

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

177

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
ANESTESIÓLOGIA

ANALGESIA PREVENTIVA CON DEXTROMETORFAN VIA
ORAL EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

DRA. HILDA SEGURA CRUZ

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIÓLOGIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MOISES MENDOZA CERVANTES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Figueroa

DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



Yolanda Munguía

DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO.
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGA.

Moisés Mendoza Cervantes

DR. MOISES MENDOZA CERVANTES.
ASESOR DE TESIS.



Hilda Segura Cruz

DRA HILDA SEGURA CRUZ.
MEDICO RESIDENTE DE 3ER AÑO.

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES Y HERMANOS:

**A quienes me han heredado el tesoro más valioso
que se le pueda dar a un hijo: Amor.**

**A quienes sin escatimar esfuerzo alguno,
han sacrificado gran parte de su vida
en normarme y educarme.**

**A quienes la ilusión de su existencia ha sido solo
convertirme en una persona de provecho.**

**A quienes nunca podre pagar todos sus desvelos,
ni aún con las riquezas más grandes del mundo**

**Porque gracias a su apoyo y consejos he llegado ha
alcanzar mis metas.**

INDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODO.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSION.....	7
CONCLUSIONES.....	8
TABLAS.....	9
GRAFICAS.....	10
BIBLIOGRAFÍA.....	16

Analgésia preventiva con dextrometorfán vía oral en cirugía general.

Resumen:

El presente estudio examina si la premedicación con dextrometorfán vía oral puede reducir el dolor postoperatorio en cirugía general.

Se trata de un estudio prospectivo, que se realiza en 48 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 55 años con estado físico ASA I y II, los pacientes son aleatoriamente asignados a 2 grupos. En el grupo I constituido por 24 pacientes que son premedicados con placebo, en el grupo II formado por 24 paciente que recibieron una dosis de 45 mg de dextrometorfán vía oral.

El dolor es fue evaluado a la primera, cuarta y octava hora posterior al término de la cirugía usando la EVA, los signos vitales son registrados en el pre, trans y postanestésico (FC, TA, FR). El total de dosis de analgésicos administrado postoperatoriamente son también anotados.

En el grupo II se encontro una menor puntuación en la EVA con diferencia significativa ($p < .005$) en las dos primeras horas posterior a la cirugía, Pero no hubo cambios en la cuarta y octava hora posterior. La dosis total de analgésicos en el periodo postoperatorio es significativamente menor en el grupo II que en el grupo I. Se presento un mínimo de efectos adversos en los 2 grupos. Los resultados indican que la premedicación con dextrometorfán reducen el dolor en el postoperatorio durante las 2 primeras horas de finalizada la cirugía.

Palabras clave: Analgesia preventiva, neuroplasticidad, sensibilización central.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Preemptive analgesia with oral dextromethorphan in general surgery.

Summary.

The present study was examine whether premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain in general surgery.

Prospective study investigated in 48 ASA I y II patients, 15-54 yr old. The patients were randomly assigned to two groups. The group one remainig for 24 patients received placebo, and the group two remainig for 24 patients received 45 mg of oral dextromethorphan.

Pain was evaluated repeatedly in one, 4 and 8 h in postoperative using a self-rating visual analog scale, registers the vital signs pre, trans and post. The total doses of analgesics administered postoperatively were also recorded.

The one group showed significantly lower VAS scores ($p < .005$). in the two h, but not in the 4 and 8 h. The doses administered of analgesic were significantly less in the group II. The adverse effects were minimum. The present study shows that premedication with dextromethorphan reduced the pain after de two h in the postoperative.

Keywords: Preemptive analgesia, neuroplasticity, central sensitization.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INTRODUCCION.

El tratamiento convencional del dolor postoperatorio, ésto es, en forma intermitente en respuesta a la demanda del paciente, resulta a todas luces inadecuado e inefectivo, de la misma manera considera en forma perjudiciada al dolor como dependiente de la magnitud de la cirugía efectuada; se considera erróneamente que ciertas intervenciones duelen menos o más, que otras, siendo que cualquier daño intencional o no, producirá dolor. (1)

Adicionalmente los conocimientos acerca del dolor agudo han evolucionado rápidamente, cabe reconocer que ya en 1950 H: A: Hardy propuso el papel de la plasticidad central en el nocioceptivo y estableció dos tipos de hiperalgesia: la hiperalgesia primaria, en la que se crea un incremento de la sensibilidad al estímulo nocivo en el sitio del daño, y la hiperalgesia secundaria, que se relaciona con los cambios sensoriales en el tejido dañado y con la sensibilización central, donde hay una excitación prolongada del asta dorsal medular y el estímulo nocivo produce una expansión de los receptores neuronales del asta dorsal. (2)

Actualmente se sabe que los mediadores neuroquímicos que inducen los cambios del sistema nervioso central después de un estímulo nocivo a nivel de las fibras C son: la sustancia P, neuroquinina A, somatostatina, calcitonina, etc.

