa según el fármaco y el sitio de aplicación. En general se acepta que se debe administrar en músculos con buena irrigación, como el deltoides. El lorazepam y el midazolam se absorben bien por esta vía. El diazepam tiene absorción intramuscular errática.

Por vía intravenosa las benzodiazepinas son administradas con frecuencia para la sedación preanestésica (midazolam) y para el tratamiento de las convulsiones (lorazepam y diazepam). Se debe recordar que toda vez que se administren benzodiazepinas por vía intravenosa la infusión debe ser lenta (1 a 2 min) para prevenir el riesgo de depresión respiratoria que existe con la infusión en bolo.
© Además, el diazepam se debe administrar sin diluir, pues el fármaco se precipita en solución.¹

Distribución

Las benzodiazepinas responden a una cinética bicompartimental. Una vez que el fármaco ingresa en el organismo se distribuye por el plasma y otros tejidos bien perfundidos, como SNC, en el que alcanza concentraciones similares a las del plasma, buscando un equilibrio de concentración. En esta primera fase, denominada fase a, el mayor porcentaje de la disminución del fármaco en plasma corresponde a su distribución, constituyendo la metabolización un porcentaje mínimo. Una vez transcurrido un determinado tiempo la concentración en plasma disminuye al punto que equipara a la de los tejidos periféricos. Es entonces cuando la eliminación del compartimento central (plasma) depende fundamentalmente de los procesos de metabolización y excreción del fármaco. A este segundo momento se lo denomina fase b. Es importante recalcar que cuando una benzodiazepina se administra en dosis única la velocidad con la que ingrese a biofase (latencia de acción) y se elimina de este compartimento (duración de acción) depende fundamentalmente de la fase a. Por lo tanto, los fármacos que sean más liposolubles tendrán una latencia menor y a la vez una duración de acción menor, por pasar con más facilidad las barreras biológicas. En esta circunstancia la vida media del fármaco tiene poca importancia para predecir la duración de acción, porque esta variable no depende del metabolismo del fármaco. Ahora bien, lo antedicho es solamente válido para modelos bicompartimentales, es decir, se supone que el fármaco es administrado por vía endovenosa. Cuando el fármaco se administra en forma oral son otras las variables que se deben tener en cuenta para predecir la velocidad de comienzo de acción de una benzodiazepina. Como ejemplo basta ver que el midazolam, un medicamento altamente liposoluble, luego de administrarse por vía intravenosa tiene una latencia de acción muy baja y una duración de acción muy corta posterior a la primera dosis, por lo que se la usa para la sedación preanestésica. Sin embargo, administrada en forma oral tiene una latencia de acción mayor, aun mayor que la de otras benzodiazepinas altamente liposolubles, como el diazepam. Esto sucede porque el midazolam tiene una extracción de primer paso hepático mayor a la del diazepam.

Un caso diferente se presenta cuando el fármaco se administra en dosis repetidas. En este caso los sitios periféricos de unión se encontrarán ocupados y la depuración del medicamento del plasma dependerá fundamentalmente de la vida media b, o, lo que es lo mismo, de su metabolismo y excreción. Por eso, cuando las benzodiazepinas se administran en forma repetida la duración de acción depende de su vida media.

Otra situación de importancia clínica se presenta cuando los pacientes son tratados en forma crónica con benzodiazepinas de alta potencia y vida media corta o intermedia, como el alprazolam, el midazolam o el triazolam. Los pacientes pueden manifestar síntomas de rebote si los períodos interdosis son prolongados,

dado que en este caso la duración de acción depende de la vida media $\text{t}_{1/2}$ del fármaco y la de sus metabolitos activos.¹

Unión a proteínas

Las BZ son transportadas por la circulación sistémica a la circulación cerebral capilar; estos agentes tienen un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (80 a 95%) y a la albúmina principalmente; debido a su escasa fracción libre pasan escasamente al líquido cefalorraquídeo.

La BZ más soluble es el diazepam, por lo que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, realiza un rápido equilibrio entre la sangre y el tejido cerebral, y se concentra en este último. Otras BZ menos liposolubles, como el lorazepam, se difunden con menor extensión y rapidez al cerebro, aunque finalmente (unos 30 min) se logra el equilibrio entre la sangre y el cerebro. Como se sabe, sólo la fracción libre es farmacológicamente activa y la que difunde a través de las membranas biológicas. La alta unión a proteínas plasmáticas también influye en la cantidad de fármaco captado por el cerebro; así, la concentración de fármaco libre en plasma refleja la concentración cerebral.

Liposolubilidad

Si bien existen diferencias entre ellas, todas las benzodiazepinas son altamente liposolubles; atraviesan la placenta y pasan a la leche materna entre 10 y 15% de la depuración plasmática.

Metabolismo

Las BZ, el diazepam, el clordiazepóxido, el prazepam, el clorazepato y el nitrazepam sufren biotransformación en dos pasos: a través de reacciones de fase I (desalquilación, hidroxilación, reducción, etc.), con producción de metabolitos activos que poseen una vida media ($\text{T}_{1/2}$) plasmática prolongada, y mediante reacciones de fase II (conjugación, acetilación, glucuronización, etc.), para que ya sin una actividad farmacológica importante sean posteriormente excretados por vía renal. Estas BZ tienen una $\text{T}_{1/2}$ prolongada (mayor de 24 h). Por ejemplo, el diazepam tiene una $\text{T}_{1/2}$ de 30 a 60 h y su principal metabolito activo, el N-demetildiazepam, posee una $\text{T}_{1/2}$ de hasta 100 horas o más.

© La fase 1 de la biotransformación hepática se hace más lenta con la edad, de modo que estas BZ se pueden acumular marcadamente en los ancianos y dar

muestras de toxicidad, como confusión o estupor residual. También los inhibidores enzimáticos, como la cimetidina, pueden prolongar la T_½ y el efecto de estos fármacos.

Otras BZ solamente son conjugadas, es decir, sometidas a reacciones de fase II para inactivarlas y excretar sus metabolitos inactivos por el riñón, como sucede con el lorazepam y el oxazepam. Estas dos, junto con el flunitrazepam, tienen una T_½ intermedia (6 a 24 h), es decir, el efecto tiene una duración intermedia.⁷ El oxazepam y el lorazepam son mejor tolerados por pacientes con posible compromiso hepático, como los alcohólicos; en los ancianos no tienden a acumularse, debido a que las reacciones metabólicas que requieren no se afectan con la edad.¹

Eliminación

Los compuestos glucuronizados se eliminan fácilmente por filtración glomerular.

Interacciones

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir durante del transporte; las BZ pueden desplazar a T3-T4 y la fenitoína de las proteínas plasmáticas aumentando los niveles de estas sustancias en plasma. En el metabolismo la cimetidina, el cloranfenicol, la eritromicina, la isoniazida y el disulfiram pueden inhibir las enzimas que metabolizan las BZ, aumentando de este modo sus niveles plasmáticos. Las BZ pueden desencadenar cuadros psicóticos con valproato.

Efectos terapéuticos

- 1. Acción ansiolítica:** a raíz de estas acciones las BZ están indicadas en cuadros de ansiedad y estrés acompañados de tensión nerviosa y aprensión. Su utilización debe ser siempre por cortos períodos en cuadros agudos, a fin de evitar el desarrollo de dependencia física. Las acciones ansiolíticas parecen ocurrir merced a la acción de las BZ sobre receptores del sistema límbico (amígdala, hipotálamo medio, hipocampo y núcleos del *septum*) y del área gris periacueductal, potenciando la inhibición gabaérgica y disminuyendo la actividad de neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que se activan en situaciones de temor o ansiedad.^{3,4}
- 2. Efecto hipnótico-sedante:** las BZ producen sedación y también son inducadoras del sueño. Estos efectos se desarrollan por activación de los receptores

BZ1 ubicados en el área gris reticular del mesencéfalo, que es el centro de la vigilia. Algunas BZ son más hipnóticas que ansiolíticas (flurazepam y midazolam).

Estos agentes actúan en forma selectiva sobre algunas de las etapas del sueño, por eso es conveniente considerar los aspectos de la fisiología del sueño.^{3,4}

- 3. Efecto anticonvulsivante:** varias BZ son anticonvulsivantes, aunque sólo el clonazepam se utiliza para el tratamiento crónico de la epilepsia. En estudios electrofisiológicos y de comportamiento recientes se demostró que el clonazepam posee menor actividad intrínseca que el diazepam, debido a que el clonazepam es probablemente un agonista parcial, por lo que posee menor desarrollo de tolerancia que el diazepam. El clonazepam es un anti-epiléptico de amplio espectro, pero en tratamientos prolongados puede desarrollar tolerancia a los efectos anticonvulsivantes, letargo, fatiga, sueño, incoordinación muscular, ataxia y perturbación de la conducta (sobre todo en los niños se observan agresividad y dificultad para concentrarse); si se suspenden bruscamente pueden producir un estado de mal epiléptico, por lo que sólo estarían indicadas en mioclonos infantiles o en crisis de ausencia atípicas o refractarias a otro tratamiento.^{3,4}
- 4. Efecto miorrelajante:** las BZ producen una acción miorrelajante e hipotonía muscular sin afectar la locomoción normal. Su efecto es central, por depresión de circuitos polisinápticos en áreas supraespinales. Salvo en dosis muy altas, no actúan a nivel periférico. El efecto miorrelajante puede producir disartria por relajación de los músculos de la lengua y es de utilidad en el estado de mal epiléptico y en el tratamiento del tétanos. Para este efecto miorrelajante se desarrolla una rápida tolerancia.^{3,4}
- 5. Efecto amnésico:** estos agentes producen amnesia anterógrada y deterioro en la consolidación de la memoria reciente, creando una ilusión de anestesia. Actualmente se utiliza en anestesiología una BZ de vida media corta, como el midazolam, para producir inducción a la anestesia o para realizar maniobras ortopédicas, como la reducción de fracturas; el midazolam se utiliza asociado al fentanilo. Debido a su efecto ansiolítico y amnésico el diazepam se puede utilizar como medicación preanestésica, pudiendo administrarse 10 mg de diazepam, por vía oral, la noche anterior a la cirugía. El diazepam se puede utilizar también como inductor a la anestesia general, mediante 20 mg de diazepam por vía intravenosa previo a la anestesia general con líquidos volátiles o gases anestésicos.^{3,4}

Todas las benzodiazepinas comparten la mayoría de los efectos terapéuticos. La diferencia en la aprobación para las distintas indicaciones se debe tanto a características farmacocinéticas y a la potencia de las benzodiazepinas como a la investigación selectiva realizada con algunas de ellas. La me-

jor elección se hará teniendo en cuenta las diferencias farmacocinéticas y la potencia. Por ejemplo, en las crisis de angustia (ataques de pánico) se utilizan benzodiazepinas de alta potencia, como el alprazolam o el clonazepam.

- 6. Otras acciones farmacológicas:** las BZ ejercen efectos depresores sobre el útero, especialmente en estado de gravidez. Si se utilizan durante el parto pueden producir hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria en el neonato.

Las BZ protegen de las úlceras de estrés en ratas y reducen la secreción ácida nocturna en los seres humanos, por lo que suelen utilizarse como coadyuvantes en el tratamiento de la úlcera, aunque hasta ahora hay pocas evidencias de un efecto directo sobre el aparato gastrointestinal.^{3,4}

Por lo anterior, se debe tener en cuenta que existen benzodiazepinas de:

- Alta potencia y corta duración de acción (alprazolam, midazolam y lorazepam).
- Alta potencia y larga duración de acción (clonazepam).
- Baja potencia y corta duración de acción (oxazepam).
- Baja potencia y larga duración de acción (diazepam y clordiazepóxido).

Efectos adversos

Las benzodiazepinas son fármacos poco tóxicos, con un amplio margen de seguridad; los efectos colaterales se relacionan directamente con la automedicación y la medicación crónica o excesiva.

Los efectos colaterales son parcialmente dependientes de dosis. El riesgo de efectos colaterales sobre el SNC aumenta con la edad y la dosis. Los efectos que con mayor frecuencia se observan incluyen:

- Somnolencia.
- Sedación.
- Fatiga.
- Cefalea.
- Vértigo.
- Alteraciones cognitivas (confusión, desorientación y trastornos amnésicos).
- Alteraciones motoras (disminución de la coordinación y relajación muscular excesiva).

Estas alteraciones deben ser advertidas al paciente que va a consumir benzodiazepinas, dado que condicionan una disminución de la capacidad para conducir

vehículos o maniobrar maquinaria pesada, resultando en un aumento de la incidencia de accidentes. Esto es evidenciado por las pruebas de atención, función intelectual, reflejos, función cognitiva y pruebas para conducir.⁵

- **Efecto paradojal o reacción de desinhibición:** su aparición es rara y parece relacionarse con la dosis. Se puede manifestar como ansiedad, irritabilidad, euforia, inquietud, insomnio, alucinaciones, ideación paranoide, conducta hipomaníaca, ideación depresiva e ideación suicida. Su incidencia podría ser mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos previos. Esta reacción de desinhibición se puede acompañar con menos frecuencia de taquicardia y sudoración. Si bien el efecto paradojal se puede dar con el uso de cualquier benzodiazepina, se ha observado con más frecuencia ante el consumo de clordiazepóxido, diazepam, alprazolam y clonazepam.⁵

Embarazo y lactancia

Se han descrito casos de paladar hendido (hay que recordar que el cierre del paladar se lleva a cabo en la décima semana) que, si bien no han podido ser confirmados, merecen ser tomados en cuenta a la hora de administrar benzodiazepinas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

Si bien no hay evidencia concreta de teratogenicidad, se recomienda no usar benzodiazepinas durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario, dado que no existen estudios prospectivos que demuestren que su empleo es seguro durante este periodo.

En madres medicadas con BZ durante el parto se han observado hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria del recién nacido.

Lo más grave, y que probablemente pasa inadvertido en el momento del nacimiento, es la teratogenicidad del comportamiento que pueden padecer los hijos de consumidoras de BZ.

Las BZ utilizadas por la madre pueden producir en el niño trastornos de conducta, de memoria, de aprendizaje y cambios de comportamiento, por ejemplo, comportamiento de sumisión y anestesia afectiva, es decir, no se observa una malformación estructural; sin embargo, se afecta el sistema nervioso del embrión-feto, observándose dicha afectación durante el desarrollo y el crecimiento. Las benzodiazepinas pasan a la leche materna entre 10 y 15% de la depuración plasmática.⁶

Tolerancia, dependencia y discontinuación

- ④ Luego de la administración crónica de benzodiazepinas se puede desarrollar una tolerancia a sus efectos sedativos, hipnóticos y anticonvulsivantes.

Si bien no todos los pacientes desarrollan tolerancia, en aquellos que sí lo hacen se requerirán dosis mayores para lograr dichos efectos.

En casos de suspensión brusca del tratamiento se pueden producir signos y síntomas por “discontinuación”, los cuales se dividen de la siguiente manera:

- **Recurrencia:** cuando lo que reaparece es un cuadro de ansiedad similar al que motivó el inicio del tratamiento con benzodiazepinas.
- **Rebote:** cuando la recaída consiste en signos y síntomas de ansiedad, pero de mayor intensidad a los previos al tratamiento.
- **Abstinencia:** a la reaparición de los síntomas originales se agregan otros síntomas, como trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, parestesias o convulsiones.

Esto significa que el uso de benzodiazepinas implica un riesgo de que se produzca dependencia, a la que se define como el riesgo de que aparezcan signos y síntomas por discontinuación. Dicho riesgo se incrementa con el uso prolongado de benzodiazepinas (mayor de seis meses) y de altas dosis, especialmente cuando los compuestos no tienen vida media prolongada y son de alta potencia, como el alprazolam. Por estos motivos se recomienda la discontinuación a una velocidad no mayor de 25% de la dosis por semana, lo cual es incluso demasiado rápido para algunos pacientes en quienes hay que retirar la benzodiazepina con mayor lentitud. En los casos en los que el tratamiento consiste en el uso de una benzodiazepina de alta potencia y vida media no prolongada, como el alprazolam, se recomienda que antes de su discontinuación sea reemplazada por otra de vida media prolongada pero también de alta potencia, como el clonazepam.

Los casos de adicción con el uso compulsivo no médico de benzodiazepinas y comportamientos recurrentes dirigidos a la obtención de dichos fármacos son menos frecuentes. Esto se da generalmente en pacientes con antecedentes de abuso de drogas.^{5,6}

Precauciones

- Las BZ están contraindicadas en el embarazo y la lactancia. Se deben evitar en el embarazo por ser teratogénicas y porque pueden producir síndrome de abstinencia neonatal. Durante la lactancia no se deben utilizar, debido a que pasan a la leche materna.
- Hipersensibilidad al fármaco.
- Las BZ están contraindicadas en glaucoma de ángulo estrecho (medicado o no) y en pacientes con glaucoma de ángulo abierto no medicado.
- En los ancianos se debe disminuir la dosis a la mitad. Los ancianos son más susceptibles a los efectos depresores y pueden presentar síndromes parado-

jal y confusional. Se puede prolongar la vida media y se puede generar acumulación.

- En la insuficiencia hepática puede haber acumulación de BZ, por lo que se debe tener en cuenta que las sustancias del tipo de las BZ podrían ser importantes en el desarrollo de coma hepático.
- Los pacientes con insuficiencia renal son más sensibles a los efectos depresores del SNC.
- No se debe administrar en asma severa y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido al peligro de producir apneas nocturnas y a la relajación muscular que producen, que podría disminuir la capacidad ventilatoria.
- En pacientes con porfiria se puede producir un ataque agudo.
- La miastenia es otra contraindicación de las BZ, debido al efecto miorrelajante que producen.

FARMACOLOGÍA DEL PROPOFOL

James Glen, del laboratorio *Imperial Chemical Industries* (ICI) en Cheshire, Inglaterra, reportó el descubrimiento de las propiedades anestésicas del 2,6-diisopropilfenol en enero de 1973.

Los primeros ensayos clínicos en humanos se realizaron en Europa en 1977 (1977–1981) usando propofol a 1% y Cremophor® EL a 16% (se estudiaron más de 1 000 pacientes), pero esta formulación no fue clínicamente probada en EUA.

En realidad, en los primeros ensayos en humanos se utilizó una formulación de propofol a 2%, Cremophor® EL a 16% y etanol a 8%; la concentración de 2% se debió a la subestimación inicial del propofol; el etanol se incluyó en la fórmula para eliminar la coloración oscura de la formulación.⁷

Posteriormente se determinó que una concentración de 1% era adecuada para la anestesia y que el etanol no era necesario para la clarificación; la inyección de la formulación a 1% y sin etanol era menos dolorosa.

Desde la introducción a finales de la década de 1980 de los alquilfenoles (diisopropilfenol) se han publicado miles de artículos relacionados con el propofol, indicando su uso como hipnótico, en el que la memoria, el recuerdo y el despertar transoperatorio deben ser abolidos para ofrecer inducción y mantenimiento anestésicos sin riesgo de secuelas psicológicas para el paciente.⁸

Su uso actualmente se ha extendido a todas las especialidades quirúrgicas e incluso médicas, ya que también ha demostrado su valor en procedimientos terapéuticos, estudios especiales y cuidados intensivos. Se utiliza para sedación, inducción, hipnosis, mantenimiento, efecto anticonvulsivante, disminución de la tasa metabólica cerebral, disminución de la presión intracerebral (PIC), etc.

El propofol (2,6-diisopropilfenol) pertenece al grupo de los alquilfenoles, los cuales son aceites a temperatura ambiente e insolubles en solución acuosa. Inicialmente estaba elaborado con un compuesto llamado Cremophor® E (polioxil 35 de aceite de castor), pero éste mostró un alto índice de anafilaxia y finalmente esta fórmula quedó fuera del mercado.

Debido a este efecto adverso se desarrolló otra formulación, la cual contiene propofol a 1% disuelto en 10% de aceite de soya más 1.25% de lecitina de huevo purificada como surfactante.

El glicerol a 2.25% fue añadido para hacer la solución más isotónica; el hidróxido de sodio fue agregado hasta obtener un pH de 7 a 8.5. Esta formulación contiene sustancias que favorecen el crecimiento bacteriano, por lo que se le agregó edetato disódico, el cual inhibe el crecimiento bacteriano con mínimos efectos en la estabilización de la emulsión.⁹⁻¹¹

Farmacocinética del propofol

La elevada liposolubilidad del propofol le confiere una buena capacidad para alcanzar rápidamente el SNC, dando lugar a su efecto hipnótico.

Se une entre 97 y 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Al igual que otros agentes inductores intravenosos, la hipnosis con propofol, una vez concluida su inyección, se produce generalmente en 40 seg en un tiempo de circulación brazo–cerebro, aunque se han observado tiempos de inducción superiores a los 60 seg.

Su latencia (inicio de acción) va de 30 a 40 seg, con un efecto máximo de dos a tres minutos y una duración de la hipnosis de tres a ocho minutos.¹²

La duración de la hipnosis luego de un bolo de 2 a 2.5 mg/kg es de 5 a 10 min, seguida de una rápida recuperación debido a la veloz redistribución del SNC al músculo y a la grasa.

El propofol se comporta según un modelo farmacocinético tricompartimental; su alta liposolubilidad permite una rápida distribución de la sangre a los tejidos periféricos.

Sus diferentes vidas medias son:

- $T_{1/2}\alpha$: dos a cuatro minutos (vida media rápida de distribución).
- $T_{1/2}\beta$: 30 a 60 min (vida media lenta de distribución).
- $T_{1/2}\gamma$: cuatro a siete horas (vida media de eliminación o vida media terminal).

El propofol tiene un gran volumen de distribución, como se espera de todo fármaco lipofílico.

Metabolismo del propofol

El propofol es rápida y ampliamente metabolizado en el hígado, formando conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que son excretados por la orina; dado que sólo 0.3% de una dosis administrada se excreta sin cambios por la orina; la vía principal de eliminación es la metabolización.

La excreción renal es de 88%, la fecal de 1.6% y menos de 0.3% se elimina sin cambios a través de la orina.

El aclaramiento corporal total del propofol (2 L/min – 30 mL/kg/min) excede el flujo sanguíneo hepático (1.4 L/min a 21 mL/kg/min); se ha demostrado un metabolismo extrahepático, fundamentalmente renal y pulmonar.

Precisamente fue confirmado el metabolismo extrahepático del propofol durante la fase anhepática de pacientes con trasplante de hígado. Si bien los pulmones pueden tomar parte en el metabolismo formando 2,6-diisopropil-1,4 quinol, no parecen ser el sitio primario de metabolismo extrahepático.^{13,14}

Mecanismos de acción del propofol

- El mecanismo de acción del propofol aún no es dilucidado, aunque se sabe que tiene un efecto inespecífico sobre las membranas lipídicas celulares.

El propofol actuaría sobre el complejo receptor GABA A en un sitio diferente al correspondiente a los barbitúricos y las benzodiazepinas, aumentando la conductancia del cloro. Asimismo, potencia la acción del neurotransmisor GABA, que inhibe la transmisión sináptica mediante un mecanismo de hiperpolarización, originado por la apertura de los canales de cloro.¹⁵

- La acción del propofol sobre el receptor GABA A consiste en presión reversible.
- El propofol es también un antagonista del glutamato a la altura del receptor NMDA.
- En la médula espinal el propofol actuaría como antagonista de la glicina, como lo hace la estricnina, lo cual explicaría los espasmos de opistótonos y las mioclonías que ocasionalmente se observan con su uso; asimismo, tiene un efecto antioxidante y neuroprotector (potencial antioxidante del anillo fenol).
- Los estudios recientes han sugerido que el sistema endocannabinoide puede contribuir a las acciones anestésicas del propofol.
- El propofol tiene efecto bloqueador de los canales de Ca⁺⁺ en la corteza cerebral. Este último efecto, semejante al del tiopental sódico (TPS), reduce el voltaje independientemente del tiempo de apertura del canal.

- Produce cambios no específicos en la organización citoesquelética de las neuronas y las células gliales, causadas por un incremento de Ca⁺⁺ intracelular.¹⁵

El propofol se utilizó inicialmente como agente inductor anestésico, pero su uso se extendió a las especialidades médicas y quirúrgicas. La calidad en la recuperación es probablemente el factor más importante que distingue al propofol de otros agentes inductores intravenosos. La recuperación de las funciones cognitivas superiores y de las habilidades motoras es rápida y de buena calidad, y no es infrecuente que el paciente refiera sueños agradables e incluso que reporte sensaciones de euforia y bienestar.

Dosis de inducción⁷

En los adultos sanos menores de 55 años de edad se requieren dosis de 2 a 2.5 mg/kg para la inducción anestésica; en los pacientes ancianos, debilitados y con ASA III o IV las dosis van de 1 a 1.5 mg/kg; las dosis necesarias para neurocirugía son similares (1 a 2 mg/kg), pero en la cirugía cardiaca son menores (0.5 a 1.5 mg/kg). Los niños requieren dosis de inducción mayores que los adultos (2.5 a 3.5 mg/kg). La respuesta a la dosis varía en relación con la farmacocinética y la farmacodinamia. Las dosis y la titulación del propofol deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente (edad, peso, patología preexistente, tipo de procedimiento quirúrgico, medicamentos asociados, etc.).

Dosis de mantenimiento¹

El mantenimiento de la anestesia se realiza mediante perfusión continua, tratando de mantener una tasa titulada para alcanzar el efecto clínico deseado. Se sugieren las siguientes dosis según el tipo de paciente y la cirugía.

- Anestesia cardiaca: 3 a 6 mg/kg/h.
- Ancianos/debilitados/ASA III o IV: 3 a 6 mg/kg/h.
- Neurocirugía: 6 a 12 mg/kg/h.
- Adultos mayores de 55 años de edad: 6 a 12 mg/kg/h.
- Pacientes pediátricos mayores de dos meses de edad: 8 a 18 mg/kg/h.
- Pacientes adultos intubados y ventilados: 0.3 a 3 mg/kg/h.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL PROPOFOL

Efectos en el sistema nervioso central

El propofol es un agente sedante–hipnótico sin propiedades analgésicas que produce una depresión del SNC dependiente de la dosis que incluye sedación, con-

centraciones plasmáticas bajas (0.5 a 2 µg/mL), la hipnosis plena y concentraciones plasmáticas > 3 µg/mL. Reduce el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana, y produce una disminución dependiente de la dosis de la tasa metabólica cerebral global para el O₂. El propofol no afecta la autorregulación cerebral y conserva la reactividad al CO₂. También se le atribuyen efectos neuroprotectores, especialmente luego de episodios isquémicos agudos, en un grado similar al producido por el halotano y el TPS, los cuales podrían ser debidos parcialmente a los efectos antioxidantes del anillo fenol de su estructura química.¹

Efectos cardiovasculares

Los efectos depresores cardiovasculares del propofol son más profundos que los producidos por otros agentes inductores intravenosos; el más evidente consiste en una disminución de la presión arterial que se debería tanto a la vasodilatación como a la depresión cardiaca. Ambos fenómenos dependen de la dosis y la concentración plasmática dependiente.

Independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular, una dosis de inducción de 2 a 2.5 mg/kg produce una reducción de 20 a 40% de la presión arterial; durante el mantenimiento de la anestesia la presión arterial permanece entre 20 y 30% por debajo de los niveles de preinducción.⁷

Efectos respiratorios

El propofol afecta al sistema respiratorio en una manera cualitativamente similar a la acción de los barbitúricos. Luego de una dosis habitual de inducción de propofol se produce apnea en 25 a 30% de los casos, generalmente precedida por un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente.

La incidencia y la duración de la apnea dependen de:

- La dosis.
- La rapidez de la inyección.
- El uso concomitante de premedicación.

El propofol produce una mayor relajación de la musculatura faríngea y una reducción de los reflejos de la vía aérea superior en un grado mayor que el TPS, por lo que es el agente de elección para la colocación de dispositivos supraglóticos.

El propofol, en menor grado que el halotano, induciría broncodilatación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; a diferencia de los agentes anestésicos inhalatorios, no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipoxica, lo que resulta de gran utilidad en la cirugía de tórax.¹

Acciones musculares

El propofol es el agente de elección para la colocación de dispositivos supraglóticos, debido a una mayor relajación de la musculatura faríngea:

- La disminución de la actividad faríngea y laríngea.
- La supresión de los reflejos de la vía aérea.

Efectos neuroprotectores y antioxidantes

En el SNC el propofol reduce el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral, así como la presión intracraniana, sin afectar la autorregulación cerebral.

Se ha demostrado que la anestesia con este agente incrementa los niveles plasmáticos de antioxidantes, efecto que estaría relacionado con el anillo fenol de la estructura química del propofol, el cual actuaría como *buffer* o depurador de los radicales libres, disminuyendo la peroxidación lipídica, además de que reduciría la producción de factor de necrosis tumoral.¹⁶

Efecto antiemético

Es importante el efecto antiemético actuando a través del receptor de dopamina D2 de la vía de transmisión antidopaminérgica. Al actuar en el núcleo vagal de la corteza olfatoria puede inducir la disminución de aminoácidos excitatorios (glutamina y aspartato), así como una disminución de la concentración de serotonina en el área postrema por mecanismo GABA A.

Durante la inducción, el mantenimiento y la recuperación la frecuencia de náusea y vómito es escasa, incluso en dosis subhipnóticas, siendo también una opción en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica.¹¹

Otros efectos

Se asocia un efecto antipruriginoso después de la administración de morfina y de opioides intratecales; incluso se ha comparado con la naloxona, y se observó que ambas fueron igual de eficaces en la reducción del prurito.

El propofol se ha empleado para el manejo del estado epiléptico, la mioclonía generalizada y el *delirium tremens*, ya que parece que modifica de manera positiva el patrón del electroencefalograma de los pacientes con estas patologías.

Existen similitudes entre el sueño y la anestesia que han sugerido que el estado de anestesia puede revertir efectos de deprivación de sueño, siendo éste el caso del propofol.⁹

CONCLUSIONES

El propofol es un agente sedante e hipnótico que ofrece estabilidad hemodinámica, recuperación suave y placentera y disminución de la contaminación por polución del quirófano; asimismo, sirve para la inducción y el mantenimiento de la anestesia cuando su uso esté justificado.

Se usa como parte de la anestesia general balanceada y la anestesia total intravenosa; hay que tomar en cuenta que no es un agente analgésico, por lo que se debe asociar en cualquier técnica con anestésicos inhalatorios, opioides y relajantes neuromusculares.

La dosis se debe adecuar a cada paciente, en virtud de la variabilidad farmacocinética interindividual en relación con los requerimientos anestésicos.

REFERENCIAS

1. **Malgor LA, Valsecia ME:** Farmacología de las benzodiazepinas y la transmisión gabaérgica. En: *Farmacología médica*. Cap. 2:3–23.
2. **Mondragón EM, Echeverría A, Díez Aja LC:** Agonistas y antagonistas del receptor de benzodiazepinas. En: Salazar VM: *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. Cap. 25. Buenos Aires, Panamericana, 2009:378–391.
3. **Ashok RAJ, Sheehan D:** Benzodiazepinas. En: Schatzbers AF, Nemerooff CHB: *Tratado de psicofarmacología*. 3^a ed. Barcelona, Masson, 2006:405–427.
4. **Azanza JR:** Ansiolíticos. En: Azanza JR: *Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central*. Madrid, IMC, 2002:5–24.
5. **Puente GR, Rianza BSC, Rodríguez SB:** Efectos secundarios del tratamiento con benzodiazepinas y litio. En: Correas J, Quintero FJ, Vega M. Barcelona, Masson, 2003:532–537.
6. **Hernán MG:** Benzodiazepinas. *Hojas Clín Salud Mental* 2005:29–34.
7. **Galeotti G:** Farmacocinética del propofol en infusión. *Rev Arg Anestesiol* 2009;67(2):154–185.
8. **Ghoneim M:** Drugs and human memory. Part 1. *Anesthesiology* 2004;100:987–1002.
9. **Marik PE:** Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639–3649.
10. **Higgins TL, Murray M, Kett DH:** Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing DTA versus other sedatives in critically ill patients. *Int Care Med* 2000;26(Suppl 4):413–421.
11. **Baker MT, Naquib M:** Propofol: the challenge of formulation. *Anaesthesia* 2005;103:860–876.
12. **Wang H, Cork R, Rao A:** Development of new generation of propofol. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:311–315.
13. **Davidowicz A:** The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000;93:992–997.
14. **Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K et al.:** Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:176–182.

15. **Muñoz CJ, Cruz PM, Olivero VY:** Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anestesiol* 2005;28:148–158.
16. **De la Cruz JP:** The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:1050–1055.
17. **Ostram PL:** Is the antiemetic effect of the emulsion formulation of propofol due to lipid emulsion? *Anesth Analg* 1990;71:536–540.

Anestésicos inhalatorios

Luis Armando Córdova Leyva

FARMACOCINÉTICA DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS

La farmacocinética de los agentes anestésicos describe su captación (absorción) desde el alveolo hasta la circulación sistémica, su distribución en el organismo y su eventual eliminación a través de los pulmones o mediante metabolización, en especial hepática.¹

Mediante el control de la presión inspiratoria parcial (PI) de un agente inhalatorio se crea un gradiente entre la máquina de anestesia y su lugar de acción, el cerebro.

El principal objetivo de la anestesia inhalatoria es conseguir una presión parcial de anestésico en el cerebro (Pcerb) constante y óptima. El cerebro y el resto de los tejidos se equilibran con la presión parcial de anestésico inhalatorio que captan mediante la sangre arterial (Pa). Igualmente, la sangre se equilibra con la presión parcial alveolar (PA) del anestésico.