Estos aminoácidos excitatorios causan la liberación de glutamato-aspartato en el asta dorsal de la médula espinal, la cual produce cambios en el campo receptivo neural.

Contenidos en las fibras sensitivas primarias aferentes y en las interneuronas del asta dorsal, activan los receptores N-Metil-D-aspartato para los aminoácidos metalotrópicos excitatorios, que facilitan la transmisión del dolor. (3)

La lesión de los nervios o tejidos provoca un estado de sensibilización central: incremento en la excitabilidad de las neuronas espinales, y periféricas, a nivel de los nocioceptores aferentes. Estos fenómenos contribuyen a provocar un estado de hipersensibilidad postoperatoria, el cual se manifiesta por incremento en la respuesta al estímulo nocivo y aumento en la intensidad del dolor. (4)

Una estrategia que sugiere ser efectiva para aliviar el dolor postoperatorio es prevenir o minimizar la sensibilización central, que principalmente resulta de la activación del receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central; por consiguiente, el antagonismo del receptor NMDA puede prevenir la inducción de la sensibilización central. (5)

El conocimiento de la actividad aferente intensa y brusca, produce cambios en la anatomía y fisiología a nivel de la sustancia gelatinosa al asta posterior "Neuroplasticidad".

En la presinapsis y el interior de la interneurona de conexión (lamina 2 y 3 de Rexed) con el nucleo propio (lamina 5) conduce a un Síndrome de Hiperalgesia Central. (6)



Esta hiperalgesia central se deriva de la activación del receptor NMDA, induce cambios intracelulares de genes y enzimas dependientes del calcio, este fenómeno produce respuestas exageradas que no guardan relación con el estímulo nocivo, su magnitud y duración es variable pero puede llegar hasta 20 veces más a las respuestas a un estímulo nocivo. (7)

Dado que teóricamente es posible prevenir el estado de sensibilización central por medio de antagonistas específicos del receptor NMDA, se han propuesto algunas drogas con esta finalidad.

El concepto de analgesia previa o preventiva, fue propuesto por George Crile a principios de siglo en base a observaciones clínicas.

Dado que el tratamiento del dolor postoperatorio es una situación clínica no resuelta completamente, se han intentado diferentes formas para su tratamiento, así se han propuesto por lo menos cuatro alternativas para aliviarlo, dentro de estas, se considera a la analgesia preventiva como una forma práctica.

Se define a la analgesia preventiva como la administración de una sustancia analgésica antes de provocar cualquier estímulo doloroso, considerando que ésta es efectiva cuando el alivio del dolor se extiende más allá de la duración esperada de la droga administrada.

Las modalidades de la analgesia preventiva son tres:

1. Analgesia preventiva no farmacológica.
2. Farmacológica.
3. Regional.

El uso de la analgesia preventiva farmacológica incluye la administración de dextrometorfán por vía oral, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de los receptores NMDA de la membrana postsináptica, cuya activación es teóricamente responsable del fenómeno conocido como hiperalgesia central.

El propósito del presente estudio es evaluar la calidad de la analgesia preventiva y los efectos adversos que produce la administración de dextrometorfán vía oral en cirugía general

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un ensayo prospectivo, compartivo, observacional. Se obtiene el consentimiento por escrito de cada paciente.

Son incluidos en el estudio 48 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 55 años, ambos sexos, con estado físico ASA I y II, y programados para cirugía general electiva. se excluyeron pacientes con historia de dolor crónico, con ingesta regular de analgésicos, con desordenes psiquiátricos y antecedentes de enfermedades ácido-pepticas.

Cada paciente es aleatoriamente asignado a 2 grupo: En el grupo I constituido por 24 pacientes quienes recibieron una dosis de 15 ml de placebo via oral la cual consiste en jarabe de frutas sin actividad farmacología una hora antes de la intervención quirúrgica. El grupo II formado por 24 pacientes a los que se les administro una dosis de 45 mg de dextrometorfán via oral una hora antes de la cirugía .

Los pacientes recibieron una monitorización tipo I que consistio en toma de FC, TA y FR. La anestesia es inducida con tiopental a una dosis de 6 mg/kg IV, la relajación muscular se realizo con vecuronio a una dosis de 0.1 mg/kg IV, el mantemiento anestésico es con sevoflurano (0.5-2%) y oxigeno a 3 litros por minuto.

Al finalizar la cirugía se realizo una valoración de la intensidad del dolor mediante la escala visual análoga (consistente en una regla horizontal con 10 graduaciones donde la primera marca se califica como "sin dolor" y la última como "dolor más insoportable) en la primera cuarta y octava hora posterior al termino de la cirugía.

Para disminuir el dolor postoperatorio todos los pacientes recibieron analgésicos IV, como metamizol, clorhidrato de lisina, ketorolaco, acetaminófen o nalbufina, de acuerdo a requerimientos. Los pacientes que no quisieron continuar en el estudio, fueron eliminados.

Los datos demograficos, la puntuación del EVA, los signos vitales y el consumo de analgésicos son presentados como media +/- DE para cada grupo. La EVA es valorada usando un análisis de varianza seguido de una prueba de X²: Un valor de $p < .005$ se considero significativamente estadístico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Se estudiarón 48 pacientes divididos en 2 grupos aleatoriamente, El grupo I formado por 24 pacientes de los cuales 8 son del sexo masculino y 16 del sexo femenino con una edad media de 37.7 +/- 2.8 y el grupo II con 7 pacientes del sexo masculino y 17 del sexo femenino con una edad media de 38.3 +/- 1.3 (Grafica 1).

El tipo de cirugía no presenta diferencia significativa en los 2 grupo (Tabla 1) y la duración fue de 120 +/- 30 minutos en el grupo I y en el Grupo II fue de 130 +/- 25 minutos.

En comparación con el grupo I el grupo II tuvo una diferencia significativa menor en la puntuación de EVA ($p < .005$) en las 2 primeras horas posteriores a la cirugía (Grafica 2), presentandose una PAM de 97.3 +/- 5.9 mmHg, una FC media de 84.7 +/- 2 por minuto y una FR de 17 +/- 1 por minuto en el grupo I y una PAM de 97 +/- 8.2 mmHg, una FC de 82.2 +/- 3 por minuto y una FR de 16 +/- 2.

A las 4 horas no se encuentra diferencia significativa (Grafica 3), con una PAM de 96 +/- 1.6, una FC 79.3 +/- 1.3 por minuto y una FR de 18 +/- 2 en el grupo I y en el grupo II una PAM de 95 +/- 13 mmHg, con una FC de 81 +/- 1 por minuto y FR de 18 +/- 3.

No se encontro diferencia significativa tampoco a las 8 horas (Grafica 4), y se presento una PAM de 92 +/- 5.4, una FC de 79.5 +/- 1.2 por minuto y una FR de 17.2 +/- 2 en el grupo I mientras que en el grupo II se encontro una PAM de 80.7 +/- 2.5, una FC de 80.7 +/- 2.5 y una FR de 19 +/- 3 (Grafica 5).

La analgesia postoperatoria presentada en el grupo I fue de 17 +/- 10 minutos y en grupo II fue de 125 +/- 23 minutos.

El total de dosis administradas en el postoperatorio, se presento que el grupo II tuvo una diferencia significativa menor que en el grupo I ($p < .005$) en las primeras hora unicamente (Tabla 2).

Los efecto secundarios fueron mínimos presentandose solamente un caso de nauseas en el grupo II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

El alivio al dolor es uno de los grandes problemas en el manejo del paciente postoperado. El dolor postoperatorio no tratado es causa de aumento en la morbimortalidad quirúrgica postoperatorias.

El concepto de analgesia previa o preventiva fue propuesto por George Crile a principios de siglo en base a observaciones clínicas. Esta consiste en la administración de una sustancia analgésica antes de provocar cualquier estímulo doloroso (1).

La lesión de los nervios o tejidos provoca un estado de sensibilización central con incremento de la excitabilidad a nivel de nociceptores. Estos fenomenos contribuyen a provocar un estado de hipersensibilidad postoperatoria (2, 3).

La sensibilización central resulta principalmente de la activación de los receptores de NMDA. El dextrometorfán tienen propiedades antagonistas no competitivos del receptor del NMDA. Este fármaco atenua la neurotoxicidad inducida por el glutamato, el daño cerebral hipóxico y disminuye el dolor secundario a una lesión (3).

Se han reportado que dosis de 30 a 45 mg son efectivas para antagonizar al receptor NMDA, mientras que a dosis entre 45 y 81 mg no mejoran el dolor neuropatico.

Estudios experimentales indican que el bloqueo de los receptores NMDA antes de la estimulación dolorosa es mas efectiva en la prevención de la sensibilización central.