Por lo tanto, manteniendo una constante y óptima PA se controla de manera indirecta, pero útil, la Pcerb. La PA de un agente anestésico inhalatorio es un reflejo fiel de su Pcerb y es la razón que justifica el uso de la PA como un índice de la profundidad anestésica, un reflejo de la rapidez de inducción y de recuperación anestésica y una medida de su potencia.

El entendimiento de los factores que determinan la PA y la Pcerb de un agente inhalatorio le permite al anestesiólogo controlar y ajustar adecuadamente la dosis de agente anestésico que llega al cerebro.

Cuadro 7–1. Factores que determinan el gradiente de presión parcial de anestésico

Transferencia del agente desde la máquina de anestesia al alveolo:

1. Presión parcial inspiratoria
2. Ventilación alveolar
3. Características del sistema anestésico de ventilación

Transferencia del agente desde el alveolo hasta la sangre arterial:

1. Coeficiente de partición sangre/gas
2. Gasto cardíaco
3. Gradiente alveolovenoso de la presión parcial

Transferencia del agente desde la sangre arterial al cerebro:

1. Coeficiente de partición cerebro/sangre
 2. Gradiente alveolovenoso de la presión parcial
-

Factores que determinan la presión parcial alveolar

La PA y la Pcerb de un agente anestésico inhalatorio están determinadas por la entrada de gas en el alveolo menos la captación de éste desde el alveolo hasta la sangre arterial (cuadro 7–1). La cantidad de gas que entra en el alveolo depende de la PI, la ventilación alveolar (VA) y las características del sistema anestésico de ventilación. La captación del agente anestésico depende de la solubilidad, el gasto cardíaco (CO) y el gradiente de presión parcial alveoloarterial. Estos seis factores actúan simultáneamente a la hora de determinar la PA. El metabolismo y la pérdida insensible transcutánea no influyen significativamente en la PA durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Presión parcial inspiratoria de anestésico

Durante la administración inicial de un agente inhalatorio es necesaria una PI alta. Esta PI elevada de comienzo contrarresta o compensa la captación de anestésico por la sangre, acelerando la inducción. Este efecto de la PI es conocido como efecto concentración, el cual se observa clínicamente sólo con el óxido nitroso.¹

Efecto segundo gas

El efecto segundo gas es un fenómeno distinto que ocurre independientemente del efecto concentración. La capacidad de un gran volumen captado de un gas (primer gas) para acelerar la PA de un gas acompañante administrado (segundo

gas) se conoce como efecto segundo gas. Por ejemplo, el gran volumen inicial usado de óxido nitroso acelera la captación de los gases acompañantes, tales como los anestésicos volátiles y el oxígeno.

Ventilación alveolar

La VA aumentada, al igual que la PI, promueve una mayor entrada de anestésicos inhalatorios, lo que contrarresta su captación por parte de la sangre. El efecto neto es un más rápido aumento de la PA y, por lo tanto, la inducción de la anestesia.

Se presume que la hipoventilación tiene el efecto contrario, haciendo lenta la inducción de la anestesia. Cuando a veces se produce con la ventilación controlada una hiperventilación y disminución del retorno venoso se acelera la frecuencia de aumento de la PA en virtud de la entrada aumentada (VA aumentada) y la captación disminuida (CO disminuido). Como resultado de esto puede estar aumentado el riesgo de sobredosis de anestésico. Por esta razón, puede ser conveniente disminuir la PI de los anestésicos volátiles cuando se pasa de la ventilación espontánea a la controlada.

Solubilidad

La solubilidad en sangre y en los tejidos de los anestésicos inhalatorios está determinada por los coeficientes de partición² (cuadro 7-2). Un coeficiente de partición es una frecuencia de distribución que describe la manera en que el anestésico inhalatorio se distribuye equitativamente entre dos fases en equilibrio (cuando las presiones parciales son idénticas). Por ejemplo, un coeficiente de partición sangre/gas de 10 significa que la concentración del anestésico inhalatorio es 10 en sangre y 1 en el gas alveolar cuando las presiones parciales de ese anestésico son idénticas en esas dos fases. Es importante saber que los coeficientes de partición dependen de la temperatura. Por ejemplo, la solubilidad de un gas en un líquido está aumentada cuando la temperatura de ese líquido disminuye.

Coeficiente de partición sangre/gas

Una alta solubilidad en sangre implica que una gran cantidad de anestésico inhalatorio se debe disolver en la sangre antes de que se logre el equilibrio con la fase gas. Desde el punto de vista farmacológico, la sangre puede ser considerada un reservorio inactivo, cuyo tamaño es determinado por la solubilidad del anestésico en dicha sangre. Cuando el coeficiente de partición sangre/gas es alto una gran

Cuadro 7–2. Características comparativas de los anestésicos inhalatorios

	Isoflu-rano	Enflu-rano	Halotano	Desflu-rano	Sevo-flurano	N ₂ O
Coeficiente sangre/gas	1.4	1.9	2.4	0.42	0.68	0.46
Coeficiente cerebro/sangre	1.6	1.5	1.9	1.3	1.7	1.1
Coeficiente músculo/sangre	2.9	1.7	3.4	2.0	3.1	1.2
Coeficiente grasa/sangre	45	36	51	27	48	2.3
Coeficiente aceite/sangre	91	96	224	18.7	53.4	1.4
CAM (vol%)	1.15	1.68	0.75	7.25	2.05	105
Presión vapor (mmHg, 20 °C)	240	172	244	669	160	—
Peso molecular	184.5	184.5	197.4	168	200	44
Estable en cal soda	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí

cantidad de anestésico se debe disolver en la sangre antes de que la Pa se equilibre con la PA (figura 7–1).

El impacto de la alta solubilidad sanguínea en la velocidad de aumento de la PA puede ser contrarrestado de alguna manera aumentando la PI. Cuando la solubili-

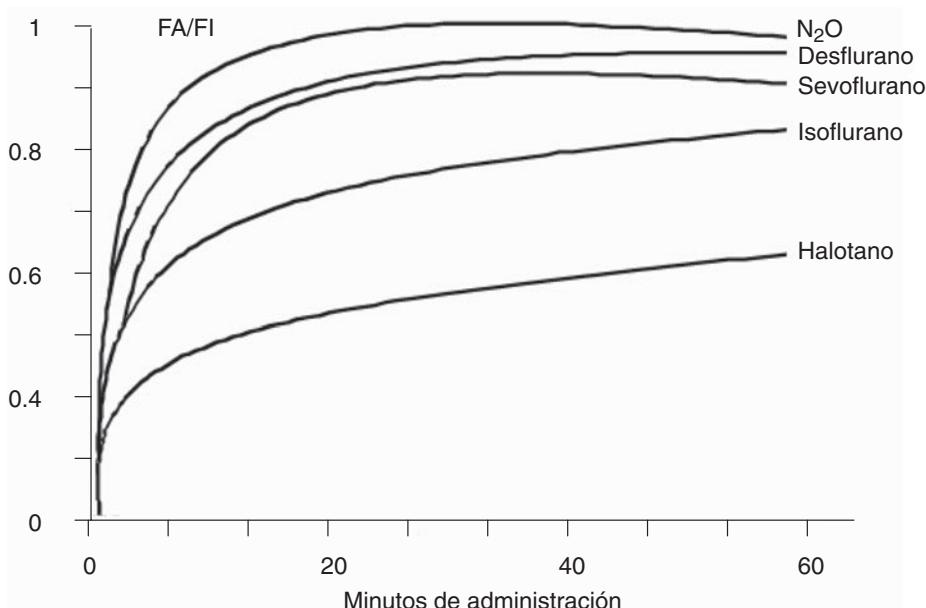


Figura 7–1. El coeficiente de partición sangre/gas es el principal factor determinante de la velocidad a la cual la concentración alveolar (FA) aumenta para una concentración inspirada constante (FI). A pesar de una solubilidad sanguínea similar la velocidad de aumento de la FA es más rápida para el óxido nitroso que para el desflurano o el sevoflurano, reflejando el impacto del efecto de concentración en el óxido nitroso.

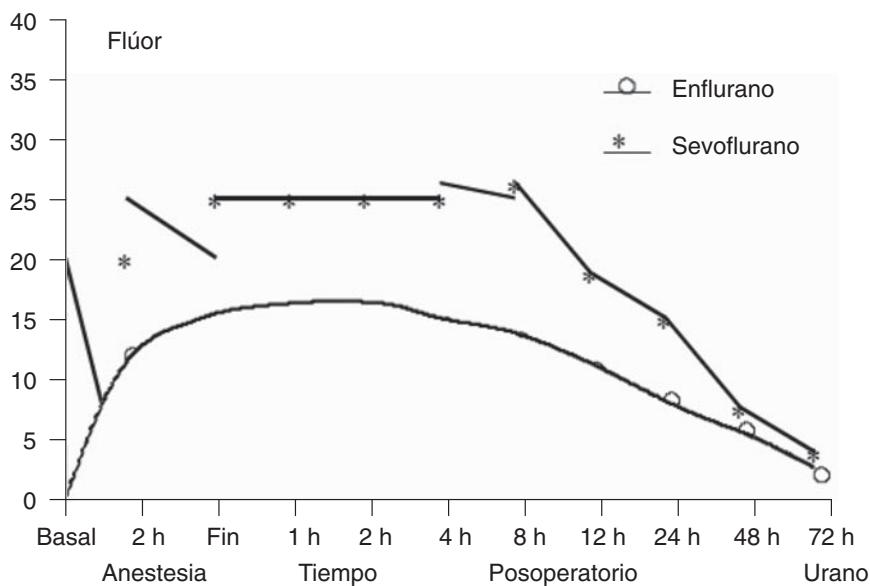


Figura 7-2. Concentraciones plasmáticas de flúor tras anestesia con sevoflurano o enflurano; son significativamente mayores con el sevoflurano ($p < 0.05$). Tomado de De Blanco *et al.*¹⁵

dad sanguínea es baja se disuelven pequeñas cantidades antes de que se alcance el equilibrio, por lo que la velocidad de aumento de la PA y la de la Pcerb son rápidas.³

Paso de óxido nitroso a cámaras cerradas de gas

El coeficiente de partición sangre/gas del óxido nitroso (0.46) es 34 veces mayor que el del nitrógeno (0.014). Esta solubilidad diferencial significa que este gas puede abandonar la sangre y entrar en cavidades llenas de aire 34 veces más rápido de lo que el nitrógeno puede abandonar dichas cavidades y entrar en la sangre. Como resultado de esta transferencia preferente del óxido nitroso el volumen o presión de las cavidades aéreas aumenta. Cuando se trata de cavidades distensibles con paredes no rígidas se produce una expansión del volumen de gas (gas intestinal, neumotórax, bullas pulmonares y embolismo aéreo). Por el contrario, la entrada de óxido nitroso en las cavidades aéreas con paredes rígidas produce un aumento de la presión (oído medio, ventrículos cerebrales y espacio subdural supratentorial) y un aumento de la presión. La magnitud del aumento del volumen o presión está determinada por la PA del óxido nitroso, el flujo sanguíneo a la cavidad aérea y la duración de la administración. En un modelo animal la inhalación de óxido nitroso dobla el volumen de un neumotórax en 10 min.⁴

Gasto cardiaco

El gasto cardiaco influye la captación por parte de la sangre —así como la PA—, transportando más o menos anestésico desde el alveolo. Un gasto cardiaco elevado (nerviosismo, miedo) resulta en una captación más rápida, de tal modo que la velocidad de aumento en la PA, y por lo tanto en la inducción de la anestesia, está disminuida. Un gasto cardiaco bajo (choque) acelera la velocidad de aumento de la PA debido a que hay menos captación por la sangre. De hecho, una impresión clínica general implica que la inducción de la anestesia es rápida en los pacientes con choque.

Mecanismo de acción

Respecto a los mecanismos farmacológicos de los inhalatorios es necesario recordar varios detalles importantes que pueden ayudar a entender su mecanismo de acción:

- La potencia de un anestésico depende de su mayor o menor liposolubilidad, de forma que la potencia aumenta cuando se incrementa la liposolubilidad (figura 7–3). Un fármaco más liposoluble es más hidrofóbico y, a la inversa, un fármaco más hidrofílico es menos lipofílico y menos liposoluble. Esta distinta lipofilia puede ser cuantificada por el cociente de partición aceite/agua. Este fenómeno se incluye en la regla de Meyer–Overton.
- No existe un antagonista farmacológico para los fármacos que producen anestesia general, lo que concuerda con la regla de Meyer–Overton, que postula la no especificidad de estos fármacos en una acción en la que no está implicado ningún receptor específico, aunque se pueden afectar varios.
- Cuando en una serie de fármacos del mismo grupo, como los n-alcoholes, aumenta la potencia anestésica al añadir grupos metilo a la molécula, se incrementa su hidrofobia.
- La presión atmosférica tiene una importante acción en el efecto de los anestésicos inhalatorios, puesto que se sabe que los animales de experimentación anestesiados se despiertan si se incrementa la presión de la cámara, volviendo a un plano anestésico cuando se produce la reducción de la presión. Este fenómeno está directamente relacionado con el efecto anestésico de los gases inertes; sin embargo, este efecto no se presenta con el helio, pero sí con el argón, que es un anestésico general.
- El margen de seguridad de los anestésicos generales es muy bajo, puesto que habitualmente aparecen efectos indeseables con concentraciones dobles a las que se requieren para producir un plano quirúrgico.

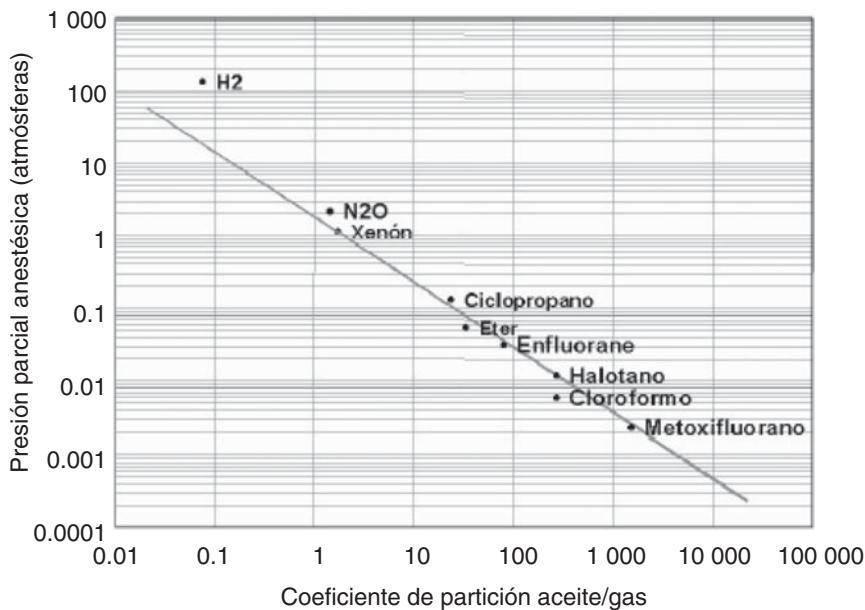


Figura 7-3. Relación casi lineal (logarítmica) entre potencia y liposolubilidad.

- La potencia de un determinado fármaco varía poco cuando se usa en diversas especies de animales, lo que sugiere que las estructuras implicadas en su acción son las mismas.

Concepto MAC/CAM

La potencia de los anestésicos inhalatorios se puede medir gracias al concepto MAC o CAM (concentración alveolar mínima).

La MAC se define como la concentración alveolar de un anestésico en forma de gas o vapor, medido a la presión atmosférica normal, que suprime la respuesta motora en 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso, como una incisión cutánea. La MAC corresponde a la concentración al final de la espiración del anestésico inhalatorio, tras el periodo de equilibrio, en adultos de 30 a 55 años de edad; lógicamente, está influida por la edad, la presión y las alteraciones de los iones plasmáticos, en especial el sodio (cuadro 7-3).

Función cerebral

- Los anestésicos halogenados deprimen la actividad neuronal de diferente manera en función de las distintas áreas cerebrales. Sus efectos son muy variables en las

Cuadro 7-3. Compartimentos titulares corporales

	Porcentaje de masa corporal*	Flujo sanguíneo (% del gasto cardíaco)
Grupo rico en vasos	10%	75%
Grupo muscular	50%	19%
Tejido graso	20%	5%
Grupo escaso en vasos	20%	1%

*Adulto de 70 kg.

diferentes funciones neuronales. En la anestesia general deben estar presentes al menos dos componentes fundamentales: la amnesia y la inmovilidad ante el estímulo quirúrgico. Siempre se afirmó que la acción anestésica de los halogenados dependía de una acción supraespinal pura. Actualmente está demostrado que la acción amnésica de los mismos depende de su acción en varias estructuras cerebrales y que la capacidad de estos fármacos para abolir la respuesta motora ante la estimulación quirúrgica depende de un mecanismo espinal y no de una acción cerebral. Es decir, se puede asegurar que las estructuras extracraneales tienen una función fundamental a la hora de explicar estos mecanismos.

El sistema reticular tiene un papel perfectamente definido para mantener las situaciones de conciencia y vigilia. Ante esta situación, parece lógico pensar que el sistema reticular tiene un lugar preferente entre los lugares de acción de los anestésicos halogenados; sin embargo, pensar que todos los efectos de los anestésicos halogenados en el sistema nervioso central se pueden explicar por su acción en el sistema reticular constituye una excesiva simplificación del problema; por otra parte, el efecto de los halogenados en el sistema reticular puede ser estimulador, inhibidor o simplemente no tener efecto. En otras estructuras intracraneales los efectos de los halogenados pueden ser muy variables. Generalmente tienen un efecto inhibidor sobre la excitabilidad neuronal, pero es bien sabido que algunos agentes anestésicos, como el enflurano, la pueden aumentar. La gran variabilidad de los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre las diversas estructuras cerebrales puede ser debida a que en cada área del sistema nervioso central existe un número relativamente pequeño de neuronas con una gran sensibilidad a estos anestésicos, mientras que las demás neuronas tienen una sensibilidad mucho menor.

Flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno cerebral

Se puede asumir que todos los anestésicos halogenados disminuyen el consumo de oxígeno cerebral; sin embargo, estos fármacos interfieren con el acoplamiento entre el metabolismo cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, de forma que aunque

disminuye el consumo de oxígeno no modifican o aumentan el flujo. El efecto de los halogenados sobre la circulación cerebral es difícil de cuantificar con exactitud; sin embargo, el efecto de los halogenados sobre la autorregulación hace que ésta se rompa de algún modo o al menos se modifique, de forma que el flujo sanguíneo cerebral pasa a ser parcial o totalmente dependiente de la presión de perfusión cerebral con niveles de presión que anteriormente no modificaban el mencionado flujo.

Esta modificación de la autorregulación es muy variable; es producida fundamentalmente por el halotano y el enflurano, pero es mucho menor con el isoflurano y el sevoflurano. Todos los halogenados causan disminución del flujo sanguíneo cerebral, aunque este efecto es mucho menor con el halotano que con otros agentes. Por otra parte, el flujo sanguíneo cerebral crítico, definido como aquel que no produce secuelas isquémicas cerebrales, es mucho menor con el isoflurano que con el halotano.

Presión intracraneal

Los anestésicos inhalatorios aumentan la presión intracraneal debido a su efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral. Este efecto sobre la presión intracraneal depende de la capacidad vasodilatadora cerebral, siguiendo el siguiente esquema: halotano >> enflurano > isoflurano = sevoflurano = desflurano.

Efectos cardiovasculares de los anestésicos inhalatorios

Los anestésicos inhalatorios afectan el sistema cardiovascular por su capacidad para modificar por acción directa los cuatro parámetros que definen su situación funcional: contractilidad, precarga, poscarga y cronotropismo, así como por acción indirecta sobre los mismos a través de sus efectos sobre el sistema simpático, modificando la respuesta de los barorreceptores. Por otra parte, pueden alterar la circulación coronaria. De este conjunto de modificaciones y de la influencia de la cirugía se derivan las alteraciones cardiovasculares que pueden ser observadas en la clínica.

Los anestésicos halogenados disminuyen la contractilidad por alteración de la dinámica del calcio en la célula cardiaca —sobre todo el halotano y el enflurano; reducen la distensibilidad del ventrículo izquierdo, provocando un enlentecimiento de la relajación isovolumétrica, que depende de la dosis —es más importante con el halotano y el enflurano que con otros halogenados; y no modifican de forma importante el retorno venoso y su capacidad venodilatadora es escasa.

Por otro lado, las modificaciones de la presión venosa central y de la presión capilar pulmonar se deben a cambios en la contractilidad.

Todos los agentes halogenados son vasodilatadores, excepto el halotano. El isoflurano es el más vasodilatador de todos, pero su efecto no es igual en todos los órganos y sistemas. Tienen escasos resultados sobre las resistencias vasculares pulmonares.

El efecto fundamental de los halogenados sobre la circulación pulmonar es su capacidad para inhibir el “reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica”. Esta inhibición, bien demostrada con el halotano, el enflurano y el isoflurano, hace que en caso de atelectasias o de la existencia de zonas pulmonares mal ventiladas se mantenga el flujo sanguíneo pulmonar en los alveolos mal ventilados, con el consiguiente aumento del *shunt* intrapulmonar.

Salvo el halotano, los halogenados producen aumento de la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos. Vale la pena destacar la capacidad que tiene el halotano —en mucha menor medida que otros halogenados— para sensibilizar el miocardio a las catecolaminas y favorecer la existencia de arritmias por reentrada u otras arritmias más peligrosas, como la taquicardia y la fibrilación ventricular.

El gasto cardiaco disminuye sensiblemente (dosis dependiente) con el halotano, el enflurano y, de forma mucho menos importante, con los demás halogenados. Aunque todos estos fármacos disminuyen la contractilidad, la existencia de vasodilatación periférica contribuye al mantenimiento del gasto cardiaco en algunos anestésicos. Los efectos sobre la presión arterial dependen de los efectos sobre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas.

Inicialmente los halogenados disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico por su acción sobre la contractilidad, el gasto cardiaco y las resistencias periféricas; sin embargo, modifican la autorregulación coronaria, de forma que el flujo sanguíneo coronario depende de la presión arterial media.

Efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la ventilación

Los agentes inhalatorios generan una depresión dependiente de la dosis y farmacoespecífica de la ventilación. Además de estos efectos específicos, conviene recordar que existen otros inespecíficos, propios del estado anestésico *per se*, como la reducción del volumen pulmonar y las alteraciones gravitacionales sobre la función diafragmática. Los efectos de los anestésicos inhalatorios quizás son debidos a una depresión del centro de la ventilación y a una disminución periférica de la función de la musculatura intercostal y diafragmática. A pesar de las diferencias existentes entre los diferentes anestésicos inhalatorios, no se han observado discrepancias en la incidencia de complicaciones respiratorias posoperatorias entre el halotano, el enflurano y el isoflurano. Todos los inhalatorios aumentan la frecuencia respiratoria dependiendo de la dosis, aunque el isoflurano tiene su techo en torno a una MAC de 1. Por el contrario, el volumen corriente disminuye

de modo paralelo y en mayor proporción que el aumento de la frecuencia respiratoria, por lo que el volumen minuto disminuye y se eleva la PaCO₂. Por lo tanto, la respiración se vuelve rápida, superficial, regular y rítmica.

Los anestésicos halogenados a 1 MAC producen una dilatación bronquial similar entre ellos en el broncoespasmo inducido por un estímulo tópico o colinérgico. Por otro lado, los anestésicos inhalatorios generan un cierto aumento de las resistencias de las vías aéreas por pérdida de volumen pulmonar. El mecanismo de broncodilatación es plurifactorial, por lo que actuaría mediante dos vías: la de la relajación directa de la musculatura lisa por los anestésicos halogenados y la de la inhibición de reflejos neurales mediados por el nervio vago.

El halotano y el sevoflurano se caracterizan por no ser irritantes de las vías aéreas superiores. Con ambos se puede obtener una inducción anestésica inhalatoria bien tolerada desde el punto de vista respiratorio. La inducción es más rápida con el sevoflurano, debido a su menor coeficiente de partición sangre/gas. El desflurano es tan irritante como el isoflurano, pero se debe administrar en concentraciones más elevadas, por lo que puede inducir tos, hipersecreción, apnea y laringoespasmo. El sevoflurano puede ser el agente de elección para la anestesia del paciente asmático, ya que es menos irritante que el isoflurano y el desflurano, además de que no potencia el efecto arritmogénico de las catecolaminas, como el halotano, en los pacientes que pueden requerir estos fármacos como broncodilatadores.

FASE DE DESPERTAR O RECUPERACIÓN DE LA ANESTESIA

La recuperación de la anestesia puede ser definida como la velocidad a la cual la PA disminuye con el tiempo.⁵ En muchos aspectos la recuperación es lo contrario a la inducción de la anestesia. Por ejemplo, la VA, la solubilidad y el CO determinan la velocidad a la cual la PA disminuye. Por el contrario, la recuperación está también influida por factores únicos de esta fase de la anestesia.⁶

Diferencias con la inducción

La recuperación de la anestesia difiere de la inducción en cuanto a los siguientes puntos:

1. Ausencia de un efecto concentración en la recuperación (la PI no puede ser menor de cero).

2. Concentraciones tisulares variables de anestésicos al comienzo de la recuperación.
3. Importancia potencial del metabolismo en la velocidad de disminución de la PA.

Concentraciones tisulares

Las concentraciones tisulares de los anestésicos inhalatorios sirven de reservorio para mantener la PA cuando el gradiente de presión parcial cae tras la disminución de la PI a cero tras concluir la anestesia.

El impacto del almacenamiento tisular dependerá de la duración de la anestesia y la solubilidad de los anestésicos en varios componentes tisulares. Las concentraciones variables de anestésicos en diferentes tejidos en el momento de concluir la anestesia contrastan con la inducción, cuando inicialmente todos los tejidos tienen una concentración de anestésico de cero.

Metabolismo

Una diferencia importante entre la inducción de la anestesia y la recuperación de la misma es el potencial impacto del metabolismo en la velocidad de disminución de la PA al finalizar la anestesia. Al respecto, el metabolismo es un factor determinante en la velocidad de disminución en la PA del muy liposoluble metoxiflurano. El metabolismo y la VA son igual de importantes en la velocidad de disminución en la PA del halotano, mientras que la velocidad de disminución en la PA de los menos liposolubles —enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano— es debida fundamentalmente a la VA.⁷

NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES VOLÁTILES

Hasta principios de la década de 1960 se creía que los anestésicos volátiles no se metabolizaban en grado significativo en los seres humanos. El hecho de que algunos pacientes que habían recibido metoxiflurano desarrollaran disfunción renal posoperatoria y que esta disfunción renal pudiera estar relacionado con el flúor (F^-) que es una conocida nefrotoxina que se origina durante su metabolización hepática, condujo al reconocimiento de la importancia del metabolismo en la toxicidad relacionada con los anestésicos y representó el mayor estímulo para la investigación sobre la toxicidad de los anestésicos volátiles.

Toxicidad del flúor inorgánico

La toxicidad de las sustancias que contienen flúor inorgánico es conocida desde hace muchos años debido a su frecuente uso como pesticida y a que se originaron fatales envenenamientos tras su ingestión accidental. Aunque los fluoruros orgánicos pueden resultar venenosos, su toxicidad está relacionada con su metabolismo que produce F⁻. La toxicidad de los fluoruros inorgánicos está relacionada con el ion flúor en sí mismo. Un ejemplo es el fluoruro sódico, una sustancia que se absorbe fácilmente, cuya ingestión de cantidades tan pequeñas como 5 o 10 g es letal. Los síntomas de la toxicidad aguda incluyen intensa salivación, vómitos, diarrea, dolor abdominal, convulsiones, hipotensión, falla respiratoria y hemorragias incoercibles. La toxicidad aguda por F⁻ depende de su concentración en sangre; probablemente es debida a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como las enolatas, las fosfatas y las deshidrogenasas.⁸

Nefrotoxicidad del flúor inorgánico

Los efectos nefrotóxicos del F⁻ en seres humanos fueron principalmente referidos por Goldemberg en 1930,⁹ al haber tratado a pacientes tirotóxicos con fluoruro sódico intravenoso, desarrollando varios de ellos un síndrome poliúrico que se denominó diabetes insípida fluorhídrica. El mecanismo preciso mediante el cual el F⁻ produce sus efectos tóxicos sobre los riñones no está claro, aunque se han sugerido al menos tres posibles vías:

1. El flúor inorgánico daña el túbulito contorneado proximal, interfiriendo con la reabsorción isoosmótica que se produce a este nivel. La excesiva carga líquida que llega a la nefrona distal impedirá el desarrollo de la máxima osmolaridad medular, conduciendo a una reabsorción de agua menor en el túbulito colector. Se formarían así grandes cantidades de orina diluida, aun en presencia de hormona antidiurética.
2. El flúor inorgánico inhibe la bomba de Na⁺, K⁺ y otras enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle. Esto conduce a la disminución de la hiperosmolaridad medular renal, con la consiguiente insuficiencia renal poliúrica.
3. El flúor inorgánico es un potente vasodilatador. La vasodilatación de los *vasa recta* llevaría a un lavado medular de solutos aumentado, con la consiguiente incapacidad para concentrar la orina.

Nefrotoxicidad del metoxiflurano

© Los agentes inhalatorios comúnmente usados en clínica son los etanos halogenados o los éteres halogenados. La halogenación de los hidrocarbonos disminuye

su volatilidad y su inflamabilidad. La halogenación de los éteres también disminuye su hidrosolubilidad y, en algunos casos, su liposolubilidad.

Tras la introducción del halotano en la práctica clínica, en 1956, se desarrolló una intensiva investigación de otros hidrocarbonos fluorados con propiedades anestésicas similares. En 1966 Crandell y col.¹⁰ reportaron que 16 de 94 pacientes anestesiados con metoxiflurano desarrollaron insuficiencia renal poliúrica asociada a balance líquido negativo, elevaciones del sodio, la osmolaridad y la urea plasmática, así como de la osmolaridad urinaria fija próxima a la del suero. Los pacientes fueron incapaces de concentrar la orina tras la restricción de líquidos o la administración de vasopresina. La disfunción renal duró entre 10 y 20 días en la mayoría de los casos, pero en tres pacientes las anormalidades duraron más de un año. Los autores concluyeron que el metoxiflurano fue de alguna manera el responsable, pero no pudieron definir la forma precisa en que dañaba el riñón.

Posteriormente Mazze y col.¹¹ refirieron elevaciones en la concentración plasmática de F⁻ en todos los pacientes anestesiados con metoxiflurano, demostrando que las mayores concentraciones de F⁻ se observaron en los pacientes con mayor grado de disfunción renal.

Liberación del ion F⁻ por parte de los agentes anestésicos

La deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado.¹² Esta deshalogenación del ion F⁻ depende, en primer lugar, de la estructura molecular de cada anestésico. Así, el halotano es resistente a la desfluorinación oxidativa, aunque libera bromo y cloro. El metoxiflurano es desfluorinado fácilmente porque posee dos lugares de ataque enzimático en su molécula. La deshalogenación del enflurano ocurre lentamente y sólo en el carbón terminal. El isoflurano es más estable que el enflurano. El desflurano es el anestésico fluorado más estable de todos, mientras que el sevoflurano es susceptible de desfluorinación¹³ (cuadro 7-4).

Cuadro 7-4. Porcentaje de anestésico administrado recuperado como metabolitos

Óxido nitroso	0.004%
Desflurano	0.02%
Isoflurano	0.17%
Enflurano	2.4%
Sevoflurano	3%
Halotano	15 a 20%
Metoxiflurano	50%

La disponibilidad de sustrato es otro importante factor que gobierna la liberación de flúor. Esta disponibilidad de sustrato depende sobre todo de la solubilidad de cada anestésico y de la duración de la administración del mismo, particularmente importante en los agentes muy liposolubles que son liberados con lentitud de los depósitos grasos a la sangre durante bastantes horas al finalizar la anestesia. Por ejemplo, el metoxiflurano es muy liposoluble (coeficiente de partición aceite/gas de 930). Tras tres o cuatro horas de anestesia la eliminación de metoxiflurano desde los depósitos grasos permite unos ritmos de desfluorinación máximos durante horas o días. Cousins y Mazze¹⁴ demostraron la relación existente entre la duración a la exposición al metoxiflurano, la hiperosmolaridad plasmática y la elevación sérica de urea y F⁻ según una relación dosis–efecto, así como que el pico plasmático de flúor ocurría tardíamente, entre 48 y 72 h después de finalizar la anestesia. Por el contrario, las concentraciones sanguíneas de F⁻ tras la anestesia con agentes menos solubles, como el enflurano¹⁵ (coeficiente aceite/gas de 98) o el sevoflurano¹³ (coeficiente aceite/gas de 55), se correlaciona también directamente con la dosis de anestésico administrada, expresada como CAM–hora, es decir, la concentración *end-tidal* media durante la intervención expresada como CAM, multiplicada por las horas de anestesia. Sin embargo, disminuye rápidamente al finalizar la anestesia, debido fundamentalmente a la rápida eliminación pulmonar de estos anestésicos, sin dar tiempo para un más extenso metabolismo hepático. Así, tras la anestesia con enflurano o sevoflurano el pico máximo plasmático de flúor se alcanza a las cuatro horas posoperatorias, descendiendo más de 50% en las primeras 24 h.