Sin embargo, la duración de la acción del dextrometorfán como antagonista del NMDA es desconocido. Su vida media de eliminación vía oral es de aproximadamente 8 horas y su efecto antitusígeno persiste de 5 a 6 horas. El dextrometorfán no tiene efectos directos antinocioceptivos (8).

La administración de dextrometorfán utilizada en este estudio demuestra que en las 2 horas posteriores al término de la cirugía se presenta un adecuado grado de analgesia, esto es debido principalmente a la prevención o disminución de la sensibilización central.

Esto ayuda a su vez a la disminución del requerimiento de analgésicos en el periodo postoperatorio. Ofreciendo una alternativa económica y segura en el tratamiento del dolor postquirúrgico.

Los efectos secundarios referidos en la literatura son nauseas, vomito depresión del sistema nervioso central, somnolencia principalmete (5). Pero en este estudio se observó una mínima presencia de estos.



CONCLUSIONES.

Dado que el tratamiento del dolor postoperatorio es una situación clínica no resuelta completamente, se han intentado diferentes formas para el tratamiento.

La analgesia preventiva se basa en la administración de una sustancia analgésica antes de provocar algún estímulo doloroso.

El bromhidrato de dextrometorfán, junto con otros fármacos como la fenciclidina y la ketamina, es un antagonista no competitivo del receptor NMDA de la membrana postsináptica. Cuya activación es teóricamente responsable del fenómeno conocido como hiperalgesia central.

Ha sido propuesto en diferentes estudios como un medicamento útil en la denominada técnica de analgesia preventiva.

En nuestro estudio se concluye, que el bromhidrato de dextrometorfán puede utilizarse por vía oral en la llamada analgesia preventiva en cirugía general asociado con analgésicos complementarios. Ofreciendo una alternativa económica y segura en el tratamiento de dolor postquirúrgico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

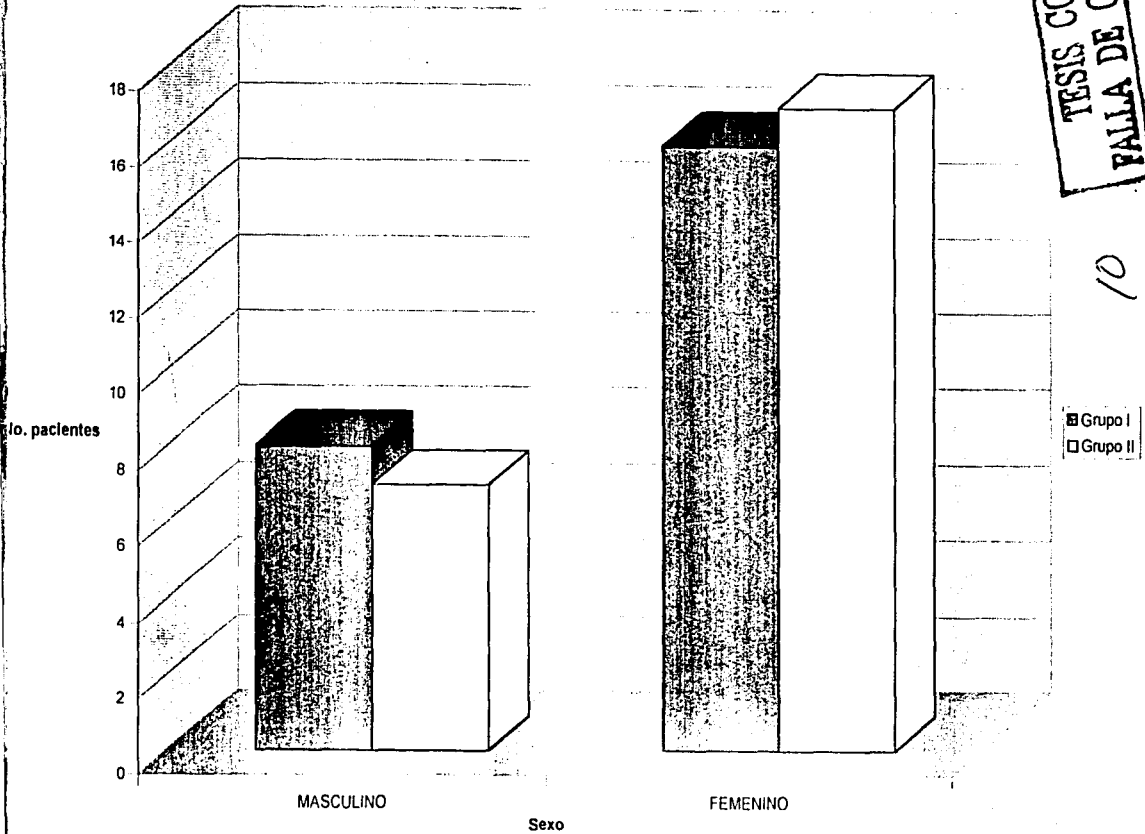
Tabla 1. Tipo de cirugía.

Cirugía.	Grupo I			Grupo II		
	n=24			n=24		
Colecistectomía.	7 (21.9 %)			12 (50 %)		
Histerectomía.	7 (21.9 %)			5 (20.8 %)		
Osteosíntesis.	1 (4.1 %)			0		
Plastia inguinal.	2 (8.3 %)			1 (4.1 %)		
Amigdalectomía.	1 (4.1 %)			2 (8.3 %)		
Rinoseptumplastia.	5 (20.8%)			1 (4.1 %)		
Septumplastia.	1 (4.1 %)			3 (12.5 %)		

Tabla 2. Consumo de analgésicos postoperatorios.

Analgésico.	Grupo I			Grupo II		
	1	4	8	1	4	8
	(horas)			(horas)		
Metamizol.	16	16	16	10	15	14
Clorhidrato de lisina.	1	1	1	0	0	0
Ketorolaco.	5	5	6	4	9	10
Acetaminofen.	1	1	1	0	0	0
Nalbufina.	0	1	0	0	0	0

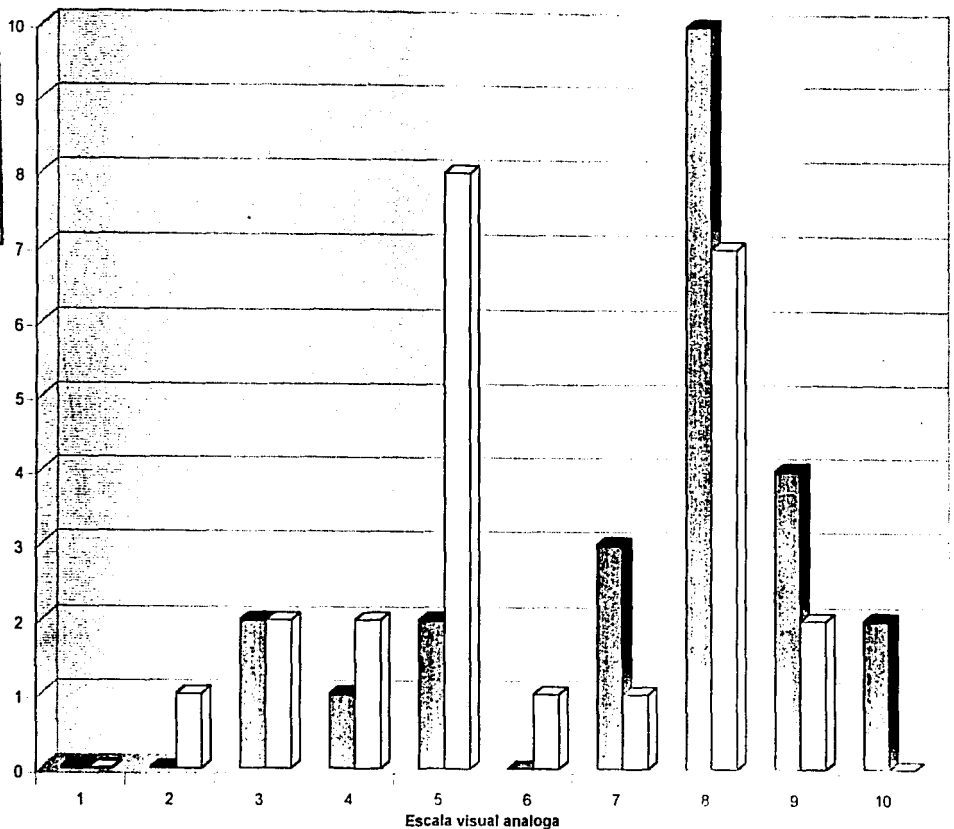