Otro aspecto importante que determina la solubilidad del anestésico es el acceso al sistema enzimático de metabolización. Por ejemplo, el enflurano es cinco veces menos soluble en los microsomas hepáticos que el metoxiflurano.¹⁶ Sin embargo, la afinidad enzimática de los distintos anestésicos por el sitio de ataque no está bien determinada.

Papel de la inducción enzimática

El sistema del citocromo P-450 está formado por un conjunto de enzimas similares, tipo oxidasa, que se hallan en los microsomas hepáticos, que es el sitio en el que se metabolizan los anestésicos volátiles. Un buen número de estudios han determinado la interacción entre la administración de agentes inductores enzimáticos y el metabolismo de los anestésicos volátiles. De esta manera se ha comprobado que la administración previa de fenobarbital aumentaba la desfluorinación del metoxiflurano,¹⁷ el isoflurano¹⁸ y el sevoflurano¹⁹ tanto *in vitro* como de manera experimental en ratas.

El metabolismo del enflurano requiere una mención especial. Doley y col.²⁰ midieron las concentraciones plasmáticas de F⁻ en 102 pacientes anestesiados

con enflurano que estaban recibiendo de forma crónica una amplia variedad de fármacos que se sabe que actúan como inductores enzimáticos, como el fenobarbital, la fenitoína y el alcohol; sin embargo, los autores no observaron picos serios de flúor superiores a los esperados.

La única sustancia descrita como inductora del metabolismo del enflurano es la isoniazida, que también actúa como inductora del metabolismo del metoxiflurano, el isoflurano y el sevoflurano. En un estudio prospectivo de pacientes que recibían isoniazida y estaban anestesiados con enflurano, Mazze y col.²¹ demostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes mostraban un pico plasmático de F⁻ muy alto tras la anestesia. Este resultado sugiere que este fenómeno pudiera estar relacionado con la distribución bimodal del metabolismo de la isoniazida en acetiladores rápidos y lentos del fármaco. Así, los acetiladores rápidos desarrollarían altas concentraciones de metabolitos que estimularían la inducción enzimática responsable de la alta desfluorinación del enflurano. Esta misma evidencia parece ser confirmada con el isoflurano, por lo que sería prudente no utilizar enflurano o cualquier otro anestésico volátil en los pacientes que estén bajo tratamiento con isoniazida.

Papel de la obesidad

A la fecha se han observado concentraciones plasmáticas de F⁻ anormalmente altas en pacientes obesos anestesiados con metoxiflurano, enflurano, isoflurano y sevoflurano.²² Son varios los mecanismos propuestos para explicar esta mayor metabolización. Por un lado, el excesivo tejido adiposo podría actuar como depósito de los anestésicos volátiles muy liposolubles —como el metoxiflurano— que se acumularían en grandes cantidades durante el acto anestésico, para posteriormente ser liberados en el posoperatorio y metabolizarse en el hígado. Asimismo, la redistribución del gasto cardíaco con aumento del flujo esplácnico es un hecho demostrado en los obesos que podría presentar una mayor fracción del anestésico a los microsomas hepáticos para ser metabolizado.

Pacientes con disfunción renal preoperatoria

En los pacientes sometidos a cirugía existen otros factores que se puede esperar que contribuyan al desarrollo de insuficiencia renal posoperatoria, como son la disfunción renal preoperatoria, la administración de otros agentes nefrotóxicos y la presencia de hipotensión, hipoxemia o sepsis. Los pacientes sometidos a cirugía con disfunción renal preexistente suponen un dilema clínico para el anestesiólogo. ¿Podría incluso un pequeño grado de disfunción renal secundaria a la expo-

sición al flúor en estos pacientes agravar significativamente la disfunción renal? Además, en presencia de una función renal reducida podría estar disminuida la eliminación urinaria de flúor, por lo que serían mayores las concentraciones plasmáticas de F⁻ tras la anestesia, manteniéndose elevadas durante períodos más largos. También es posible que el umbral para nefrotoxicidad por flúor pudiera ser menor en los pacientes con disfunción renal previa.²³

Hasta ahora sólo han sido reportados tres casos de disfunción renal posoperatoria en pacientes con enfermedad renal previa que pudiera ser atribuida al F⁻ liberado del metabolismo de un anestésico volátil diferente al metoxiflurano. En los tres casos el agente implicado fue el enflurano, aunque no quedó claro si el F⁻ fue el causante de la disfunción renal.

Harnett y col.²⁴ describieron el caso de una mujer de 42 años de edad con bajo aclaramiento de creatinina (55 mL/min) que desarrolló insuficiencia renal luego de tres horas de exposición al enflurano. La concentración de flúor no fue determinada. La paciente sufrió un periodo de hipotensión intraoperatoria y fue tratada durante y después de la operación con varios antibióticos potencialmente nefrotóxicos.

Loehing y Mazze²⁵ reportaron el caso de un paciente en quien la anestesia con enflurano pudiera haber sido un factor añadido en el deterioro de un riñón transplantado. En este caso, la insuficiencia renal probablemente fue exacerbada por un inadecuado reemplazo de líquidos intraoperatorios. El pico sérico de F⁻ fue de sólo 16 uM. Eichhorn y col.²⁶ refirieron el tercer caso; un paciente con falla renal tras seis horas de anestesia con enflurano. El curso posoperatorio en este paciente se complicó con anuria, la cual no es típica de la nefrotoxicidad por F⁻. Asimismo, la concentración plasmática de F⁻ medida en el segundo día posoperatorio fue de 96, la cual no es típica de anuria; sin embargo, la alta concentración de flúor y el inusual patrón de disminución del flúor hacen que este caso sea difícil de explicar.

Se ha estudiado la cinética del F⁻ en pacientes sanos, anéfricos y con función renal disminuida.²⁷ Ninguna diferencia clínica o estadística significativa pudo ser demostrada entre los tres grupos con respecto a la máxima concentración de flúor en plasma o su ritmo de disminución tras anestesia con enflurano. La concentración de F⁻ estuvo por debajo de 50 uM en todos los pacientes.

Hasta hoy no han sido descritos casos de toxicidad renal posoperatoria luego de anestesia con isoflurano, desflurano o sevoflurano.²⁸ Es probable que tras la administración de cualquiera de los agentes volátiles actualmente disponibles en la práctica clínica la reducción en la capacidad del riñón para excretar una carga de F⁻ por la disfunción preoperatoria sea compensada por el depósito del F⁻ originado en el metabolismo del anestésico, en los tejidos calcificados del organismo.

- ④ Es por esto que la disfunción renal preoperatoria no resulta en una anormal cinética del F⁻ y la disfunción renal no se ve agravada por el flúor.²⁹

Administración concurrente de otras nefrotoxinas

La administración concomitante de más de un agente nefrotóxico puede afectar inesperadamente la función renal. Son varios los trabajos que describieron el sínrgismo de la acción nefrotóxica que presentan el metoxiflurano y los aminoglucósidos.³⁰ Han sido varios los mecanismos propuestos para explicar esta interacción. La reducción de la excreción renal de F⁻ puede incrementar el pico sérico de flúor y la duración de la exposición. El depósito en los huesos parece suficiente para compensar la eliminación renal disminuida; sin embargo, es poco probable que este mecanismo sea suficiente para compensar una elevada carga de F⁻ en sangre procedente de la biotransformación hepática del metoxiflurano. Así, la administración conjunta de un aminoglucósido combina su efecto nefrotóxico (disminución del filtrado glomerular) con la toxicidad del F⁻. También puede ser posible que la interacción tóxica sea debida a la combinación del aminoglucósido, F⁻ y ácido oxálico procedente también del metabolismo del metoxiflurano.

¿Existe interacción entre los aminoglucósidos y algún otro anestésico volátil? Son varios los experimentos en animales (rata Fisher 344) que demuestran la falta de interacción nefrotóxica entre la gentamicina y la anestesia con enflurano o halotano.²⁷ Tampoco hay casos descritos de nefrotoxicidad tras anestesia con enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano en pacientes tratados con aminoglucósidos.

Otra sustancia investigada por su potencial interacción con el F⁻ es la ciclosporina A. Este fármaco es ampliamente utilizado como inmunosupresor en el trasplante de órganos, siendo uno de sus más importantes efectos secundarios la toxicidad renal. Karasch y col.³¹ investigaron en un modelo animal la administración de ciclosporina A y la anestesia con enflurano, sin observar ningún caso de disfunción renal.³² Hasta la fecha, en la clínica no se han referido casos de toxicidad renal en pacientes anestesiados con halogenados y tratados simultáneamente con ciclosporina A. Parece poco probable que exista interacción tóxica entre esta sustancia y las bajas concentraciones de F⁻ que se originan en el metabolismo de los anestésicos volátiles que actualmente se utilizan en clínica.³³

REFERENCIAS

1. **Stoelting UK:** Basic pharmacologic principles: pharmacokinetics of inhaled anesthetics. En: Stoelting R (ed.): *Basics of anesthesia*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1994:18–44.
2. **Malviya S, Lerman J:** The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990;72:793–796.
3. **Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI Jr et al.:** Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316–324.
4. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 1965;26:61–66.

5. **Blanco E, Blanco J, Vidal MI, Fagundo S, Campaña O et al.**: Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane–nitrous oxide and enflurane–nitrous oxide anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1994;6:67–71.
6. **Taraze EM, Philip DK**: A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10:272–277.
7. **Tang J, Chen L, White PF et al.**: Recovery profile, cost, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology* 1999;91:253–261.
8. Acute fluride toxicity: pathophysiology and management. *Drug Safety* 1990;5:79–85.
9. **Goldemberg L**: Traitemen de la maladie de Basedow et de l'hyperthyroidisme par le flur. *Presse Med* 1930;102:1751–1754.
10. **Crandell WB, Pappas SG, McDonald A**: Nephrotoxicity associate with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1996;27:591–607.
11. **Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC**: Strain differences in metabolism and susceptibility to the nephrotoxic effects of methoxyflurane in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:481–488.
12. **Carpenter RL, Eger EI Jr, Hohnson BH et al.**: The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 1986;65:201–205.
13. **Patel S, Goa KL**: Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996;51:658–700.
14. **Cousins MJ, Mazze RI**: Metoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose-response in man. *JAMA* 1973;225:1611–1616.
15. **Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A et al.**: Renal function and serum fluride concentration in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569–575.
16. **Grenstein LR, Hitt BA, Mazze RI**: Metabolism *in vitro* of enflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1975;42:420–424.
17. **Cohen P**: Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiology* 1973;39:153–164.
18. **Mazze RI, Hitt BA, Cousins MJ**: Effect on enzyme induction with phenobarbital on the *in vivo* and *in vitro* deflurination on isoflurane and methoxyflurane. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;190:523–529.
19. **Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA et al.**: A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesth Analg* 1975;54:829–834.
20. **Dooley JR, Mazze RI, Rice SA, Borel JD**: Is enflurane deflurination inducible in humans? *Anesthesiology* 1982;50:213–217.
21. **Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME**: Is ionazid-induced enflurane deflurination in humans. *Anesthesiology* 1982;57:5–8.
22. **Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R**: Serum inorganic fluride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1018–1021.
23. **Mazze RI**: Flurinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:S16–S22.
24. **Hartnett MN, Lane W, Bennett WM**: Non-oliguric renal failure and enflurane. *Ann Intern Med* 1974;81:560.
25. **Loehning R, Mazze RI**: Possible nephrotoxicity from enflurane in a patient with severe renal disease. *Anesthesiology* 1974;40:203–205.
26. **Eichhorn JH, Hedley White J, Steinman TI et al.**: Renal failure following enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1976;45:557–560.

27. **Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, Satoh T, Kanno M:** Urine concentration ability after prolonged enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;73:230–240.
28. **Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H:** The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996;82:909–913.
29. **Nishiyama T, Hanaoka K:** Inorganic fluride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:468–473.
30. **Mazze RI, Callan CM, Gálvez ST, Delgado HL, Mayer DB:** The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:683–688.
31. **Kharasch ED, Thorning E, Garton K, Hankins DC, Kilty CG:** Role of renal cysteine conjugate betalyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997;86:160–171.
32. **Lewis JH, Zimmerman HJ, Ishak KG, Mullick FG:** Enflurane hepatotoxicity. A clinopathologic study of 24 cases. *Ann Intern Med* 1983;98:984–992.
33. **Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD et al.:** Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:1125–1129.
34. **Nishiyama T, Yokoyama T, Hanoka K:** Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:789–793.

Soluciones cristaloides y coloides en anestesiología

Raúl Carrillo Esper, Jorge Arturo Nava López

Si el agua destruye caminos, qué no hará con los pulmones y los intestinos.

Raúl Carrillo Esper

La administración de líquidos endovenosos es una parte importante del tratamiento médico en diversos escenarios clínicos; sin embargo, a pesar de ser una terapéutica de uso frecuente, continúa existiendo en los gremios médico y paramédico un gran desconocimiento acerca de la variedad de soluciones existentes, indicaciones, formulación, fisiología y efectos secundarios. Por ello es necesario que el estudiante de medicina aprenda de forma permanente la fisiología de los líquidos corporales y su correcta administración, debido a que una de las principales prescripciones que realizará a lo largo de su vida profesional será la aplicación de soluciones enterales y parenterales.

FISIOLOGÍA DEL AGUA Y DE LOS COMPARTIMENTOS CORPORALES

El agua es una molécula formada por dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno (H_2O). Si se realiza una reconstrucción tridimensional se puede observar que se organiza en forma de un tetraedro irregular, ubicándose el átomo de oxígeno en el centro y las dos moléculas de hidrógeno en la periferia (figura 8–1). El átomo de oxígeno presenta una fuerte carga negativa en el centro, mientras que los átomos de hidrógeno tienen cargas positivas, haciendo que la molécula se comporte como un dipolo.¹

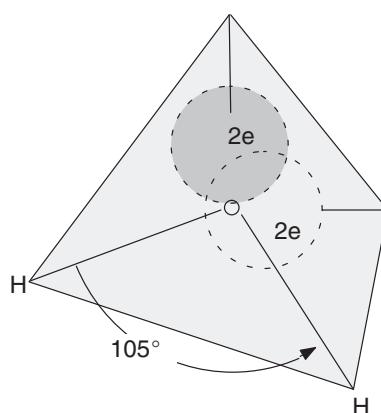


Figura 8–1. Estructura de la molécula del agua y su conformación tetraédrica.

El agua es la única molécula que de modo natural se puede encontrar en los tres estados de la materia: líquido, sólido y gaseoso. Su punto de congelación se alcanza a los 0 °C y su punto de ebullición a los 100 °C a 760 mmHg de presión atmosférica. El agua constituye el disolvente universal y cumple diferentes funciones en los seres vivos, entre las cuales destacan:¹

- Transporta y disuelve diversas sustancias esenciales.
- Participa en diversas reacciones químicas del metabolismo.
- Regula la temperatura corporal mediante la respiración y la sudoración.
- Proporciona flexibilidad y elasticidad a diversos tejidos, además de actuar como lubricante y amortiguador.
- Participa en la regulación del equilibrio ácido-base.

La cantidad de agua presente en el cuerpo humano difiere de acuerdo con la edad; así, el agua corporal total (ACT) de un infante corresponde a 80% de su peso total, mientras que en un adulto joven corresponde a 60% y en un adulto a más de 50%.

El agua del cuerpo humano se distribuye en tres compartimentos (figura 8–2):²

1. Espacio extracelular: corresponde a un tercio del ACT (20% del peso corporal); se subdivide en el espacio intersticial (15% del peso corporal) y el espacio intravascular (5% del peso corporal).
2. Espacio intracelular: corresponde a dos tercios del ACT; se encuentra al interior de los 75 000 millones de células que conforman el cuerpo humano, representado 40% del peso corporal total.
3. Espacio transcelular: este compartimento es muy pequeño y agrupa el líquido contenido en los espacios sinovial, peritoneal y pericárdico, y en el líquido cefalorraquídeo.

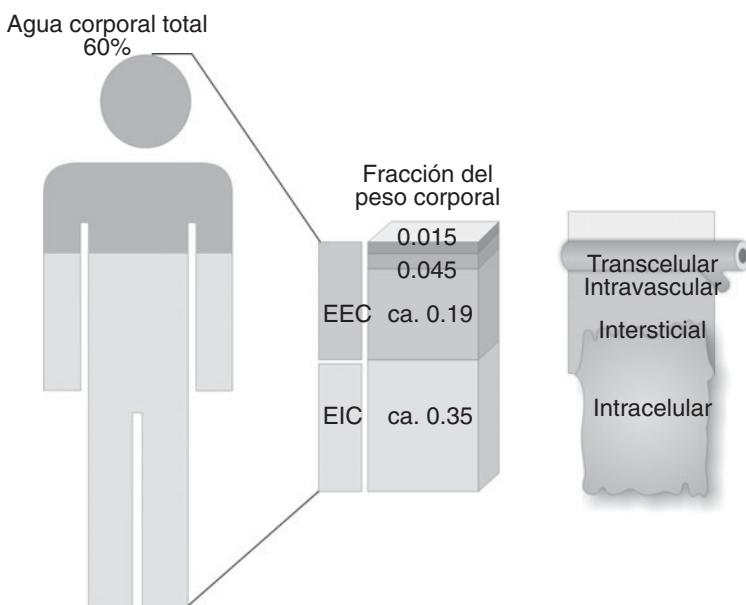


Figura 8–2. Distribución del agua en los compartimentos corporales. EEC: espacio extracelular; EIC: espacio intracelular.

Estas proporciones pueden variar de acuerdo con el consumo y la excreción de líquidos, así como con la composición de otros tejidos corporales. La principal fuente de líquido proviene de la ingestión por vía oral, que en promedio es de 1.5 a 2 L por día, y del metabolismo celular, que aporta aproximadamente 200 mL por día.³

Existen tres formas principales en las que el cuerpo humano puede perder agua, las cuales consisten en:³

1. Pérdidas insensibles: corresponden a 750 mL por día y son debidas principalmente a la evaporación de agua por la piel (de 300 a 400 mL por día) y por la respiración (200 a 300 mL), lo cual se puede incrementar ante la presencia de fiebre y de patologías respiratorias que elevan la frecuencia respiratoria o que requieren el uso de ventilación mecánica. La pérdida de agua a través de la piel disminuye por el estrato córneo; cuando se pierde esta barrera —como en el caso de quemaduras— las pérdidas se incrementan hasta 3 a 5 L/día.
2. Pérdidas por sudoración: son cercanas a 100 mL por día, pero se pueden incrementar hasta entre 1 y 2 L/día con la actividad física.
3. Pérdidas mediante la orina y las heces: en promedio se pierden 1.5 L/día por este concepto; sin embargo, este valor es sumamente variable.

Los diferentes compartimentos mantienen la misma osmolaridad a pesar de que la concentración de electrólitos es diferente. Esto se debe principalmente al paso libre de agua entre los diferentes compartimentos y a la acción de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa. El endotelio vascular separa el compartimento intravascular del intersticial, presentando diversos poros que son altamente permeables a la mayoría de los solutos contenidos en el plasma, a excepción de las proteínas.

La osmolaridad de cada uno de los compartimentos es de 280 mOsm/L. La presión osmótica de una solución se relaciona directamente con el número de partículas osmóticamente activas que contenga. Hasta 80% de la osmolaridad del líquido intersticial y del plasma se debe principalmente a los iones de sodio y cloro. Por el contrario, la membrana celular es poco permeable a los iones antes mencionados, por lo que su intercambio depende del funcionamiento de bombas iónicas.⁴

Debido a que las proteínas contenidas en el plasma no atraviesan libremente por el endotelio, generan presión hacia el interior del espacio intravascular (presión oncótica). La albúmina genera 80% de la presión oncótica plasmática, la cual es de 28 mmHg. Esta presión es pequeña, en comparación con la que generan los diversos cristaloides —de aproximadamente 5 400 mmHg. Starling describió los factores que determinan el movimiento de los fluidos a través de la membrana capilar, lo cual resumió en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} Q_f &= K_f ([P_{\text{cap}} - P_{\text{int}}] - \sigma[\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{int}}]) \\ Q_f &= K_f ([17 - 3 - 3] - \sigma[28 - 8]) \end{aligned}$$

Donde:

Q_f : flujo del fluido.

K_f : permeabilidad al agua.

P : presión hidrostática en milímetros de mercurio.

σ : permeabilidad a las proteínas.

π : presión oncótica en milímetros de mercurio.

Cap: capilar.

Int: intersticial.

Dicha ecuación es una representación matemática del equilibrio entre la presión hidrostática y la presión oncótica. El coeficiente “ σ ” indica el grado en el que la microvasculatura es permeable o no al paso de proteínas. Este coeficiente varía de tejido en tejido de un valor de 1.0 a nivel cerebral a uno de 0.2 a nivel hepático. En condiciones normales siempre existe un gradiente de presión de 0.3 mmHg, que genera un flujo de filtrado continuo de 2 mL/min hacia el exterior del capilar, el cual es drenado por el sistema linfático para devolverlo a la circulación sanguínea a través del conducto torácico. Una elevación de la presión capilar incremen-

Cuadro 8–1. Características de las soluciones cristaloides y coloides

Tipo de solución	Na (mEq/L)	Potasio (mEq/L)	Gluco- sa (g/L)	Osmo- laridad	pH	Otros
Cristaloides						
Cloruro de sodio 0.9%	154	0	0	308	6.0	—
Solución de Hartmann	130	4	0	273	6.5	Lactato = 28
Dextrosa a 5%	0	0	50	252	4.5	—
Dextrosa a 5% y NaCl a 0.45%	77	0	50	406	4.0	—
Coloides						
Albúmina 5%	145 ± 15	< 2.5	0	330	7.4	PO = 32 a 35 mmHg
Albúmina 25%	145 ± 15	< 2	0	330	—	—
Plasmanate	145 ± 15	< 2	—	—	7.4	PO = 20 mmHg
Dextrán 40 a 10%	0	0	50	255	4.0	—
Hetastarch	154	0	0	310	5.9	—

PO: presión oncótica.

tará el ritmo de filtrado; sin embargo, el sistema linfático sólo puede manejar un incremento de 20 veces el valor basal.

CRISTALOIDES

Las soluciones disponibles para administración intravenosa suelen dividirse en dos grandes grupos para su estudio: los cristaloides y los coloides. En este apartado se revisan de forma precisa los diferentes tipos de cristaloides, los cuales se clasifican de acuerdo con su osmolaridad en hipertónicos, isotónicos e hipotónicos. Las soluciones cristaloides se componen principalmente de agua, electrólitos y carbohidratos (glucosa) en algunos casos (cuadro 8–1).⁵

Soluciones isotónicas

Las soluciones isotónicas son las que tienen una osmolaridad igual a la del plasma (275 a 310 mOsm/L). La solución salina a 0.9%, o solución fisiológica, está compuesta por 154 mEq de Na⁺ y 154 mEq de Cl⁻ por cada 1 000 cm³, con una osmolaridad de 308 mOsm/L y un pH de 6.0.⁶ En muchos lugares es conocida como solución fisiológica, aunque por su osmolaridad y concentración de electrólitos está lejos de serlo, además de que en la actualidad existen soluciones balanceadas con características más cercanas a lo fisiológico. En el espacio intravascular estas soluciones tienen una duración de entre 30 y 45 min.

Uno de los principales efectos adversos de la solución salina a 0.9% es causado por su alta concentración de cloro, lo que condiciona acidosis metabólica hiperclorémica. En un estudio se administró a diferentes pacientes una infusión de solución salina a 0.9%, a razón de 40 mL/kg/h, es decir, un total de 6 L en dos horas. La concentración de cloro se elevó de 105 a 115 mmol/L, lo cual disminuyó la diferencia de iones fuertes de 40 a 31 mEq/L y el exceso de base aproximadamente 7 mmol/L, llevando a los pacientes a un estado de acidosis metabólica.⁷

Otro de los grandes problemas de la administración irracional de cristaloides es la presencia de coagulopatía dilucional, la cual se define como la dilución de los factores de coagulación que ocurre cuando se remplaza la sangre con líquidos que no contienen factores de coagulación.⁸ La hemodilución afecta a los factores anticoagulantes y procoagulantes, lo cual desencadena un complejo problema de coagulación. La activación reducida de la trombina es parcialmente compensada por una baja actividad inhibitoria de la antitrombina y otras enzimas inhibidoras de proteasas, mientras que el fibrinógeno plasmático disminuye de acuerdo con la severidad de la hemodilución.⁹

Otros de los efectos adversos de los cristaloides son la sobrecarga hídrica y el edema, debido a que por sus características permanecen poco tiempo en el espacio intravascular.

Soluciones hipotónicas

Así se denomina a las soluciones con una osmolaridad menor de 275 mOsm/L. Las soluciones balanceadas se desarrollaron para ofrecer líquidos con propiedades electrolíticas parecidas a las del plasma, ocasionando el menor impacto en la homeostasis corporal. El lactato de Ringer, o solución de Hartmann, es una solución balanceada constituida por 130 mEq de Na⁺, 4 mEq de K⁺, 3 mEq de Ca²⁺, 109 mEq de Cl⁻ y 28 mEq de lactato por cada 1 000 mL de solución, cuya osmolaridad es de 273 mOsm/L y tiene un pH de 6.5.¹⁰ Debido a su osmolaridad cercana a lo fisiológico, algunos autores la clasifican como parte de las soluciones isotónicas.

Existen fármacos que no deben ser utilizados junto con la solución de Hartmann, como tiopental, ácido aminocaproico, anfotericina y ampicilina, debido a la cantidad de calcio que contienen, el cual puede disminuir la efectividad de los fármacos. La cantidad de lactato que contiene puede preocupar por el riesgo de hiperlactatemia; sin embargo, la infusión de 1 L en un periodo de una hora en un paciente sano no eleva los niveles de lactato sérico.

La solución con dextrosa a 5%, o glucosada, funciona como agua libre debido a que la dextrosa es metabolizada. Contiene 50 g/L de glucosa, con una osmolaridad de 252 mOsm/L y un pH de 4.6. Por sus características, no es una solución

que se recomienda para la reposición aguda de volumen, ya que su duración en el espacio intravascular es muy breve. El efecto adverso más importante de la solución glucosada a 5% es el edema intracelular que genera, ya que favorece el movimiento de agua de un sitio de menor concentración de solutos a uno de mayor concentración, que en este caso es la célula (252 mOsm/L a 280 mOsm/L). Por último, puede favorecer la aparición de hiperglucemia en pacientes susceptibles.

Soluciones hipertónicas

Las soluciones hipertónicas son soluciones salinas con una concentración de 7.2 a 7.5% y una osmolaridad de hasta 2 500 mOsm/L. Se considera que las soluciones son hipertónicas cuando su osmolaridad es superior a 310 mOsm/L.⁶

La principal indicación para este tipo de soluciones se encuentra en el campo de la neurología y de las lesiones cerebrales agudas. Algunas investigaciones han demostrado que las soluciones hipertónicas tienen efectos neuroprotectores al disminuir la presión intracraneal y la respuesta inflamatoria, así como al inhibir la producción de citocinas; sin embargo, una revisión reciente de la literatura médica con respecto al uso de soluciones hipertónicas en lesión cerebral aguda, comparadas con soluciones isotónicas, no demostró beneficios en la morbilidad neurológica a seis meses después del evento traumático.¹¹

COLOIDES

Los coloides se pueden dividir en dos grandes grupos: los coloides naturales, representados por la albúmina, y los coloides sintéticos, representados por los dextranos, las gelatinas y los almidones (cuadro 8–1).

Albúmina

La albúmina es el coloide ideal. Tiene un peso molecular de 69 kDa y se produce en varias concentraciones, siendo las más frecuentes las de 5, 20 y 25%. La solución a 5% es osmóticamente equivalente al plasma, mientras que la concentración a 25% es cinco veces más osmóticamente equivalente al plasma, es decir, 100 mL de albúmina a 25% incrementan el volumen intravascular entre tres y cinco veces.¹²

Los efectos adversos de la albúmina son raros; sin embargo, se ha reportado un leve efecto anticoagulante mediado por la inhibición de la agregación plaque-

taria o por efectos inhibitorios sobre la antitrombina III, parecidos a los de la heparina.¹³ Otro efecto adverso consiste en las reacciones alérgicas; no obstante, genera menos reacciones anafilácticas, en comparación con otros coloides.¹²

La seguridad de la albúmina ha sido evaluada en varios trabajos de investigación, entre los cuales destaca el estudio *Saline versus albumin fluid evaluation* (SAFE). En dicho estudio no se observaron diferencias significativas en la morbilidad mortalidad de pacientes adultos reanimados con albúmina o solución salina, a excepción de pacientes con lesión cerebral traumática, en quienes se observó que la reanimación aguda con albúmina incrementa la mortalidad a 28 días.¹⁴

Almidones

Los hidroxietilalmidones son polisacáridos naturales modificados. En la circulación se encuentran almidones de forma natural, los cuales son inestables y rápidamente degradados por amilasas circulatorias. Al sustituir el grupo hidroxil por hidroxietil en los carbonos C₂, C₃ y C₆ resulta un producto más soluble, resistente a la hidrólisis y con una efectividad prolongada. Otros aspectos que le confieren las características específicas a los hidroxietilalmidones son el peso molecular, la sustitución molar y el índice C₂:C₆. Por su peso molecular pueden ser de bajo peso (< 70 kDa), de peso medio (130 a 270 kDa) y de alto peso (> 450 kDa). La sustitución molar es definida como el índice molar del número total de grupos hidroxietil por cada grupo de glucosa. Los almidones pueden ser de baja (0.4 a 0.5) o alta (0.62 a 0.7) sustitución molar. Finalmente, el índice C₂:C₆ describe la posición de los grupos hidroxietil en la molécula de glucosa.¹²

En términos generales, las soluciones con un alto peso molecular y sustitución molar tienen un efecto prolongado en cuanto a expansión de volumen; sin embargo, se asocian con diversos efectos adversos.

De forma natural los almidones son degradados por la amilasa plasmática; sin embargo, los grupos hidroxietil unidos al C₂ dificultan esta acción, prolongando la duración del coloide en el espacio intravascular. Por lo anterior, un alto índice de hidroxietilación C₂:C₆ resulta en una baja actividad enzimática con prolongación de la duración del efecto, sin incrementar los efectos adversos.

Los hidroxietilalmidones generan expansión de volumen con duración de dos a seis horas, dependiendo de las características que ya se mencionaron. Los efectos adversos descritos consisten en alteraciones de la coagulación, toxicidad renal y prurito. El mecanismo exacto mediante el cual intervienen en la coagulación es poco claro; sin embargo, existen trabajos en los que se ha documentado interferencia con la actividad del factor de von Willebrand, el factor VIII y las plaquetas.¹⁵

Los hidroxietilalmidones pueden afectar la función renal al inducir edema de las células tubulares renales y aumentar la viscosidad de la orina —estos dos fac-

tores ocasionan obstrucción tubular renal e isquemia medular. Esto se puede evitar con el uso previo de soluciones cristaloides o de hidroxietilalmidones de nueva generación (bajo peso molecular y sustitución molar).¹⁶

El prurito se presenta hasta en 22% de los pacientes expuestos a hidroxietilalmidones, ocasionado por la acumulación y el almacenamiento de hidroxietilalmidones en la piel. Se ha observado la formación de vacuolas intracitoplasmáticas en la piel después de la administración de almidones, siendo dependiente de la dosis. El prurito puede aparecer meses después de la exposición al coloide.¹⁷

En 2007 la *Food and Drug Administration* de EUA aprobó el Voluven® (hidroxietilalmidón a 6% con peso molecular de 130 kDa y sustitución molar de 0.4, diluido en solución fisiológica a 0.9%) para el tratamiento del choque hemorrágico. Es considerado un almidón de nueva generación, con un menor impacto sobre la coagulación y la función renal; la dosis recomendada es de 25 a 50 mL/kg en 24 h.¹² Su empleo en la práctica clínica deberá ser con extrema cautela y sin rebasar la dosis recomendada.

Gelatinas

Son polipéptidos producidos por degradación del colágeno bovino. Su peso molecular va de 30 000 a 35 000 Da, condición que favorece un pobre efecto oncotíco, en comparación con otros coloides. El efecto expansor de las gelatinas en el espacio intravascular es breve, debido a que pasan de forma rápida al espacio intersticial, son depuradas rápidamente por el riñón y presentan susceptibilidad a ciertas enzimas del tipo de las proteasas. Se requiere infusión para mantener un adecuado volumen sanguíneo. Las gelatinas carecen de una dosis estándar y no se acumulan en el cuerpo. Otras ventajas de las gelatinas incluyen su bajo costo en relación con otros coloides y su caducidad prolongada.

Aunque existe evidencia de que las gelatinas no afectan los valores de la tromboelastografía, se deben utilizar con precaución en pacientes con tendencia a la hemorragia, como en la enfermedad de von Willebrand. En EUA se dejaron de utilizar desde 1978 por la alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad.¹⁸

Dextranos

Están formados por polímeros de glucosa solubles en agua, conocidos como polisacáridos, y sintetizados por bacterias específicas a partir de sucrosa. Las presentaciones disponibles son el dextrán 40 a 10% y el dextrán 70 a 6%.

El dextrán 40 tiene un peso molecular de 40 000 Da y el dextrán 70 de 70 000 Da. Esta diferencia en cuanto al peso molecular determina el tiempo que perma-

nece la solución en el espacio intravascular, ya que el umbral de excreción renal de estas soluciones es de 55 000 Da, por lo que el dextrán 70 permanece en el espacio intravascular de cinco a seis horas, mientras que el dextrán 40 permanece sólo de tres a cuatro horas.