Grafica 1



Grafica 2

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

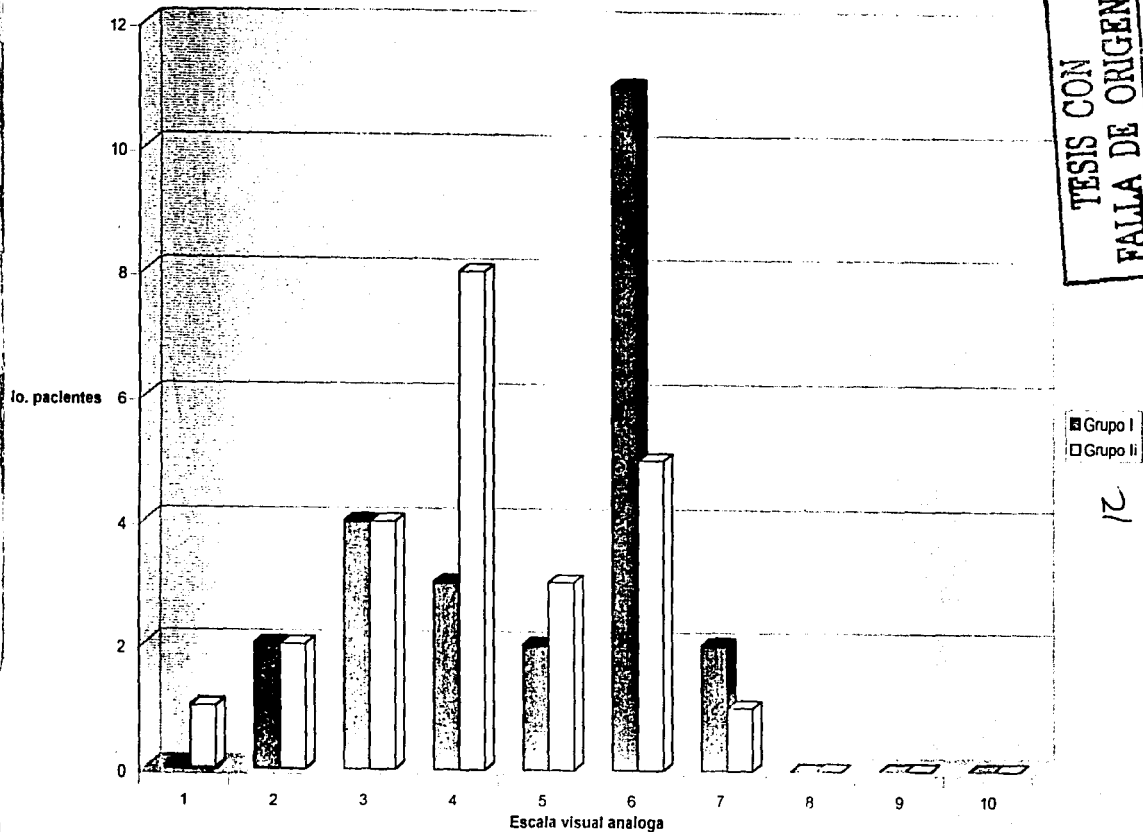
No. pacientes



■ Grupo I
□ Grupo II

11

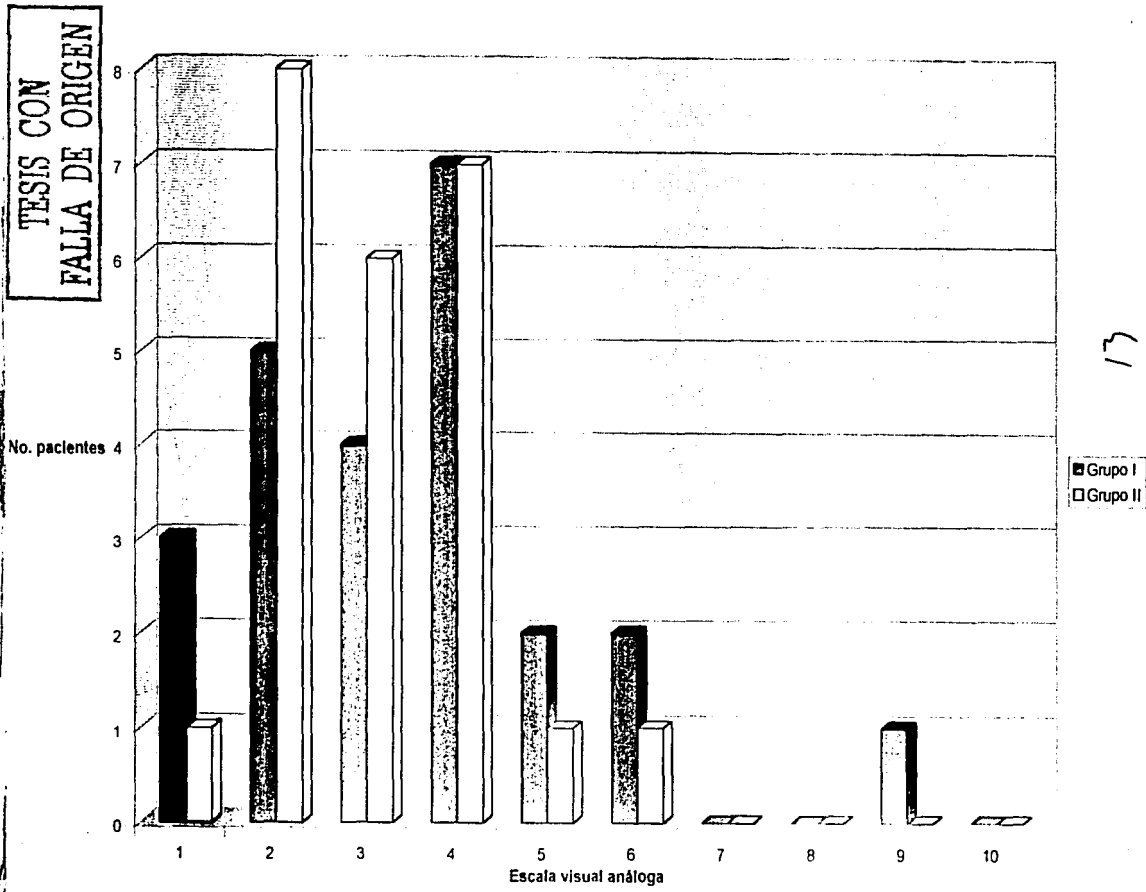
Grafica 3



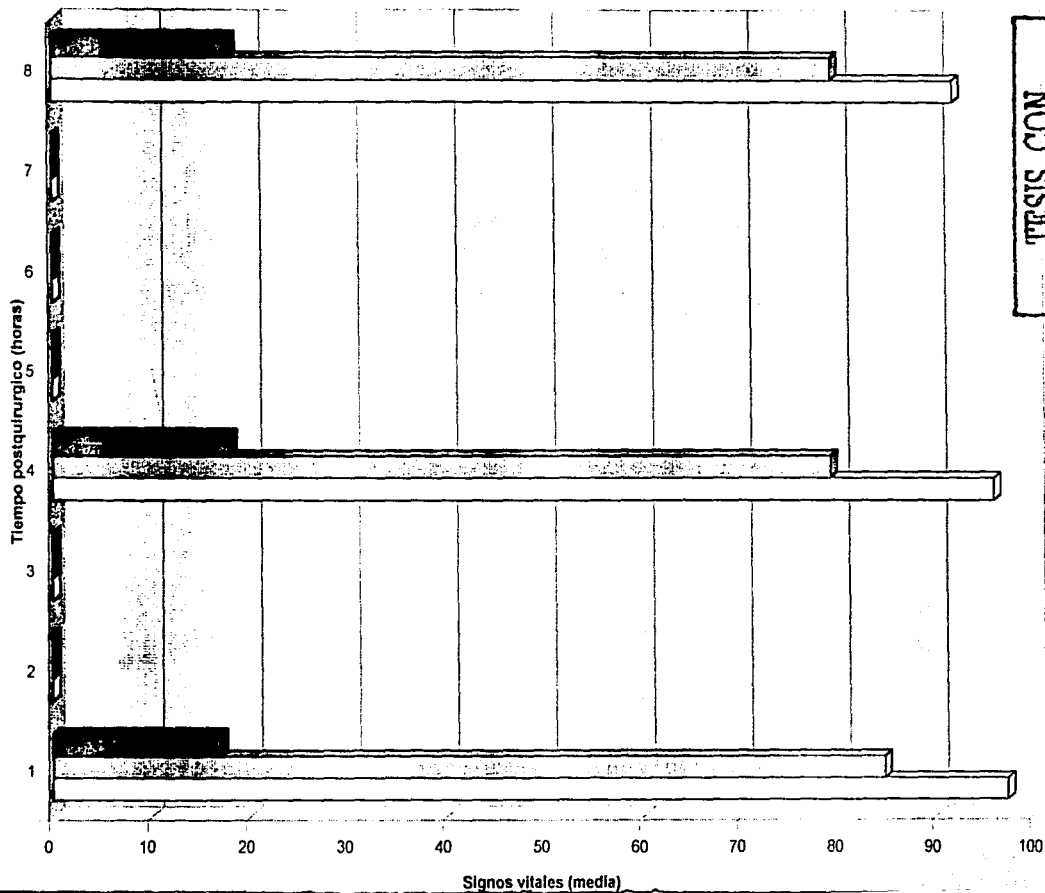
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12