Las principales razones por las cuales se ha abandonado el uso de estas soluciones son debidas a su potencial para inducir reacciones anafilácticas y a su interferencia con la coagulación. Los dextrans inducen un síndrome parecido al de la enfermedad de von Willebrand, además de que favorecen la fibrinólisis. Los dextrans han sido asociados con falla renal aguda en pacientes con eventos vasculares isquémicos agudos.¹⁹

Las reacciones anafilácticas-anafilactoides son resultado de la reactividad que presentan los dextrans con anticuerpos y secundarias a la activación de mediadores inflamatorios. La dosis total por día recomendada de dextrans es de 1 500 mL en adultos y de 20 mL/kg en niños.¹²

CONCLUSIONES

- El agua constituye 60% del peso corporal, distribuyéndose en dos compartimentos principales: el intracelular y el extracelular.
- Todos los compartimentos presentan la misma osmolaridad, aunque la concentración de electrolitos y proteínas es diferente entre ellos.
- El equilibrio entre las presiones oncótica e hidrostática es la que mantiene el volumen intravascular constante.
- Las soluciones endovenosas se clasifican en cristaloides hipotónicos, isotónicos e hipertónicos, y coloides, los cuales se dividen en naturales y sintéticos.
- El uso de los diferentes cristaloides y coloides tiene un impacto importante sobre la morbilidad de los pacientes, por lo que es necesario conocer bien su composición y farmacología, para su adecuada indicación.

REFERENCIAS

1. **Kennelly P, Rodwell V:** Agua y pH. En: Murray R, Bender D, Botham K *et al.*: *Harper, bioquímica ilustrada*. 28^a ed. China, McGraw-Hill, 2010:6–20.
2. **Guyton AC, John BH.** Los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial y edema. En: *Tratado de fisiología médica*. 11^a ed. México, McGraw-Hill, 2006:291–306.
3. **Pasley J:** Líquidos corporales, fisiología renal y equilibrio acidobásico. *USMLE road map para fisiología*. 2^a ed. México, 2006:81–113.
4. **Nolan J:** Fluid replacement. *Br Med Bull* 1999;55:821–843.

5. **Kaye A, Riopelle J:** Fluidos intravasculares y fisiología de electrólitos. En: Miller R, Eriksson L, Fleisher L *et al.*: *Anestesia de Miller*. EUA, Elsevier, 2009:1705–1737.
6. **Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M:** Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:202–208.
7. **Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B *et al.*:** A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010;14:325.
8. **Haas T, Mauch J, Weiss M, Schmugge M:** Management of dilutional coagulopathy during pediatric major surgery. Transfusion medicine and hemotherapy. *Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie* 2012;39:114–119.
9. **Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA:** Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010;113:1205–1219.
10. **Vincent JL, Gottin L:** Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiologica* 2011;77:1190–1196.
11. **Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD *et al.*:** Out-of-hospital hypotonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1455–1464.
12. **Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, Tuchman JB:** Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg* 2010;110:375–390.
13. **Joergensen KA, Stoffersen E:** Heparin-like activity of albumin. *Thromb Res* 1979;16:569–574.
14. **Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R *et al.*:** Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874–884.
15. **Falk JL, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH:** Effects of hetastarch and albumin on coagulation in patients with septic shock. *J Clin Pharmacol* 1988;28:412–415.
16. **Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M:** Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262–268.
17. **Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ:** A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004;139:552–563.
18. **De Jonge E, Levi M:** Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261–1267.
19. **Biesenbach G, Kaiser W, Zazgornik J:** Incidence of acute oligoanuric renal failure in dextran 40-treated patients with acute ischemic stroke stage III or IV. *Renal Failure* 1997;19:69–75.

Bloqueos de nervios periféricos

Guadalupe Zaragoza Lemus, Verónica Guadarrama Bustamante

INTRODUCCIÓN

Las técnicas centrales o neuroaxiales de la anestesia regional comprenden los bloqueos subaracnoideo y peridural. Se ha denominado bloqueos de nervios periféricos (BNP) a todas las estructuras nerviosas alcanzadas por una aguja para que sean irrigadas por una solución anestésica que permita lograr una inhibición aferente de la neurotransmisión nociceptiva —sea un estímulo quirúrgico o con un objetivo analgésico—; dicho nervio—objetivo se puede localizar mediante dos técnicas objetivas: el ultrasonido y la neuroestimulación. Aunque los plexos braquial, lumbar y sacro no son nervios periféricos terminales, implican abordajes de mayor conocimiento técnico y anatómico, lo cual es el objetivo de este capítulo.

Hace medio siglo que el Dr. Greenblat publicó el primer reporte del uso de un localizador de nervios moderno, llamado neuroestimulador, el cual actualmente posee 100% de especificidad y sólo 74% de sensibilidad, lo que lo convierte en una técnica menos precisa que el ultrasonido. Hace 20 años que el Dr. Grau utilizó la ecografía aplicada a la anestesia regional para identificar nervios periféricos. Ambas técnicas de localización de nervios y plexos forman parte de la anestesia regional moderna, por lo que las técnicas antiguas han sido desechadas con base en los reportes de lesión neurológica, elevada tasa de fracasos y baja reproductibilidad (cuadro 9–1).

Los BNP se pueden dividir en tres categorías de acuerdo con su dificultad técnica y complicaciones (cuadro 9–2).

Cuadro 9–1. Ventajas de los bloqueos de nervios periféricos

-
- Mantenimiento de la hemodinamia sin involucrar bloqueo simpático
 Alivio óptimo del dolor posoperatorio prolongado en técnicas continuas
 Disminución del sangrado transoperatorio
 Modulación de la respuesta endocrina al trauma, con atenuación de la respuesta proinflamatoria
 Mejora la perfusión tisular por su efecto inhibidor simpático en grado variable
 Conservación de la ventilación espontánea sin instrumentación de la vía aérea
 Beneficios dentro del marco de la farmacoeconomía
 Mejoría de la reología hemática: menor incidencia de TVP, TEP, etc.
 Disminuye la estancia hospitalaria
 Favorece la rehabilitación física temprana
-

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

BLOQUEOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS POR NEUROESTIMULACIÓN

La estimulación de los nervios periféricos se logra al establecer un circuito eléctrico. Entre los dos polos de este circuito se coloca el nervio periférico que se va a estimular para provocar una contracción muscular específica. La corriente eléctrica mínima efectiva para la estimulación nerviosa se denomina umbral. El campo eléctrico creado por las pulsaciones tiene un efecto despolarizador máximo cuando el cátodo (polo negativo) entra en contacto con el nervio. La magnitud de esta corriente depende de la velocidad para alcanzar dicho umbral y el tiempo total de su utilización. Un factor importante para determinar la magnitud de la corriente es la resistencia (impedancia) del cuerpo en el que el nervio se encuentra localizado y la resistencia interna del estimulador. Este hecho se rige por la ley de Ohm, en la que la corriente es directamente proporcional a la diferencia de potencial o al voltaje, e inversamente proporcional a la resistencia. La corriente que fluye durante cada pulso sigue el camino de menor resistencia; entre los electro-

Cuadro 9–2. Tipos de bloqueos y clasificación

Básicos	Intermedios	Avanzados
Abordaje axilar	Bloqueo infraclavicular	Todas las técnicas en modalidad continua:
Bloqueo de tobillo	Bloqueo suprACLAVICULAR	Catéter
Bloqueo de muñeca	Bloqueo ciático glúteo y	Bloqueo interescalénico
Bloqueo ciático poplitéo	subglúteo	Bloqueo del plexo lumbar
Bloqueo de Bier	Bloqueo ciático lateral	Bloqueo del plexo sacro
Bloqueo femoral	Bloqueo plano <i>abdominis</i> transverso	Bloqueo ciático por vía anterior
Bloqueo safeno	Ilioinguinal	Bloqueos paravertebral, cervical y torácico

dos la corriente se dirige del ánodo, formado por un electrodo situado en la piel, hacia el cátodo constituido por la aguja. Se aislan eléctricamente los cuerpos de las agujas para evitar falsas localizaciones al hacer contacto con el paciente. La corriente es la variable más importante en la neuroestimulación, ya que el umbral de corriente es el mismo para todos los nervios periféricos y no tiene variaciones interindividuales. Las fibras motoras tienen un umbral más bajo que las fibras sensoriales: la estimulación de baja frecuencia provoca respuestas musculares, mientras que las estimulaciones de alta frecuencia producen dolor. La energía necesaria para iniciar un potencial de acción está expresada en la ley de Coulomb, en la que hay una relación inversa entre la energía y el cuadrado de la distancia que va del electrodo al nervio cuando ambos están dentro de un cuerpo conductor, lo que implica que a menor distancia habrá menos energía para desencadenar un potencial de acción y, por tanto, una contracción muscular. La resistencia eléctrica del cuerpo humano va de 1 a 10 kiloOhms ($K\Omega$) y al penetrar la dermis sólo tiene $0.5\ K\Omega$, por lo que el neuroestimulador del futuro deberá usar nanocoulombs (nC). Para sobrepassar el umbral se requiere una mínima cantidad de corriente (estímulo) necesaria para disparar un impulso nervioso, la cual es llamada *rheobase*. Otro término importante en la estimulación nerviosa es la cronicaxia, que se define como la duración de un estímulo eléctrico eficaz para desencadenar una respuesta motora; es el punto en el que la amplitud de éste es dos veces el valor de la rheobase.¹⁰ La biofase o interfase se refiere al fenómeno en el que una corriente eléctrica se puede dispersar y no transmitir, debido a una sustancia acuosa entre el nervio y la punta de la aguja, por ejemplo, sangre, anestésico local o agua. Se han estudiado variaciones en la corriente de salida en función a la edad o la patología del paciente sano de 120 nC, en niños de 60 nC y en pacientes diabéticos de más de 1 000 nC. La descripción básica de la técnica incluye:

1. Se enciende el neuroestimulador.
2. Se ilumina la pantalla e inicia el sonido.
3. Se selecciona la frecuencia de 1 o 2 Hz.
4. Se conecta el cable pinza caimán al electrodo de la piel.
5. Se conecta la aguja al conector del cable del neuroestimulador.
6. Se selecciona la corriente de salida en promedio a 1.0 mA.
7. Se marca la superficie de la zona anatómica que corresponde al objetivo neurológico.
8. Se inserta la aguja en el sitio de punción.
9. La luz amarilla centellea de nuevo, indicando que el circuito se ha cerrado.
10. Se avanza la aguja hacia el plexo hasta encontrar contracciones musculares (cuadro 9-3).
11. Se reduce la corriente y se optimiza la posición de la aguja hasta que reaparecen las contracciones .

Cuadro 9–3. Neuroestimulación en el plexo braquial

Nervios periféricos	Raíz	Tronco	División	Cordón	Músculos inervados	Respuesta motora
Radial	C6C7C8	Superior Sup. medial Medial lateral	Posterior	Posterior	Tríceps <i>Braquiorradialis</i> Extensor <i>Carpi radialis</i>	Extensión de la muñeca Abducción del pulgar Extensión metacarpofalángica
Cubital	C7C8T1	Medial lateral	Posterior Anterior	Posterior Lateral/ medial	Anconeus Extensor <i>digitorum</i> Extensor <i>indicis</i> Flexor <i>carpi ulnaris</i>	Desviación cubital Desviación de la muñeca
		Medial/lateral	Anterior	Lateral/ medial	Flexor <i>digitorum profundus</i> III y IV	Metacarpofalángica Aducción del pulgar
Mediano	C6C7C8T1	Medial/lateral	Anterior	Lateral/ medial	Pronador <i>teres</i>	Flexión de muñeca
		Superior/me- dial/lateral			Flexor <i>carpi radialis</i>	Flexión de dedos
		Lateral	Anterior	Medial	<i>Pronator quadratus</i> , flexor <i>Digitorum profundus</i>	Oposición del pulgar
Musculocu- táneo	T1, C5, C6	Superior	Anterior	Lateral	Bíceps <i>brachii</i> Anterior <i>braquialis</i>	Flexión y supinación

12. La posición óptima de la aguja se alcanza cuando las contracciones musculares aparecen a menos de 0.5 mA y por arriba de 0.2 mA, con una escala de respuesta motora grado II.
13. Despues de la inyección de la dosis con anestésico local se observa la prueba de Raj o Sui que implica la ausencia de contracciones musculares en cinco segundos.

La técnica de neuroestimulación, según Sala-Blanch, incluye:

- Fase de localización.
- Fase de acercamiento.
- Fase de inyección.
- Fase de instauración.

En el cuadro 9–3 se muestra el resumen de las respuestas motoras ideales esperadas según el nervio buscado del plexo braquial.

PLEXO BRAQUIAL

El plexo braquial está formado por el entrelazamiento de las ramas anteriores de las raíces nerviosas C5 a C8 y T1. No es infrecuente que también reciban anastomosis de C4 (dos tercios de los pacientes) y T2 (un tercio de los pacientes). Al abandonar estos nervios los agujeros de conjunción convergen formando tres troncos situados por detrás de los músculos escaleno anterior y medio, es decir, el tronco superior (C4–C6), medio (C7) e inferior (C8–T1). En el borde externo de la primera costilla se produce una división, y cada tronco forma una rama anterior y otra posterior que se despliegan para formar tres divisiones anteriores y tres posteriores; algunos estudios anatómicos identifican hasta ocho divisiones. La siguiente estructura anatómica consiste en los cordones:

- Cordón lateral (C5, C6, C7): de él se originan los nervios musculocutáneo, mediano lateral y pectoral lateral.
- Cordón mediano (C5–C8, T1): da lugar a los nervios braquiales cutáneos mediales, mediano (medio), cubital y pectoral medio.
- Cordón posterior: da origen a los nervios radial, axilar, toracodorsal, subescapular inferior y superior.

En cuanto a la inervación simpática, las raíces nerviosas reciben ramas comunicantes, que implican los ganglios simpáticos cervicales inferiores, en especial del ganglio estrellado y también del plexo simpático asociado a la arteria vertebral. Las fibras simpáticas vasoconstrictoras llegan a los vasos periféricos a través de los nervios somáticos del plexo, distribuyéndose de esta manera en el sistema arterial distal.¹⁸

ABORDAJE INTERESCALÉNICO

La técnica descrita por Winnie en 1970 se realiza a nivel del canal interescalénico, entre el escaleno anterior y el medio (anterior lateral), con el paciente en decúbito supino con la cabeza girada al lado opuesto y los brazos a lo largo del cuerpo. Se le pide que levante la cabeza para resaltar la inserción clavicular del músculo esternocleidomastoideo. Se colocan los dedos índice y medio justo por debajo del borde lateral del músculo a nivel del cartílago cricoideas y a continuación se le pide apoyar nuevamente la cabeza; al relajarse el músculo esternocleidomastoideo los dedos quedan sobre el vientre del músculo escaleno anterior. Se movilizan los dedos hacia afuera hasta encontrar el surco interescalénico, a nivel de la apófisis transversa de C5 en un ángulo de 90°. Los artículos actuales han demos-

trado que el “ángulo de discrepancia” corregido de 45 a 67° mejora la tasa de éxito y disminuye de manera significativa la inyección espinal o la cuadripareesia por la entrada al agujero de conjunción. Se conecta adecuadamente el electrodo del paciente a la aguja, en dirección perpendicular a la piel, ligeramente hacia abajo, hacia atrás y hacia dentro hasta la obtención de respuesta motora del deltoides, el bíceps y el pectoral mayor. Si no se encuentran se sigue introduciendo la aguja hasta contactar con la apófisis transversa, buscándolos sobre ella. Tras aspirar con todo cuidado se inyecta la solución anestésica elegida.

Otro abordaje consiste en la vía posterior, en la cual se le pide al paciente que se coloque en decúbito lateral del lado contrario al que se realizará el procedimiento; se marcan las apófisis espinosas a nivel de C6 y C7, entre las cuales se marca una línea media a 3 cm por arriba de la base de estas apófisis; éste será el punto para colocar la aguja en dirección posteroanterior y en dirección al cricoideos, haciendo preferencia en este punto para obtener respuesta del deltoides y el bíceps braquial. Las indicaciones del bloqueo interescalénico (BIE) incluyen anestesia quirúrgica, analgesia posoperatoria o de rehabilitación de todo el hombro, procedimientos de artroscopia, dolor crónico y mejora del flujo sanguíneo de la extremidad superior; también tiene utilidad en las reconstrucciones, los injertos musculocutáneos y los reimplantes secundarios a traumatismo del miembro superior por su acción vasodilatadora selectiva. Las complicaciones, según Alain Borgeat,²⁶ son de 0.4%, incluyendo parestesias y disestesias, dolor no relacionado con cirugía, síndrome sacocubital, síndrome del túnel del carpo, bloqueo peridural, subaracnoideo y del nervio frénico unilateral (90%), bloqueo plexocervical superficial, bloqueo del nervio vago o recurrente (0.9%), bloqueo del ganglio estrellado, toxicidad del sistema nervioso central, toxicidad cardiaca y neumotórax, entre otras. Es posible observar el reflejo de Bezold–Jarisch, que consiste en hipotensión severa y bradicardia, y el síndrome de Horner, con afectación de 6%. El BIE ha demostrado que brinda una analgesia muy superior a la de otras técnicas, reduce la náusea, mejora los resultados funcionales y la satisfacción del paciente, y facilita el egreso hospitalario temprano después de procedimientos de hombro. Aunque el BIE es una técnica bien aceptada para analgesia posoperatoria después de cirugía artroscópica de hombro puede generar complicaciones serias, incluyendo lesión neurológica transitoria. La incidencia de complicaciones neurológicas posteriores a BIE varía dependiendo de la definición de lesión nerviosa y del método de detección. Los estudios individuales han estimado índices bajos y altos que van desde 0.03 hasta 14.2%.

ABORDAJE SUPRACLAVICULAR

La técnica clásica de Kulenkampff, descrita en 1911, tiene un gran valor histó-

rico, pero en la actualidad se recomienda poco por NES. El abordaje es el lugar donde el plexo braquial cruza la primera costilla para alcanzar el hueco axilar; con el paciente en decúbito supino, los brazos a lo largo del cuerpo y la cabeza ligeramente elevada en hiperextensión girada al lado opuesto, se hace descender el hombro para liberar la primera costilla haciendo que el plexo y la arteria subclavia resalten sobre ella. Los puntos de referencia son el punto medio clavicular o bien el punto en el que la yugular externa cruza la clavícula, y la arteria subclavia se palpa 1 cm por encima del punto medio clavicular. El plexo braquial está en contacto con ella por fuera. En este punto se introduce una aguja de 4 cm, 22 G de bisel corto, oblicuamente hacia abajo, atrás y adentro hasta obtener respuesta motora o bien hasta que se contacte con la primera costilla, teniendo en cuenta que el objetivo es alcanzar los troncos nerviosos y no la costilla.

El bloqueo supraclavicular presenta una serie de ventajas. Se realiza un bloqueo más completo, ya que a nivel supraclavicular es donde los elementos nerviosos están más juntos, envueltos en una densa fascia, y es posible bloquear los tres troncos y sus divisiones requiriendo menor volumen anestésico, con un menor tiempo de latencia, por lo que se ha utilizado con eficacia en cirugía ambulatoria de codo, antebrazo, muñeca y mano. Es posible realizarlo en pacientes con incapacidad para la abducción del brazo; no precisa movilizar la extremidad y es practicable en caso de infección en otras zonas de abordaje. Se ha utilizado satisfactoriamente en 455 pacientes obesos, asociándose a mínimas complicaciones, como el riesgo de neumotórax, cuya incidencia varía según los diferentes estudios, por lo que no es aconsejable su aplicación en pacientes ambulatorios. Esta técnica no debe ser realizada por anestesiólogos sin experiencia, debido a las peligrosas complicaciones, como la punción de la arteria subclavia (25%), el síndrome de Horner transitorio (64 a 90%) cuando se utilizan volúmenes altos de 50 mL, la parálisis del nervio frénico, que es sintomática en 1%, y la ronquera por parálisis del nervio recurrente (1 a 1.3%); rara vez se presentan inyección subaracnoidea o epidural y enfisema en mediastino. Es por ello que se contraindica en pacientes con adenopatías en la zona, insuficiencia respiratoria y cirugía ambulatoria. No se debe realizar en forma bilateral por NES.

ABORDAJE INFRACLAVICULAR

La vía infraclavicular fue utilizada por primera vez por Hirschel en 1911; posteriormente Bazy, en 1914, bloqueó el plexo a través del abordaje infraclavicular dirigiendo la aguja en sentido proximal o distal a la clavícula. En 1977 Raj realizó el abordaje distal con esta técnica, en la que el depósito del anestésico local se realiza a nivel de los cordones del plexo braquial, por encima y por debajo de la

formación del nervio axilar y del musculocutáneo. El paciente se coloca en decúbito supino con la cabeza girada hacia el lado contralateral y el brazo en abducción de 90°; se marcan tres referencias anatómicas, siendo la línea que las une el trayecto del plexo braquial: punto medio de la clavícula, el tubérculo de Chassaignac y la arteria humeral. Se hace una punción de 2 a 2.5 cm abajo del punto medio clavicular en un ángulo de 45° hasta encontrar respuesta motora proximal (codo) o distal (muñeca, mano). Las ventajas de esta técnica son la comodidad de la posición del paciente y su eficacia de 95%, así como ausencia de parálisis frénica, bloqueo simpático cervical o parálisis del nervio recurrente. Es la técnica ideal por neuroestimulación. Con la técnica de coracoides Wilson utilizó imágenes de resonancia magnética en el plexo braquial para determinar la profundidad y la orientación de la aguja al contacto con el plexo braquial, localizando en un punto de 2 cm caudal al proceso el coracoides; la profundidad desde la piel hasta la pared anterior de la arteria axilar fue de 4.24 ± 1.49 cm en hombres y de 4.01 ± 1.29 cm en mujeres; se han descrito otras técnicas con diferentes angulaciones de la aguja. Sims observó eficacia con una angulación inferior y lateral de la aguja, mientras que Whifler, perpendicular a la piel, por dentro y debajo de la apófisis coracoides, realizó la punción por sobre la línea trazada entre la arteria subclavia y la zona apical del hueco axilar —con una profundidad de 4 cm en este movimiento existe un riesgo mayor de penetrar la cavidad torácica. Kilka estudió a 175 pacientes con cirugía de la extremidad superior mediante la técnica infraclavicular, dividiendo la distancia entre la fosa yugular y el proceso ventral del acromion en partes iguales, e insertando la aguja debajo de la clavícula en el punto medio, con la aguja en dirección posterior.

Recientemente se observó un interés renovado en el bloqueo infraclavicular como una técnica moderna, en la que se usa el proceso coracoides como la principal guía anatómica de referencia. Las ventajas de esta técnica incluyen la capacidad para realizar el bloqueo sin una posición especial de la mano, se evitan estructuras neurovasculares del cuello, se minimiza el riesgo de neumotórax y el bloqueo es eficaz con una sola inyección, aunque el éxito varía de 40 a 100%.

En el abordaje infraclavicular se presentaron punción venosa (10.3%) y síndrome de Horner (6.8%); no se presentaron punciones arteriales y pleurales. Este bloqueo se realiza a nivel de los cordones del plexo braquial, donde se envuelven con la arteria subclavia. Al igual que los bloqueos supraclavicular y axilar, se aplica en procedimientos de codo, antebrazo, muñeca y mano, con rara incidencia de provocar neumotórax, ya que en estudios con resonancia magnética se demostró la presencia de pleura a 6.5 cm de profundidad. Otras ventajas incluyen la facilidad de su realización y que la inyección a este nivel permite bloquear los nervios musculocutáneo y circunflejo. No requiere una posición especial del brazo, por lo que se indica en cirugía de traumatología con buena tolerancia para la colocación de catéter de larga duración, gracias a la estabilidad que brindan los

dos músculos pectorales. Se puede utilizar la técnica de estimulación única para obtener la respuesta motora de los nervios mediano, radial o cubital. La respuesta motora del nervio musculocutáneo (flexión del codo) es mala, pues indica que la aguja está en posición externa y superficial, por lo que se debe redirigir medial y profundamente. Si se utiliza la técnica de estimulación múltiple se deben obtener al menos dos estimulaciones, una del tronco secundario posterior y otra del tronco secundario lateral. En la práctica se debe obtener una estimulación del radial y otra del mediano; el volumen a inyectar es de 30 mL. El bloqueo infraclavicular ha demostrado ser mejor en la cirugía de húmero distal, codo y mano usando la técnica de dos estimulaciones, en comparación con otras técnicas, como la axilar y la humeral, en las que se requiere la técnica de estimulación de tres a cuatro nervios. La triple inyección del bloqueo coracoides no es realmente benéfica, ya que se reportan punciones vasculares, dificultad para la localización de una tercera punción y como malestar en los pacientes con respecto a la técnica dual. Los volúmenes de anestésicos utilizados disminuyen conforme aumenta el número de punciones: 42 mL de mepivacaína en punción única y 22 y 14 mL en punción dual y triple, respectivamente.

VÍA AXILAR

El bloqueo por vía axilar constituye la forma de anestesia del plexo braquial más utilizada en la actualidad, pero no por ello la mejor, aun con el escaso número de complicaciones relacionadas con su realización. Los nervios terminales del plexo braquial están contenidos en una vaina común con la arteria axilar; está demostrado que este paquete neurovascular es pluricompartimental y que estos tabiques no impiden la difusión de los anestésicos en la mayoría de los casos, pero podrían explicar la distribución irregular y los fracasos que ocurren en ciertas ocasiones. La arteria axilar es el punto de referencia más importante; los nervios mantienen una orientación predecible con respecto a la arteria; el nervio mediano se localiza por encima de la arteria, el cubital en sentido anteromedial y el radial por detrás y algo por fuera. Esto se ha observado en estudios clínicos, pero actualmente se ha confirmado por resonancia magnética y ultrasonido que los nervios circunflejo, musculocutáneo y axilar se encuentran por fuera de esta vaina. A nivel axilar el nervio musculocutáneo ya ha abandonado la vaina y se encuentra englobado en el músculo coracobraquial. Cuando se utiliza la técnica de volumen único es bloqueado en 40 a 60% de los casos, por lo que se requieren volúmenes altos para alcanzar ambos compartimentos; otra opción consiste en bloquearlo de manera separada a nivel axilar con el estimulador en el vientre muscular del coracobraquial, inyectando un promedio de 5 mL de anestésico. El nervio intercostobra-

quial, rama del segundo nervio intercostal, inerva una zona de la piel situada en el lado interno del brazo, localizada fuera de la vaina del plexo braquial, por lo que se debe bloquear por medio de un habón subcutáneo por encima de la arteria, dirigiéndose perpendicularmente a ésta; aquí se aplican 5 mL de anestésico. Generalmente se deben bloquear estos últimos cuando se utiliza un manguito de isquemia. La fácil realización de la técnica, la seguridad de la misma y la fácil palpación de la arteria permitieron que las técnicas de parestesias, transarterial y de neuroestimulación fueran utilizadas satisfactoriamente en cirugía de codo, antebrazo, muñeca y mano, lo que contribuyó a que se convirtiera en la técnica más realizada en EUA.

Para la realización de la técnica con neuroestimulación se utiliza la técnica con estimulación única o múltiple. Con la técnica de Winnie y el paciente en la posición ya descrita se recomienda la hiperabducción del brazo, porque con frecuencia se oblitera el pulso y se puede impedir la difusión cefálica de la solución anestésica. Se utilizan agujas aisladas con una angulación del bisel de 30°, con extensión de plástico flexible para facilitar la aplicación del anestésico. Con una localización del plexo en 0.5 a 1 mA y una frecuencia de 1 Hz se avanza la aguja hasta obtener la respuesta muscular satisfactoria, de preferencia en el territorio correspondiente al acto quirúrgico que se realizará. El volumen del anestésico en punción única es de 35 a 60 mL de solución. Se puede usar cualquier anestésico, dependiendo del tiempo quirúrgico y del grado de relajación deseado. En la técnica de localización múltiple con la técnica de Fanelli se coloca el brazo en hiperabducción, con la mano detrás de la cabeza para palpar el latido de la arteria axilar más superficial. Con una sola punción, modificando la dirección de la aguja, se localizan dos territorios no anatómicos; un compartimento anterior incluye los nervios mediano, cubital, braquial cutáneo interno y accesorio del braquial cutáneo interno, y otro compartimento posterior incluye exclusivamente el nervio radial. En seguida, con el paciente en la misma posición, se realiza la primera punción por debajo de la arteria para localizar el compartimento del radial; se aplican 10 mL del anestésico deseado y posteriormente en el mismo sitio de punción, pero por arriba de la arteria, con una angulación de 45° hasta obtener una respuesta flexora o extensora distal del nervio mediano y cubital, se inyectan 20 mL del volumen del anestésico. El empleo de esta técnica aumenta la tasa de éxito a 95%, con lo cual se reducen las dosis de anestésicos locales y se evita la toxicidad. Es un bloqueo sencillo que puede realizar un anestesiólogo poco entrenado en la técnica; es fácil de realizar en obesos. La principal desventaja es que se limita la posición en algunos pacientes con férulas o determinadas fracturas, así como la molestia en múltiples estimulaciones para conseguir un bloqueo adecuado, por lo que se recomienda sedación en los pacientes. La selección del anestésico local se determina de acuerdo con el tipo de cirugía, la duración de la misma y las características del paciente, además de conocer las propiedades fisicoquímicas y la far-

macodinamia de los anestésicos. En cirugías prolongadas se utilizan con eficacia la ropivacaína y la bupivacaína, demostrando mayor efectividad su empleo en concentraciones mayores.

BLOQUEO DEL PLEXO LUMBAR O COMPARTIMENTO DEL PSOAS

El plexo lumbar consta de seis nervios a cada lado del eje neuroaxial, el primero de los cuales emerge entre la primera y la segunda vértebras lumbares, y el último emerge de la última vértebra lumbar y la base del sacro. Tan pronto como las raíces nerviosas L2, L3 y L4 dejan la foramina intervertebral se internan en el músculo psoas mayor. Esto se debe a que el psoas se ancla en la superficie lateral y en los procesos transversos de las vértebras lumbares. Dentro del músculo estas raíces se dividen en anteriores y posteriores, y se reúnen para formar nervios individuales del plexo. Las ramas mayores del plexo lumbar consisten en el nervio genitofemoral, el cutáneo femoral lateral, el femoral y el obturador. El plexo lumbar discurre por delante del plano de las apófisis transversas de las vértebras lumbares. Sus ramas más importantes están localizadas dentro de un compartimento fascial producido por los músculos cuadrado lumbar, psoas e iliaco. Para la realización del bloqueo del plexo lumbar, como también es llamado, el paciente se coloca en decúbito lateral con el lado a bloquear en la parte superior y la cadera flexionada. A continuación se describen los diferentes abordajes del plexo lumbar publicados en la literatura médica:

1. L4 (Capdevilla): se identifica el punto medio de L4 y la línea intercrestas; se traza una línea paralela a L4 que pasa por la cresta iliaca posterosuperior y en el punto donde esta línea se intersecta con la intercrestas es el sitio de punción.
 2. L4 (NYSORA): sobre la línea intercrestas se marca un punto a 4 cm en sentido lateral de la línea media de L4 y se punciona.
 3. L4–L5 (Winnie): se identifica el punto medio de L4–L5 y la línea intercrestas; se traza una línea paralela a L4–L5 que pasa por la cresta iliaca posterosuperior; el punto donde esta línea intersecta con la intercrestas es el sitio de punción.
 4. L4 (Chayan): se identifica L4 y se traza una línea de 3 cm caudalmente y luego otra lateralmente de 5 cm; éste es el punto de punción.
 5. L3 (Parkinson): se localiza la línea media de L3; de 3 a 4 cm en sentido lateral se introduce la aguja.
- ⑩ En cada uno de los abordajes se introduce la aguja hasta contactar con el proceso espinoso de L3, L4 o L5 de acuerdo con el sitio de punción; se redirige la aguja

en sentido caudal o craneal hasta obtener respuesta del músculo cuadríceps femoral con desplazamiento patelar respectivo, es decir, con movimiento superior e inferior de la rótula en la rodilla. Las indicaciones quirúrgicas de este bloqueo avanzado son todos los procedimientos en la región de la cadera, en combinación con bloqueo del ciático para todo el miembro pélvico. Las indicaciones terapéuticas incluyen dolor posoperatorio tras cirugía de cadera y rodilla, postraumático de cadera, dolor por osteoartritis, dolor por fractura de cadera, enfermedad arterial oclusiva, síndrome de dolor regional complejo tipo I y II, edema posterior a radioterapia, dolor posterior a amputación, neuropatía diabética y dolor tumoral en cadera o pelvis. Para las indicaciones quirúrgicas se utiliza un volumen de 20 a 30 mL de bupivacaína a entre 0.25 y 0.5%, sin sobrepasar una dosis de 3 mg/kg de peso. También se puede utilizar ropivacaína a 7.5% con un volumen de 20 a 30 mL en dosis máxima de 3 mg/kg. Para procedimientos diagnósticos y terapéuticos se utiliza un volumen de 20 mL con una dosis de ropivacaína o bupivacaína de 1.5 mg/kg. Esta técnica tiene una alta relación de complicaciones—aproximadamente de 80/10 000—, las cuales incluyen lesión neural, inyección intravascular, inyección subaracnoida o epidural, toxicidad cardiaca o neurológica por anestésicos locales (AL), hematoma retroperitoneal, punción renal y hematoma renal. Estas complicaciones renales se dan sobre todo cuando se utiliza el abordaje sobre L3; se presenta dolor posterior a la aplicación de la inyección debido al espasmo muscular lumbar.

BLOQUEO DEL NERVIO CIÁTICO

El plexo sacro da origen al nervio ciático (L4, L5, S1, S2, S3 y S4), el cual resulta de la fusión de dos troncos nerviosos principales: el nervio tibial y el nervio peroneo. Al abandonar la pelvis se une al nervio cutáneo posterior del muslo. La elección para abordar el nervio ciático depende de la capacidad de girar al paciente sin provocar molestias, de las condiciones generales del paciente y del área quirúrgica. Por vía anterior se traza una línea desde la espina iliaca anterosuperior hasta la síntesis del pubis y una segunda línea perpendicular desde el trocánter mayor hasta el trocánter menor. La primera línea se divide en tercios; se traza una línea que une el tercio medial con el trocánter menor, siendo el punto de intersección el sitio de punción. Se sugiere la rotación interna de la pierna para favorecer la localización del nervio. Erickson y col. sugieren que se realice el abordaje 4 cm más inferior.

El abordaje lateral, el de mayor dificultad, fue descrito en 1959 por Ichianagi. Se localiza el trocánter mayor y se traza una línea sobre el borde inferior del fémur, encontrándose a una distancia de 5 a 6 cm el sitio de punción. La distancia media para localizar la respuesta es de 91 ± 20 mm.

El abordaje posterior (Labat) fue descrito en 1920. Se coloca al paciente en posición de Sims y se traza una línea desde la espina iliaca posterosuperior hasta el trocánter mayor. A la mitad de ésta se traza una segunda línea de 5 cm perpendicular a la primera, encontrando así el sitio de punción. En el abordaje posterior modificado de Winnie se coloca al paciente en posición de Sims y se trazan las líneas para el abordaje clásico; se marca una línea adicional desde el hiato sacro hasta el trocánter mayor; la intersección de esta línea con la perpendicular de 5 cm del abordaje clásico debe coincidir, siendo éste el sitio de punción.

El abordaje parasacro del nervio ciático en realidad es un bloqueo del plexo sacro descrito por Mansour en 1996. Se coloca al paciente en decúbito lateral con el lado a bloquear en posición superior y la cadera y las rodillas flexionadas. Se traza una línea de la espina iliaca posterosuperior hacia la tuberosidad isquiática; sobre esta línea, a 6 cm de la espina iliaca se encuentra el sitio de punción.

El abordaje subglúteo fue descrito en 2001 por Benedetto en posición de Sims. Se traza una línea del trocánter mayor a la tuberosidad isquiática y a la mitad se traza una segunda línea en sentido caudal a 4 cm. Franco refiere que se debe trazar a 10 cm, ya que es más efectivo en hombres y mujeres de diferentes edades. Éste es el sitio de punción, con una profundidad de 45 ± 13 mm.

Neuroestimulación

La estimulación de las fibras del ciático poplíteo interno induce inversión plantar y flexión del pie y los dedos. Cuando se estimula el ciático poplíteo externo se induce flexión dorsal y eversión del pie. Las respuestas motoras son tibial, peroneal y ambas, con una frecuencia de 52, 33 y 12%, respectivamente. Las respuestas motoras encontradas se correlacionan con un menor tiempo de latencia y una mayor efectividad del bloqueo, en este orden: inversión, flexión plantar y eversión. Las complicaciones de este bloqueo incluyen lesión neurológica (1.9 por cada 10 000 bloqueos) debida a inyección intraneuronal, formación de hematoma principalmente en abordajes clásico y parasacro, e incontinencia urinaria en abordaje parasacro bilateral, la cual se manifiesta como enuresis y anestesias glútea y perineal. Este bloqueo se indica en toda cirugía de pie, combinada con un bloqueo lumbar o femoral, dado que tiene una cobertura completa de la extremidad inferior, incluyendo el uso de isquemia.

BLOQUEO DEL NERVIO FEMORAL

- © El bloqueo del nervio femoral o crural fue descrito en 1973 por Winnie como una técnica inguinal paravascular, a la cual denominó equivocadamente como blo-

queo 3 en 1, ya que se pensaba que al utilizar volúmenes altos y aplicar presión distalmente a la aguja durante algunos minutos era posible obtener bloqueo del nervio femoral, el lateral femoral cutáneo y el nervio obturador, pero los diferentes estudios realizados no han podido demostrar la efectividad de esta maniobra.

El nervio femoral es una rama del plexo lumbar que junto con el nervio femoral lateral cutáneo y el nervio obturador son los nervios más importantes para la cirugía de la extremidad inferior. El nervio femoral está formado por las divisiones dorsales de la rama anterior del segundo, tercero y cuarto nervios lumbares; penetra en el muslo posterior y el ligamento inguinal, situado en sentido lateral y posterior a la arteria femoral. En el muslo se divide en una rama anterior y una posterior; la rama anterior emite los nervios cutáneo y medial, que inervan la piel de la superficie medial y anterior del muslo, así como ramas musculares al sartorio y el músculo pectíneo, y ramas articulares a la cadera. La división posterior emite el nervio safeno, que es la rama cutánea más larga del nervio femoral, las ramas musculares al músculo cuadríceps y las ramas articulares a la rodilla. La analgesia en la rodilla la brindan el nervio femoral (60%), el nervio ciático (25%) y el nervio obturador (15%). Las indicaciones para el bloqueo de nervio femoral incluyen la anestesia para procedimientos de la cara anteromedial del muslo, la rodilla y la cara medial de la pantorrilla, resultando de gran utilidad en procedimientos como las artroscopias, en las que se incluyen meniscectomías, limpiezas articulares, liberaciones retinaculares y plicaturas. También es conocida su utilización y beneficio como método analgésico en cirugías de reconstrucción de ligamento cruzado, prótesis de rodilla y fracturas de fémur. Es importante tener en cuenta que este bloqueo debe ser combinado con un bloqueo del nervio ciático cuando se utiliza brazalete de isquemia, con lo cual resulta también posible realizar cirugías, como la reparación del *hallux valgus* y otras cirugías de pie. El bloqueo de nervio femoral se realiza con el paciente en posición supina, las piernas extendidas, los pies formando un ángulo de 90° con el plano horizontal y el muslo con ligera abducción. Los puntos de referencia más importantes que se deben determinar son el ligamento inguinal, el pliegue femoral y la arteria femoral.

En la literatura se han propuesto varios métodos para facilitar la localización del punto de inyección del femoral. En un estudio en cadáveres realizado por Vloka y col. se encontró que la inserción de la aguja en pliegue inguinal e inmediatamente lateral al borde de la arteria femoral produjo un mayor número de contactos entre la aguja y el nervio. El de la *New York School Regional Anesthesia* (NYSORA) describe la posición de las estructuras en el orden que guardan en el área, para lo cual proponen la mnemotecnia VAN (vena, arteria, nervio), de medial a lateral. También se ha propuesto un método basado en puntos de acupuntura, en el cual se sugiere una medición del dedo pulgar a nivel de la articulación interfalángica distal, la cual es definida como 1CUN, y hacen una correlación con el peso y la talla, indicando que este sistema es superior a las marcas convencio-

nales para localizar el nervio a 1 o 2 cm laterales a la arteria. Una vez localizado el punto se realiza asepsia y antisepsia de la región, se infiltra el sitio de punción y se inicia la localización del nervio con una aguja aislada de 5 cm de bisel corto y estimulador de nervios periféricos. La dirección de la aguja es craneal, con un ángulo de 60° aproximadamente. Se inicia con un voltaje de 1 mA hasta localizar la respuesta esperada que corresponde a la contracción del músculo cuadríceps, así como al desplazamiento patelar (danza patelar); se inicia entonces la disminución del voltaje hasta 0.5 mA, debiendo mantenerse esta respuesta, lo cual indicará que se está en el sitio adecuado, por lo que es seguro aplicar el anestésico elegido. Hay que recordar que es importante la sedación adecuada del paciente para la realización de estas técnicas. El volumen recomendado es de 25 a 30 mL, pero Fanelli y col. recomiendan de 15 a 21 mL en la técnica de neuroestimulación selectiva en dosis múltiples.

Las contraindicaciones son similares a las de cualquier técnica anestésica regional; entre las absolutas se incluyen la negativa del paciente, la infección en el sitio de punción, el hematoma local y la anatomía distorsionada; entre las relativas se cuentan las coagulopatías y las enfermedades neurológicas preexistentes. Las complicaciones asociadas con los bloqueos de nervios periféricos son raras. Se mencionan complicaciones relacionadas con factores diversos asociados a toxicidad sistémica por anestésicos locales, la cual debería ser elevada, debido a las dosis generalmente altas utilizadas en este tipo de bloqueos. Sin embargo, en una serie de 2 175 pacientes con bloqueo femoral y ciático combinado Casati y col. no reportaron reacciones adversas debidas a anestésico local. La mayoría de las reacciones tóxicas ocurren típicamente durante la inyección o inmediatamente después, lo cual sugiere que el mecanismo de esos eventos es frecuentemente una inyección intravascular no intencionada del anestésico a la circulación. La punción vascular durante el bloqueo de nervio femoral ha reportado una frecuencia de 5.6%, aunque las complicaciones son raras. No existen reportes de casos de infección después de inyecciones únicas en bloqueo de nervios de extremidad inferior. Existen pocas publicaciones relacionadas con lesión nerviosa asociada con el bloqueo de nervios periféricos con neuroestimulación, que puede estar vinculada a una variedad de factores —los relacionados con el bloqueo incluyen trauma con la aguja, inyección intraneuronal e isquemia neuronal. Es importante investigar otras causas debidas a factores quirúrgicos (posición, uso de separadores y formación de hematomas).

NERVIO CIÁTICO POPLÍTEO

- ④ El bloqueo de este nervio fue descrito originalmente por Labat hacia 1923. Desde su introducción ha demostrado ser de utilidad en las intervenciones realizadas

sobre los dos tercios inferiores de la pierna y el pie; cuenta entre sus ventajas, igual que los demás bloqueos de nervios periféricos, con la producción de una buena anestesia con escasas alteraciones hemodinámicas y respiratorias, lo que le confiere una gran utilidad en pacientes con patologías cardiorrespiratorias. Este nervio es rama del plexo sacro, el cual se forma dentro de la pelvis por la unión de la rama ventral del cuarto y el quinto nervios lumbares, y los primeros tres o cuatro nervios sacros. Tiene tres partes anatómicas y funcionales: el nervio cutáneo posterior del muslo, el nervio tibial y el nervio peroneal común. Las técnicas de bloqueo proximal de este nervio proporcionan bloqueo motor de los músculos semitendinosos y de los flexores y extensores del tobillo y dedos. El bloqueo sensorial incluye el muslo, la rodilla y la pantorrilla en su cara posterior y el pie, así como en parte de la articulación de la rodilla. Los abordajes distales (fosa poplítea) dejan libres los músculos semitendinosos y las sensaciones del muslo posterior. Se indica en cirugía de pie y tobillo, y puede ser utilizado como técnica anestésica única cuando se tienen que evitar las técnicas asociadas a efectos colaterales y complicaciones, en los que es conveniente evitar alteraciones hemodinámicas o respiratorias; resulta muy conveniente para el paciente ambulatorio. Es importante tener en cuenta que muchos de los procedimientos quirúrgicos realizados en el pie y el tobillo son productores de dolor importante y que estas técnicas proporcionan efectos analgésicos adecuados para el control del dolor posoperatorio. Los componentes del nervio ciático pueden ser bloqueados en la fosa poplítea por dos vías: posterior y lateral. La posición del paciente —prona, lateral o supina (con las piernas flexionadas sobre la cadera y las rodillas)— puede determinar el óptimo abordaje para cada paciente en forma individual. El abordaje clásico posterior es realizado con el paciente en posición prona.

Tradicionalmente el nervio ciático está localizado 5 cm por arriba de la fosa poplítea, aunque se recomienda el bloqueo del nervio antes de su división, a 7 y 10 cm de distancia. Este acceso tiene el inconveniente de que, además de suponer una molestia adicional para el paciente, puede ocasionar alteraciones importantes en los pacientes obesos, neumópatas y cardiópatas, mientras que en los pacientes politraumatizados puede ocasionar dolor y desplazamientos de fracturas, dificultando la correcta colocación de la posición. Para solucionar este inconveniente desde hace unos años se han buscado nuevas vías de abordaje, siendo la vía lateral la que más aceptación ha tenido, la cual se realiza con el paciente en decúbito supino. El bloqueo del nervio ciático en la fosa poplítea está asociado con un rango variable de éxito elevado de hasta 90%. Debido a que el nervio peroneo común está localizado más superficialmente que el nervio tibial, la aguja de estimulación suele encontrarlo primero.

En el abordaje posterior se localiza el ápex de la fosa poplítea (determinado por el punto que cruza el bíceps femoral y los músculos semitendinoso y semimembranoso), el cual se evalúa por palpación manual. El sitio de punción se mar-

ca a una distancia de 0.5 cm por debajo del ápex, del lado medial del músculo bíceps femoral; éste es un abordaje posterior modificado, descrito por Blumenthal y Borgeat, quienes reportaron que la profundidad media del nervio fue de 4.5 cm y el promedio de la distancia del pliegue de la piel de la rodilla al ápex de la fosa poplítea fue de 9 cm. En el abordaje tradicional el nervio ciático se localiza 5 cm por encima de la fosa poplítea, pero se ha recomendado realizar la punción a 7 cm y 10 cm arriba de la fosa antes de que el nervio se divida.

El abordaje lateral se realiza con el paciente en posición supina y las piernas extendidas, y el eje largo del pie en un ángulo de 90° a la mesa quirúrgica; la aguja se introduce en un plano horizontal a 11 cm en sentido cefálico al punto más prominente del epicóndilo lateral, en el surco entre el bíceps femoral y el músculo vasto lateral, hasta que se haga contacto con el hueso femoral. Una vez conseguido este contacto se retira la aguja y se redirige posteriormente a un ángulo de 30° al plano horizontal hasta obtener respuesta. Las respuestas esperadas con este bloqueo, teniendo en cuenta que el nervio ciático se divide a este nivel en sus dos componentes —que son el nervio tibial y el nervio peroneo común—, serán las que corresponden a estos nervios, que son la flexión plantar, la inversión del pie —que parece ser la mejor respuesta para predecir el éxito del bloqueo, ya que es debida a la estimulación de ambos componentes— y la dorsiflexión, que también se considera ideal. Se ha sugerido que para mejorar la tasa de éxito en este bloqueo es conveniente buscar tanto la respuesta del nervio tibial como la del peroneal mediante una técnica de doble inyección. La técnica de estimulación es similar a la del nervio femoral, considerándose que una respuesta sostenida con un voltaje de 0.5 mA es indicativa de la cercanía de la punta de la aguja al componente nervioso. El volumen recomendado va de 20 a 30 mL. Las contraindicaciones no difieren de las ya mencionadas. Aunque son extremadamente raras, es posible que se presenten neuritis, disestesias, inyección intravascular y formación de hematomas.

NERVIO SAFENO

La anestesia en la distribución cutánea del nervio safeno se requiere con frecuencia para procedimientos quirúrgicos por debajo de la rodilla, el pie o el tobillo. Se han descrito diversas técnicas para anestesiar este nervio, pero hay pocos datos publicados acerca de su eficacia. El nervio safeno es un nervio puramente sensitivo, el cual resulta de la división posterior del nervio femoral y corresponde a su rama cutánea más larga. Inerva la piel de las partes medial, anteromedial y postero-medial de la pierna inferior, desde la zona por debajo de la rodilla hasta el nivel del maléolo tibial y, en algunas personas, la parte medial del primer dedo. Los nervios sural, cutáneo sural lateral y plantar medial brindan toda la sensibilidad

por debajo de la rodilla. Sus indicaciones incluyen procedimientos quirúrgicos en la pierna, incluyendo la utilización del manguito de isquemia (recordando que deben ser bloqueados también el nervio peroneal y el tibial). Es recomendable en pacientes ambulatorios, en caso de analgesia posoperatoria o como suplementación de un bloqueo incompleto de los nervios ciático o femoral. Por ser éste un nervio puramente sensorial los abordajes reportados se basan en infiltraciones de campo por debajo de la rodilla, en donde el nervio emerge de detrás del tendón del músculo sartorio y se sitúa debajo de la piel, e infiltraciones en forma de abanico, para formar una roncha subcutánea sobre el cóndilo medial del fémur (bloqueo de campo paracondilar). El abordaje a través de neuroestimulación se realiza con una aguja aislada de 5 cm, calibre 22, la cual se inserta en la prominencia del cóndilo femoral medial para encontrar parestesias en la vecindad del maléolo interno. Se coloca al paciente en decúbito supino, con la rodilla en ligera flexión; se identifican la tuberosidad de la tibia y la cabeza medial del músculo gastrocnemio. Se utiliza una aguja aislada de 5 cm, calibre 22, la cual se inserta a una distancia de 3.5 cm posteriores al centro de la prominencia del cóndilo femoral medial. Se inicia la búsqueda a 2 mA, con disminución paulatina, hasta encontrar parestesias en el área del maléolo medial; se considerada adecuada una respuesta mantenida a 0.4 mA con un volumen de 5 a 10 mL. Las complicaciones son frecuentes cuando se utilizan los métodos de localización basados en parestesias.

BLOQUEOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS POR ULTRASONOGRAFÍA

Bases del ultrasonido

El uso del ultrasonido (US) en anestesia regional permite evaluar en tiempo real la anatomía, lo cual remueve la suposición de “normalidad” estadística asociada con los intentos de abordajes de superficie y permite la identificación de variaciones en el curso de los nervios y las arterias. Los estudios observacionales han demostrado que el US de alta resolución identifica vasos sanguíneos adicionales que se sitúan cerca o dentro del nervio mediano en una de cada cinco extremidades y en una de cada cuatro personas. La variabilidad anatómica es la razón más poderosa para utilizar el US para llevar a cabo los abordajes de los bloqueos de nervios periféricos.

En 1989 Ting y Sivagnanratnam usaron el ultrasonido para facilitar la colocación de un catéter dentro de la vaina axilar en 10 pacientes y confirmaron la difusión del AL, obteniendo 100% de éxito con el empleo de esta técnica. Su trabajo pionero fue seguido por los primeros trabajos prospectivos, en los cuales el US

era usado para guiar la colocación de un catéter dentro de la vaina del plexo braquial de 40 pacientes y confirmar nuevamente la difusión del AL. Empleando las vías axilar y supraclavicular lograron la anestesia braquial con una tasa de éxito de 95%, sin ningún tipo de complicación en ningún paciente. En este momento se estaban escribiendo 20 estudios de reporte de caso, publicados todos en lengua inglesa, que describían el uso del US para la colocación de bloqueos regionales. Este nuevo implemento tecnológico se denominó bloqueo guiado por US (USG) o asistido mediante imágenes compuestas colorimétricas de alta resolución.

Ventajas del bloqueo guiado por ultrasonido

1. Visualización en tiempo real de la difusión de la solución de AL.
2. No invasivo.
3. Capaz de localizar e identificar nervios.
4. Visualiza el avance “dinámico” de la aguja hacia el nervio en tiempo real.
5. Visualiza y evita estructuras vasculares.
6. A diferencia del NES, tiene objetividad y consistencia.
7. Mayor precisión en cuanto a tamaño, profundidad y localización de las estructuras.
8. Reducción de la cantidad de solución de AL.
9. Reducción del tiempo de procedimiento.
10. Seguridad.
11. Portátil.

Desventajas

Este procedimiento comparte riesgos comunes con otros bloqueos de nervios periféricos, incluyendo infección, sangrado y lesión neurológica; las desventajas relativas incluyen el costo y el entrenamiento especial.

ULTRASONOGRAFÍA BÁSICA

La ecografía o ultrasonografía no requiere marcas de superficie, pero sí un cambio mental para convertir la anatomía en “sonoanatomía” mediante imágenes guía. Además, es necesario el conocimiento del equipo y el transductor. La calidad de la imagen del USG depende principalmente de dos factores: la capacidad de la máquina de USG y la frecuencia del transductor. La visión compuesta ofrece

imágenes y resolución de calidad, combinando la señal ecoica obtenida de algunas líneas de cristal para formar una imagen mucho más clara y nítida. La imagen obtenida es el resultado de algunas imágenes posprocesadas de planos adyacentes. Dichas imágenes de alta calidad no se obtienen con el transductor más viejo y tradicional de cristal único. Los primeros estudios pioneros hicieron transductores usando baja frecuencia en un rango de 3.5 a 5.0 MHz, los cuales permitieron una buena penetración en el tejido (5 cm o más) y la visualización exacta de las arterias y venas. Sin embargo, las imágenes de las estructuras neuronales no pudieron ser visualizadas por completo. El desarrollo de transductores de alta frecuencia y lineales (en contraposición a los curvos que distorsionan la imagen) de 10 a 15 MHz ha permitido una clara imagen de las estructuras neuronales y la identificación de fascículos individuales dentro de la vaina del nervio; los transductores de alta frecuencia sólo pueden penetrar 2 o 3 cm de profundidad. Sin embargo, la mayoría de los bloqueos pudieran conseguirse necesitando sólo 3 cm de penetración de tejido o menos (p. ej., axilar, interescalénico, femoral, fosa poplítea y virtualmente todos los bloqueos pediátricos). Las características adicionales de los USG actuales es que cuentan con una unidad Doppler con flujo colorimétrico que permite diferenciar estructuras vasculares y nerviosas, e incluso cuenta con equipo de videofilmación. En los grandes nervios la estructura central puede aparecer como un panal de miel, en la cual los fascículos hipoecoicos están rodeados por tejido conectivo hiperecoico. Las arterias se distinguen fácilmente de las venas por su naturaleza pulsátil, sin colapsarse bajo una presión gentil, mientras que las venas sí se colapsan. Si existiera alguna duda, el uso del Doppler podría clarificar rápidamente si la estructura en cuestión es una arteria o una vena. Se recomienda que todas las personas que usen por primera vez esta tecnología obtengan ayuda de un técnico en USG o un radiólogo con experiencia en esta área, para que los asista en algunos de los primeros bloqueos. Con estas manos de ayuda uno podría dominar el teclado del USG en sólo tres o cuatro horas. Al inicio sólo se usa el plano transverso para facilitar la colocación del bloqueo en los primeros 25 o 30 bloqueos guiados por USG. En el plano transverso el eje longitudinal del transductor es orientado para atravesar el eje longitudinal del nervio, la arteria o la vena. Algunos de los primeros bloqueos pudieran ser colocados en estructuras neuronales, las cuales se acompañan de una arteria pulsátil. Esto permitiría que una vez identificado claramente el latido de la arteria se localice el nervio adyacente, así como realizar los bloqueos axilar, femoral, interescaleno y de la fosa poplítea. Con la habilidad en la identificación de estructuras con USG y en la colocación de bloqueos guiados que se va adquiriendo pudiera ser posible la colocación de bloqueos que requieran vistas alternativas. En la vista longitudinal el eje longitudinal del transductor es orientado a lo largo o de manera paralela al eje del nervio, arteria o vena. En esta vista las estructuras pueden parecer un cinturón a través de su eje longitudinal. Los bloqueos que son mejor realizados

en el eje longitudinal son los neuroaxiales centrales (espinal, epidural y caudal) y quizás el bloqueo del nervio ciático en una extremidad delgada. Las habilidades que se requieren para los bloqueos van de intermedias —entre los que se realizan muy fácilmente— a avanzadas y desde la orientación transversa del transductor hasta la más difícil en la orientación longitudinal del transductor para el supraclavicular y el infraclavicular. Se elige el transductor lineal cuando se requiere una imagen de una estructura superficial. Los transductores de frecuencias de 10 MHz o más altas permiten distinguir nervios de tendones basados en la ecotextura. Se ha usado el término eje corto para designar la imagen plana crosseccional (transverso), debido a que es una imagen estándar plana de referencia en el ecocardiograma esofágico. El uso de esta vista tiene algunas ventajas para el bloqueo regional. Primero, los bloqueos son relativamente más fáciles de identificar en el eje corto (apariencia de panal de abeja). Segundo, se obtienen imágenes más estables con respecto a la manipulación del transductor (si el transductor se mueve suavemente durante el procedimiento se preserva más la imagen trabajada). Tercero, la vista en eje corto permite la evaluación de la difusión circunferencial del anestésico local alrededor del nervio. Otra manera de abordar el nervio es la *in plane* o eje largo, que consiste en la visualización del cuerpo de la aguja a todo lo largo de la pantalla y del transductor. Esta técnica es la más difundida y es la más recomendable al iniciar el entrenamiento, ya que permite la vista de la punta de la aguja y la observación de la difusión del AL con claridad. Definitivamente es necesario estar familiarizado con las técnicas de neuroestimulación, que pueden seguir ayudando en la localización y colocación de bloqueos de nervios periféricos. En cuanto a las agujas, es necesario que al iniciar con este entrenamiento se utilicen agujas no insultantes o no cortantes. Ya se han reportado dificultades en el manejo de las agujas guía para biopsias, por lo que no son muy populares. Una vez que se obtiene confianza en la habilidad para identificar predeciblemente las estructuras con ultrasonido y guiar la colocación de su aguja con este salto tecnológico se podrá iniciar la transición al uso de agujas cortantes, las cuales son fáciles de ver en el ultrasonido y sirven para abandonar o llegar a ser menos dependiente de las técnicas de neuroestimulación. Las agujas siempre se observan mejor cuando la cara del bisel da a la superficie del transductor, ofreciendo mayor espacio de trabajo sobre el antebrazo medial para la entrada de la aguja; para insertar en el centro una aguja corta (1 pulg) es necesario muchas veces comprimir la piel y el tejido subcutáneo para que la punta de la aguja se extienda a la profundidad necesaria.

ANATOMÍA SONOGRÁFICA

Las raíces nerviosas cervicales tienen una apariencia monofascicular sobre el

ultrasonido, mientras que los nervios más periféricos tienen un patrón fascicular interno caracterizado por fascículos hipoeocoicos y, alrededor de ellos o externamente, tejido conectivo hiperecoico. Cuando se hace escaneo en corte transverso los nervios aparecen consistentemente como un círculo o un óvalo de sombras hipoeocoicas en racimos muchas veces puntiagudos, con pequeñas bandas internas hiperecoicas. En el estudio de Silvestre y col. se compararon la estructura histológica y la ecotextura del USG de nervios periféricos. Los componentes hipoeocoicos corresponden al fascículo neuronal y las áreas hiperecoicas se correlacionan con las capas del tejido conectivo que forman el *epineurium*. La resolución del USG no permite diferenciar entre la inyección dentro del *epineurium* y el *subepineurium*. Tal patrón fascicular ecogénico interno se observa muchas más veces en los cordones proximales y los troncos, pero es menos apreciado a nivel de las raíces. Los nervios, vasos, tendones y músculos se observan también hipoeocoicos donde la grasa y el hueso son hiperecoicos. En las vistas transversas los pequeños vasos, los nódulos linfáticos y las fascias de los músculos se pueden confundir con nervios, debido a que son de tamaño y ecogenicidad similares. Es en esta situación en la que el Doppler a color y el NES son complementarios. Las estructuras neurales braquiales, principalmente los cordones y los tres nervios periféricos, se pueden observar sumamente móviles; esto último se puede concebir como un movimiento protector en sí mismo de la lesión directa de la aguja al extenderse.

ULTRASONIDO EN ANESTESIA REGIONAL DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR

La tecnología de imagen en tiempo real puede ayudar en los bloqueos del plexo braquial: interescalénico, supraclavicular e infraclavicular. Las posiciones del paciente para realizar estos bloqueos son las convencionales; es decir, para el escaneo del supraclavicular o el interescalénico la cabeza debe estar rotada ligeramente al lado contralateral y la mano pegada al cuerpo; para el escáner infraclavicular la cabeza debe estar en posición neutra y la mano del lado del cuerpo para el abordaje coracoides; para el escaneo axilar y mediohumeral la cabeza debe estar en posición neutra y la mano y el codo en abducción con flexión de 90°. Para obtener la mejor vista transversa del plexo braquial la emisión del USG debe estar en un plano de aproximadamente 90° respecto al plexo braquial; es decir, con el transductor en un plano oblicuoaxial para la localización del interescaleno, oblicua coronal para la localización supraclavicular, parasagital para la localización infraclavicular, transversa de la mano para la localización axilar y media humeral bajo circunstancias normales; en el bloqueo de plexo braquial la presión manual firme aplicada sobre la piel podría bajar el nervio (en particular en el acceso inter-

escalénico y axilar) para fijarlo en posición antes de la inserción de la aguja. Esto puede disminuir la movilidad del nervio e incrementar la oportunidad de contacto directo de la aguja o trauma en algunas situaciones.

Con la técnica guiada por ultrasonido la presión ejercida sobre la piel por el transductor es probablemente menor que la palpación manual, permitiendo un mayor grado de movilidad nerviosa. Parece ser que el USG en el bloqueo de plexo braquial disminuye el riesgo de lesión nerviosa en asociación con trauma de la aguja o inyección intraneurral. Cada localización ultrasonográfica tiene ciertas características, dada la anatomía específica de cada abordaje, por lo que se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones.

Abordaje interescalénico

La cabeza del paciente no debe descansar sobre una almohada, lo cual afecta adversamente la imagen del USG. El escaneo se inicia a nivel del plano oblicuo axial (para obtener una imagen transversa, o perpendicular, a las raíces y de ambos músculos escalenos) o sagital o transverso; la mayor estructura consistente que se encuentra es el músculo esternocleidomastoideo se forma como un triángulo con el punto del ápex lateralmente. Más profundo al músculo esternocleidomastoideo están los escalenos anterior y medio —el escaleno anterior medialmente y el escaleno medio lateralmente. A nivel del cartílago cricoides C6, el plexo braquial se encuentra consistentemente, como era de esperarse, entre el músculo escaleno anterior y el escaleno medio el surco interescaleno. Dependiendo del ángulo del transductor es más común identificar una de las tres estructuras hiperecoicas (probablemente raíces o troncos nerviosos) de este nivel. Éstas varían en tamaño y apariencia, pero están consistentemente superficiales; en promedio se han encontrado a ± 0.9 cm. Cuando se escaneó por arriba del cartílago cricoides en el plano axial las raíces nerviosas originales se observaban saliendo del proceso transverso siguiente de la vértebra cervical. Las raíces dentro del foramen neural no pueden verse debido a las sombras de los huesos. Cuando se escanea la cauda las raíces nerviosas originales se mueven a una localización más superficial. Otras estructuras identificables son la arteria carótida y la vena yugular interna, situada anterior y medialmente al plexo braquial, y en ocasiones la arteria vertebral. Una vez que se identifican las raíces nerviosas y la piel está infiltrada con AL se avanza la aguja 25 o 50 mm x 22 Ga por la cara lateral del transductor; el trayecto o cuerpo de aguja va avanzando a lo largo del eje axial del transductor y en el mismo plano de la emisión del USG, permitiendo la visualización apropiada de la aguja. De esta manera, la aguja avanza suavemente hasta que la punta se acerca al surco interescalénico y tiene un contacto estrecho con las raíces. La colocación de la punta de la aguja debe ser muy superficial; este punto

se puede confirmar al iniciar con NES, en 0.5 mA; después de aspirar se inicia la inyección gradual de AL. La difusión de la solución se puede confirmar indirectamente por la distensión del surco y el aumento de los bordes nerviosos. Sin embargo, si la apropiada difusión del AL no se observa con un volumen pequeño de solución, la punta de la aguja debe ser reposicionada. En ocasiones es difícil ver las imágenes en cuellos cortos, amplios y gruesos. El volumen recomendado es de 0.5 mL/kg, con un máximo de 35 mL.

Abordaje supraclavicular

Se inicia con la cabeza girada a 45° en sentido contralateral al lado que se va a bloquear. Al escanear se busca el plano oblicuo coronal en esta localización —en la fosa supraclavicular— para visualizar la arteria subclavia y el plexo braquial en la vista seccional transversa aproximadamente a 90°; la imagen de USG que se obtiene muestra la primera costilla unida inmediatamente por arriba con la arteria subclavia. En este plano, con la emisión del USG cerca de 90°, la arteria subclavia aparece como una estructura pulsátil alrededor e hiperecoica, mientras que la primera costilla aparece como una curva lineal hiperecoica. El plexo braquial se encuentra en racimo lateral, posterior y muchas veces cefálico a la arteria subclavia. Son distintas las formas —ovales o como anillos— que configuran las estructuras hiperecoicas nerviosas (tal vez troncos o divisiones), variando en número, tamaño y apariencia. La distancia promedio entre la piel y el nervio fue de 0.9 ± 0.3 cm. El escaneo en sentido más medial muestra la vena subclavia y el músculo escaleno anterior. La pleura también es hiperecoica y muchas veces se ve de cualquier lado de la primera costilla. Los movimientos de la pleura y el pulmón se pueden observar durante la respiración. Después de esterilizar la piel se introduce la aguja —50 mm x 22 Ga— lo más fuera y lateral del transductor (ya con la cubierta estéril), avanzando a lo largo de eje del transductor y en el mismo plano de la emisión del USG. Una vez alcanzado el racimo del plexo braquial se puede usar el NES de 0.5 a 1.5 mA, para provocar una contracción muscular con fines didácticos. Sólo 20 mL de lidocaína o 20 mL de bupivacaína se depositan de forma fraccionada durante cinco minutos. Si no se observa la difusión en tiempo real después de 10 mL se detiene y se recoloca la aguja antes de depositar la otra mitad restante. Todo el procedimiento tiene una duración de nueve minutos, aun en manos de residentes. El plexo braquial se escanea del plano sagital (longitudinal) al plano opuesto coronal oblicuo (transverso).

Abordaje infraclavicular

Se realiza la evaluación con la cabeza del transductor colocada a 2 cm en sentido medial al proceso coracoides. A diferencia de otros sitios, se puede localizar el

plexo braquial en sólo 27% de los casos (4 de 15) con las estructuras de cordones; la distancia promedio entre la piel y el nervio fue de 4.0 ± 0.7 cm. En esta localización el plexo braquial está profundo al músculo pectoral mayor y menor, en estrecha proximidad a la arteria y la vena axilar, de ecotextura hiperecoica. Los vasos axilares no se observan claramente sino a una profundidad de 4 cm o más, indicando que se ha alcanzado la limitada penetración del transductor lineal. Tal vez con el transductor de 4 a 7 MHz de baja frecuencia se puedan escanear las estructuras o, con más experiencia, encontrar el balance entre la calidad de la imagen y la profundidad de penetración. Un estudio comparativo de Arcand y col. sugiere que es más fácil el abordaje infraclavicular que el supraclavicular, siendo más rápida la visualización de la imagen y con menor bloqueo del nervio radial en el primero.

Abordaje axilar

Cuando se escanea el campo axilar las ramas del plexo braquial son fácilmente identificadas en estrecha relación con la arteria axilar (una en la mayoría de los casos) y las venas (a veces una o a veces dos). Las venas se diferencian de la arteria por ser fácilmente comprimidas por el transductor y por el flujo del Doppler a color. La vena axilar típicamente se encontró posterior y medial a la arteria, pudiendo encontrar los nervios. La imagen de USG muestra tres distintas ramas terminales del plexo braquial (nervios cubital, mediano y radial) y a veces sólo se pueden ver dos ramas. El promedio de distancia entre el nervio y la piel fue de 0.6 ± 0.3 cm. La localización de estos nervios es altamente variable; la mayoría de las veces lateral o medial a la arteria radial (lateral quiere decir lejos de la axila; medial quiere decir cerca de la axila) y en menos ocasiones directamente anteroposterior a la arteria. Otras estructuras identificadas fueron los músculos bíceps, *coracobraquialis* y tríceps. En años recientes el US ha demostrado un valor adicional en este abordaje. Existen dos métodos para llevar a cabo la técnica: el perineural, en el que el anestesiólogo identifica y anestesia selectivamente los nervios musculocutáneo, radial, mediano y ulnar con 6 mL en cada uno; y el peri-vascular, que consiste en identificar la arteria axilar y depositar en carátula del reloj a las seis un volumen de entre 30 y 25 mL.

ULTRASONIDO EN ANESTESIA REGIONAL DE EXTREMIDAD INFERIOR

Nervio femoral

- ④ El nervio femoral puede ser visualizado entre 5 y 10 cm por abajo del ligamento inguinal, con mejor visibilidad cerca de la cresta inguinal. En la región inguinal

el nervio femoral se une al surco entre el músculo psoas y el iliaco, aproximadamente 0.5 cm laterales a la arteria femoral. El nervio femoral es más amplio en la dimensión laterolateral (9.8 ± 2.1 mm) que en la dimensión anteroposterior (3.1 ± 0.8 mm). La ecotextura del nervio se caracteriza por fascículos hipoecóicos alrededor del tejido conectivo hiperecoico. La fascia lata separa el tejido subcutáneo de las delgadas capas de músculos y vasos. La fascia lata envuelve el músculo iliopsoas y también cubre el nervio femoral. La fascia iliaca es contigua con la fascia pectínea medialmente y está compuesta por dos capas. Debido a la forma redonda del músculo psoas, el borde entre el psoas y el músculo iliaco muchas veces tiene una forma en “C” medialmente. Por sus estructuras de origen, el músculo psoas tiene una apariencia ultrasonográfica similar a la del nervio femoral, pero está profundamente unido a la arteria femoral, por lo que separa a la arteria femoral de la articulación de la cadera. El paciente se coloca en decúbito dorsal; se emplea una aguja de 22 x 50 mm, con técnica en plano y transductor lineal de alta frecuencia para lograr el avance de la aguja sobre una estructura triangular u ovalada hiperecoica después de atravesar las tres fascias mencionadas, con un volumen de 15 a 20 mL con concentraciones de anestésico local que dependerán del objetivo analgésico o anestésico.

Nervio ciático

Es la estructura nerviosa más larga en cuanto a trayecto y más gruesa, por lo que se presenta con el mayor número de abordajes en su trayecto: parasacro, glúteo, subglúteo, vía anterior, femoral proximal posterior, femoral lateral y ciático–poplíteo. Excepto los dos últimos, todos se realizan con transductor de baja frecuencia, aguja de 22 x 100 mm y de preferencia en plano para visualizar todo el trayecto de la aguja y su recorrido hacia el nervio. Este bloqueo está indicado en cirugías del miembro inferior por debajo de la rodilla, pie o tobillo, más un abordaje femoral para brindar anestesia a todo el miembro inferior.

Relaciones y referencias anatómicas

El nervio ciático es la principal rama del plexo sacro (de unos 2 cm de diámetro); abandona la pelvis por el agujero ciático mayor tras pasar por debajo del músculo piramidal (en 2% de los casos lo perfora). A continuación se inclina externamente por detrás del glúteo mayor, donde se apoya sobre la superficie posterior del isquión y el nervio para el cuadrado crural. En su lado interno lo acompañan el nervio cutáneo posterior del muslo y la arteria y el nervio glúteo inferior. Al alcanzar un punto en la mitad de la distancia entre la tuberosidad isquiática y el trocánter mayor gira hacia abajo sobre los géminos, el tendón del obturador interno y el

cuadrado crural (que lo separan de la articulación de la cadera), y deja la nalga para entrar en el muslo por debajo del borde inferior del glúteo mayor. El nervio ciático desciende entonces cerca de la línea media del dorso del muslo, situándose sobre el aductor mayor, y es cruzado oblicuamente por la porción larga del bíceps crural. Inmediatamente por encima del vértice de la fosa poplítea está cubierto por los bordes contiguos del bíceps crural y el semimembranoso.¹ Aunque el punto de división en sus dos ramas principales (tibial y peroneo) es variable (90% lo hacen en el vértice del hueco poplíteo y 10% por debajo del músculo piriforme,) ambos ramos caminan juntos hasta el hueco poplíteo. Las fibras tibiales circulan más interna y superficialmente que las peroneas. Dada la profundidad a la que se encuentra el nervio ciático se aconseja un transductor convexo de 2 a 5 MHz para localizar inicialmente las estructuras, aunque se puede utilizar un transductor lineal de 5 a 10 MHz para realizar la punción en algunos casos, dependiendo del tipo de abordaje. Para llevar a cabo el escaneo y la localización del nervio se aumenta la profundidad del área de trabajo, aunque la definición de las estructuras es peor y la anisotropía aumenta, pero el considerable grosor del ciático (unos 2 cm, con sección transversal característicamente en forma de huso) y su clara hiperecogenicidad ayudan considerablemente a su identificación. Además, la visión longitudinal del nervio, conformando un cordón “filoso” hiperecoico grueso, confirma la identidad de la estructura.

Abordaje mediofemoral lateral

En cuanto a las relaciones y referencias anatómicas a este nivel, el nervio ciático discurre a través de toda la longitud de la porción larga del músculo bíceps femoral y distalmente se sitúa entre ésta y el músculo semitendinoso. El paciente debe estar en decúbito supino, con la cadera y la rodilla flexionadas; la extremidad se eleva con una almohada para poder colocar el transductor sobre la cara posterior del muslo. También puede ser en decúbito prono, pero se recomienda un transductor lineal de 7 a 13 MHz. Para el escaneo y la localización del nervio se debe observar una estructura redondeada hiperecoica entre los músculos bíceps femoral y semitendinoso. El sitio de inserción de la aguja es en el punto medio de la línea entre el trocánter mayor y el epicóndilo femoral lateral; se recomienda realizar en plano o fuera de plano, asegurando siempre la distribución circunferencial alrededor del nervio habiendo posicionado la aguja a nivel medial y lateral al mismo. La aguja debe ser de 10 cm y 21 G.

Abordaje anterior del nervio ciático

- ④ Las estructuras que marcan la sonoanatomía del área son el trocánter menor, la tuberosidad isquiática, el músculo aductor largo, el músculo aductor mayor, el

músculo glúteo mayor y el músculo vasto lateral. El paciente debe estar colocado en decúbito supino con la extremidad flexionada y rotada externamente 45°. Es recomendable un transductor convexo de baja frecuencia (5 a 2 MHz), en posición perpendicular a la piel, aproximadamente 8 cm por debajo de la región inguinal. Realizando movimientos de inclinación y deslizamiento se obtiene una imagen hiperecoica, posterior y medial al trocánter menor. Este abordaje implica una técnica avanzada donde el sitio de inserción de la aguja es el punto medio de una línea entre el trocánter mayor y el epicóndilo femoral lateral. Se recomienda realizar en plano o fuera de plano, asegurando siempre la distribución circunferencial alrededor del nervio, el cual es hiperecoico —de aplanado a oval—, con posición de la aguja a nivel medial y lateral al mismo. La aguja debe ser de 15 cm y 21 G. El volumen estimado es de 20 a 35 mL.

Abordaje posterior glúteo

Las estructuras anatómicas importantes son el trocánter mayor, la tuberosidad isquiática, el músculo cuadríceps femoral y el músculo glúteo mayor. El paciente debe estar en decúbito lateral, con la extremidad a bloquear proclive y la cadera y la rodilla flexionadas aproximadamente 45°. Se emplea transductor curvo de baja frecuencia (5 a 2 MHz), el cual se posiciona perpendicular a la piel en la línea que conecta la tuberosidad isquiática y el trocánter mayor. Durante esta técnica de bloqueo intermedio las dos prominencias óseas se identifican como punto de referencia del trocánter mayor y la espina isquiopúbica; el nervio estará en posición media de forma hiperecoica aplanada. Ambas técnicas —y *out plane*— son realizadas según lo amerite la sonoanatomía. El volumen estimado que se infunde va de 20 a 25 mL. Las indicaciones incluyen cirugía de miembro inferior por debajo de la rodilla, el pie o el tobillo. Las contraindicaciones incluyen infección en el sitio de punción, coagulopatías, neuropatía central o periférica preexistente, y alergia a los anestésicos locales.

Abordaje posterior glúteo

Fémur, músculo glúteo mayor y tuberosidad isquiática. La posición del paciente es en decúbito lateral, con la extremidad a bloquear proclive, la cadera y la rodilla ligeramente flexionadas. Se debe emplear transductor curvo de baja frecuencia (5 a 2 MHz), el cual se posiciona perpendicular a la piel en la línea que conecta la tuberosidad isquiática y el trocánter mayor. El nervio tiene una apariencia hiperecoica que va de aplanada a redondeada. El abordaje se hace dentro de plano, con aguja de 15 cm y 21 G aislada, con un volumen estimado de anestésico local de 20 a 25 mL. Se indica en cirugía del miembro inferior por debajo de la rodilla. Las contraindicaciones incluyen infección en el sitio de punción, coagulopatías,

neuropatía central o periférica preexistente y alergia a los anestésicos locales. Usualmente el nervio ciático está cubierto por un borde bien definido, quizás aponeurosis (espacio virtual) de los músculos circunvecinos.

Abordaje posterior poplíteo del nervio ciático

Las principales estructuras anatómicas que delimitan la sonoanatomía son los vasos poplíticos, el músculo bíceps femoral, el músculo semimembranoso y el músculo semitendinoso. El paciente debe estar en posición de decúbito ventral, decúbito lateral o supina, con la extremidad descansando en una almohada para poder colocar el transductor del USG con transductor lineal de 38 mm de alta frecuencia. Apariencia de la estructura nerviosa hiperecoica redondeada, con una técnica de bloqueo intermedia. Al desplazarse caudalmente hacia la fosa poplítea el nervio ciático se divide en los nervios peroneo y tibial. A este nivel suele mostrarse redondeado e hiperecoico, localizado en sentido posterior al fémur, lateral a la arteria poplítea y anterior a los músculos semitendinoso y semimembranoso, en dirección medial al bíceps femoral. El abordaje se hace en plano, con aguja de 10 cm y 21 G, aislada, de 20 a 25 mL. Este abordaje se indica en las cirugías de miembro inferior por debajo de la rodilla, pie o tobillo.

Bloqueo de plexo lumbar guiado por ultrasonido

Es un abordaje avanzado que, dada la ventana acústica de las superficies óseas vertebrales, no permite ver con claridad la estructura nerviosa del plexo que se articula dentro del músculo psoas, por lo que no entra en los objetivos de este texto. Lo mismo sucede con el plexo sacro, por lo que no se comentarán en este texto.

Bloqueos abdominales

Bloqueo plano *abdominis* transverso

Con el advenimiento de la guía del USG el bloqueo plano *abdominis* transverso (TAP) disfruta de un resurgimiento en su popularidad. Fue descrito primero por Rafil en 2001 como un bloqueo de campo guiado por marcas de superficie para cirugía abdominal. El TAP es un espacio anatómico entre el músculo oblicuo interno y el transverso que se extiende por toda la pared abdominal hasta finalizar en la aponeurosis de los músculos rectos. El bloqueo TAP es una técnica reciente que está presentando una rápida expansión en anestesia y analgesia regional posoperatoria, que se basa en la inyección de un bolo de anestésico local en este compartimento anatómico para bloquear las fibras aferentes somáticas —antes de sa-

lir del TAP—que inervan la pared abdominal anterior a partir de los dermatomas T6 a L1. Este bloqueo genera una analgesia unilateral entre el margen costal y el ligamento inguinal. Su uso se está extendiendo como parte de la analgesia multimodal posoperatoria de varios procedimientos de cirugía abdominal baja, ginecológica y de la pared abdominal con volúmenes de 5 mL, con transductor lineal.

Bloqueo ilioinguinal e iliohipogástrico

El bloqueo de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico guiado por ecografía fue descrito recientemente con el uso de un transductor lineal. El abordaje a nivel de la espina iliaca anterosuperior permite acceder a los dos nervios en su paso entre el músculo transverso del abdomen y el músculo oblicuo interno. Se coloca el transductor a nivel de la espina iliaca anterosuperior (EIAS) transversal al eje del cuerpo, utilizando la máxima frecuencia del transductor, y se identifican del exterior al interior la EIAS (línea hiperecoica con sombra acústica), el tejido celular subcutáneo, los músculos oblicuos externo e interno, el músculo transverso y el peritoneo. Los nervios se visualizan en eje corto entre los músculos oblicuo externo y transverso; a este nivel son pequeños e hiperecoicos. La punción se realiza fuera de plano, sea del lado craneal o del lado caudal del transductor. El bloqueo será adecuado cuando se observe la dispersión del AL alrededor de los nervios entre las aponeurosis de los músculos transverso y oblicuo interno.

REFERENCIAS

1. **Sardesai AM, Patel R, Denny NM, Menon DK, Dixon AK et al.:** Interscalene brachial plexus block: can the risk of entering the spinal canal be reduced? A study of needle angles in volunteers undergoing magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2006;105:9–13.
2. **Sviggum HP, Jacob AK, Bollini C M, Schroeder D, Sperling JW et al.:** Perioperative nerve injury after total shoulder arthroplasty. Assessment of risk after regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:490–494.
3. **Minville V, N’Guyen L, Chassery C, Zetlaoui P, Pourrout JC et al.:** A modified coracoid approach to infraclavicular brachial plexus blocks using a double-stimulation technique in 300 patients. *Anesth Analg* 2005;100:263–265.
4. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:473–477.
5. **Koscielniak Nielsen ZJ, Dahl JB:** Ultrasound-guided peripheral nerve blockade of the upper extremity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(2):253–259.
6. **Vermeylen K, Engelen S, Sermeus L, Soetens F, van de Velde M:** Supraclavicular brachial plexus blocks: review and current practice. *Acta Anaesthesiol Belg* 2012;63(1):15–21.
7. **Sala Blanch X, de Riva N, Carrera A, López AM, Prats A et al.:** Ultrasound-guided popliteal sciatic block with a single injection at the sciatic division results in faster block onset than the classical nerve stimulator technique. *Anesth Analg* 2012;114(5):1121–1127.
8. **Schulz Stübner S:** The critically ill patient and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):538–544.
9. **Bernucci F, González AP, Finlayson RJ, Tran QH:** A prospective, randomized compari-

- son between perivascular and perineural ultrasound-guided axillary brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:473–477.
- 10. **De Buck F, Devroe S, Missant C, de Velde MV:** Regional anesthesia outside the operating room: indications and techniques. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:501–507.
 - 11. **López A, Sala BX, Magaldi M, Poggio D, Asunción J et al.:** Ultrasound-guided ankle block for forefoot surgery: the contribution of the saphenous nerve. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:554–557.
 - 12. **Aguirre J, Del Moral A, Cobo I, Borgeat A, Blumenthal S:** The role of continuous peripheral nerve blocks. *Anesthesiol Res Pract* 2012.
 - 13. **Orebaugh SL, Mukalel JJ, Krediet AC, Weimer J, Filip P et al.:** Brachial plexus root injection in a human cadaver model: injectate distribution and effects on the neuraxis. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:525–529.
 - 14. **Fredrickson MJ, Abeysekera A, White R:** Randomized study of the effect of local anesthetic volume and concentration on the duration of peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:495–501.
 - 15. **Franco CD:** Connective tissues associated with peripheral nerves. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:4.

10

Anestesia general

Carlos de la Paz Estrada

Para obtener la anestesia general se utilizan sustancias inhalatorias o intravenosas, o mezclas de ellas, con el fin de inducir y mantener la anestesia. Para saber la superficialidad o la profundidad conseguidas se utilizan los planos de Guedel, con sus conocidas cuatro etapas:

- Primera etapa: analgesia.
- Segunda etapa: inconsciencia.
- Tercera etapa: periodo quirúrgico.
- Cuarta etapa: parálisis bulbar.

Los signos de Guedel para conocer la etapa en que se encuentra el paciente incluyen observación de la pupila, lagrimeo, respiración, tono muscular, motilidad ocular, reflejo glótico, reflejos corneal y palpebral, y reflejo a la luz.

Así, se puede definir que la anestesia es un estado transitorio, reversible y de depresión del sistema nervioso central (SNC) inducido por fármacos específicos, caracterizado por pérdida de la conciencia, de la sensibilidad, de la motilidad y de los reflejos. En este estado existen analgesia, amnesia, inhibición de los reflejos sensoriales y autónomos, relajación del músculo estriado y pérdida de la conciencia.

La anestesia general se puede dividir en tres períodos:

1. Inducción.
2. Mantenimiento.
3. Recuperación.

La inducción es la transición de un paciente despierto, consciente y con los reflejos protectores intactos a un paciente inconsciente, que depende por completo del anestesiólogo. Las vías de inducción más usadas son la endovenosa y la inhalatoria. En la endovenosa se preoxigena al paciente y luego se suministra un hipnótico potente de corta acción; en este momento es vital la asistencia de la vía aérea, la cual se puede manejar mediante una mascarilla facial, cánula faríngea, mascarilla laríngea o tubo endotraqueal. Una vez realizada la inducción hay que revisar la posición y los puntos de apoyo.

La fase de mantenimiento se inicia cuando el paciente está en una profundidad anestésica adecuada para el inicio de la cirugía.

La fase de recuperación se inicia cuando se pasa de la inconsciencia a la conciencia, con reflejos protectores de la vía aérea. La extubación se puede realizar en dos momentos: despierto y bajo anestesia profunda; en cualquiera de los dos casos el paciente debe ventilar adecuadamente, ya con la reversión del bloqueo muscular.

El paciente no debe ser movido de la mesa de operaciones hasta que haya recobrado los reflejos protectores, esté despierto, responda órdenes verbales y se encuentre adecuadamente oxigenado y ventilado.

FÁRMACOS ANESTÉSICOS GENERALES

Clasificación

Los fármacos anestésicos generales se pueden clasificar por su vía de administración en agentes inhalantes y agentes intravenosos.

El óxido nitroso es un gas a temperatura y presión ambiental. Los líquidos volátiles se volatilizan con el uso de vaporizadores especiales y se pueden administrar por vía respiratoria. El éter, el cloroformo y el ciclopropano son agentes inhalantes que no se utilizan en la actualidad por sus efectos indeseables.

En la anestesia general también se utilizan otros fármacos que no son anestésicos propiamente dicho, como los bloqueadores neuromusculares, los antagonistas de las benzodiazepinas —flumazenil—, los antagonistas opioides —naloxona— y otros agentes que serán señalados en la descripción de la anestesia general equilibrada.

Es importante señalar que la inducción anestésica corresponde al periodo de tiempo de la anestesia general, en el cual se busca la pérdida de la conciencia con el fin de iniciar un procedimiento quirúrgico (cirugía), diagnóstico (tomografías en los niños) o similar (curaciones o cambios de gasas) que desencadene dolor o en el que sea necesario mantener inmóvil el paciente. La inducción se puede

lograr mediante fármacos que se administran por vía intravenosa, como es el caso de los fármacos que se analizan en este capítulo, y fármacos que se administran por vía inhalada, como sucede con los anestésicos volátiles, o una combinación de ambos (intravenoso más inhalado), como frecuentemente se hace.

ANESTÉSICOS INHALADOS

Acciones farmacológicas

Sistema nervioso central

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

Mecanismo de acción

Los anestésicos disminuyen el nivel de actividad de las células neuronales interfiriendo con la entrada de sodio, necesario para la generación del potencial de acción. Esta disminución de la conductancia al sodio se debe a interacciones moleculares de los anestésicos con la matriz lipídica de la membrana que modifica las características fisicoquímicas de la misma.

Sistema cardiovascular

Todos los anestésicos inhalantes disminuyen la presión arterial en relación directa con su concentración. El halotano y el enflurano reducen el gasto cardiaco; en cambio, el isoflurano reduce marcadamente la resistencia vascular periférica; el óxido nitroso es el que menos modifica la presión arterial. El halotano puede provocar bradicardia por depresión directa del nódulo sinusal. En general todos los anestésicos son depresores de la contractilidad cardíaca.

Aparato respiratorio

- ④ Los anestésicos inhalantes son depresores de la respiración, lo que se manifiesta por disminución del volumen corriente y de la ventilación por minuto. Por este

motivo, durante la anestesia quirúrgica la respiración debe ser mantenida mediante un respirador mecánico. La actividad mucociliar en las vías respiratorias también puede ser deprimida.

Riñón, hígado y músculo uterino

El aumento de la resistencia vascular y la disminución del flujo sanguíneo renal son efectos habituales de estos anestésicos.

El flujo sanguíneo hepático también disminuye durante la anestesia con agentes inhalantes. Los líquidos volátiles (halotano, enflurano e isoflurano) son potentes relajantes del músculo liso uterino.

Farmacocinética

Los anestésicos inhalados, como su nombre lo indica, se administran por vía respiratoria, se absorben a través del alveolo pulmonar, pasan a la sangre y alcanzan el SNC, donde ejercen sus acciones.

Los líquidos volátiles se absorben por difusión pasiva siguiendo las pautas de este tipo de pasaje a través de la membrana.

Los gases anestésicos también se absorben pasivamente, de acuerdo con las leyes de presión parcial de los gases, tratando de igualar las presiones a ambos lados de la membrana alveolar. Hay múltiples factores que determinan la cantidad del anestésico que finalmente llegará al SNC. La concentración del anestésico en el aire inspirado, el volumen de la ventilación pulmonar, la solubilidad del agente en la sangre, el volumen de la circulación pulmonar y el gradiente de concentración entre la sangre arterial y la sangre venosa son algunos de los factores determinantes más importantes que rigen la magnitud y la velocidad con que el anestésico alcanza concentraciones terapéuticas en el SNC. Si bien los anestésicos inhalantes pueden presentar cierto grado de biotransformación a nivel hepático, es su eliminación sin cambios por el aire espirado el principal mecanismo por el cual cesan sus efectos.

Efectos adversos

El halotano ha sido involucrado en la producción de necrosis hepática posoperatoria, que afortunadamente se presenta en ocasiones excepcionales.

Un metabolito del metoxiflurano puede producir insuficiencia renal. En las mujeres embarazadas que trabajan en salas de cirugía se observa una mayor frecuencia de abortos.

Los anestésicos inhalantes han sido señalados como responsables de esta anomalía.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Tiopental sódico

El único barbitúrico usado en la práctica anestésica en México es el tiopental sódico. El tiopental deprime el sistema reticular, un mecanismo importante para mantener la conciencia. Esta respuesta puede reflejar la capacidad de los barbitúricos para disminuir la disociación del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico de su receptor. Este neurotransmisor genera un aumento de la conductancia de cloro a través de los canales iónicos, resultando en hiperpolarización y, en consecuencia, en inhibición de las neuronas postsinápticas.

El tiopental es altamente soluble en lípidos; es así como su distribución al cerebro ocurre entre 15 y 30 seg después de la aplicación, con máxima depresión y pérdida de la conciencia.

Está preparado en una solución muy alcalina (pH de 10.5), por lo que no se puede mezclar con otros fármacos porque se precipita y puede ser irritante cuando se aplica por vía intravenosa; 99% se metaboliza en el hígado (10 a 15% por hora), mientras que menos de 1% se excreta sin cambios por vía renal. Tiene una vida media de eliminación larga (6 a 12 h) y puede contribuir a la recuperación lenta y a la sensación de “resaca”.

USOS MÁS FRECUENTES DEL TIOPENTAL SÓDICO

1. Inducción en anestesia.
2. Tratamiento para el aumento de la presión intracraneana.
3. Tratamiento del estado convulsivo.

La dosis para inducción anestésica es de 5 a 7 mg/kg, ocasionando pérdida de la conciencia en 15 seg y recuperación entre 5 y 10 min. A causa de su conocida acumulación en caso de dosis repetidas, el tiopental no se usa para mantener la anestesia.

Se usa para disminuir la hipertensión endocraneana cuando otros tratamientos no lo han logrado. Asimismo, reduce el consumo de oxígeno cerebral, genera depresión miocárdica, disminuye la precarga por venodilatación y reduce la presión arterial y la taquicardia refleja.

Estos efectos cardiovasculares se acentúan en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, como en la sepsis y la hipovolemia.

Es depresor de la ventilación; deprime los reflejos laríngeos y el reflejo de la tos en dosis altas. Por eso, si se estimula la laringe con laringoscopia con dosis

inadecuadas, puede desencadenar laringoespasmo o broncoespasmo. Atraviesa la placenta después de un minuto de aplicado a la madre gestante y si pasa al niño demora en eliminarse entre 11 y 47 h.

Propofol

Su nombre químico es isopropilfenol. Es un hipnótico sedante intravenoso que se utiliza para inducción y mantenimiento de la anestesia, así como para sedación. Tiene una gran afinidad por los lípidos, lo cual aumenta su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Tiene un rápido comienzo de acción sin sedación residual, es útil para cirugía ambulatoria y tiene corta duración (cardioversión, terapia electroconvulsivante y legrado uterino). Genera una reducción de la presión arterial con disminución de la frecuencia cardiaca, a diferencia del tiopental, lo cual se previene con la administración previa de líquidos y la administración lenta. El propofol es un profundo depresor ventilatorio.

El propofol disminuye la presión intracraneana por reducción del flujo sanguíneo cerebral y consumo metabólico de oxígeno, por lo que se utiliza en mantenimiento en neuroanestesia. Las dosis de inducción de 2 a 2.5 mg/kg producen pérdida de la conciencia en menos de un minuto, con una duración de cuatro a seis minutos. Se elimina rápidamente. Las personas tienden a estar más despejadas después de la anestesia y presentan menos alteraciones psicomotrices que con el uso de barbitúricos. La incidencia de náusea y vómito es mucho menor. Existe dolor en 38 a 90% de los pacientes y es más intenso en las pequeñas venas del dorso de la mano que en las venas del brazo. Parece que el dolor se debe al fármaco mismo y no al ritmo de inyección o a la emulsión lipídica. La adición de 40 mg de lidocaína a la solución, o un tratamiento previo con una pequeña cantidad de opiáceos, previene el dolor que se desencadena en su aplicación.

Benzodiazepinas

Son fármacos que se utilizan en anestesia por sus propiedades para producir amnesia anterógrada y mínima depresión del aparato cardiovascular y ventilatorio; son relativamente seguras si hay sobredosis, y son anticonvulsivantes. Carecen de efecto analgésico.

En concentraciones bajas las benzodiazepinas producen sólo ansiolisis. Las concentraciones mayores ocasionan ansiolisis, sedación y amnesia anterógrada; los pacientes permanecerán conscientes, pero no recordarán los hechos durante este tipo de sedación. En concentraciones aún más altas causan inconsciencia.

La duración de la amnesia anterógrada se relaciona con la dosis y a menudo es paralela al grado de sedación. No se considera que las benzodiazepinas occasionen amnesia retrógrada.

Se pueden administrar dosis bajas de benzodiazepinas para complementar los anestésicos inhalables o intravenosos y garantizar la amnesia; es posible usar dosis altas como parte de la técnica anestésica general por su capacidad para generar inconsciencia y amnesia. Las benzodiazepinas no son anestésicos completos, dado que carecen de propiedades analgésicas particulares y no se deben usar solas para obtener anestesia general.

Cuanto mayor es la solubilidad en lípidos, mayor es la rapidez en el comienzo y la duración de acción. Los de mayor a menor liposolubilidad son el midazolam, el diazepam y el lorazepam.

Los fármacos con potencia para generar amnesia, de mayor a menor, incluyen el lorazepam, el diazepam y el midazolam. El metabolismo puede alterarse en el anciano y en los pacientes con enfermedad hepática. El diazepam tiene dos metabolitos activos que pueden prolongar los efectos sedantes del fármaco. El lorazepam no tiene metabolitos activos, y el midazolam tiene un metabolito con actividad mínima.

Mecanismo de acción

Los receptores benzodiazepínicos son moduladores localizados en las subunidades gamma 2 del receptor GABA en el sistema nervioso central, que permiten la entrada de cloro por los canales al potenciar la inhibición del GABA y generar hiperpolarización de las membranas neuronales, haciéndolas más resistentes a la estimulación.

USOS CLÍNICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

- Premedicación preoperatoria.
- Sedación intravenosa.
- Inducción anestésica.
- Mantenimiento de la anestesia.
- Supresión de la actividad convulsiva.

Diazepam

Comercialmente se presenta disuelto en un solvente orgánico (propilenglicol), porque es insoluble en agua.

La inyección intramuscular e intravenosa es dolorosa. Tiene una vida media de eliminación prolongada: de 21 a 37 h. El diazepam produce mínimos efectos

en la ventilación. Administrado de 0.3 a 1 mg/kg por vía intravenosa para inducción en anestesia produce una mínima disminución de la presión arterial, del gasto cardiaco y de la resistencia vascular sistémica. Cuando se asocia a un narcótico estos efectos se potencian.

USOS CLÍNICOS

- Medicación preoperatoria: por su efecto ansiolítico, hipnótico y sedante. Dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg.
- Inducción en anestesia.
- Anticonvulsivante: en dosis de 0.1 mg/kg por vía intravenosa es eficaz para abolir la actividad convulsiva que se desencadena por anestésicos locales, abstinencia alcohólica y estado epiléptico.

Midazolam

Es una benzodiazepina soluble en agua y en lípidos; en su preparación comercial es muy soluble en agua. Cuando entra en la corriente sanguínea el pH de la sangre modifica la estructura del fármaco y lo transforma en una sustancia muy liposoluble. Esta propiedad única del midazolam mejora la comodidad del paciente cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular, eliminando la necesidad de un solvente orgánico, como el propilenglicol.

El midazolam también disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la utilización de oxígeno cerebral, por lo que sirve como alternativa para la inducción de pacientes con patología intracraneana (no altera la presión intracraneana).

Cuando se utiliza en inducción disminuye la ventilación de manera similar al diazepam y produce más taquicardia e hipotensión que ese medicamento.

La combinación de midazolam con opiáceos se relaciona con un descenso de la presión sanguínea, del gasto cardiaco y de la resistencia vascular sistémica, lo cual se puede deber al menor estímulo simpático por parte del sistema nervioso central.

Se utiliza para premedicación (0.05 a 0.1 mg/kg), sedación intravenosa (1 o 2.5 mg) e inducción anestésica (0.1 a 0.2 mg/kg con respuesta entre 30 y 60 seg).

Flumazenil

Es un antagonista de las benzodiazepinas que tiene alta afinidad por los receptores benzodiazepínicos y revierte los efectos agonistas de las benzodiazepinas.

El flumazenil tiene una vida corta y un aclaramiento elevado con relación al conjunto de las benzodiazepinas, lo que implica que su duración de acción es más breve que la de los agonistas, y existe el riesgo de la reaparición de estos últimos (resedación). La dosis inicial es de 0.2 mg e. v. administrados en 15 seg. Su efecto es de rápida instauración en 30 a 60 seg. Si transcurrido un minuto no existe la recuperación deseada se administra 0.1 mg. Esta última dosis se puede repetir cada minuto hasta 1 a 2 mg. En algunos casos se puede llegar hasta 3 mg. Se puede dar una dosis en forma de perfusión de 0.1 a 0.5 mg/h en casos de resedación.

Ketamina

Este fármaco produce “anestesia disociativa”, caracterizada por una evidente disociación entre el sistema límbico y el talamocortical en el electroencefalograma. Esta anestesia semeja un estado cataléptico —los ojos permanecen abiertos con ligeros *nistagmus* y el paciente no se comunica aunque parece estar consciente—, con varios grados de hipertonia y movimientos musculares independientes del estímulo quirúrgico. El paciente está amnésico con una intensa analgesia. Este fármaco puede producir *delirium*.

Tiene un rápido comienzo de acción, con relativa corta duración de acción; tiene un pico plasmático al minuto de aplicado por vía intravenosa y a los cinco minutos de aplicado por vía intramuscular.

Aumenta la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la presión intracraniana y el flujo sanguíneo cerebral por vasodilatación cerebral. El efecto cardiovascular recuerda un estímulo simpático. No deprime la respiración y produce broncodilatación. En el posoperatorio se asocia a estados delirantes con alucinaciones visuales, auditivas y propioceptivas. Estos “malos viajes” se describen como sueños vívidos, sensación de estar fuera del cuerpo o ilusiones. Las alucinaciones pueden ocurrir hasta 24 h después de su administración, con una incidencia de 5 a 30%. Los factores de riesgo asociados para presencia de delirios incluyen edad mayor de 16 años, sexo femenino, dosis intravenosas mayores de 2 mg/kg e historia de alteraciones de la personalidad.

Se ha usado el diazepam en dosis de 5 mg después de aplicar la dosis de ketamina para prevenir las alucinaciones o el midazolam, mientras que la premedicación con atropina y droperidol aumenta la incidencia, y el halogenado y el pentotal la disminuyen.

La ketamina aumenta la secreción de glándulas salivales, por lo que se recomienda el tratamiento previo con antisialogogo, como el glicopirrolato.

Para inducción en anestesia se emplean dosis de 1 o 2 mg/kg por vía intravenosa o 5 mg/kg intramusculares, con efecto máximo a los 60 seg y de dos a cuatro minutos, respectivamente. La inconsciencia está asociada con el mantenimiento de los reflejos faríngeos y laríngeos o con ligera depresión.

El retorno a la conciencia ocurre entre 10 y 25 min después de la aplicación; la amnesia continúa una hora después de recuperar la conciencia.

Indicaciones

Por su rápido comienzo de acción se utiliza para la inducción intramuscular en niños con retardo mental, en inducción en pacientes con hipovolemia grave, en pacientes asmáticos y en pacientes con porfiria intermitente aguda, en quienes está contraindicado el pentotal como inductor. Se recomienda en pacientes con hipovolemia aguda por su efecto cardioestimulador, que aumenta la frecuencia cardiaca y la vasoconstricción periférica. Sin embargo, los pacientes con enfermedad crónica o grave que presenten agotamiento de catecolaminas endógenas pueden ser incapaces de responder a la actividad simpaticomimética de la ketamina. En este caso, el efecto depresor miocárdico directo sin impedimentos puede producir una hipotensión aún más profunda.

REFERENCIAS

1. **Eger EL Jr:** Uptake and distribution. En: Miller RD (ed): *Anesthesia*. 4^a ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 1999:74–95.
2. **Carpenter RL, Eger EL Jr, Johnson BH et al.:** Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane and nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986;65:575–582.
3. **Hansen TD, Warner DS, Todd MM et al.:** The roles of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics: evidence for persistent flow–metabolism coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:323–328.
4. **Smith AL, Wollman H:** Cerebral blood flow and metabolism effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972;36:378–400.
5. **Todd MM, Drummond JC:** A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984;60:276–282.
6. **Drummond JC, Patel PM:** Cerebral physiology and effects of anesthetics and techniques. En: Miller RD (ed.): *Anesthesia*. 5^a ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2000:695–733.
7. **Algotssoon L, Messeter K, Rosen I et al.:** Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:46–52.
8. **Hansen TD, Warner DS, Todd MM et al.:** Distribution of cerebral blood flow during halothane *versus* isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1988;69:332–337.
9. **Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ et al.:** Functional brain imaging during anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1999;90:701–709.
10. **Laster MJ, Tahari S, Eger EI et al.:** Visceral losses of desflurane, isoflurane and halothane in swine. *Anesth Analg* 1991;73:209–212.
11. **Rehder K, Forbes J, Alter H et al.:** Halothane biotransformation in man. A quantitative study. *Anesthesiology* 1967;28:711–715.
12. **Eger EI:** New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906–922.
13. **Jones RM, van Hamel C:** Inhaled anaesthetics: uptake, distribution and comparative phar-

- macology. En: Prys RC, Brown BR (eds.): *International practice of anaesthesia*. 1^a ed. Londres, Butterworth-Heinemann, 1996:1–26.
- 14. **Park KW, Haering JM, Reiz S et al.**: Effects of inhalation anesthetics on systemic hemodynamics and the coronary circulation. En: Kaplan JA, Konstadt SN, Reich DL (eds): *Cardiac anesthesia*. 4^a ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1999:537–572.
 - 15. **Farber NE, Pagel PSA, Warltier DC**: Pulmonary pharmacology. En: Miller RD (ed.): *Anesthesia*. 5^a ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2000:125–146.

Dolor neuropático

Alfredo Covarrubias Gómez

CONCEPTUALIZACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Contexto histórico

Desde sus orígenes el dolor ha sido una de las principales preocupaciones de la sociedad. Por ello desde que el ser humano es consciente ha centrado sus esfuerzos en tratar de entenderlo y, de ser posible, controlarlo. Prácticamente en todas las razas y culturas se encuentran testimonios milenarios de su presencia, los cuales han sido plasmados en el arte y toda clase de documentos escritos.

Dicho síntoma, síndrome o enfermedad ha tratado de ser aliviado por chamanes, sacerdotes, médicos y diversos interesados a lo largo de la historia de la humanidad.¹

Fue hasta después de la Segunda Guerra Mundial cuando dos anestesiólogos estadounidenses, John J. Bonica por un lado y Duncan Alexander por otro, fundaron las primeras clínicas del dolor (1946). Posteriormente Bonica, en la década de 1970, conjuntó esfuerzos internacionales para crear la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) y, en conjunto con otros destacados médicos, estableció el plan de estudios que en materia de dolor ha sido adoptado en la mayor parte de las universidades del planeta. El fruto de dichas acciones se obtuvo en 1998, cuando el Consejo Americano de Especialidades Médicas reconoció a la medicina del dolor como una especialidad derivada de la rama de las neurociencias (figura 11–1).²



Figura 11-1.

Concepto basado en la taxonomía

La conceptualización del dolor es variable, por lo que depende de la cosmovisión de cada región del planeta. No obstante, en medicina se requiere contar con definiciones que sean aceptadas universalmente. En ese sentido, el Comité de Taxonomía de la IASP ha definido el dolor como “una experiencia sensorial y emocional, la cual no es placentera, y se encuentra asociada a un daño tisular, ya sea real, potencial o descrito en términos de dicho daño”.³

Esta definición, aunque ambigua, es aceptada mundialmente, debido a que dicho concepto:

- Orienta a pensar que el dolor se genera a partir de eventos ya vividos (experiencias).

- Involucra tanto las estructuras anatómicas como los mecanismos fisiológicos ya identificados (aunque no en su mayoría).
- Incluye la cosmovisión y los componentes afectivos que el individuo le proporciona al evento doloroso.
- Condiciona a dicha experiencia una lesión a los tejidos, la cual puede ser claramente observable o potencialmente predecible, o consecuencia de ambos u otros elementos.
- Sugiere la interacción de todos estos mecanismos en la percepción de dicho fenómeno.^{3,4}

Debido a la multidimensionalidad que acompaña al dolor, se han generado diversas estrategias para clasificarlo, mismas que toman como marcos de referencia la duración (agudo vs. crónico), la causalidad (oncológico vs. no oncológico), la localización (localizado vs. difuso), la distribución (fijo vs. referido vs. irradiado), la periodicidad (continuo vs. fluctuante vs. intermitente vs. paroxístico vs. irruptivo), la severidad o intensidad (leve vs. moderado vs. severo), el origen (nociceptivo vs. no nociceptivo), la dinámica (dinámico vs. estático), la temporalidad (matutino vs. vespertino vs. nocturno) y otras.⁵

En este sentido, si se considera el origen del dolor se cuenta con dos grandes divisiones. El de tipo nociceptivo incluye el somático y el visceral, y el de tipo no nociceptivo es el neuropático (o neurogénico), sea periférico o central.⁵ De acuerdo con la IASP, el dolor de tipo neuropático se define como “aquel causado u originado por lesión o disfunción del sistema nervioso”.³ Nuevamente, tal definición resulta imprecisa, por lo que ha contribuido a que un sinnúmero de padecimientos sean englobados en esta categoría, favoreciendo así la imprecisión terapéutica y las dificultades para la investigación epidemiológica.⁶

Epidemiología del dolor neuropático

Pese a las dificultades que la definición de dolor neuropático presenta para la realización de investigación epidemiológica, algunos autores consideran que su prevalencia en la población general es de 1 a 8%.^{7,8}

El grupo de consenso mexicano que elaboró los parámetros de práctica para el manejo de este tipo de dolor documentó que, considerando únicamente la polineuropatía diabética dolorosa y la neuralgia posherpética, su frecuencia en la población general es de 1 a 2%.⁹ En EUA, siguiendo la misma metodología que el grupo mexicano, se estima que dicho dolor se presenta en 1% de la población general de esa región.^{10,11} Es muy probable que esas cifras sean mayores si ambos grupos adicionaran a tales frecuencias el dolor neurogénico asociado a radiculopatía.

Clasificación del dolor neuropático

El dolor de tipo neuropático o neurogénico pertenece al grupo de dolor no nociceptivo. Tal como se comentó, la IASP define el dolor de tipo neuropático como “el causado u originado por lesión o disfunción del sistema nervioso”.³ Aunque la clasificación de los síndromes neuropáticos aún se encuentra en controversia, diversos autores sugieren que se tome como referencia su etiología, la localización anatómica de la lesión nerviosa y los mecanismos de producción (periféricos y centrales).¹²⁻¹⁴

Si se consideran los mecanismos de producción es posible conceptualizar dolores de origen central, que incluyen el dolor originado por esclerosis múltiple, por lesión medular, por enfermedad de Parkinson, por vasculitis central y el posterior a un evento vascular cerebral, entre otros. De igual forma, es posible identificar dolores de origen periférico, como la neuropatía dolorosa por diabetes mellitus y por compresión medular, la posterior a mastectomía, la inducida por quimioterapia y radioterapia, la asociada a virus de la inmunodeficiencia humana, la neuralgia del trigémino y la posherpética, el dolor de miembro fantasma y el síndrome doloroso regional complejo, entre otros.¹²⁻¹⁴

Historia clínica del dolor neuropático

Se ha destacado que el diagnóstico del “dolor neuropático” (DNP) se centra en la historia clínica y la exploración física.^{9,15} Tal acción médica debe considerar los antecedentes del paciente (p. ej., edad, deficiencia de vitamina B, alcoholismo, diabetes mellitus, lupus eritematoso, esclerodermia, cirugías previas, etc.), con la finalidad de identificar condiciones dolorosas potenciales (p. ej., incremento de la frecuencia de neuritis herpética y neuralgia posherpética en la población geriátrica, neuropatía diabética dolorosa, neuropatía por deficiencia de vitamina B, neuropatía posmastectomía, etc.).¹⁶

Aunado a los elementos obtenidos en la historia clínica, es necesario realizar una semiología puntual de la sintomatología dolorosa. Para ello hay que considerar la duración (agudo vs. crónico), la causalidad (oncológico vs. no oncológico), la localización (localizado vs. difuso), la distribución (fijo vs. referido vs. irradiado), la periodicidad (continuo vs. fluctuante vs. intermitente vs. paroxístico vs. irruptivo), la severidad o intensidad (leve vs. moderado vs. severo), el origen (nociceptivo vs. no nociceptivo), la dinámica (dinámico vs. estático), la temporalidad (matutino vs. vespertino vs. nocturno) y los fenómenos acompañantes, entre otros,⁵ de tal forma que el interrogatorio de un paciente con dolor responda a las siguientes preguntas: ¿dónde se encuentra? (localización anatómica) y ¿qué tipo de lesión lo produce? (fisiopatología del síndrome).¹⁷

Finalmente, la evaluación del paciente con sospecha de dolor neuropático debe descartar los elementos potencialmente tratables (p. ej., neoplasias, compresión medular, etc.), confirmar la sospecha diagnóstica (p. ej., algoritmos de diagnóstico) e identificar las condiciones clínicas que requieren un abordaje terapéutico específico (p. ej., insomnio, neuropatía autonómica, etc.).¹⁸

Exploración física del dolor neuropático

La exploración física del dolor neuropático debe ser realizada en forma gentil, sistematizada y enfocada a la búsqueda de alteraciones sensitivas y motoras. Esta acción clínica debe también evaluar la propiocepción, la fuerza, los reflejos, el tacto, la vibración, la temperatura y el dolor (pique o pinchazo doloroso). Dicha exploración neurológica debe ser bilateral, en espejo y efectuada de la zona menos afectada a la más afectada.^{9,13,14,19,20}

En el dolor de origen neuropático se identifican dos fenómenos sensitivos relevantes. La hiperalgesia o dolor incrementado en intensidad ante un estímulo doloroso por naturaleza (respuesta aumentada o positiva ante un estímulo doloroso), y la alodinia o dolor que se presenta ante un estímulo no doloroso. Otros hallazgos sensitivos inconstantes observados en este tipo de dolor son las disestesias (sensaciones anormales que son dolorosas) y las parestesias (sensaciones anormales no placenteras) (cuadro 11–1).¹⁵

Este tipo de dolor puede ser espontáneo (independiente de estímulo) o inducido por un estímulo (dependiente de estímulo o evocado).¹⁵ La exploración del dolor inducido por estímulos a la cabecera del enfermo debe considerar la presión con punta aguda (pique o pinchazo; *pinprick*, en inglés), los estímulos táctiles (p. ej., brocha con pelo de camellos o *pain-brush*, algodón, hisopo de algodón, dorso de la mano, etc.), los estímulos térmicos (calor y frío por acetona o mentol)

Cuadro 11–1. Definiciones

Término	Definición
Alodinia	Dolor producido por un estímulo que normalmente no es doloroso
Analgesia	Ausencia de dolor en presencia de un estímulo doloroso
Hiperalgesia	Incremento en la respuesta ante un estímulo que generalmente es doloroso
Hiperestesia	Incremento de la sensibilidad ante un estímulo, excluyendo los sentidos especiales
Hiperpatía	Síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa ante un estímulo, especialmente a un estímulo repetitivo, así como a un incremento del umbral
Hipoalgesia	Disminución del dolor ante un estímulo doloroso
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad ante la estimulación, excluyendo los sentidos especiales

y la vibración (diapasón de 120 o 128 Hz en prominencia maleolar o uniones interfalangicas).^{9,15,20,21} Cada una de dichas intervenciones debe ser evaluada en forma estática (sin movimiento) y dinámica (con movimiento);^{9,21} las observaciones obtenidas deben quedar documentadas mediante la siguiente escala: respuesta normal, respuesta aumentada/positiva o respuesta disminuida/negativa.^{15,20}

Instrumentos de evaluación

En fechas recientes se han validado en inglés múltiples herramientas diagnósticas para distinguir el dolor neuropático del de tipo nociceptivo;²² sin embargo, la mayoría de las escalas descritas en la literatura carecen de una validación en español. Lo anterior debe motivar al clínico a ser cuidadoso con los resultados obtenidos de escalas adaptadas al castellano que carecen de validación en dicho idioma.

Actualmente existe una gran diversidad de cuestionarios diseñados con la finalidad de orientar al clínico hacia el diagnóstico de dolor neuropático. Entre los instrumentos que utilizan información obtenida del interrogatorio se encuentran el *Neuropathic Pain Questionnaire* de 12 reactivos,²³ el *ID Pain* de seis reactivos y validado al español de Castilla,^{24,25} y el *PainDETECT Questionnaire (PD-Q)* de nueve reactivos, el cual es un instrumento utilizado para la evaluación del componente neuropático de los sujetos con dolor de espalda baja.²⁶

Entre los instrumentos que utilizan información obtenida del interrogatorio y elementos de la exploración neurológica destacan la *Symptom Score Scale* para neuropatía diabética,²⁷ la *Neuropathic Pain Scale (NPS)*,²⁸ el *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)* validado al español^{29,30} y el *Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)* validado al español.^{31,32}

Reporte del dolor neuropático

El reporte que hace el paciente con DNP debe tomar en consideración el idioma, el grado de escolaridad, el vocabulario, la cosmovisión y la conceptualización del dolor. Por ello, en español, las cualidades que el paciente puede aportar a esta experiencia pueden ser muy amplias o muy limitadas. Estos elementos fueron evidenciados en la población francesa.³³

Las palabras seleccionadas por los pacientes se refieren predominantemente a elementos sensitivos y pueden corresponder tanto a la descripción del DNP como de las disestesias (quemante, choque eléctrico, hormigueo, comezón, sensación de agujas, frío).³³ Sobre esto se ha identificado que los descriptores comúnmente utilizados, en forma aislada, no son capaces de orientar al clínico en

la diferenciación de los sujetos que tienen DNP de los que no lo tienen. Lo anterior sugiere que no existe un reporte aislado específico para el DNP.¹⁹

No obstante, se ha descrito que los pacientes pueden describir el dolor de múltiples formas. En su reporte pueden mencionar sensaciones no placenteras en forma de piquetes o astillas en algunas partes del cuerpo; asimismo, pueden tener un dolor quemante, escaldado, continuo, profundo o inflamado.²⁰

Una característica de muchas condiciones neuropáticas es la presencia de alodinia (dolor ante un estímulo no doloroso) al frío; en esos casos pueden describir el dolor en forma paradójica como “quemante y caliente” o “quemante y frío”. En algunos pacientes con dolor central esta sensación se incrementa durante el movimiento, desencadenando un dolor constrictivo, aplastante y quemante en la piel. En otras ocasiones el dolor es descrito en forma de paroxismos en forma de puñaladas, disparos o lancingante. Los paroxismos pueden durar segundos o bien repetirse con intervalos ultracortos, dando la falsa impresión de un dolor continuo de varios tipos.²⁰

Tratamiento

Las recomendaciones que a continuación se mencionan han sido avaladas por la Sociedad Americana de Dolor (*American Pain Society*), la Sociedad Canadiense de Dolor (*Canadian Pain Society*), la Sociedad Finlandesa de Dolor (*Finnish Pain Society*), la Federación Latinoamericana de Capítulos de la IASP (FEDE-LAT) y la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).³⁴

- **Primer escalón;**

- Evalúe el dolor y establezca el diagnóstico de DNP; si esto no es posible o tiene dudas, refiera al paciente a un especialista en dolor o a un neurólogo.^{14,34}
- Establezca el tratamiento de la causa que origina el DNP; en caso de duda y de no contar con recursos y disponibilidad del tratamiento, refiera al paciente al especialista idóneo.^{14,34}
- Identifique las comorbilidades relevantes (p. ej., insuficiencia renal, hepática y cardiaca, depresión, otras) que pudieran incrementar la intensidad del DNP y agravarse o aliviarse con la terapéutica para el DNP que obliguen a realizar ajustes en la dosis y requieran una terapia o monitoreo específicos.^{14,34}
- Explíquele al paciente el diagnóstico, el plan terapéutico y las expectativas con la terapéutica.^{14,34}
- Considerar que, aun con un esquema terapéutico, los pacientes con DNP

que permanecen con dolor de moderada intensidad en promedio requieren ser reevaluados.³⁴

• **Segundo escalón:**

- Se ha recomendado que en el tratamiento de los pacientes con DNP se pueden utilizar inicialmente los siguientes grupos farmacológicos como primera línea (uno o ambos):
 - a. Antidepresivos, especialmente aminas secundarias (amitriptilina, nortriptilina y desimipramina) o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (duloxetina o velafaxina).
 - b. Inhibidores del ligando alfa-2 de los canales de calcio (gabapentina o pregabalina).^{14,34}
- En este caso se sugiere como primera elección los antidepresivos; en caso de existir contraindicaciones para su empleo se sugiere iniciar con inhibidores del ligando alfa-2 de los canales de calcio.³⁵
- En caso de que sea bien localizado y periférico se puede utilizar lidocaína tópica en parche a 5%, sola o en conjunto con los grupos de primera línea.^{14,34} Este fármaco se considera como de primera línea en neuralgia posherpética o neuropatía focal.³⁵
- En pacientes con dolor neuropático agudo asociado a cáncer o exacerbaciones episódicas de dolor severo en intensidad durante el periodo de titulación de los fármacos de primera línea (tres a ocho semanas) se recomienda el empleo de analgésicos opioides (tramadol y otros) en combinación con la primera línea de manejo.^{14,34}
- Evaluar el inicio de medidas no farmacológicas si el caso lo requiere.^{14,34}

• **Tercer escalón:**

- Evaluar la semiología del dolor y las condiciones de vida asociadas a la salud de manera tan frecuente como sea necesario.^{14,34}
- En caso de obtener un alivio sustancial del dolor (EVA = 3/10), con efectos adversos tolerables, se sugiere continuar con la terapéutica proporcionada.^{14,34}
- En caso de obtener un alivio parcial del dolor (EVA = 4/10) después del inicio de una titulación adecuada (tres a ocho semanas) se debe agregar a la terapéutica otro fármaco de primera línea.^{14,34}
- En caso de un alivio inadecuado del dolor (< 30%) con una dosis esperada para el alivio de una patología específica, después de una titulación adecuada (tres a ocho semanas), se recomienda cambiar a otra alternativa de primera línea.^{14,34}

• **Cuarto escalón:**

- Si las primeras líneas de tratamiento fallan se debe considerar una segunda o tercera líneas terapéuticas y referir al paciente al especialista en dolor.^{14,34}

CONCLUSIONES

Tal como fue definido por Merskey, el dolor es “una experiencia no placentera que se asocia a una lesión tisular real, potencial o descrita en términos de dicho daño”; cuando esta experiencia se encuentra asociada a lesión o disfunción del sistema nervioso, entonces el dolor es de tipo neuropático.³

No obstante las imprecisiones que las propias definiciones contienen, es importante considerar que el dolor es una experiencia única y personal (definiendo como experiencia aquello que ya se ha visto, probado, escuchado, leído o conocido). En consecuencia, el médico es incapaz de sentir el dolor del paciente, por más que lo desee. Este elemento propone que el médico debe creer en el reporte del dolor que realiza el paciente.

A pesar de la lógica de los argumentos anteriores, el dolor que se origina en el sistema nervioso se puede caracterizar por un reporte inespecífico que hace dudar a muchos galenos de la presencia de tal dolor. Por ello es necesario que el médico de primer contacto conozca este tipo de dolor a profundidad y sea capaz de establecer su correcto diagnóstico.

El reporte inespecífico del dolor neurogénico o neuropático radica en los múltiples mecanismos generadores del dolor en todos los elementos que conforman el proceso nociceptivo (transducción, transmisión, modulación ascendente, interpretación y modulación descendente) y que como resultado manifiestan una amplia gama de síntomas. Aunado a ello, resulta conveniente considerar que la sintomatología depende del origen periférico o central de dicho dolor.

Este texto tiene la intención de proporcionarle al clínico elementos de utilidad en su práctica diaria. La documentación fisiológica a nivel neuronal de los mecanismos del proceso nociceptivo identificados en la generación de este tipo de dolor resultaría en un texto largo y de escaso impacto en el actuar del médico de primer contacto. Por ello es esencial que se revisen a conciencia los lineamientos internacionales, con el fin de seleccionar una terapéutica dirigida en forma específica a la atención de los pacientes que padecen este dolor de naturaleza neuropática.

REFERENCIAS

1. Bonica JJ, Loeser JD: History of pain: concepts and therapies. En: Loeser JD (ed.): *Bonica's management of pain*. 3^a ed. EUA, 2001:3–16.
2. Covarrubias GA: Las clínicas del dolor en México. *Rev Mex Anest* 2008;31:66–70. www.comexan.com.mx.
3. Merskey H: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6:249–252.
4. Covarrubias GA, Guevara LU: Manejo del dolor crónico en la paciente obstétrica. En:

- Carrillo ER (ed.): *Anestesiología en ginecología y obstetricia*. Clínicas Mexicanas de Anestesiología Vol. 1. México, Alfil, 2006:39–51.
- 5. **Covarrubias GA:** Dolor posoperatorio. En: Carrillo ER (ed.): *Tópicos selectos en anestesiología*. 1^a ed. México, Alfil, 2008:291–302.
 - 6. **Backonja MM:** Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97:785–790.
 - 7. **Bowsher D:** Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991;47: 644–666.
 - 8. **Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ:** The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: results from a general population survey. *J Pain* 2006;7: 281–289.
 - 9. **Guevara LU, Covarrubias GA, García RG, Hernández JS,** Grupo de Consenso para el Manejo del Dolor Neuropáctico: Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropáctico. *Rev Invest Clin* 2006;58:126–138.
 - 10. **Bennett GJ:** Neuropathic pain: an overview. En: Borsook D (ed.): *Molecular neurobiology of pain*. EUA, 1997:109–113.
 - 11. **Schmader KE:** Epidemiology and impact in quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350–354.
 - 12. **Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW:** The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1–11.
 - 13. **Dworkin RH:** An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18:343–349.
 - 14. **Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR et al.:** Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524–1534.
 - 15. **Crucu G, Anand P, Attal N, García LL, Haanpää M et al.:** EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162.
 - 16. **Backonja MM:** Painful neuropathies. En: Loeser JD (ed.): *Bonica's management of pain*. 3^a ed. EUA, 2001:371–387.
 - 17. **Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Crucu G, Dostrovsky JO et al.:** Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70:1630–1635.
 - 18. **Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE:** Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175:265–275.
 - 19. **Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW:** Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461–469.
 - 20. **Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW:** The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:1–11.
 - 21. **Jensen TS, Baron R:** Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1–8.
 - 22. **Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D:** Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
 - 23. **Krause SJ, Backonja MM:** Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306–314.
 - 24. **Portenoy R:** Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1555–1565.
 - 25. **Gálvez R, Pardo A, Cerón JM, Villasante F, Aranguren JL et al.:** Adaptación lingüística al español y evaluación psicométrica del cuestionario ID-Pain para la evaluación del dolor neuropáctico. (Linguistic adaptation into Spanish and psychometric validation of the ID-

- Pain questionnaire for the screening of neuropathic pain.) *Med Clin (Barc)* 2008;131:572–578.
- 26. **Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR:** PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–1920.
 - 27. **Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF:** Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984;251:1727–1730.
 - 28. **Galer BS, Jensen MP:** Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997;48:332–338.
 - 29. **Bennett M:** The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147–157.
 - 30. **Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M et al.:** Group for the Study of Spanish Validation of LANSS: Adaptación lingüística y validación al español de la escala LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) para el diagnóstico del dolor neuropático. (Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS—Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs—scale for the diagnosis of neuropathic pain.) *Med Clin (Barc)* 2006;127:485–491.
 - 31. **Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B et al.:** Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
 - 32. **Pérez C, Gálvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D et al.:** Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:66.
 - 33. **Bureau F, Doubrère JF, Luu M:** Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990;42:145–152.
 - 34. **O'Connor AB, Dworkin RH:** Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122(Suppl 10):S22–S32.
 - 35. **Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH:** Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.

Lumbalgia

*Alfredo Covarrubias Gómez, Jonathan J. Mendoza Reyes,
Carlos J. Monroy Álvarez*

El dolor crónico afecta a un cuarto de la población general (8 a 80%, con un promedio de 27%),¹ lo cual ha llevado a considerar esta situación clínica como un problema de salud pública a nivel mundial. El dolor lumbar es la causa más común de incapacidad y dolor crónico en personas menores de 45 años de edad.²⁻⁴

La Cooperación Europea de Ciencia y Tecnología (COST, por sus siglas en inglés) define a la lumbalgia como “las sensaciones dolorosas o no confortables, localizadas por debajo del margen costal (duodécima costilla) y por arriba del límite superior de la región glútea (unión lumbosacra), que pueden irradiarse hacia uno o ambos miembros pélvicos”.^{1,5}

En EUA se ha identificado que 17% de los pacientes que acuden a centros de atención primaria presentan dolor crónico, identificando a la lumbalgia como la quinta causa más común de consulta médica. En México los datos del Instituto Mexicano del Seguro Social refieren que 13% de la población que acude a las unidades de medicina familiar manifiesta este tipo de dolor.^{1,6} La Sociedad Americana de Dolor (APS, por sus siglas en inglés) reporta que la espalda es la región anatómica involucrada con más frecuencia en los pacientes con dolor crónico; aproximadamente de 10 a 20% de la población de EUA presenta dolor de espalda cada año y 70% de la población desarrollará dolor lumbar a lo largo de su vida adulta. De acuerdo con la *Arthritis Foundation*, el dolor lumbar representa 40% de las visitas a neurocirujanos y ortopedistas.² En el caso de la lumbalgia crónica se reporta una prevalencia de 15 a 36%.¹

El dolor crónico de espalda baja es una condición que afecta los estados físico, mental y social de los pacientes, disminuyendo considerablemente la calidad de

vida del individuo.¹ Por otro lado, los gastos que este padecimiento representa (incapacidades laborales y terapéutica empleada) suelen ser muy altos. En este contexto, el costo anual de los cuidados de la salud por esta patología en EUA rebasa los 90 000 millones de dólares, en Australia es de 9 170 millones de dólares y en Gran Bretaña mayor de 250 millones de libras.⁷

Desafortunadamente, sólo entre 10 y 15% de los casos se puede llegar a saber la causa que lo provoca; incluso sus manifestaciones clínicas no representan la gravedad o la causa de las mismas. Algunos pacientes pueden presentar lesiones mínimas pero relacionadas con dolor intenso, mientras que otros con enfermedades graves sólo manifiestan síntomas de escasa intensidad.² La complejidad de las estructuras óseas, nerviosas y musculares causantes de dolor axial—dado que el dolor es una experiencia personal y subjetiva—pueden ser la explicación de la variabilidad interindividual de respuesta a estímulos similares.

El pronóstico de esta patología suele ser también motivo de discusión. Las guías europeas para el manejo de la lumbalgia refieren que 90% de los pacientes con dolor lumbar agudo se recuperan en las primeras seis semanas. Sin embargo, otros autores son menos optimistas, estimando un rango de recuperación de entre 39 y 76%.³ En los pacientes con dolor lumbar persistente los niveles de dolor y discapacidad al cabo de un año van de leves a moderados.³

BIOMECÁNICA DE LA COLUMNA LUMBAR

La biomecánica es la ciencia que estudia las fuerzas internas y externas, y su incidencia en el cuerpo humano.⁵ Para entender el mecanismo por el cual ocurren las lesiones lumbares debemos primero analizar algunos conceptos anatómicos y fisiológicos. La unidad espinal funcional de la espalda (FSU) es un concepto que describe los componentes anatómicos de la columna lumbar.² Las FSU están formadas por dos vértebras adyacentes, con su correspondiente disco intervertebral y sus elementos de unión, que a su vez se pueden dividir en parte anterior y parte posterior. La parte anterior está compuesta por el cuerpo vertebral, el disco intervertebral y los segmentos de unión; la parte posterior la componen el resto de las estructuras de esta unidad. La función de la porción anterior es la absorción de impactos, mientras que la posterior está más relacionada con la movilidad. Las articulaciones interapofisarias actúan como un pivote o distribuidor de cargas y funciones entre estas dos porciones. La estructura del disco vertebral permite absorber los impactos siguiendo diversos ejes, sin alterarse.

Hasta 25% de las cargas axiales son absorbidas por estas estructuras, pero si la columna se hiperextiende estas articulaciones reciben 30% de la carga, resultando afectadas en los movimientos de flexorrotación anterior.² Asimismo, con una disminución de la masa ósea de 25% se reduce su resistencia 50%.⁵

Los expertos del *Institute for Occupational Health and Safety* (NIOSH) han comprobado que una serie de movimientos (p. ej., tomar objetos del suelo) provocan lumbalgia, ya que generan alteraciones biomecánicas que al modificar el equilibrio de las FSU provocan lesión estructural sobre las mismas.² Según la NIOSH, los movimientos generadores de lumbalgia incluyen los movimientos en flexión anterior, flexión con torsión, trabajo físico duro con repetición, trabajo en un medio con vibraciones y trabajo en posturas estáticas.²

En un estudio anatómico realizado en 600 discos se evidenció que la degeneración discal en varones se presenta durante la segunda década de la vida, mientras que en las mujeres se observa en la tercera década. Aproximadamente a los 50 años de edad 97% de los discos lumbares presentan algún grado de degeneración, siendo los segmentos más afectados L3–L4, L4–L5 y L5–S1.⁵

No sólo el movimiento puede ser perjudicial sobre la columna lumbar, sino que también el reposo y las posturas adoptadas en el mismo pueden ser el inicio del dolor lumbar. Las cargas ejercidas sobre la columna lumbar disminuyen cuando se está sentado con soporte posterior y si se respeta el grado de lordosis fisiológica de la columna lumbar, por lo que los asientos con una inclinación de 110° o con soportes posteriores de dicha zona ejercen menor presión lumbar.^{2,4} Por otro lado, existe cierta asociación entre el tabaquismo y la degeneración discal, debido a que la nicotina altera el flujo sanguíneo en el disco.^{4,5}

Origen anatómico del dolor lumbar

En la columna vertebral se encuentran nociceptores en:

1. Discos intervertebrales.
2. Articulaciones interapofisarias.
3. Huesos y periostio.
4. Músculos, tendones y ligamentos.
5. Raíz nerviosa, ganglio dorsal, duramadre y vasos.

Disco intervertebral

El disco intervertebral es una estructura viscoelástica compuesta por el núcleo pulposo (NP), el anillo fibroso periférico (AF) y las placas cartilaginosas distribuidas craneal y caudalmente para formar la articulación entre los cuerpos vertebrales. La viscoelasticidad es la capacidad que posee una estructura de recuperarse lentamente ante las deformaciones.^{2,5} Las terminaciones nerviosas situadas en la periferia del anillo fibroso proceden del nervio senovertebral, que además iner-

va el ligamento longitudinal posterior, la zona ventral de la duramadre y la región posterior y posterolateral del anillo fibroso.^{2,4} Las partes anterior y lateral del disco intervertebral están inervadas por la rama comunicante gris. En condiciones fisiológicas la inervación procede del tercio externo del anillo fibroso. Sin embargo, los pacientes con lumbago crónico presentan un aumento de esta inervación. Freemont² demostró que entre los pacientes con lumbalgia crónica se pueden observar terminaciones nerviosas en la parte interna del anillo fibroso (46%) e incluso en el núcleo pulposo (22%). Estos nervios suelen estar acompañados de pequeños vasos, aunque no en todos los casos.^{2,4}

Dentro del NP existen una gran cantidad de proteoglicanos que le permiten absorber agua y nutrientes. Dicho proceso se realiza durante la noche aumentando su tamaño y grosor; por el contrario, a lo largo del día disminuye su tamaño al reducirse de igual modo su contenido en agua. Esto podría explicar por qué los pacientes con hernia discal presentan mayor dolor y un síndrome ciático más intenso por las mañanas, los cuales disminuyen transcurridas de dos a cuatro horas desde que se levantaron.^{2,5} El NP representa en el disco sano el tipo más común de colágeno: el colágeno tipo II.⁴

Articulaciones interapofisarias posteriores

Se trata de articulaciones de tipo sinovial con una cápsula articular perforada en sus extremos.⁵ El origen del dolor en las interapofisarias posteriores se debe a la rica inervación de su cápsula articular. Las fibras nerviosas de esta cápsula proceden de la rama posterior del nervio espinal. Los receptores nerviosos de estas fibras son similares a los observadas en otras articulaciones periféricas.² Estas articulaciones le confieren al disco intervertebral un excelente sistema de protección, reduciendo su posible movilidad a una cuarta parte.⁵

Músculos y ligamentos

Los sistemas estabilizadores pasivos de la columna son los ligamentos y el disco; los activos son los músculos.⁵ La causa más frecuente de lumbalgia se desconoce, por lo que se denomina lumbalgia inespecífica, también conocida por otros autores como lumbalgia no relacionada con el diagnóstico. Aunque el origen es desconocido, se cree que el espasmo o la contractura muscular son su causa. Los músculos paraespinales reciben sus ramas nerviosas (lateral, medial e intermedia) procedentes de la rama posterior del nervio espinal.² La musculatura abdominal constituye un grupo muscular muy importante en la estabilidad y resistencia de la columna; una disminución de 10% de la función muscular representa un

aumento de 60% de la tensión que soportan los ligamentos posteriores, aumentando la lordosis. Esta situación se presenta con la obesidad y el embarazo.⁵

Uno de los ligamentos más importantes (en términos de biomecánica) es el ligamento amarillo, el cual contiene una gran cantidad de fibras que le confieren su color, además de que actúa como un resorte y es capaz de almacenar energía durante la flexión y posteriormente ayuda a los músculos durante la extensión. Otro ligamento importante es el supraespinoso; proporciona mayor resistencia a la tracción al contar con un brazo de palanca más largo, debido a que se encuentra más alejado del centro de movimiento. También sirve de unión entre las porciones derecha e izquierda de la fascia dorsolumbar.

Hueso y periostio

El cuerpo de las vértebras recibe su inervación de los nervios procedentes de los ligamentos y de los músculos que los rodean. Estos nervios son sensibles a la torsión, al estiramiento y a la congestión vascular.²

Raíz nerviosa, ganglio dorsal y duramadre

Una raíz nerviosa en buen estado, es decir, normal, no es fuente u origen de dolor radicular; sin embargo, si esta raíz nerviosa es comprimida o tensada previamente, al estirarla provoca dolor, es decir, la compresión sobre un nervio sano provoca parestesia, pero sobre un nervio inflamado provoca dolor.^{2,5} Éste sería el mecanismo provocador del dolor en la ciática. Por tanto, se puede decir que la ciática solamente se produce al estimular el nervio si previamente éste ha presentado una torsión o compresión.²

Mediadores inmunoquímicos

Los nociceptores son el origen de las sensaciones dolorosas. En condiciones normales los movimientos fisiológicos de la columna lumbar no son percibidos como dolorosos, lo cual es debido a que el grado de estímulo doloroso o umbral doloroso de estos receptores es alto. En condiciones patológicas (compresión, estiramiento, torsión) se libera una serie de sustancias inflamatorias, que actúan sobre los nociceptores, disminuyendo su umbral doloroso; así, los movimientos naturales de la columna lumbar son percibidos como dolorosos o no placenteros.^{2,4}

^④ Hay que recordar que el disco intervertebral es una estructura avascular y que sus componentes, las proteínas, nunca se han expuesto al sistema inmunitario. La

herniación del núcleo pulposo demuestra propiedades inflamatorias; se ha comprobado que este tejido incrementa la permeabilidad vascular y atrae leucocitos al área lesionada.²

Mediadores neurogénicos

Como consecuencia de diversos estímulos (mecánicos o químicos), en las neuronas aferentes se producen varias sustancias que se pueden agrupar bajo la denominación de neuropéptidos (sustancia P, somatostatina, colecistocinina, etc.). La más estudiada es la sustancia P, misma que se ha identificado en el sistema nervioso periférico y central, y que desempeña un importante papel en la modulación y transmisión de las señales dolorosas.

Los procesos de degeneración vertebral pueden ser comparados con los del envejecimiento. Conforme incrementa la edad el contenido de agua de los discos intervertebrales disminuye, pudiendo provocar fisuras en el núcleo pulposo, las cuales llegan a extenderse hasta el anillo fibroso dando como resultado la condrosis (formación de tejido cartilaginoso) intervertebral; esto marca el inicio de la destrucción degenerativa de los cuerpos vertebrales.⁴ Esta cascada conlleva secuelas biomecánicas y clínicas que resultan en una disfunción sustancial de las personas que la padecen.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con lumbalgia presentan una gran variedad de síntomas. En la mayoría de las ocasiones el dolor lumbar crónico muestra mecanismos dolorosos de tipo neuropático y nociceptivo, por lo que para algunos autores es considerado como un síndrome doloroso de origen mixto. Los estudios recientes han demostrado que 90% de los pacientes con dolor lumbar crónico presentan algún componente neuropático; esta situación se asocia con síntomas dolorosos más severos y un aumento en los costos de los cuidados de la salud.^{4,6} El dolor lumbar puede ser exacerbado por la posición y el movimiento. La flexión a menudo empeora los síntomas, mientras que la extensión suele aliviar. Durante la exploración es importante excluir otras posibles etiologías del dolor, por ejemplo, patología abdominal, incluyendo los aneurismas de aorta, la enfermedad pancreática y los cálculos renales.

Es imperativo que los pacientes sean cuestionados acerca de los síntomas concomitantes, como fiebre, escalofríos, fatiga y pérdida de peso, que pueden ser indicativos de otras patologías.⁴

Diagnóstico

Las radiografías simples en dos proyecciones son el estudio de imagen de elección inicial. Ayudan a descartar patologías, como deformidades, fracturas o cáncer metastásico, como causas de dolor de espalda; complementadas por otras modalidades de imagen permiten evaluar los signos de degeneración. Los datos sugerentes de esta degeneración incluyen estrechamiento del espacio discal, esclerosis de la placa terminal, fenómeno de “vacío” dentro del disco y osteofitos. Las proyecciones en flexión y extensión son útiles ante la sospecha de inestabilidad.⁴

La resonancia magnética es un estudio de imagen más sensible para la evaluación de la enfermedad degenerativa del disco. Los hallazgos en la resonancia incluyen el estrechamiento del espacio discal, la pérdida de señal en T2 en el núcleo pulposo, los cambios de placa terminal y los signos de trastorno del disco interno. Modic y col. fueron los primeros en caracterizar radiológicamente los cambios vertebrales asociados con la enfermedad degenerativa del disco.⁴ El sistema de clasificación Modic incluye tres tipos de cambios:⁴

- **Tipo I:** hay un aumento de señal en la secuencia ponderada en T2 y disminución de la intensidad de la señal en las secuencias T1, indicativos de edema de médula ósea.
- **Tipo II:** se caracteriza por una infiltración grasa de la médula, como lo demuestran las imágenes hiperintensas en T1 y T2.
- **Tipo III:** muestra señales hipointensas en las secuencias T1 y T2, que corresponden a la placa terminal.

De acuerdo con las guías publicadas por la *Agency for Health Care Policy and Research* en 1994, la petición rutinaria de estudios de imagen para el diagnóstico de la lumbalgia es una práctica contraindicada. Sin embargo, desde su publicación las solicitudes de imagen para este padecimiento han aumentado exponencialmente; para muestra están los estudios de resonancia magnética, que se incrementaron 307% entre 1994 y 2005.⁹

La discografía provocativa es utilizada para identificar específicamente los discos degenerados como agentes causales del dolor. Dicho procedimiento consiste en la inyección de medio de contraste en el núcleo. Mediante la tomografía computarizada se evalúa la presencia de extravasación del medio de contraste, mostrando los desgarros anulares. Si el dolor de la inyección es similar al dolor de espalda, la discografía se considera concordante o positiva.⁴

Tratamiento

- Un tratamiento exitoso de las condiciones dolorosas crónicas, como el dolor lumbar, dependerá de la identificación del mecanismo causal y del uso apropiado de

las opciones terapéuticas. De acuerdo con las guías de manejo para la lumbalgia de la Cooperación Europea de Ciencia y Tecnología (COST) y las del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), el abanico de posibles tratamientos incluye medicamentos orales, medicamentos tópicos, ejercicios, fisioterapia, tracción, acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés), estimuladores del cordón espinal, aparatos ortopédicos, soportes lumbaras, inyecciones espinales y cirugía.^{7,8}

Los medicamentos que con mayor frecuencia se prescriben son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol, los relajantes musculares y los analgésicos opioides. Las benzodiazepinas, los corticosteroides sistémicos, los antidepresivos y los antiepilepticos también constituyen opciones farmacológicas.^{6,11}

El efecto antiinflamatorio de los esteroides es bien conocido; sin embargo, su administración a nivel epidural sigue siendo criticable.¹⁰ En algunas publicaciones se concluye que este abordaje es una buena alternativa para el manejo del dolor de espalda durante un corto periodo y tras la administración única de esteroides. En otras se observa mejoría a largo plazo logrando disminución del dolor, aumento de la función y reducción del consumo de opioides por periodos tan largos como un año.^{8,10}

La cirugía de fusión espinal es una opción terapéutica del dolor lumbar, pero su eficacia y éxito siguen siendo controvertidos. Las técnicas de mínima invasión para la columna lumbar han ido ganando popularidad en los últimos años.⁴ Si bien los procedimientos de fusión ofrecen una forma de eliminar el movimiento entre los segmentos de la columna vertebral, y por tanto el alivio del dolor discogénico asociado a cambios degenerativos, no influyen en la causa de la enfermedad discal degenerativa. Ante este tipo de procedimientos de fusión existe la preocupación de posibles alteraciones en el movimiento de los segmentos adyacentes, que puede resultar en su degeneración. Como resultado de esta preocupación, los procedimientos conservadores del movimiento se han introducido para ayudar en la prevención de cambios en los segmentos adyacentes. La artroplastia de disco tiene la ventaja pretendida de retirar el disco intervertebral degenerado y sustituirlo por una prótesis que permita el movimiento entre los segmentos. Otra opción para preservar el movimiento es la estabilización dinámica posterior. Estos sistemas implican la colocación de tornillos pediculares a través de un segmento de movimiento conectado por un injerto flexible.⁴

Aunque hay una variedad de opciones invasivas para el tratamiento de la lumbalgia, las investigaciones recientes se enfocan en la reversión de la degeneración del disco o la sustitución del disco afectado. Estas investigaciones incluyen factores de crecimiento biológicos, células madre y trasplante de genes.

En 2002 fue aprobada la proteína ósea morfogenética (BMP), que se muestra como un sustituto de injerto óseo para la fusión anterior lumbar; además de sus

propiedades osteoinductivas, se ha demostrado cierto potencial para el tratamiento de la enfermedad del disco (efecto antiapoptósico sobre las células del núcleo pulposo).⁴ Sin embargo, en 2008 la *Food and Drug Administration* publicó una notificación de salud pública sobre posibles complicaciones potencialmente mortales asociadas con el uso de BMP en la fusión de la columna cervical. Hoy en día el uso de BMP como un sustituto de injerto óseo es controvertido.⁴

El trasplante de células madre ha surgido como una estrategia de tratamiento prometedora para la enfermedad discal degenerativa. La introducción de condroctos autólogos en pacientes sometidos a discectomía ha implicado disminución del dolor a los dos años, en comparación con los pacientes control. Por otro lado, existe un aumento de la hidratación del disco en los niveles tratados y los niveles adyacentes demostrado mediante resonancia magnética.⁴ La transducción de los genes que tienen el potencial de interferir con la degeneración del disco o incluso inducir la regeneración del disco es un concepto recientemente estudiado. Esta estrategia requiere la identificación de genes relevantes que desempeñan un papel en la cascada de la degeneración del disco, así como la manera de aplicar esos genes potencialmente terapéuticos en las células del disco. Los primeros estudios utilizan vectores virales para entregar genes marcadores en los discos *in vitro* e *in vivo*. El primer gen con efectos potencialmente benéficos sobre la degeneración de los discos de forma experimental entregados al disco intervertebral en un modelo animal fue el TGF-β1.⁴ Los inhibidores de las metaloproteinasas y otros factores de transcripción —los Sox-9— han recibido la consideración como posibles objetivos para la terapia génica de esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

El dolor de espalda baja implica gran impacto socioeconómico en el sistema de salud mundial. La degeneración del disco es un fenómeno multifactorial que tiene un fuerte componente genético; sin embargo, los factores de edad y ambientales contribuyen al proceso degenerativo. Las estrategias actuales están destinadas a eliminar el dolor, pero el futuro radica en nuevas modalidades encaminadas a revertir la cascada degenerativa a través del uso de productos biológicos y la modificación de genes. Los avances en los campos de la genómica, la nanotecnología, la biología de células madre, la terapia génica y la ingeniería tisular tienen un enorme potencial terapéutico para las aplicaciones clínicas de los trastornos degenerativos, como la enfermedad discal.

REFERENCIAS

1. Covarrubias GA: Lumbalgia: un problema de salud pública. *Rev Mex Anestesiol* 2010;33 (1): S106-S109.

2. **Peña SJL, Peña C, Brieva P, Pérez NM et al.**: Fisiopatología de la lumbalgia. *Rev Esp Reumatol* 2002;29(10):483–488.
3. **Costa LD, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH et al.**: The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012.
4. **Taher F, Essig D, Lebl DR, Hughes AP et al.**: Lumbar degenerative disc disease: current and future concepts of diagnosis and management. *Adv Orthop* 2012.
5. **Miralles RC**: Biomecánica de la columna. *Rev Soc Esp Dolor* 2001;8:2–8.
6. **Romano CL, Romano D, Lacerenza M**: Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain Res Treat* 2012.
7. **Foster NE**: Barriers and progress in the treatment of low back pain. *BMC Medicine* 2011; 9:108–112.
8. **Covarrubias GA, Castro PR, Lara SA**: Evaluación de la analgesia obtenida con esteroides epidurales en el tratamiento de la lumbalgia crónica. *Rev Mex Anestesiol* 2011;34(4): 286–291.
9. **Andersen JC**: Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train* 2011;46(1):99–102.
10. **Balague F, Piguet V, Dudler J**: Steroids for LBP—from rationale to inconvenient truth. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13566.
11. **Zambelli PR, Maher CG, Ferreira ML, Ferreira PH et al.**: Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e497.

Índice alfabético

A

- aborted, 2, 158
abstinenza alcohólica, 162
acetaminofén, 44, 45, 47
acetato de megestrol, 20
ácido
 aminobutírico, 68
 aminocaproico, 116
 araquidónico, 46
 gamma-aminobutírico, 74, 159
 oxálico, 108
 paraaminobenzoico, 67
acidosis, 66, 70
 metabólica hiperclorémica, 116
adenopatía, 129
alcoholismo, 170
alodinia, 36, 171, 173
alprazolam, 75, 76, 80, 81, 82
alteración
 cognitiva, 80
 motora, 80
 sensitiva, 30

- alucinación
 auditiva, 163
 propioceptiva, 163
 visual, 163
amiodarona, 71
amitriptilina, 19, 21, 22, 174
amnesia
 anterógrada, 79, 160
 retrógrada, 160
ampicilina, 116
amputación, 134
anafilaxia, 84
anandamida, 46
anemia, 23, 24
aneurisma de aorta, 184
anfotericina, 116
angina, 49
angioedema, 50
anorexia, 16, 19, 29, 48
anoxia cerebral, 23
ansiedad, 20, 21, 22, 25
anuria, 107
apnea, 69, 87, 101

- nocturna, 83
arritmia, 71, 100
 ventricular, 69, 71
 maligna, 69
artritis, 44, 49
 reumatoide, 47, 49
ascitis masiva, 24
asistolia, 69
asma, 24, 26, 83
 bronquial, 50
Aspirina®, 45, 47, 48, 50, 51
astenia, 16
ataque de pánico, 80
ataxia, 73, 79
atelectasia, 100
atrofia cortical renal, 50
atropina, 17, 163

B

- baclofén, 27, 48
benzocaína, 53, 54, 56
bleomicina, 24
bradicardia, 69, 157
broncoconstricción, 50
broncoespasmo, 101
bupivacaína, 54, 56, 60, 63, 67, 68,
 133, 134, 146
buprenorfina, 19
buscapina, 22

C

- cafeína, 23
calcificación papilar, 50
cálculo renal, 184
cáncer, 9, 11, 17, 20, 21, 23, 24, 26,
 30, 44, 174
broncopulmonar, 26

- metastásico, 185
candidiasis oral, 29
carbamazepina, 19
cardiotoxicidad, 70
carisoprodol, 48
cefalea, 30, 80
celecoxib, 44, 49
choque, 50, 96
 anafiláctico, 50
 hemorrágico, 119
cianosis, 24, 30
ciática, 183
ciclicina, 17
ciclobenzaprina, 48
ciclopropano, 156
cimetidina, 23, 78
cistitis, 21
clodronato, 17
clonazepam, 23, 75, 79, 80, 81, 82
cloranfenicol, 78
clorazepato, 77
clordiazepóxido, 73, 77, 80, 81
cloroformo, 156
cloroprocaína, 53, 54
clorpromacina, 26, 27, 32
cloroxazona, 48
coagulopatía, 137, 150
 dilucional, 116
coca, 53
cocaina, 53, 54, 60
codeína, 19, 26
colapso cardiovascular, 70
coma, 31, 32
 hepático, 83
compresión medular, 22, 171
condrosis intervertebral, 184
congestión vascular, 183
contractura muscular, 182
convulsión, 70, 82, 103
crecimiento
 bacteriano, 84

- tumoral, 21
- crisis**
- convulsiva, 30, 69
 - de ausencia, 79
 - de pánico, 25
- D**
- daño
- cerebral, 5
 - gástrico por antiinflamatorios no esteroideos, 48
- dantrolene, 48
- deficiencia de vitamina B, 170
- déficit vitamínico, 23
- degeneración
- cerebral, 23
 - discal, 181
 - vertebral, 184
- delirium*, 23, 163
- tremens*, 88
- demencia, 23
- depresión, 20, 21, 22, 173
- cardiaca, 87
 - miocárdica, 159
 - respiratoria, 47, 80
 - del recién nacido, 81
- derrame pleural, 24
- desbutilbupivacaína, 67
- desflurano, 94, 99, 101, 102, 104, 107, 108
- desimipramina, 174
- dexametasona, 17, 20, 21, 25
- dextrán, 119
- diabetes
- insípida fluorhídrica, 103
 - mellitus, 17, 170
- diaforesis, 35
- © diazepam, 23, 32, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 161, 162, 163
- dibucaína, 54
- diclofenaco, 18, 43, 44, 45, 46
- digoxina, 23
- dimenhidrinato, 17
- dipirona, 19
- disartria, 69, 73
- disestesia, 36, 128, 139, 171, 172
- disfagia, 16
- disfunción renal, 104, 106, 108
- posoperatoria, 102
 - preoperatoria, 107
- disnea, 23, 24, 69
- dispepsia, 48
- distanasia, 12
- distensión abdominal, 24
- disulfiram, 78
- dolor, 16, 30, 35, 43, 46, 156
- abdominal, 48, 103
 - agudo, 18, 36, 39, 43, 44, 169
 - bucal, 28
 - crónico, 18, 39, 43, 44, 48, 66, 128, 169, 179
 - de espalda baja, 179
- de espalda, 172, 185
- baja, 187
- de miembro fantasma, 170
- irradiado, 169
- irruptivo, 169
- lumbar, 179, 181, 185
- crónico, 184
- neurogénico, 169, 170, 175
- neuropático, 18, 36, 167, 169, 170, 171, 172, 175
- nociceptivo, 18, 36, 169, 170, 172
- oncológico, 18, 169
- paroxístico, 169
- por cáncer, 18
- por fractura de cadera, 134
- por osteoartritis, 134
- posoperatorio, 134, 138

psicógeno, 36
 radicular, 183
 referido, 169
 somático, 18, 36
 tumoral, 134
 visceral, 18, 36

droperidol, 163
 duloxetina, 174

E

edema, 30, 49, 116, 134
 de médula ósea, 185
 intracelular, 117
 laríngeo, 50
 embolia pulmonar, 24
 embolismo aéreo, 95
 encarnizamiento informativo, 14
 enfermedad
 arterial oclusiva, 134
 cardiovascular, 87
 de neurona motora, 11
 de Parkinson, 170
 de von Willebrand, 119, 120
 degenerativa, 9
 del disco, 185
 neurológica, 10
 del disco, 187
 discal, 187
 degenerativa, 186, 187
 hepática, 67
 neurológica, 137
 pancreática, 184
 pulmonar obstructiva crónica, 24, 25, 26, 83
 terminal, 11, 29, 31
 viral, 47
 enfisema en mediastino, 129
 enflurano, 94, 95, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 108, 157, 158

ensañamiento terapéutico, 7
 epilepsia, 79
 epinefrina, 28, 71
 eritromicina, 78
 esclerodermia, 170
 esclerosis
 capilar, 50
 múltiple, 170
 papilar, 50
 escopolamina, 17, 22, 28, 32
 espasmo
 muscular, 48
 lumbar, 134
 vesical, 21
 estado
 confusional, 23, 29
 convulsivo, 159
 delirante, 163
 epiléptico, 88, 162
 estreñimiento, 20, 22
 estrictina, 85
 etanolamina, 46
 éter, 156
 etidocaína, 54
 etodolaco, 45
 eutanasia, 7
 evento
 cerebrovascular, 49
 vascular cerebral, 170

F

falla
 cardiaca, 49
 renal aguda, 120
 respiratoria, 103
 fenitoína, 106
 fenobarbital, 17, 105
 fentanilo, 17, 19, 79
 fibrilación, 69
 ventricular, 100

fibrinólisis, 120
 fibromialgia, 48
 fisura anal, 20
 flumazenil, 156, 162, 163
 flunitrazepam, 78
 fluoxetina, 19
 flurazepam, 79
 fractura, 138, 185
 de fémur, 136
 furosemida, 17

G

gabapentina, 19, 174
 gentamicina, 108
 glaucoma de ángulo estrecho, 82
 glicopirrolato, 163

H

halitosis, 28, 29
 haloperidol, 17, 21, 22, 23, 24, 32
 halotano, 87, 94, 99, 100, 102, 104,
 157, 158
 hematoma, 137, 139
 renal, 134
 hemoptisis, 27
 masiva terminal, 28
 hemorragia, 32
 gastrointestinal, 45
 incoercible, 103
 pulmonar, 71
 hemorroides, 20
 heparina, 118
 hidroclorato de cocaína, 53
 hidrocodona, 19
 hidromorfona, 17, 19
[®] hidroxicina, 17
 hioscina, 27, 28

hiperalgesia, 36, 40, 41, 171
 hipercalcemia, 23, 29
 hipercolesterolemia, 49
 hiperestesia, 36, 171
 hiperglucemias, 23, 117
 hiperlactatemia, 116
 hiperpatía, 171
 hipertensión, 35, 49, 69
 arterial, 17, 82
 endocraneana, 159
 hipertonía, 163
 hipertrofia maligna de la próstata,
 22
 hipo, 27
 hipoalgesia, 171
 hipocalcemia, 29
 hipoestesia, 171
 hipoglucemias, 23
 hiponatremia, 23
 hipotensión, 50, 69, 103, 106, 162
 intraoperatoria, 107
 hipotermia, 80, 81
 hipoventilación, 93
 hipovolemia, 159
 hipoxemia, 106
 hipoxia, 24, 70

I

ibuprofeno, 18, 43, 44, 46
 imipramina, 19
 incontinencia
 de esfínteres, 30
 urinaria, 21
 vesical, 31
 incoordinación muscular, 79
 indometacina, 18, 46
 infarto del miocardio, 49, 66
 infección, 23
 por *Helicobacter pylori*, 48
 inflamación, 46

injerto óseo, 186
 insomnio, 22, 171
 de conciliación, 75
 insuficiencia
 cardiaca, 11, 23, 24, 173
 congestiva, 25
 hepática, 11, 83, 173
 orgánica, 11
 renal, 11, 50, 67, 158, 173
 poliúrica, 103
 posoperatoria, 106
 respiratoria, 24, 129
 intolerancia a la Aspirina®, 50
 intoxicación por anestésicos locales,
 67
 irritación bronquial, 26
 isoflurano, 94, 99, 100, 102, 104,
 105, 107, 157, 158
 isoniazida, 78, 106
 isquemia medular, 119

K

ketamina, 163
 ketoprofeno, 46
 ketorolaco, 17, 18

L

laringoespasmo, 101
 lesión
 cerebral aguda, 117
 medular, 170
 neurológica, 123, 128, 141
 tisular, 175
 levobupivacaína, 54, 56, 60
 lidocaína, 53, 54, 56, 60, 67, 68, 71,
 146, 160, 174
 lorazepam, 26, 75, 77, 78, 80, 161
 lordosis, 183

lumbalgia, 179, 181, 182, 185, 186
 crónica, 179
 inespecífica, 182
 lupus eritematoso, 170

M

mala práctica, 3
 meloxicam, 45, 46
 mepivacaína, 54, 56, 131
 metadona, 19
 metahemoglobinemia, 67
 metamizol, 46
 metástasis, 16
 ósea, 30
 metaxalona, 48
 metocarbamol, 48
 metoclopramida, 17, 20, 27
 metotriimeprazina, 17
 metoxiflurano, 102, 103, 104, 105,
 106, 107, 108, 158
 miastenia, 83
 midazolam, 17, 23, 24, 26, 75, 76,
 79, 80, 161, 162, 163
 mieloma múltiple, 29
 mioclonía, 85
 generalizada, 88
 mioclonio infantil, 79
 misoprostol, 49
 morfina, 17, 19, 25, 26, 27, 32, 88
 muerte asistida, 7

N

naloxona, 88, 156
 naproxeno, 18, 21, 22, 44, 49
 necrosis
 hepática posoperatoria, 158
 papilar, 50
 nefritis intersticial crónica, 50

nefropatía por analgésicos, 50

neurotoxicidad por flúor, 107

neoplasia, 171

oral, 29

neumonía, 24

neumotórax, 95, 128, 130

neuralgia

del trigémino, 170

posherpética, 169, 170, 174

neuritis, 139

herpética, 170

neuropatía

autonómica, 171

central, 150

diabética, 134

dolorosa, 170

dolorosa

por compresión medular, 170

por diabetes mellitus, 170

focal, 174

periférica, 150

por deficiencia de vitamina B,
170

posmamectomía, 170

neurotoxicidad, 70

nicturia, 22

nimesulida, 45

nistatina, 29

nitrazepam, 77

noradrenalina, 47

norepinefrina, 46, 174

ondansetrón, 21

ortotoluidina, 67

osteoartritis, 43, 47, 49

oxazepam, 78, 80

oxicodona, 19

óxido

nítrico, 40

nitroso, 92, 93, 94, 95, 104, 156,
157

P

paciente

agónico, 32

ambulatorio, 140

anciano, 86

asmático, 101

cardiópata, 138

con asma, 50

con cáncer, 11, 16, 18, 20, 22, 27,
29, 31

de pulmón, 28

con choque, 96

con cirrosis hepática, 50

con disfunción renal, 106

con dolor

central, 173

crónico, 44, 179

lumbar

agudo, 180

crónico, 184

persistente, 180

neuropático agudo, 174

con enfermedad

hepática, 161

pulmonar obstructiva crónica,

87

renal, 107

crónica, 50

terminal, 16

O

obesidad, 106, 183

obstrucción

bronquial, 25

tubular renal, 119

octreótide, 17

ufenadrina, 48

con evento vascular isquémico agudo, 120
 con falla renal, 107
 con glaucoma de ángulo abierto, 82
 con hernia discal, 182
 con hipovolemia, 50
 con inestabilidad hemodinámica, 159
 con insuficiencia cardíaca congestiva, 50
 renal, 83
 con lesión cerebral traumática, 118
 con lumbago crónico, 182
 con lumbalgia, 184
 crónica, 182
 con pólipos nasales, 50
 con porfiria, 83
 con trasplante de hígado, 85
 con trastorno psiquiátrico, 81
 con urticaria crónica, 50
 en estado terminal, 13
 en etapa terminal, 4
 incurable, 12
 neumópata, 138
 obeso, 106, 129, 138
 oncológico, 16
 pediátrico, 86
 politraumatizado, 138
 terminal, 10, 12, 17, 28, 32
 tirotóxico, 103
 paladar hendido, 81
 pánico respiratorio, 26
 paracetamol, 18, 44, 46, 186
 parálisis
 bulbar, 155
 frénica, 130
 intestinal, 29
 paraplejía, 30
 parestesia, 36, 82, 128, 171, 183

paro cardíaco, 69, 71
 piridostigmina, 22
 piroxicam, 18, 46
 polineuropatía diabética dolorosa, 169
 povidona, 29
 prazepam, 77
 prazosina, 22
 pregabalina, 19, 174
 priocaína, 56, 60, 67
 procaína, 53, 54, 56, 60
 procainamida, 71
 prometazina, 17
 propofol, 71, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 160
 prurito, 88, 118

R

radiculopatía, 169
 ranitidina, 17
 reacción alérgica, 67
 retención urinaria, 31
 riesgo
 cardiovascular, 45, 49
 de depresión respiratoria, 75
 de neumotórax, 129, 130
 de sangrado gastrointestinal, 48
 de sobredosis de anestésico, 93
 de trombosis, 49
 rinitis vasomotora, 50
 rofecoxib, 44, 45, 46, 49
 ropivacaína, 53, 54, 56, 60, 67, 133, 134
 rubor, 50

S

sangrado gastrointestinal, 49
 sepsis, 106, 159

- sevoflurano, 94, 95, 99, 101, 102, 104, 105, 107
 SIDA, 10, 11
 síndrome
 ciático, 182
 de abstinencia, 73
 neonatal, 82
 de compresión medular, 30
 de dolor regional complejo, 134
 de Horner, 128, 130
 transitorio, 129
 de la vena cava, 24
 superior, 30
 de Reye, 47
 del túnel del carpo, 128
 doloroso, 171
 regional complejo, 170
 neuropático, 170
 poliúrico, 103
 sacocubital, 128
 succinilcolina, 71

T

- tabaco, 2
 tabaquismo, 26, 181
 taquicardia, 35, 69, 81, 100, 162
 refleja, 159
 ventricular, 69
 taquipnea, 24
 tenesmo urinario, 22
 tétanos, 79
 tetracaína, 54, 56, 60
 tiopental, 71, 85, 116
 sódico, 159
 tizanidina, 48
 toxicidad
 cardiaca, 63, 69, 128, 134
 neurológica, 69, 134
 por anestésicos locales, 69

- por quimioterapia, 25
 por radioterapia, 25
 renal, 108, 118
 posoperatoria, 107
 tramadol, 19, 174
 trasplante
 de células madre, 187
 de órganos, 108
 trastorno
 amnésico, 80
 gastrointestinal, 82
 musculosquelético, 47, 48
 trauma, 44
 traumatismo, 66
 triazolam, 76
 tromboembolismo pulmonar, 124
 trombosis venosa profunda, 124
 tropisetrón, 21
 tumor, 16, 23
 cerebral, 27

U

- úlcera
 de estrés, 80
 dolorosa, 29
 duodenal, 49
 gástrica, 48, 49
 intestinal, 48
 péptica, 20
 uremia, 20, 66
 urticaria generalizada, 50

V

- valdecoxib, 45, 49
 valproato, 78
 sódico, 27
 vasculitis central, 170
 vasoconstricción pulmonar hipóxica, 100

vasopresina, 71, 104

velafaxina, 174

veneno de escorpión, 56

vértigo, 30, 80

virus de la inmunodeficiencia

humana, 170

voluntad anticipada, 13

Z

zolpidem, 74