Grafica 4



Grafica 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14

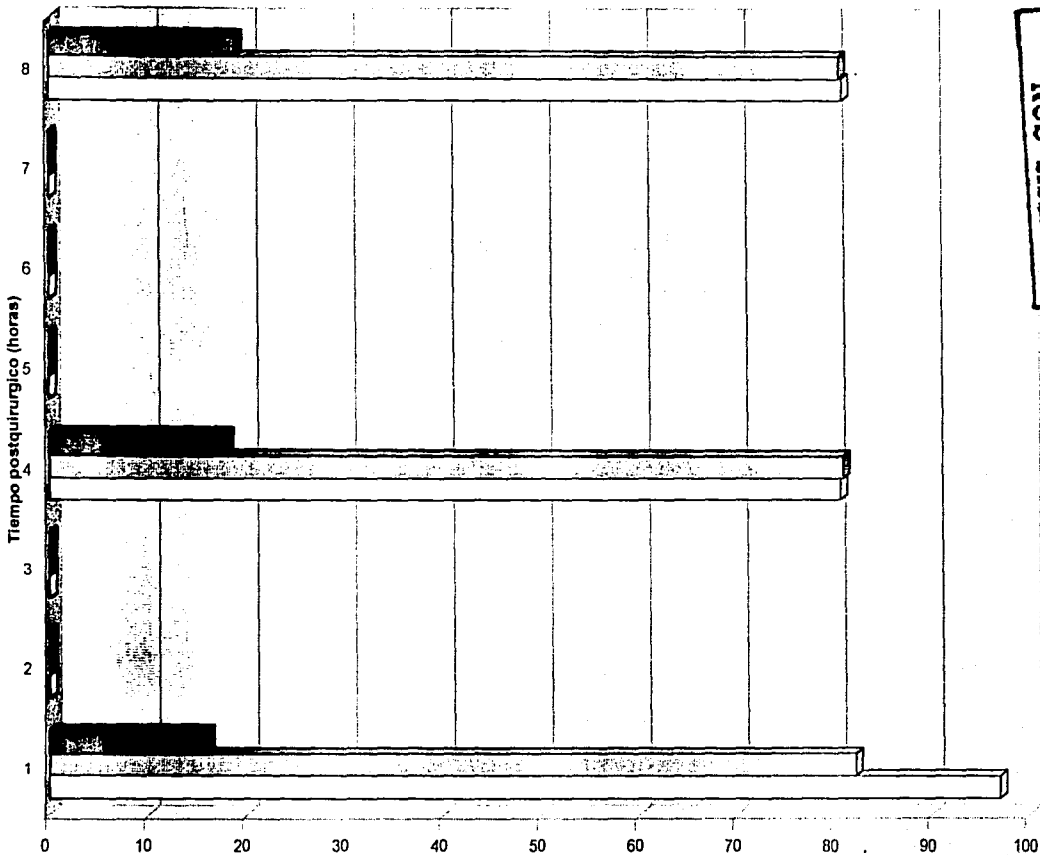
FR
OFC
PAM

Grafica 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15

- FR
- FC
- PAM



BIBLIOGRAFÍA.

1. Infante Ramirez Ma. Guadalupe, Eficacia de la analgesia previa, Anestesia en México, Enero-Febrero 1999, Vol II, No 1, pp 30-39.
2. Tomoyuki Kawamata, Keichi Omote, Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy, Anesth Analg, 1998; 86: 594-7.
3. Clifford J. Woolf, Monseg Chong, Preemptive Analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization, Anesth Analg, 1993; 77: 362-79.
4. Doyle E. Robinson, Morton, Preemptive Analgesia, Anesthesiology, May 1996, Vol 84, No 5, pp 1015-19.
5. Clifford J: Woolf, Stephen W. Thompson, The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation, implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states, Pain 1991; 44: 293-29.
6. Valdez Lopez Santiago, Dolor y Neuoplasticidad, Anestesia en México, 2000, Vol XII, No 1, pp. 82-85.
7. Sanchez Plancarte, Manejo del dolor perioperatorio, Anestesia en México, 2000, Vol XII, No 1, pp. 67-81.
8. Price Mao, H. Frenk, The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, dextromethorphan selectively reduce temporal summation of second pain in man, Pain, 1994;59: 165-74.,
9. Grace R. F, Power I, Preoperative dextromethorphan reduces intraoperative but not postoperative morphine requirements after laparotomy, Anesth Analg, 1998; 87: 1135-8.
10. Goodman A, Rall T, Nies A. Taylor, Las bases farmacologicas de la Terapeutica, 8ª ed, Panamericana, 1994, Cap 23, pp. 624-26.
11. Allende Perez Silvia, Clinica del dolor, 1ª ed, Merck, 1999, Vol I, pp. 31-56.
12. Mac Quay H, Carroll D, Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double blind randomized controlled crossover trial with integral n-of-1 design, Pain, 1994; 59: 127-33.

13. Nelson K. A, Park K. M. High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia, *Neurology*, 1997; 48: 1212-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN