

El Núcleo Coeruleus, Receptores Alfa₂ Adrenérgicos y Anestesia

Dr. Víctor Whizar-Lugo

Editor en Jefe

Anestesia en México

La brecha que existe entre las ciencias básicas y la medicina clínica se ha ido estrechando en forma paulatina gracias a que tanto los investigadores de los más profundos conceptos anatómicos, fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos de las especies vivientes y los clínicos que gustan de investigar los adelantos de las más recientes innovaciones que involucran a las ciencias médicas, se han dado a la tarea de que estos descubrimientos tengan una aplicación clínica. Este hecho ha llegado a la anestesiología de tal manera que ahora podemos comprender con claridad muchos de los sólidos descubrimientos que se hicieron hace ya algunos años, al igual que sus aplicaciones médico quirúrgicas. El tiempo que transcurre entre los descubrimientos básicos y su aplicación clínica se reduce día con día y habrá de llegar el momento en que esta hendedura sea mínima. Las ciencias básicas ya no son esa parte de nuestro pasado de los primeros años de la carrera básica de medicina; esas horas nocturnas empleadas para memorizar anillos bencénicos, membranas celulares, organelos citoplásmicos, genes, reacciones bioquímicas sin aparente sentido alguno; remotas formaciones celulares que forman tejidos y estructuras anatomofuncionales que ahora cobran interés por su importancia en nuestra práctica diaria. Las 16,000 neuronas noradrenérgicas que conforman el Núcleo Coeruleus (NC), sus incontables aferencias y eferencias cerebro medulares y los fármacos agonistas de los receptores alfa₂ son un vivo ejemplo de este hecho, hecho que vino a cambiar muchos aspectos de la anestesiología, de la medicina del dolor, de la geriatría y la psiquiatría entre otras muchas especialidades.

El sistema neuronal del NC ha sido muy estudiado, y al igual que su fisiología y farmacología, son conocimientos que han traído grandes avances terapéuticos. Esta diminuta e importante estructura neural está implicada en los procesos de atención, del aprendizaje, la memoria, la ansiedad, el estrés, el ciclo de dormir-despertar, el estado afectivo y el control autonómico, entre otras.

Anestesia en México publica en este último número de 2007 tres artículos relacionados con

el intrincado sistema nervioso central noradrenérgico, un sistema anatómico y funcional con gran aplicabilidad clínica en anestesiología y en medicina del dolor. Localizado en la profundidad del cerebro, el NC representa el mayor conglomerado de neuronas noradrenérgicas que modulan las respuestas mencionadas.

El artículo de revisión titulado *Núcleo Coeruleus. Neurotransmisores, funciones y patología*¹ escrito por los Dres. Mauricio Valenzuela-Harrington, Vicente Negrete-Díaz y Antonio Rodríguez-Moreno del Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular ubicado en la Universidad Pablo de Olavide en Sevilla España, obedeció a una invitación que le hiciera a través del *Internet* al Dr. Valenzuela-Harrington, a quien no tengo el gusto de conocer personalmente. Revisando algunas de las publicaciones de este grupo de investigadores me pareció prudente solicitarles esta revisión sobre el NC. ¡Agradable sorpresa y entretenida tarea la de editar su escrito que me llevó de la mano por un intrincado y apasionante tema de las neurociencias! Valga la pena mencionar que la edición de este artículo consistió en acomodar un poco el español de la Madre Patria y otro poco para ajustar el estilo de los autores a los lineamientos de nuestra revista; lo demás fue estudio y aprendizaje.

Para los anestesiólogos clínicos esta revisión es de capital importancia ya que en unas cuantas páginas de fácil lectura y comprensión los autores nos muestran lo más importante de la fisiología de este importante núcleo noradrenérgico. La trascendencia de esta revisión ameritó que los editores de **Anestesia en México** viéramos la forma de cómo integrar otros dos artículos de investigación relacionados con el NC y su importancia con la anestesiología, de tal manera que la lectura de este número resultara en una enseñanza aun más atractiva por su aplicación clínica. La figura 1 sitúa al NC en la médula oblonga donde sus tres formaciones agrupan entre 12,000 y 16,000 neuronas noradrenérgicas que tienen la particularidad de comunicarse en forma individual a zonas muy variadas de la corteza cerebral y así modular muchas de las respuestas corticales, además de estar conectado a través de múltiples entradas y salidas con el hipotálamo, tálamo, hipocampo, cerebelo, protuberancia bulbo raquídeo y médula espinal, y así participar en un sinnúmero de funciones y patologías anatómica y funcionalmente relacionadas entre sí.

Se ha demostrado que el NC tiene un papel determinante en la fisiopatología de la depresión, en la modulación del estrés y en la recaída de los adictos al uso ilegal de estupefacientes, así como la patológica y aberrante conducta de búsqueda de droga. El NC es uno de los sitios donde el sistema dinorfina (DYN)-kappa-opioide (KappaOR) contribuye a este efecto, modulando las diversas señales aferentes. La activación directa de las neuronas del NC produce una desincronización del electroencefalograma lo cual sugiere su participación en la neuromodulación del estado conductual.^{1,2}

Existe un marcado contraste entre los neurotransmisores que participan en este sistema del NC; mientras que en el NC predomina la norepinefrina, en sus procesos aferentes hay axones terminales que contienen aminoácidos excitatorios e inhibitorios, monoaminas y neuropéptidos que se ha demostrado ejercen efectos fisiológicos diferentes sobre la actividad de descarga del NC. Diversas vías aferentes de este núcleo tienen una acción prominentemente inhibitoria de la actividad celular noradrenérgica, estas incluyen al ácido gama amino butírico (GABA), epinefrina, metionina 5-encefalina y leucina 5-encefalina. La transmisión inhibitoria del NC tiene implicaciones sobre la liberación de norepinefrina en diversos sitios postsinápticos, donde intervenimos al utilizar clonidina o dexmedetomidina, que con su efecto agonista alfa2 inhiben las descargas de este núcleo.^{1,2,3,4,5}

Muchas de estas y otras consideraciones han sido hechas en la revisión del Dr. Valenzuela-Harrington, por lo que estoy seguro de que su publicación pronto será un artículo clásico de lectura repetitiva cada vez que debamos recordar algo sobre este interesante e intrincado NC.

Como anestesiólogos nos interesan en especial las aferencias que tiene el NC con algunos núcleos del tronco encefálico que modulan las respuestas al estrés, al dolor, al despertar y otros que participan en las respuestas vasculares generando hipertensión, hipotensión arterial y bradicardia, además de sus conexiones axonales con la médula espinal que neuromodula la respuesta al dolor. La figura 1 es una representación burda de las relaciones anatómicas del NC en la cual se esquematizan sus relaciones con distintas formaciones cerebrales.

Los adrenergicos son receptores transmembrana que reaccionan con ligandos extracelulares específicos. Pertenecen al grupo 2, es decir, son el tipo de receptores que funcionan a través del acoplamiento con la proteína G, y se caracterizan por tener una secuencia de aminoácidos idéntica en el 72 al 75%.² Existen cuatro subtipos como se esquematiza en la figura 2, los cuales tienen diferente

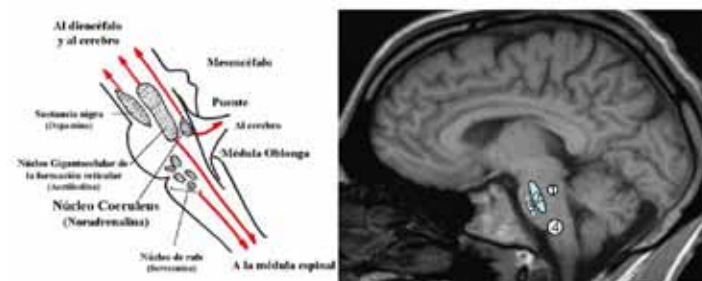


Figura 1. Relaciones anatomofuncionales del Núcleo Coeruleus. 1). Núcleo Coeruleus 2) Núcleo Gigantocelular de la formación reticular. 3) Sustancia nigra 4) Núcleo de rafe.

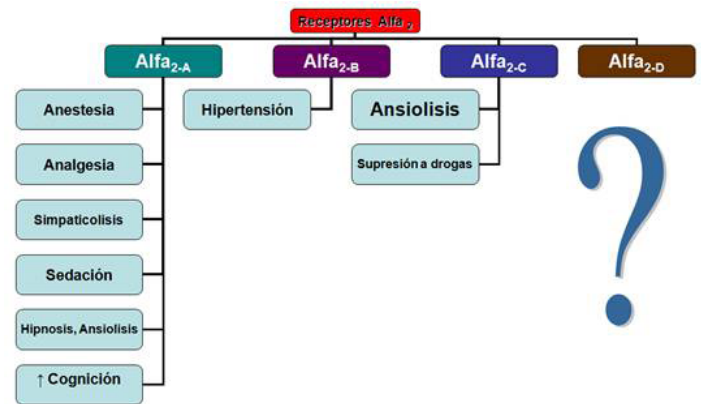


Figura 2. Esquema que agrupa los cuatro subtipos de receptores alfa2 adrenérgicos y su relación con sus funciones

ubicación anatómica:²

1. Alfa_{2-A}: Tallo, corteza hipocampo, pulmón, aorta y músculo esquelético
2. Alfa_{2-B}: Riñón, pulmón, diencefalo
3. Alfa_{2-C}: Dentro y fuera del SNC
4. Alfa_{2-D}: No se conoce su ubicación anatómica.

Fue Alquist quien por primera ocasión mencionó la existencia de los receptores adrenérgicos a los cuales denominó alfa y beta.⁶ En 1974 Langer⁷ definió la subclase de receptores alfa adrenérgicos y Drew⁸ describió su distribución anatómica. En 1985 Bylund y cols.^{9,10} propusieron una clasificación farmacológica describiéndolos como isoreceptores alfa₂ en tres grupos distintos: alfa_{2-A}, alfa_{2-B} y alfa_{2-C}. Ahora sabemos que existe un cuarto isoreceptor denominado alfa_{2-D} del cual se conoce poco. En la clasificación molecular biológica, estos subtipos se definen según la localización cromosómica de su gen en: alfa2C2 en el cromosoma 2, alfa2C4 en el cromosoma 4 y alfa2C10 en el cromosoma 10 (Tabla 1).²

Tabla 1. Farmacología molecular de los isoreceptores alfa2

Subtipo	AA*	CBM**	Cromosoma
Alfa 2-A	450	α2c10	10
Alfa 2-B	450	α2c2	2
Alfa 2-C	461	α2c4	4
Alfa 2-D	450?	-	-

*Aminoácidos. **Clasificación biológica molecular²

El NC es una estructura fundamental en las vías del dolor al actuar en las astas dorsales de la médula espinal a través de sus conexiones axonales con los núcleos de rafe dorsal y de rafe medial.^{1,2,3} Es conocido que la clonidina y la dexmedetomidina interactúan en los receptores alfa2 que se encuentran en el NC y en las astas posteriores de la médula espinal.^{2,3,4,11} mecanismo de acción que explica las acciones en el terreno anestesiológico disminuyendo el MAC de los anestésicos generales,^{12,13} y la dosis total de anestésicos locales en anestesia neuroaxial, siendo muy controvertida su utilidad en los bloqueo nerviosos periféricos.^{14,15,16}

Los fármacos agonistas de los receptores alfa2 se han utilizado de manera creciente en las unidades de cuidados intensivos, en medicina del dolor y en anestesiología. Además de producir sedación y analgesia, estos

medicamentos producen disminución del tono simpático y atenúan la respuesta estresante a la anestesia y a la cirugía. La clonidina es con mucho el fármaco agonista de los receptores alfa2 que más utilizamos en anestesiología. Diseñado como descongestionante nasal a principios de la década de 1970, pronto se descubrió que esta droga tenía potencia antihipertensiva y sedante. La clonidina actúa en los receptores localizados en la médula oblonga, modificando los centros vasomotores simpáticos produciendo su inhibición que da por resultado la disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.^{2,3,4,11} Este agonismo de los receptores centrales alfa2 también resulta en sedación, que sumada a su acción en los receptores adrenérgicos en la médula espinal produce analgesia.

La inyección neuroaxial de clonidina es una rutina bien establecida en muchos centros hospitalarios, habiéndose determinado que dosis tan bajas como 30 µg mejoran la calidad de la anestesia raquídea. Se han estudiado dosis subaracnoideas elevadas, en el rango de 150 a 400 µg con resultados alentadores en cuanto a la prolongación del bloqueo sensitivo sin afección significativa del bloqueo motor.¹⁷ Efectos similares se obtienen con la administración no neuroaxial de los alfa2 agonistas, habiéndose estudiado las vías oral, sublingual, intramuscular, e intraperitoneal en animales, y en humanos las rutas más utilizadas son la oral y la intravenosa.

El uso de clonidina epidural en anestesia-analgesia obstétrica es muy controvertido ya que los niveles sistémicos que se producen son dosis dependientes y atraviesa libremente la barrera placentaria, lo cual no es un factor determinante porque para ese momento el producto ya ha sido extraído del útero. Carranza y Pérez¹⁸ compararon la administración peridural de clonidina 1.5 µg/kg de peso vs. lidocaína 2% 100 mg en analgesia obstétrica, encontrando que la enfermas que recibieron clonidina tuvieron analgesia por 182.8 ± 77 vs. 48.12 ± 7.71 minutos (P < 0.05), sin cambios hemodinámicos significativos de importancia. También en México, Ramírez Guerrero y cols.¹⁹ estudiaron un pequeño grupo de pacientes a los que se les inyectaron 150 µg de clonidina peridural obteniendo analgesia satisfactoria en todos, con duración de 413 ± 282 minutos sin efectos secundarios de importancia. La dexmedetomidina se une a receptores alfa2 con una afinidad 8 veces más (Tabla 2),²⁰ comparada con clonidina y tiene un tiempo de acción más breve. La dexmedetomidina fue aprobada por la FDA al final de 1999 e introducida de inmediato en la práctica clínica para uso como sedante y analgésico en pacientes intubados en terapia intensiva, con un uso restringido de hasta por 24 horas. Pronto se uso se extendió por más días en pacientes no intubados y en anestesiología, como adyuvante en anestesia general y regional.^{21,22} La dexmedetomidina es el medicamento que más se acerca a las características ideales de un sedante/analgésico (Tabla 3)

Tabla 2. Selectividad de los agentes alfa2 adrenérgicos²⁰

Drogas alfa2 agonistas	Selectividad α_2/α_1
Dexmedetomidina	1,600
Medetomidina	1200
Clonidina	220
l-medetomidina	23

Tabla 3. Características del sedante/analgésico ideal

1. No tóxico
2. Fácil de administrar y monitorizar sus efectos
3. De acción rápida y breve
4. No acumulativo
5. Fácil de antagonizar
6. Sin interacción medicamentosa
7. Metabolismo y excreción predecibles
8. Sin efecto en el metabolismo de otros fármacos
9. Metabolitos inactivos
10. Sin efecto en la síntesis de esteroides suprarrenales
11. Efecto amnésico
12. No adictivo, sin dependencia física o síndrome de retiro después de su suspensión
13. Si desarrollo de tolerancia
14. Que no produzca inmunosupresión
15. Sin efecto cardiodepresor
16. Que no tenga efecto depresor sobre la ventilación, intercambio de gases ni en los mecanismos pulmonares
17. Efecto favorable en la presión y dinámica intracraneana
18. Económico

La tabla 4 muestra los efectos colaterales más comunes de fármacos utilizados para sedación en terapia intensiva, siendo la dexmedetomidina la droga más favorecida. Su uso se ha extendido en anestesiología de forma exponencial, ya sea como coadyuvante o como droga primaria para sedación en procedimientos de cirugía cosmética. La figura 3 muestra un paciente sedado con dexmedetomidina en infusión, entorno clínico donde dosis de inducción de 0.5 a 1 µg/kg, seguida de dosis de mantenimiento totales de 80 a 100 µg son suficientes para cirugías hasta de 4 horas, en pacientes premedicados con benzodiazepinas y opioides en dosis baja.

El estudio de Rodríguez, Calvo y García titulado *Comparación de analgesia y sedación en pacientes sometidos a rinosetoplastia premedicados con dexmedetomidina vs. midazolam*²³ comparó la eficacia sedante y analgésica de dexmedetomidina vs. midazolam en pacientes operados de rinosetoplastia bajo anestesia general y encontró que este es un campo favorable para el uso de dexmedetomidina ya que produjo sedación y analgesia en un grupo de pacientes donde estas dos condiciones se hacen necesarias en el postoperatorio inmediato. Dexmedetomidina administrada antes de la inducción anestésica en dosis de 0.4 µg/kg diluidos en 100 mL de solución fisiológica fue superior a dosis de midazolam de 50 µg/kg, diluidos en 100 mL de solución fisiológica también administrados antes de iniciar la anestesia general para la rinosetoplastia.



Figura 3. Masculino de 71 años, ASA 2 que se mantuvo sedado con dexmedetomidina para cirugía facial cosmética. Foto cortesía de www.anestesia-dolor.org

Tabla 4. Drogas utilizadas para sedación en terapia intensiva

	Dexmedetomidina	Midazolam	Flunitrazepan	Propofol	Opioides
Depresión respiratoria		x	x	x	x
Destete prolongado		x	xx		x
Efectos por acumulación		x	xx		xx
Hipotensión	x			x	
Vagotonía (bradicardia)	x				x
Constipación					x
Desorientación		x	x	x	x
Constipación					x

El otro estudio publicado en este número de **Anestesia en México** y que ha motivado estos comentarios editoriales se titula *Intravenous dexmedetomidine vs. intravenous clonidine to prolong bupivacaine spinal anesthesia. A double blind study*,²⁴ fue la tesis recepcional de dos de mis coautores. Después de leer el artículo de Rhee²⁵ donde demostró que la clonidina intravenosa incrementó el tiempo del bloqueo anestésico producido por la inyección intratecal de bupivacaína, nos preguntamos si la dexmedetomidina tendría el mismo efecto en pacientes mexicanos. Se revisó la literatura disponible y no encontramos información al respecto por lo se diseñó el protocolo de investigación similar al de Rhee, ajustando algunos parámetros a nuestra población. El proyecto fue aprobado el Comité de Enseñanza e Investigación de nuestro hospital. Se eligieron 75 pacientes programadas para histerectomía abdominal para minimizar desviaciones clínicas y los resultados iniciales confirmaron nuestra hipótesis de trabajo: la dexmedetomidina replicó los resultados que Rhee²⁵ encontró con clonidina y fueron sensiblemente iguales a los que obtuvimos en nuestro grupo con clonidina intravenosa. Por supuesto que ambas drogas fueron muy superiores al salino 0.9% que utilizamos como placebo. Un bolo de dexmedetomidina en dosis de 1 µg/Kg de peso administrada en 20 minutos, seguida de 0.5 µg/kg/h hasta el final de la cirugía produjo resultados similares a la administración de 4 µg/kg de clonidina en una infusión de 20 minutos administradas después de la anestesia raquídea; ambas drogas prolongaron la calidad y duración de la anestesia al ser comparadas con las pacientes del grupo placebo: el bloqueo sensitivo duró 208±43.5 y 225±58.8 minutos respectivamente vs. 137±121.9 minutos (P= 0.05) en el grupo control. El bloqueo motor también se vio prolongado 191±49.8 y 172±36.4 minutos vs. 172±36.4 en el grupo placebo. En estas pacientes no hubo cambios hemodinámicos de importancia. Además de demostrar que la dexmedetomidina i.v. produce beneficios similares a la clonidina i.v., este estudio abre otra posibilidad de manejo de estos dos fármacos alfa2 adrenérgicos; la posibilidad de ser utilizados como drogas de rescate en anestesia neuroaxial fallida. Es decir, en aquellos casos en que el bloqueo espinal o peridural no sea suficiente, la administración i.v. posterior podría actuar como rescate al mejorar el resultado obtenido. Habremos de estudiar en breve esta nueva posibilidad terapéutica de la clonidina y dexmedetomidina por vía venosa.

Estos resultados concuerdan con algunos estudios experimentales en animales; Calasans-Maia y cols.²⁶ de la Universidad Federal de Rio de Janeiro demostraron en cuyos

que tanto la inyección intratecal como la administración intraperitoneal de dexmedetomidina prolongaron el bloqueo producido por la inyección intratecal de levobupivacaína, efecto que fue reducido en los animales pre tratados con yohimbina, un antagonista de los receptores alfa2.

Desde que la dexmedetomidina apareció en el mercado se ha cuestionado si su aplicación neuroaxial en humanos es segura. No hay estudios suficientes al respecto y mientras no exista una presentación adecuada para inyección peridural o intratecal, el uso intravenoso ha demostrado de forma clara que tanto clonidina como dexmedetomidina tienen un efecto aditivo a los anestésicos locales intrarraquídeos.

El NC y sus diversas aferencias y eferencias son el fundamento anatómico y funcional que nos explican los resultados del uso de los fármacos agonistas de los receptores alfa2 adrenérgicos: analgesia, sedación, simpaticolisis, hipnosis, cognición y cambios cardiovasculares de importancia manifestados por bradicardia, hipotensión o hipertensión arterial.

Referencias

1. Valenzuela-Harrington M, Negrete-Díaz V, Rodríguez-Moreno A. Núcleo Coeruleus. Neurotransmisores, funciones y patología. *Anest Mex* 2007;19:155-166.
2. Mizobe T, Maze M. Molecular pharmacology of alfa2 adrenoceptors. *Annual of anesthetic pharmacology*. Edited by Hines R, Bowdle TA. WB Saunders Co. 1997. Pags 1-26.
3. Kamibayashi T, Maze M Clinical Uses of Alpha-2 Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-1349
4. Buttermann AE, Maze M. Alpha-2 adrenergic agonists in anesthesiology. *Sem Anesth Periop Med and Pain* 1996;15:27-40.
5. Aantaa R, Scheinin M. Alpha2 adrenergic agents in anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1993;37:443-448.
6. Alquist RP. A study of adrenergic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-589.
7. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 1974;23:1793-1800.
8. Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br J Pharmacol* 1979;67:207-215.
9. Bylund DB, U'Pritchard DC. Characterization of alpha-1 alpha-2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol* 1983;24:343-431.
10. Bylund DB. Heterogeneity of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:835-843.
11. Eisenach JC, DeKock M, Klimscha W: Alpha₂ adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-

- 1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-674.
12. Aanta R, Kanto J. Is clonidine an anaesthetic in man. *Anaesthesia* 1992;47:533.
 13. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*. 1986;64:36-42.
 14. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth*. 1999;83:372-380.
 15. Casati A, Magistris L, Fanelli G. et al. Small-dose clonidine prolongs postoperative analgesia after sciatic-femoral nerve block with 0.75% ropivacaine for foot surgery. *Anesth Analg* 2000;91:388-392.
 16. Tschernko EM, Klepetko H, Gruber E, et al. Clonidine added to the anesthetic solution enhances analgesia and improves oxygenation after intercostal nerve block for thoracotomy. *Anesth Analg* 1998;87:107-11.
 17. De Negri P. Spinal anesthesia with clonidine and bupivacaine in young humans: interactions and effects on the cardiovascular system. *Minerva Anestesiologica* 1997;63:119-125.
 18. Carranza CJL, Pérez FRM. Alfa2 por vía epidural en el control del dolor obstétrico. *Rev Mex Anest* 1996;19:16-19.
 19. Ramírez G, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. *Rev Mex Anest* 1991;14:15-18.
 20. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review* 1993;1:238-245.
 21. DGertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
 22. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705
 23. Rodríguez LMC, Calvo SP, García SLB. Comparación de analgesia y sedación en pacientes sometidos a rinosectomía premedicados con dexmedetomidina vs. midazolam. *Anest Mex* 2007;19:139-142.
 24. Whizar LV, Gómez RI, Cisneros CR, Martínez GN. Intravenous dexmedetomidine vs. intravenous clonidine to prolong bupivacaine spinal anesthesia. A double blind study. *Anest Mex* 2007;19:143-146.
 25. Rhee K, Kang K, Kim J, Jeon Y. Intravenous clonidine prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1001-1005.
 26. Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57:1415-1420.

Mi Cuarto Aniversario como Editor en Jefe

Dr. Víctor Whizar-Lugo

Editor en Jefe

Anestesia en México

Este Noviembre de 2007 cumpla mi cuarto año como Editor en Jefe de **Anestesia en México**, la revista oficial de la Federación Mexicana de Anestesiología, A.C. La tarea no ha sido nada fácil por una docena de factores que he tenido que afrontar número a número de los cuatro volúmenes publicados, en particular la muy arraigada grafofobia entre los profesionales de la medicina, especial entre los colegas anesthesiólogos.^{1,2} Al término de este breve periodo me toca reflexionar en los puntos más destacados de nuestra revista y mostrarles los logros vs. las dificultades vividas, al igual que los planteamientos para resolver este vetusto problema de no querer, no poder, no saber escribir nuestras experiencias profesionales.

La oportunidad dorada de ser el editor principal de **Anestesia en México** me sigue dando satisfacciones que van a perdurar durante toda mi vida profesional. Leer, editar, estudiar; leer, editar, estudiar y repetir este ciclo vital en la vida de cada uno de los artículos publicados en nuestra revista me hace ser mejor anesthesiólogo de lo que era antes de que mi gran amigo el Dr. Francisco Martínez Pelayo me designara como Editor en Jefe del Comité Editorial de nuestra Federación, cuando corría el año 2004. El Dr. Martínez Pelayo asumió la Presidencia de nuestra organización y se fijó la importante meta de que se rescatara la revista oficial de la Federación Mexicana de Anestesiología, revista que había sido publicada en papel desde 1990 hasta 2002 y que se interrumpió por problemas de economía y falta de material publicable. Su genial idea fue hacer una revista virtual, con costos más bajos que la versión escrita y que estuviera disponible en nuestro portal www.fma.org.mx con acceso libre. Parecía un proyecto fácil y acepté con gusto el reto, desafío que pronto se transformó en una tarea de difícil solución. Bastaron unos cuantos meses para darme cuenta de la enorme responsabilidad que tenía encima, si quería cumplir con la tarea que me fue asignada.

Se integró un grupo de colegas interesados en estos aspectos de la investigación, de la enseñanza, de revisar, editar y de escribir sobre anestesiología y ciencias afines. Pocos cumplieron su promesa inicial de apoyo y el selecto grupo que sobrevivió fue lo más valioso de mi soporte, para juntos poder recorrer la ardua ruta trazada de transformar, mantener y

mejorar a nuestra revista.

Para los colegas grafofóbicos esta tarea les ha de parecer una labor enfadosa, sin mayor significancia o entretenimiento. La verdad es otra, una realidad muy opuesta. Como han dicho otros editores,³ la posición del Editor en Jefe nos privilegia para trabajar con las mentes más preclaras, en mi caso, con los talentos más entusiastas de la anestesiología de nuestro país y con otros muchos autores de talla internacional. Esta es una situación dual que además de ser un verdadero reto científico, me obliga a estudiar a fondo muy diversos temas de nuestra especialidad, me expone a interactuar con colegas que apenas se inician en este arte de escribir sus observaciones e inquietudes; jóvenes estudiantes en ciernes de formarse como profesionales de la anestesiología a quienes no solo hay que corregir, sino entusiasmarlos para que continúen por el camino de la anestesiología académica.⁴ Por otro lado están los profesores maduros que no han publicado, pero que se interesaron de pronto en cooperar con esta meta. ¿Cómo corregir, editar, rechazar, volver a escribir los conceptos de estos colegas ya hechos? Esta parte de mi trabajo como editor ha sido la más difícil. No es sencillo decirles a mis profesores, a mis amigos, a jefes de servicios que han sido decanos por varios años que sus escritos no son buenos. Gracias a la comprensión de todos ellos y al apoyo de unos cuantos revisores salí adelante en esta fase. Aprendí de nuevo a decir que no, a la vez que se les dio el apoyo editorial, que en muchas ocasiones significó volver a escribir sus artículos. Finalmente la meta no es rechazar material publicable, sino optimizar el poco material enviado. Desde luego que hubo algunas excepciones, colegas que se quedaron sin publicar en **Anestesia en México** y que espero retornen pronto con nuevas propuestas. Eso me recordó uno de mis viejos artículos que envié a varias revistas mexicanas indexadas y de todas fue rechazado en pocos meses; le llamé *mi artículo cabalgante*, porque iba corriendo de una a otra revisión, hasta que fue publicado en una revista indexada de España.⁵

De Enero 2004 a Diciembre 2006, **Anestesia en México** ha publicado infinidad de artículos y solo se han rechazado cuatro investigaciones para que sus autores los volvieran a escribir. Nunca más supe de estos escritos. Como mencioné, muchos de estos escritos los volví a escribir con la idea de que sus creadores se interesaran en publicar; en muchas ocasiones los escritos iban y venían a través del *Internet*, hasta que se obtenía un comunicado aceptable, sin pretender descubrir el hilo negro. Al inicio el número de artículos publicados fue una pesadilla, ya que alcanzar una

cifra por mi predeterminada fue una ilusión mal calculada, que fue erróneamente sustentada en una meta utópica. Debimos de cambiar el número e incrementar la calidad: otra muy difícil meta de obtener dado el poco apoyo que existe a la investigación en anestesiología y áreas afines en nuestro país.

Para mantener una revista viable, una que fuera incrementado su credibilidad tuvimos que llamar a un grupo de colegas e interesarlos en publicar en una revista que pretende alcanzar una indexación que la ponga paulatinamente entre las revistas más leídas de anestesia entre los hispanoparlantes. Fue aquí donde de nuevo perdimos el rumbo, y con la intención de mantener la frecuencia trimestral previa empecé a publicar en **Anestesia en México** algunos artículos de nuestro grupo de trabajo que estaban destinados a otras revistas. Desde luego que estos artículos del Editor en Jefe pasaron la censura secreta de los revisores, algunos de los cuales adivinaron a los autores por razones obvias. Dicho de otra manera; ¡El Editor en Jefe debería de limitarse a escribir la editoriales y no participar publicando sus ideas y resultados en la revista que edita! La idea de publicar mi material en la revista de la cual soy responsable se fundamentó en la mencionada grafofobia y como parte de dar un ejemplo y atraer a más colegas a publicar. Este hecho no es nuevo en **Anestesia en México** ni en otras revistas regionales; un editor previo se vio en la necesidad de que su grupo de trabajo publicara sus investigaciones por casi dos años y fue así como pudieron mantener viable a nuestra revista. Una discusión por *Internet* de algunos miembros de la World Association of Medical Editors (WAME) planteó este problema sin llegar a una solución que se pueda aplicar a todas las revistas como la nuestra. Dos puntos fueron los que más llamaron mi atención; a) el supuesto conflicto de intereses que puede tener el Comité Editorial al publicar en su propia revista y b) la revisión ciega de los artículos por revisores de la revista y/o revisores externos. La mayoría de los editores participantes en esta discusión cibernética coincidió en que los integrantes de un Comité Editorial pueden publicar en sus propias revistas. No obstante que en **Anestesia en México** se tomó esta medida desesperada, no fue fácil completar un número cada tres meses, y desde 2006 decidimos publicar tres números anuales y dejar abierta la posibilidad de un suplemento cada año. La meta inmediata es reducir al máximo las publicaciones de los editores una vez que la respuesta de otros autores sea suficiente para mantener la frecuencia cuatrimestral de nuestra revista. La revista ha ido cambiando en forma paulatina, más lenta de lo que un editor y sus revisores lo desearían. Se han buscado los foros idóneos para atraer autores, para apoyar la investigación, para motivar a los colegas anestesiólogos a publicar con nosotros. Hemos ido, a través del *Internet*, hasta sus sitios de trabajo. Si bien la respuesta ha sido paupérrima, la considero suficiente para mantener a nuestra revista con periodicidad cuatrimestral y con una calidad digna, más no óptima para la anestesiología mexicana. En los años iniciales de **Anestesia en México** se pretendía publicarla cada dos meses, periodicidad que fue cambiando en obediencia a la poca disponibilidad de material publicable. Hubo de todo, como ahora tenemos una variedad que solo garantiza que podamos publicar un número cada cuatro meses, con la gran

diferencia de que su calidad apunta en cada número hacia el encuentro con la excelencia; meta que debo de seguir buscando en los próximos dos años de mi trabajo editorial. Ahora soy realista de que el camino por recorrer hacia esta deseada excelencia académica es aun largo y lleno de obstáculos, pero la fortuna nos sonríe ante el esfuerzo realizado por el selecto grupo de apoyo, autores y coautores que han tenido la gracia de colaborar con este proyecto de revista con temas de anestesiología y ciencias afines.

Contamos ya con algunos artículos originales que han sido publicados y citados en otras revistas de la especialidad; confío en esto continúe creciendo para lograr no solo indexar a nuestra revista, sino alcanzar un factor de impacto razonable. Esta meta se antoja una utopía; quimera en la cual debo de seguir trabajando para llevar información a los anestesiólogos mexicanos y más allá de nuestras fronteras geográficas. En nuestro país somos unos 12,000 médicos que ejercemos la anestesiología; anhelo que menos del 1% nos envíen su trabajos para que sean considerados a una eventual publicación. Esta cifra alcanzaría unos 120 colegas enviando artículos con cierta periodicidad. ¿Es esto mucho pedir a la comunidad de anestesiólogos mexicanos? En nuestro país egresan cada año unos 250 nuevos anestesiólogos que por regla deben de realizar una tesis de investigación para obtener su certificado como anestesiólogos. Me pregunto dónde quedan esos documentos, ese esfuerzo, esos resultados que sin duda alguna muestran datos de interés, y más que nada información obtenida de pacientes mexicanos. Si existiera en nuestros programas de residencia una orientación académica adecuada, estos valiosos datos serían publicados en un formato adecuado en alguna de las dos revistas de anestesia que existen en nuestro país. Entonces contaríamos con información real aplicable a nuestros pacientes a lo largo y ancho del país, sin tener la necesidad de probar si la información que recibimos de otras latitudes será 100% útil en nuestra raza.

Uno de los logros más importantes como Editor en Jefe de **Anestesia en México** ha sido publicar algunas de las investigaciones de los residentes de anestesia. Al inicio esto se dio con residentes del Hospital General de Tijuana, ISESALUD,^{6,7} hospital de segundo nivel de atención en el cual trabajo desde hace casi tres décadas. Por fortuna encontré eco en otros hospitales y se consiguieron algunos artículos que fueron temas de tesis recepcionales de residentes de anestesiología en hospitales de segundo y hasta de tercer nivel de atención, así como unos cuantos artículos originales y de revisión. ¡Muy pocos artículos a decir verdad, pero muy selectos! Me dediqué a su edición y al cabo de unos meses se pudieron transformar los extensos formatos de tesis en conformaciones parecidas a los artículos usuales de investigación. En el primer número 1:2006 se publicaron los tres primeros artículos de este tipo,^{8,9,10} seguidos de otros más en los números 2 y 3 de **Anestesia en México** 2006. Estas publicaciones distan de ser artículos de investigación de excelencia y solo dejan ver que los anestesiólogos en formación merecen la oportunidad de publicar. No se trata de publicar por el simple hecho de hacerlo, la idea es demostrar que en este nivel de formación existen valores académicos en ciernes, que con la asesoría y apoyos adecuados podrían ser los sustitutos de los pocos investigadores actuales.

Otro logro importante es el haber publicado artículos de revisión de colegas anestesiólogos de talla internacional, uno de los cuales se inserta en este número.¹¹ Ante la grafofobia interna me di a la tarea de solicitar revisiones de temas interesantes a profesores expertos en algunas áreas. Esta tarea se dio a través del *Internet*; después de leer alguna investigación clínica o básica, hacía un rastreo del número de artículos que determinado grupo de investigadores tenían publicados en determinado campo de la anestesia y escribía a sus correos electrónicos. Las respuestas superaron el 60% y fue así como se obtuvieron algunos excelentes artículos de revisión que ahora se pueden leer en nuestra revista, y otros más que serán publicados en los siguientes números. Un editor de una revista indexada no requiere de buscar escritores ya que los artículos llegan a su escritorio en proporción relativa a la importancia de la misma. La realidad de **Anestesia en México** aun dista mucho de esta situación envidiable. Algunos profesores se negaron a escribir por el hecho de que nuestra revista no está indexada, otros más ignoraron la solicitud de apoyo. Los que enviaron sus escritos han demostrado que su interés por enseñar va más allá del solo hecho de acumular puntos en un curriculum vitae, actitud loable que espero sirva de ejemplo a propios y extraños y al paso del tiempo nuestra revista logre superar el envidiado círculo de no indexación-no publico-no indexación. El inglés es con mucho el idioma universal de la ciencia. Si no sabemos esta lengua siempre estaremos a la zaga de los adelantos médicos y otras áreas del saber humano. Basado en esto se decidió que **Anestesia en México** debería de contar con publicaciones en inglés de autores mexicanos que facilitaran a los lectores anglosajones enterarse de lo que se hace en nuestro país. Fue así como se inició a publicar en dos idiomas algunos de los artículos recibidos. La meta es lograr la traducción de al menos el 50% de todos los artículos que se publican en nuestra revista.

Otra característica especial de **Anestesia en México** ha sido la publicación de videoclips.¹² Esta sí es una particularidad propia de nuestra revista y deseamos incrementarla ya que el *Internet* facilita esta forma de transmitir los conocimientos. Invitamos a los anestesiólogos de todo el mundo a enviarnos sus experiencias video grabadas para que sean incluidas a través de un simple *link*. En 2006 hubo algunos artículos publicados que se complementaron con un videoclip; el artículo de revisión de Vázquez-Lomas y cols.¹³ se ilustra con videoclips. Uno de mis artículos publicado en inglés y en español se ilustró con un videoclip.¹⁴ Tenemos ya otros artículos aceptados para su publicación que tienen esta novedosa particularidad.

La Federación Mexicana de Anestesiología, A.C. ha sido siempre una organización dirigida por líderes de opinión interesados en apoyar los aspectos científicos de nuestra especialidad. Nos toca a los integrantes del Comité Editorial continuar buscando la forma óptima de llevar a nuestra revista por un sendero apropiado, con cambios positivos y originales que faciliten la diseminación del conocimiento. Todos estos cambios hechos a nuestra revista virtual han generado controversias, comentarios buenos y otros no tal halagadores. Pienso que estamos haciendo modificaciones correctas que favorecen nuestra educación, cambios que

hay que mejorar para que persistan y sean aceptados por nuestros lectores. Espero seguir recibiendo correos electrónicos que me sugieran más modificaciones, más correcciones, ideas drásticas que podamos llevar a efecto y así alcanzar la vieja meta de indexar nuestra revista, de mantener su periodicidad y más que nada, de elevar la calidad y diversificar su contenido científico. Todos sus comentarios seguirán siendo apreciados, discutidos y en su debido tiempo los tomaremos en cuenta. Pienso que Ustedes los lectores van a estar satisfechos con su revista **Anestesia en México**, órgano oficial de la Federación Mexicana de Anestesiología, A.C.

Leer, editar, estudiar, leer, editar, estudiar y volver a recorrer este ciclo crucial de cada artículo enviado a mi escritorio será mi tarea por otros dos años al frente de nuestra revista. No es tedioso, es un verdadero privilegio trabajar con mentes tan entusiastas de nuestra especialidad.

Referencias

1. Sigler-Morales L. Grafofobia. ¿También afecta a los anestesiólogos? *Anest Mex* 2004;16:(2)
2. Cordero EI. ¿Cuánto cuesta escribir un artículo científico? *Anest Mex* 2004;16:(4)
3. Jawaid SH. What Medicine And Medical Journal Editing Mean To Me. *Mens Sana Monographs* 2006;III- IV:1-4.
4. Whizar-Lugo V. Anestesia académica; una necesidad mexicana que se dificulta realizar. *Anest Mex* 2005;17;1-4.
5. Whizar LV, Chávez PE, Casillas MR. Analgesia peridural con morfina en dolor por cáncer terminal. *Rev Clin Esp* 1982;166:299-301.
6. Ontiveros-Morales P. Por que me gusta trabajar siempre con mi médico de base. *Anest Mex* 2004;16:57-61.
7. Ávila-Espinosa I, Ontiveros-Morales P, Torres-Bojórques V. De la residencia a la práctica profesional. *Anest Mex* 2004;16:(2)
8. Sandoval-Castro M, Peraza-Olivas JR. Alteraciones hemodinámicas transanestésicas en pacientes con antecedentes de drogodependencia. *Anest Mex* 2006;18:11-15.
9. Carreto NL, Leal VRP. Efecto de la Técnica Anestésica en la Evolución del Paciente Transplantado de Riñón. *Anest Mex* 2006;18:16-22.
10. Avila EI, Uribe CE, Cerecer CP, Carrizales R. Efectos de la analgesia ambulatoria sobre el trabajo de parto con la técnica epidural intratecal combinada. *Anest Mex* 2006;18:23-27.
11. Valenzuela-Harrington M, Negrete-Díaz V, Rodríguez-Moreno A. Núcleo Coeruleus. Neurotransmisores, funciones y patología. *Anest Mex* 2007;17:155-166.
12. Hernández CE. Videoclips en Anestesia en México. Editorial. *Anest Mex* 2006;18:122-123.
13. Vázquez-Lomas A, Saucillo-Osuna R, Velderrain P. Ultrasonido básico y anestesia regional. Accesos más importantes. *Anest Mex* 2006;18:145-153.
14. Whizar-Lugo V, Sigler-Moreno A, Ontiveros-Morales P, Gómez-Ramírez A, Anzorena-Vallarino F, Domínguez J, López-Gómez M, Torres-Chávez J. Anesthesia for partial glossectomy in a toddler with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Anest Mex* 2006;18:158-164.

Nota del Editor

Dr. Víctor Whizar-Lugo

Editor en Jefe

Anestesia en México

La portada de este número tres de **Anestesia en México** 2007 se refiere al artículo de revisión del Dr. Luis Fernando García Gutiérrez titulado *Anestesia Combinada Espinal-Epidural y sus Ventajas en Obstetricia*, en el cual se hace una extensa revisión de esta técnica anestésica en el campo obstétrico.

Esta modalidad de anestesia neuroaxial fue descrita por Soresi en 1937 y años más tarde fue promovida por Curelaru y Eldor, entre otros muchos investigadores. En la actualidad se utiliza con frecuencia en operación cesárea, analgesia obstétrica, cirugía de cadera, cirugía ortopédica y vascular de extremidades inferiores, cirugía del abdomen, en cirugía del contorno corporal, solo por mencionar algunos campos clínicos. La imagen muestra a una paciente a la que se le colocó un catéter epidural inerte en L3-4 orientado cefálicamente, después se le inyectó con una aguja de raquia 26 una dosis intratecal de ropivacaína 0.75% 22.5 mg hiperbárica, en el mismo espacio intervertebral, se fijó el cateter peridural a la piel y se le colocó en posición de Trendelenburg suficiente para que el bloqueo espinal llegara a T3, se realizó implante de mamas y posteriormente abdominoplastía, para la cual se inyectó a través del cateter peridural dosis crecientes de ropivacaína 0.5% según requerimientos. Este mismo catéter se utilizó para analgesia postoperatoria por 24 horas más.

Quando se hace anestesia epidural-espinal combinada se puede tener todas las ventajas y desventajas de cada uno de sus componentes:

Bloqueo peridural:

- *Desventajas*
 - Más elaborada
 - Más breve
 - Más costos
 - Mayor dosis
- *Ventajas*
 - Posibilidad de prolongarla
 - Controlable
 - Dosificable
 - Combinación de drogas

Bloqueo subaracnoideo:

- *Desventajas*
 - Monodosis
 - Dosificación
 - Cefalea postpunción
 - Depresión respiratoria
- *Ventajas*
 - Fácil, confiable, óptima
 - Prolongada
 - Económica
 - Dosis baja



Artículo de Investigación

Comparación de Analgesia y Sedación en Pacientes Sometidos a Rinoseptumplastía Premedicados con Dexmedetomidina vs. Midazolam

Dra. María del Carmen Rodríguez López*, Dra. Patricia Calvo Soto**, Dr. Luis Bernardo García Solache***

* Residente de Anestesiología

** Anestesióloga-Algóloga. Doctora en Ciencias. Adscrita al Departamento de Anestesiología, Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.), Hospital General de Zona No.1; Colima, Colima, México.

***Médico Anestesiólogo. Adscrito al Departamento de Anestesiología, Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.), Hospital General de Zona No.1; Colima, Colima, México.

Autor de la correspondencia:

D. en C. Patricia Calvo Soto.

Calle Palma Areca #1608, CP 28020

Colonia Residencial Esmeralda, Colima, Col. México.

Teléfono. 01 (312) 31-429-66, 01 (312) 31-711-89

patriciacalvo_soto@hotmail.com

Resumen

Los pacientes que se someten a rinoseptumplastía bajo anestesia general evolucionan en el periodo post anestésico inmediato con dolor, hipertensión arterial y angustia que puede tener un impacto negativo en el resultado quirúrgico. Las características farmacológicas de las drogas alfa2 agonistas como la dexmedetomidina favorecen estabilidad hemodinámica, ansiolisis y analgesia con un despertar tranquilo. **Objetivo.** La dexmedetomidina ha demostrado su eficacia como sedante, ansiolítico y analgésico en cirugía otorrinolaringológica ambulatoria, por lo cual, el objetivo de éste trabajo fue evaluar el estado de sedación y analgesia, en pacientes operados de rinoseptumplastía bajo sedación en infusión con dexmedetomidina vs. midazolam. **Material y Método.** Se estudiaron 40 pacientes que requerían rinoseptumplastía ASA 1-2, previa aprobación del comité de ética del Hospital Regional S.S.A. Colima, México en un ensayo clínico aleatorio, ciego simple. Grupo 1 Dexmedetomidina (Dm) y grupo 2 Midazolam (Md) administrados en infusión antes de iniciar la cirugía. Se registraron las variables hemodinámicas, el grado de sedación postoperatorio, con la escala de Ramsey y la intensidad del dolor, con la escala visual análoga (EVA). **Resultados:** La frecuencia cardiaca a los 10 y 30 minutos respectivamente (72 ± 9 vs 81 ± 16 $p < 0.03$; 115 ± 8 vs $107 \pm$ $p < 0.01$) fue menor en el grupo Dm así como la presión arterial sistólica a los 20 min (72 ± 9 vs 79 ± 11 $p < 0.040$). La sedación postoperatoria fue significativamente menor en el grupo Dm ($p < 0.05$) hasta los 25 min. En cuanto al dolor, éste fue significativamente menor en el grupo Dm ($p < 0.05$), de los 10 a los 30 minutos del postoperatorio. **Conclusiones:** Concluimos que la utilización de dexmedetomidina como sedante preoperatorio para rinoseptumplastia es más eficaz como sedante y analgésico, que el midazolam, en el postoperatorio inmediato.

Palabras clave: Rinoseptumplastía, sedación, analgesia, dexmedetomidina, midazolam.

Abstract

Objective. To analyze the efficacy of dexmedetomidine as coadjuvant drug of general anaesthesia with regard to the efficiency obtained with midazolam coadjuvant of the general anaesthesia in rinoseptumplastia. **Methods.** We did a prospective randomised, simple blind clinical study, including 40 patients, 15 to 65 years old, ASA 1-2. Two groups by means of assign formed random, group 1 (sedation with dexmedetomidine $n=20$) and group 2 (sedation with midazolam $n= 20$). **Results.** The rate cardiac 10 min. (72 ± 9 vs. 81 ± 16 $p < 0.034$) and 30 min (115 ± 8 vs. $107 \pm$ $p <$

0.016) was less in the group 1. The systolic blood pressure to 20 min (72 ± 9 vs. 79 ± 11 $p < 0.040$). The sedation was more in the group 1 to 25 min with $p < 0.05$. The score pain was less in the group 1 with $p < 0.05$. **Conclusions.** We concluded that the helping use of dexmedetomidine in the general anaesthesia, as sedation preoperating for rinoseptumplasty is more effective in postoperating immediate which sedation with midazolam and offers dimes the advantage of control of the immediate postoperating pain.

Key words. Rinoseptumplasty, sedation, analgesia, dexmedetomidine, midazolam

Introducción

La incidencia de desviación septal se calcula en al menos 15 % de las mujeres y 17 % de los varones entre los 15 y 65 años. La morbilidad reportada en el 2005 en el Hospital Regional Universitario fue de 145 casos de desviación septal que fueron intervenidos de rinoseptumplastia, reportándose 0% de mortalidad.¹ En la cirugía otorrinolaringológica, en especial rinoseptumplastia o septumplastia un punto clave es brindar una adecuada sedación preoperatoria y postoperatoria administrando un ansiolítico-amnésico con la finalidad de mantener al paciente tranquilo, ya que posterior a la extubación el enfermo invariablemente presenta angustia y desesperación por la presencia del taponamiento nasal, propio de la técnica quirúrgica, lo que impide al paciente respirar por la nariz en forma adecuada.² De la misma forma, se debe egresar al paciente a su domicilio, tranquilo y con efectos analgésicos, ya que en la mayoría de los casos este tipo de cirugía es ambulatoria.³

La anestesia general balanceada es una de las técnicas más empleadas en cirugía de nariz, e incluye el uso de varios fármacos desde ansiolíticos, narcóticos, relajantes neuromusculares, inductores intravenosos y agentes anestésicos inhalatorios, así como el uso complementario de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor postoperatorio.⁴

El midazolam, benzodiazepina de acción corta, se usa como premedicación para atenuar la ansiedad y lograr cierto efecto amnésico pre y postoperatorio en el paciente operado de la nariz.⁵

En la actualidad el uso de dexmedetomidina, agonista alfa 2 adrenérgico, ha tenido gran aceptación en el paciente sometido a cirugía de otorrinolaringología, debido a que brinda propiedades ansiolíticas, amnésicas, simpaticolíticas y analgésicas, proporcionando según su dosificación, sedación leve, requerida en el postquirúrgico de estos pacientes con la finalidad de que estén tranquilos tolerando el taponamiento nasal y los efectos residuales de los anestésicos generales.⁶ La seguridad y eficacia de la dexmedetomidina se han evaluado en tres ensayos clínicos multicéntricos; en los que se estimaron las propiedades sedantes de dexmedetomidina comparando la cantidad de la medicación del rescate de midazolam o propofol requerida para alcanzar un nivel adecuado de sedación, de acuerdo a la escala de Ramsay. En los tres estudios el grupo placebo recibió más midazolam y propofol que los pacientes manejados con dexmedetomidina.⁷ Varios estudios muestran que la asociación de dexmedetomidina durante anestesia general, además de promover una excelente estabilidad hemodinámica con ausencia de depresión respiratoria, permite la reducción de otros agentes anestésicos, independientemente de que el inicio de la infusión ocurra antes de la inducción, durante la inducción

de la anestesia, o durante el mantenimiento.^{8,9,10}

Las reacciones adversas que se han observaron en ensayos controlados en pacientes sedados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mediante la infusión continua de dexmedetomidina, incluyen hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia y anemia.^{0,11}

Otros estudios concluyen que cuando la dexmedetomidina es usada sola, los efectos analgésicos y sedantes ocurren a partir de concentraciones plasmáticas a partir de los 0.2 ng/ml⁻¹, y que las concentraciones crecientes resultan en una intensificación de esos efectos. Se ha observado al compararla con sufentanil que presenta mejores resultados en relación a la estabilidad hemodinámica y a las condiciones del despertar y recuperación de la anestesia.¹² Un análisis de los datos referentes a los efectos sedantes y cardiovasculares llevó a considerar que la ventana terapéutica de la dexmedetomidina está situada en una concentración plasmática de 0.2-1.9 ng/ml⁻¹ cuando se usa sola.¹³

Motivados por la demostración de la efectividad de la dexmedetomidina en el postoperatorio y que hasta donde sabemos, no se han realizado estudios que hayan comparado la dexmedetomidina vs. el midazolam como adyuvante de la anestesia general en cirugía de rinoseptumplastia, los objetivos del presente estudio fueron; evaluar el estado de sedación postquirúrgica, el grado de analgesia y las variables hemodinámicas, en pacientes operados de rinoseptumplastia bajo sedación preanestésica en infusión con dexmedetomidina vs. midazolam.

Material y métodos

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional de la Secretaría de Salud de Colima, México. Se les explicó el plan de manejo y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente. Se incluyeron 40 enfermos programados para rinoseptumplastia, ASA 1-2, de ambos sexos. Se excluyeron pacientes con ASA 3-5, bloqueo A-V completo, valvulopatías, termodinámicamente inestables y adictos a drogas. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de estudio de 20 pacientes cada uno, utilizando un sistema de distribución aleatorizado computarizado. Los pacientes del grupo 1 recibieron dexmedetomidina (Dm), mientras el grupo 2 se manejaron con midazolam (Md). El tamaño de muestra se obtuvo en base a la fórmula para ensayos clínicos comparados. Pacientes, investigadores y cirujanos fueron cegados en el estudio. Se les realizó monitoreo tipo 1, se les insertó un catéter intravenoso número 16 a través del cual se les administró al grupo 1; Dm 0.4 µg/kg diluidos

en 100 mL de solución fisiológica. Los pacientes del grupo 2 recibieron Md 50 µg/kg, diluidos en 100 mL de solución fisiológica, administrados en infusión durante 10 minutos y antes de iniciar el procedimiento. A todos los pacientes se les premedicó con ranitidina 1 mg/kg i.v. y metoclopramida 150 µg/kg.

En ambos grupos la anestesia se indujo con propofol 10% en dosis de 2 mg/kg, vecuronio 80 µg/kg. Se intubó al paciente y el mantenimiento anestésico fue con sevoflurano 1.5-2 vol. % en 2-3 Lt de oxígeno por minuto, realizándose ajustes según necesidades, así como dosis adicionales de fentanil. Se realizó monitoreo tipo 1 (presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca, electrocardiografía en derivación DII, pulso oximetría y capnografía continua), los datos se registraron cada 5 minutos, durante el transoperatorio con un monitor de signos vitales electrónico no invasivo Cardiacap II, Datex Ohmeda, Type CG-CS.04. Se registró cualquier evento transoperatorio (desaturación de oxígeno, pérdida de capnograma, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, movimiento) así como los requerimientos de dosis suplementarias de medicamentos. Al término de la cirugía se extubó a los enfermos y se comenzó la evaluación de la sedación a los 10 minutos post extubación. Y una vez con apertura ocular se evaluó el grado de analgesia. En la sala de recuperación se asistió a cada paciente con oxígeno nasal 2 Lt/min, y se monitorizaron signos vitales cada 5 –10 minutos durante la primera media hora y después cada 20 minutos durante su permanencia en recuperación. Se evaluó el grado de sedación con la escala de Ramsay, la intensidad del dolor con escala visual análoga (E.V.A). Se egresaron de recuperación al servicio de admisión y posteriormente a su domicilio asegurando que no existiera ninguna complicación. El análisis estadístico fue realizado utilizando un software (versión 13.0). Todos los datos fueron expresados como medias ± DE. En las variables cualitativas como: sedación y analgesia postquirúrgica utilizamos la mediana y el recorrido intercuartílico, analizándose los resultados con U de Mann Whitney. Las variables cuantitativas como la presión arterial y frecuencia cardíaca, se analizaron con la prueba t de Student.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes programados para rinoseptoplastía, reclutados en 9 meses. Ambos grupos fueron comparables con respecto a los datos demográficos (Tabla 1).

Únicamente en tres mediciones a los 10, 60 y 120 minutos, se observó una diferencia significativa entre los grupos sobre todo en la frecuencia cardíaca, así como en la tensión arterial sistólica a los 120 minutos, siendo menores en el grupo tratado con dexmedetomidina como se observa en la tabla 2. En cuanto al grado de sedación se observó una diferencia significativa de los 10 a los 25 minutos siendo mayor en el grupo tratado con dexmedetomidina. (Tabla 3) En cuanto al dolor postoperatorio se observaron mediciones menores las cuales fueron significativas en los primeros 30 minutos en el grupo manejado con dexmedetomidina, en comparación con el grupo tratado con midazolam. (Tabla 4)

Tabla 1. Características demográficas de todos los pacientes

Parámetros	Grupo 1 (Dm)	Grupo 2 (Md)	P
n casos	20	20	
Edad (años)	26±13	31±15	NS
Peso (kilos)	63 ± 15	62 ± 12	NS
ASA I	70% (14)	30% (6)	NS
ASA II	75% (15)	25% (5)	NS

(Media ± DE), NS= no significativo

Tabla 2. Cambios hemodinámicos postoperatorios

Parámetros	Grupo 1 (Dm)	Grupo 2 (Md)	P
Frecuencia cardíaca a los 10 minutos de la extubación	72 ± 9	81 ± 16	0.034
Presión arterial sistólica mmHg a los 120 minutos de la extubación	115±8	107±10	0.016
Frecuencia cardíaca a los 120 minutos de la extubación (media ± DE)	72±9	79±11	0.040

Tabla 3. Valoración de Ramsay en postoperatorio

Tiempo en minutos	Grupo 1 (Dm)	Grupo 2 (Md)	P
10	3 (2-3)	2 (1-2)	.000**
15	3 (2-3)	2 (1-2)	.000**
20	2 (2-2)	2 (1-2)	.005**
25	2 (2-2)	2 (1-2)	.05*
30	2 (2-2)	2 (1-2)	.18
50	2 (2-2)	2 (2-2)	.63
70	2 (2-2)	2 (2-2)	.63
90	2 (2-2)	2 (2-2)	.17
110	2 (2-2)	2 (2-2)	.48
130	2 (1-2)	2 (2-2)	.14
150	2 (1-2)	2 (2-2)	.05*
170	2 (1-2)	2 (2-2)	.09

Mediana y recorrido intercuartílico. *P<0.05, **P<0.01, U de Mann Whitney

Tabla 4 Valoración del dolor (EVA)

Tiempo en minutos	Grupo 1 (Dm)	Grupo 2 (Md)	P
10	1 (1-1)	2 (1-2)	.03*
15	1 (1-1)	2 (2-2)	.009**
20	1 (1-1)	2 (2-2)	.015*
25	1 (1-1)	3 (2-3)	.007**
30	1 (1-1)	2 (2-2)	.03*
50	2 (1-2)	2 (2-2)	.10
70	2 (1-2)	2 (2-2)	.15
90	2 (1-2)	2 (2-2)	.89
110	2 (2-2)	2.5 (2-2.5)	.51
130	2 (2-2)	2.5 (2-2.5)	.55
150	2 (2-2)	3 (2-3)	.32
170	2 (2-2)	3 (2-3)	.24

Mediana y recorrido intercuartílico, *P<0.05, **P<0.01, U de Mann Whitney

Discusión

En nuestro estudio observamos que los pacientes tratados con dexmedetomidina presentaron una disminución en la frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica, resultados que concuerdan con estudios realizados por Talke, Hall y Venn, en los cuales se observó que el efecto simpaticolítico de la dexmedetomidina es debido a la disminución en la liberación de norepinefrina y a la vasoconstricción por la activación presináptica de los receptores alfa 2 localizados en los vasos sanguíneos. La población estudiada por estos autores es anglosajona y japonesa; lo anterior nos hace pensar que no existen diferencias respecto a la raza, al observar resultados similares.^{11,14,15.}

En la actualidad los chilenos han estado evaluando las ventajas del uso de dexmedetomidina en cirugía de otorrinolaringología, corroborando la adecuada sedación transquirúrgica y postquirúrgica, así como un despertar de la anestesia general más tranquilo y con cierto grado de analgesia. En su estudio comentan que la sedación con dexmedetomidina para la cirugía de oído medio es adecuada, que su administración tiene escasos efectos adversos y creen que es una técnica que se puede aplicar en otros tipos de cirugía y se puede asociar a anestesia local o regional.⁶

En cuanto a la sedación y control del dolor postoperatorio observamos una diferencia significativa en los primeros 30 minutos del postoperatorio en donde los pacientes tratados con dexmedetomidina se encontraban respondiendo a órdenes verbales, despiertos pero sin ansiedad y con un adecuado control del dolor postoperatorio. El 100% de los pacientes tuvieron analgesia adecuada, con EVA menor de 3. Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Curtis y Ebert, al mencionar que el 100% de sus pacientes presentaron una EVA inferior a 3.^{12,13}

Respecto a la dosis 0.4 µg/kg de dexmedetomidina que usamos en nuestro estudio, con la cual observamos efectos analgésicos, sedantes y simpaticolíticos; observamos que coincidimos con los resultados de Ebert, en donde considera que la ventana terapéutica de la dexmedetomidina está situada en una concentración plasmática de 0.2- 1.9 ng/ml cuando se usa aisladamente y que las concentraciones crecientes resultan en una intensificación de estos efectos.¹³

En conclusión, en este estudio se encontró que los pacientes tratados con dexmedetomidina hubo una adecuada sedación y control del dolor postoperatorio durante los primeros 30 minutos postoperatorios. Estos resultados sugieren que la dexmedetomidina como coadyuvante de anestesia general en pacientes operados de rinoseptoplastia es más eficaz en el postoperatorio inmediato al compararla con midazolam. El

próximo desafío es determinar cuál es la ventana terapéutica de la dexmedetomidina cuando se utiliza en asociación con otros agentes que promueven la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático.

Referencias

1. S.A.E. Sistema de captura de datos . Secretaria de Salud 2005
2. Barash Paul. Manual de Anestesia Clínica 1ª edición. D.F. México: Interamericana McGraw-Hill; 1993;9:199-203.
3. Miller D. Ronald. Miller's Anesthesia. Fourth edition. New York, USA. Churchill-Livingstone;1994.
4. Brown BR. Anesthesia and ENT surgery. FA Davis Company Philadelphia. 2000;pp141-158.47.
5. Selkin SG. Rhinoplasty and general anesthesia. Halothane vs enflurane as agent of choice. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;115:802-803.
6. Vega R. Dexmedetomidina para sedación en cirugía de oído medio. Rev Chilena Anest 2003;125-128.
7. Schultter J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol. Anesthesiology 2000;92:727-738.
8. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. Br J Anaesth 1999;83:372-380.
9. Nunes RR, Cavalcante SL. Influence of dexmedetomidine upon sevoflurane end-expiratory concentration: evaluation by bispectral index, suppression rate and electroencephalographic power spectral analysis. Rev Bras Anesthesiol 2002;52:133-145.
10. Scheinin H, Jaakola ML, Sjoval S, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. Anesthesiology 1993;78:1065-1075.
11. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia 1999;54:1136-1142.
12. Curtis FG, Castiglia YM, Stolf AA, et al. Dexmedetomidine and sufentanil as intraoperative analgesics: comparative study. Rev Bras Anesthesiol 2002;52:525-543.
13. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000;93:382-394.
14. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000;90:834-839.
15. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ . Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000;90:699-705.

Intravenous Dexmedetomidine vs. Intravenous Clonidine to prolong Bupivacaine Spinal Anesthesia. A Double Blind Study

Víctor Whizar-Lugo MD*, Irma A. Gómez-Ramírez MD**, Roberto Cisneros-Corral MD*, Nora Martínez-Gallegos MD***

*Anestesiología y Medicina del Dolor, Centro Médico del Noroeste. Tijuana B.C., México

**Departamento de Anestesiología, Hospital General Tijuana B.C.

***Departamento de Anestesiología, IMSS, Morelia, México.

First author address

Centro Médico del Noroeste

Misión de San Diego 2993-306

Tijuana B.C., México. CP 22320

vwhizar@anestesia-dolor.org

Abstract

Background and goals. Oral, intrathecal, and intravenous clonidine prolong bupivacaine spinal anesthesia. There is no information on the effect of intravenous dexmedetomidine to lengthen duration of spinal bupivacaine anesthesia. Our theory was that intravenous dexmedetomidine given after intrathecal bupivacaine may prolong spinal anesthesia.

Material and methods: An double-blind, placebo controlled, prospective study was designed to evaluate the effect on spinal anesthesia of intravenous dexmedetomidine vs. intravenous clonidine. Patients scheduled for abdominal hysterectomy were medicated with 2 mg sublingual lorazepam 1 hour before they were lumbar spinally injected with 15 mg 0.5% hyperbaric bupivacaine, and randomly divided into three groups (n = 25 each); Group D received and infusion of 1 µg/Kg dexmedetomidine given in 20 min, followed by 0.5 µg/kg/h dexmedetomidine drip until end of surgical procedure. Group C received clonidine 4 µg/kg, given as 20 min infusion started 20 min after the spinal block, and followed by a 0.9% saline drip until the end of surgery. Patients in Group P were managed with 0.9% saline infusion started 20 min after the spinal block. Sensory block was evaluated by pinprick and duration was defined as the time for sensory block to regress to L5-S2 dermatome. Motor block was evaluated using Bromage scale.

Results. Initial dexmedetomidine mean dose was 70±7.5 µg, and mean maintenance dose 34±4 µg/kg/h. Clonidine mean dose was 268±32 µg. Sensory block duration was longer in both D and C groups, 208±43.5 and 225±58.8 min respectively, vs. placebo group 137±121.9 min (P= 0.05). Motor block duration was longer in Group D and C (191±49.8 and 172±36.4) vs. placebo group (172±36.4) without significant statistical difference. Hemodynamic changes (bradycardia, hypotension) were similar in all groups, and without clinical relevance. **Discussion.** Intravenous dexmedetomidine as well as intravenous clonidine given after spinal bupivacaine anesthesia were able to prolong spinal anesthesia compared to placebo.

Key words. Intravenous clonidine, dexmedetomidine, spinal anesthesia

Resumen

La clonidina oral, intratecal o intravenosa prolongan la anestesia raquídea. No hay información del efecto de la dexmedetomidina para aumentar la duración de la anestesia subaracnoidea producida por bupivacaína. Al realizar este estudio nuestra teoría fue que la dexmedetomidina intravenosa administrada después de la bupivacaína intratecal podría prolongar el tiempo de la anestesia raquídea. **Material y método.** Se hizo un estudio doble ciego, prospectivo, controlado con placebo para valorar en el efecto de la dexmedetomidina i.v. vs. clonidina i.v. Pacientes programadas para histerectomía abdominal se premedicaron con 2 mg de lorazepam sublingual 1 hora antes del

bloqueo espinal, el cual se hizo con 15 mg de bupivacaína 0.5% hiperbárica, y se dividieron al azar en tres grupos de 25 cada uno. Las pacientes del grupo D recibieron infusión de dexmedetomidina 1 µg/Kg en 20 min, seguida un goteo de dexmedetomidina 0.5 µg/kg/h hasta el final de la cirugía. La enfermas del grupo C recibieron 4 µg/kg de clonidina en una infusión de 20 min que se inició 20 min después del bloqueo espinal, y fue seguida de una infusión de salino 0.9% hasta el final de la cirugía. Las pacientes del grupo P se manejaron con una infusión de salino 0.9% iniciada 20 minutos después de la anestesia. Se valoró el bloqueo sensitivo con una aguja y se midió su duración hasta que desaparecía en los dermatomas L5-S2. El bloqueo motor se valoró con la escala de Bromage. **Resultados.** La dosis inicial media de dexmedetomidina fue de 70±7.5 µg, y la dosis de mantenimiento fue de 34±4 µg/kg/h. La dosis media de clonidina fue de 268±32 µg. La duración del bloqueo sensitivo fue mayor en los grupos D y C, 208±43.5 y 225±58.8 min respectivamente vs. placebo 137±121.9 min (P= 0.05). El bloqueo motor duró más en el grupo D y C (191±49.8 y 172±36.4) vs. el grupo placebo (172±36.4). sin significancia estadística. Los cambios hemodinámicos fueron similares en los tres grupos y sin relevancia. **Discusión.** La administración intravenosa de dexmedetomidina y de clonidina dadas después de la anestesia espinal con bupivacaína prolongaron la anestesia espinal al ser comparadas con el placebo.

Palabras clave. Intravenosa, clonidina, dexmedetomidina, raquianestesia

Introduction

Alpha 2-adrenoceptor agonists are being increasingly used in critical care and anesthesia. Beside sedation and analgesia, they also decrease sympathetic tone and attenuate the stress responses to anesthesia and surgery. In addition, they are used as adjuvant drugs during regional and general anesthesia. Clonidine has been use as an adjuvant drug to enhance duration and quality of regional anesthesia. Although this alpha 2-adrenoceptor agonist is used by several routes, including oral, intramuscular and intravenously, most studies have been performed injecting clonidine mixed with neuraxial local anesthetics.^{1,2,3,4} Rhee and coworkers⁵ were the first clinicians that demonstrated that administration of intravenous clonidine prolong bupivacaine spinal anesthesia.

Dexmedetomidine is the most recent agent in this group approved by FDA in 1999 for use in humans for analgesia and sedation in the intubated patients at the intensive care settings. Kanazi and coworkers⁶ added dexmedetomidine 3 µg or clonidine 30 µg to intrathecal bupivacaine, and were able to prolong duration of motor and sensory block with preserved hemodynamic stability and lack of sedation. Sudo and cols.⁷ were able to prolong levobupivacaine spinal anesthesia in rats injected with intraperitoneal dexmedetomidine.

Up to date, there are no reports comparing the efficacy of intravenous clonidine vs. intravenous dexmedetomidine to augment the efficacy on spinal bupivacaine anesthesia, so our aim was to compare the effects of both drugs given intravenously after intrathecal bupivacaine in Mexican patients scheduled for abdominal hysterectomy.

Material and methods

A double-blind, placebo controlled, prospective study was designed to evaluate the effect on bupivacaine spinal anesthesia of intravenous dexmedetomidine vs. intravenous clonidine. The study protocol was reviewed and approved by the Hospital Review Research Committee. Seventy patients scheduled for open abdominal hysterectomy signed the consent form. They were medicated with 2 mg sublingual lorazepam 1 hour before anesthesia. Once in the surgical room, patients were monitored with continuous EKG, NIBP

and pulse oximetry. After an intravenous infusion of 500 to 1000 mL of 0.9% saline solution, with the patient in lateral decubitus position, a midline lumbar puncture was performed using a 27-G Whitacre needle. After 15 mg 0.5% hyperbaric bupivacaine, (Bupibárica® PISA México) was injected, the patient were turned supine, and were randomly allocated into one of the following three groups; Group D (n = 25) received and infusion of 1 µg/Kg dexmedetomidine (Precedex® Hospira) started 20 minutes after the spinal block, and infused in 20 minutes, followed by 0.5 µg/kg/h dexmedetomidine drip until end of surgical procedure. Group C (n = 25) received clonidine (Epiclodina® PISA México) 4 µg/kg, given as 20 minutes infusion started 20 minutes after the spinal block, and followed by a 0.9% saline drip until the end of surgery. Patients in Group P (n = 20) were managed with a 0.9% saline infusion started 20 minutes after the spinal block. All patients received intravenous fluids as needed, as well as nasal oxygen. Patient and anesthesiologist were blinded to the drug administered.

Sensory block was evaluated by pinprick and duration was defined as the time for sensory block to regress to L5-S2 dermatome. Motor block was evaluated using Bromage scale.

Demographic data as age, height, weight, and ASA physical status were analyzed using *t* Student test. Sensory and motor block mean time, heart rate, and blood pressure were analyzed using ANOVA and post hoc test with Turkey's test. A P value of <0.05 was considered to be significant.

Results

There were no statistical differences between groups in patient characteristics; age, height, weight, and ASA physical status (Table 1). Initial dexmedetomidine mean dose was 70±7.5 µg, and mean maintenance dose 34±4 µg/kg/h. Clonidine mean dose was 268±32 µg.

Sensory block duration was longer in both dexmedetomidine and clonidine groups, 208 ± 43.5 and 225 ± 58.8 minutes respectively, vs. placebo group 137 ± 121.9 minutes (P= 0.05). (Table 1) The median (range) highest cephalad dermatome

Table 1. Patients demographics data (Mean ± SE)

Groups	Dexmedetomidine	Clonidine	Placebo
N patients	25	25	20
Age	42 ± 5.8	46 ± 7.3	41 ± 8.0
Height in cm	160 ± 3.6	160 ± 2.6	161 ± 3.5
Weight in kg	70 ± 7.6	67 ± 7.9	69 ± 7.7
ASA	21	14	13
I			
II	4	11	7

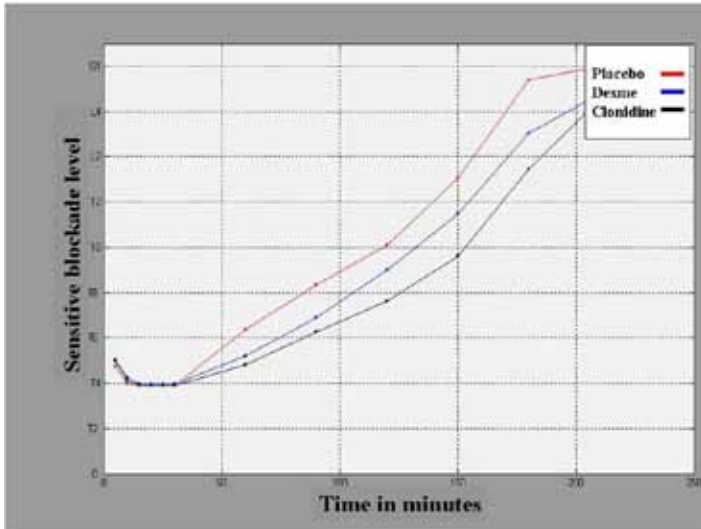


Figure 1. Sensory blockade level after bupivacaine spinal anesthesia. Values are median. Significantly different from the placebo group $P < 0.05$.

level of sensory block was T4 (T3-T8), and mean time to reach it was 15 minutes in all groups. The maximum level of sensory blockade was constant during 45 minutes, and began to decline after 60 minutes. Dexmedetomidine and clonidine treated patients always maintained higher sensory block, without significant differences, compared to placebo group. (Figure 1)

Mean time to reach maximum intensity of motor block was five minutes in all patients. Motor block duration was longer in group dexmedetomidine and clonidine (191 ± 49.8 and 192 ± 63.4) vs. placebo group (172 ± 36.4) without significant statistical difference. (Table 2 and Figure 2)

Table 2. Duration in minutes of spinal anesthesia (Mean ± SD)

Blockade	Dexmedetomidine	Clonidine	Placebo	Significance
Sensitive	208 ± 43.5	225 ± 58.8	137 ± 121.9	$P = 0.05$
Motor	191 ± 49.8	192 ± 63.4	172 ± 36.4	NS

Hemodynamic changes (bradycardia, hypotension) were without clinical impact, and are shown in table 3. There were 8 cases of bradycardia in patient treated with dexmedetomidine and 4 in those who received clonidine. Hypotension was unremarkable in all groups. Nausea and vomiting was similar in all groups. One dexmedetomidine case was intubated at 240 minutes due to prolonged surgical time. One patient in the placebo group needed general anesthesia due to severe pain at 170 minutes after the spinal block was performed.

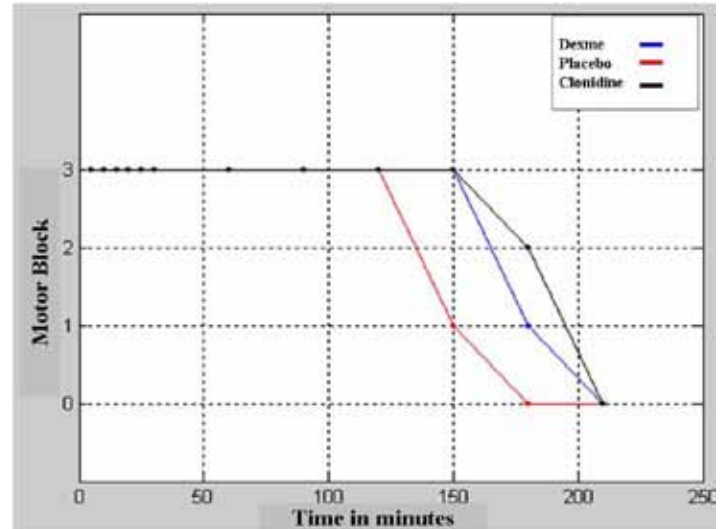


Figure 2. Motor blockade intensity after bupivacaine spinal anesthesia. Values are shown in median. There were no statistical differences in all groups.

Table 3. Observed side effects

Side Effects	Dexmedetomidine	Clonidine	Placebo
Bradycardia	8	4	5
Hypotension	2	3	1
Nausea	1	2	1
Vomiting	1	0	1

Postoperative need for analgesics, provided at VAS 4/10, was first given in the placebo group at 150 minutes, dexmedetomidine patient received their first analgesic dose at 220 minutes, and clonidine cases at 240 minutes after surgery was ended (dexmedetomidine vs. placebo 220 ± 30 vs. 150 ± 20 , $P < 0.05$, clonidine vs. placebo 240 ± 20 vs. 150 ± 20 , $P < 0.05$). No statistical differences were found between dexmedetomidine vs. clonidine. ($P > 0.05$).

Discussion

Systemic or neuraxial injection of alpha 2-adrenergic agonists produces analgesia by acting at the spinal level, laminae VII and VIII of the ventral horns. The most accepted mechanism is the release of acetylcholine and nitric oxide release. The locus coeruleus and the dorsal raphe nucleus are also important central neural structures where this drugs acts producing sedation-analgesia. Some investigators have also described a peripheral mechanism. The mechanism of action

of dexmedetomidine differs from clonidine as it possesses most selective alpha 2-adrenoceptor agonist especially for the 2A subtype of this receptor, which causes it to be a much more sedative and analgesic agent than clonidine. Due to this greater selectivity, dexmedetomidine may be more effective than clonidine.

In this study sensitive block levels were stable during the first 45 minutes, and started to decrease at 60 minutes. Dexmedetomidine and clonidine were able to slow this decreasing of sensory level. Long acting anesthetics like bupivacaine or ropivacaine take up to 30 minutes to be fixed on the spinal neural structures, consequently alpha2-adrenergic agonists given intravenously before or during the first 30 minutes after the local anesthetic injection would extend spinal anesthesia.

As well as Rhee and coworkers, we did not find any enhanced effect on motor block. There were no statistical differences between tested drugs and placebo. This result has been explained by the clonidine direct inhibition of impulse conduction in large, myelinated A-alpha fibers and the EC₅₀ (50% effective concentration) measured approximately 4-fold of that in small, unmyelinated C fibers.(5,8) Calasans et al. from Brazil, investigated the duration of motor block in guinea pigs; they injected intratecal levobupivacaine alone or with dexmedetomidine vs. injected intratecal levobupivacaine plus intraperitoneal injection of dexmedetomidine and were able to prolong motor block duration in all animals. They also demonstrated that pretreatment with yohimbine reduced the duration of motor block.

Although intravenous dexmedetomidine or clonidine were able to enhance sensory blockade, it has been proved that spinal injection of these drugs produce a longer effect. Kanazi and cols. (6) reported that adding 3 µg dexmedetomidine, or 30 µg clonidine to 12 mg hyperbaric spinal bupivacaine prolonged regression time of sensitive block to S1 to 303 ± 75 minutes and 272 ± 38 minutes, respectively. Many others investigators have proved similar findings with clonidine added to a local spinal anesthetic, however clonidine dose range is too wide; 2 µg/kg may produce severe hypotension, whereas 1 µg/kg prolonged duration of sensory block achieved with bupivacaine by 30 min and postoperative analgesia by 120 minutes without severe adverse events.(1) In adult patients intrathecal total clonidine dose range from 30 up to 300 µg.

In conclusion, intravenous dexmedetomidine as well as intravenous clonidine given after spinal bupivacaine anesthesia were able to prolong spinal anesthesia when

they were compared to placebo, without any significant side effects. Our data are in concordance with the results of Rhee and coworkers who were able to prolong bupivacaine spinal anesthesia up to one hour using 3 µg kg⁻¹ and also confirm the hypothesis of Sudo et al. who mentioned that systemic administration of dexmedetomidine prolongs the duration of spinal anesthesia in rats.

References

1. Kaabachi O, Zarghouni A, Ouezini R, Abdelaziz AB, Chattaoui O, Kokki H. Clonidine 1 µg/kg is a safe and effective adjuvant to plain bupivacaine in spinal anesthesia in adolescents. *Anesth. Analg.* 2007;105:516-519.
2. van Tuijl I, van Klei WA, van der Werff DB, Kalkman CJ. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after Caesarean section: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2006;97:365-370.
3. Dobrydnjov, K. Axelsson, S.-E. Thörn, P. Matthiesen, H. Klockhoff, B. Holmström, and A. Gupta. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: A randomized double-blinded study. *Anesth. Analg.* 2003 96: 1496-1503.
4. Dziubdziela W, Jałowicki P, Kawecki P. Prolongation of bupivacaine spinal anaesthesia by oral and intramuscular Clonidine. *Wiad Lek.* 2003;56:520-526.
5. Rhee K, Kang K, Kim J, Jeon Y. Intravenous clonidine prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1001-1005.
6. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, Bulbul M, Baraka AS. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:222-227.
7. Sudo RT, Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G. Dexmedetomidine increased the duration of spinal anesthesia induced by levobupivacaine. *Anesthesiology* 2003; 99:A955.
8. Butterworth JF, Strichartz GR. The alpha2-adrenergic agonists clonidine and guafacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993;76:295-301.
9. Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1415-1420.

Anestesia Combinada Espinal-Epidural y sus Ventajas en Obstetricia

Dr. Luis Fernando García Gutiérrez

Anestesiólogo.

Director de Quirófano de CIMA Santa Engracia

Monterrey, Nuevo León, México

lgarciag@santaengracia.com

Resumen

La anestesia epidural-espinal combinada (ACEE) es una técnica regional muy aceptada para procedimientos quirúrgicos por debajo de T10 y en las pacientes obstétricas. La técnica puede reducir o eliminar los riesgos y algunas desventajas de los bloqueos subaracnoideos o peridurales cuando estos se realizan por separado. ACEE combina la rapidez, densidad y seguridad de la anestesia subaracnoidea con la flexibilidad del bloqueo epidural continuo el cual extiende la duración de la anestesia y de la analgesia postoperatoria. Se ha utilizado en todo el mundo en millones de pacientes con muy pocos problemas. El uso ACEE en el campo de la anestesia y analgesia obstétrica goza de gran popularidad. Una dosis pequeña de anestésico local añadida de un opioide en el espacio subaracnoideo produce excelente analgesia de parto, la cual puede ser complementada con dosis epidurales inyectadas a través del catéter peridural. La técnica más usada es colocar primero la aguja epidural en el espacio peridural y a través de esta aguja introducir la aguja de raquia para la punción dural y administración de los fármacos espinales, seguida de la inserción del catéter en la cavidad peridural.

La ACEE es un bloqueo seguro, que se considera como una buena alternativa a la analgesia convencional epidural y se ha convertido en el procedimiento preferido para analgesia obstétrica en nuestro hospital. Este artículo revisa y discute el procedimiento de ACEE orientado en obstetricia.

Palabras clave: Bloqueo combinado epidural-espinal, analgesia obstétrica.

Abstract

Combined epidural-spinal block (CSE) is a very well accepted regional technique used for surgical procedures below T10 and in obstetric patients. The technique can reduce or eliminate the risk of several disadvantages of spinal or epidural blocks used alone. CSE block combines the rapidity, density and reliability of spinal anesthesia with the flexibility of continuous epidural block to extend the duration of anesthesia and/or postoperative analgesia. It has been used around the world in millions of patients with very few major problems. CSE blockade in obstetric patients, either for labor pain or cesarean section, has enjoyed a growing popularity. A small dose of local spinal anesthetic plus an opioid produces excellent analgesia in labor that can be complemented with epidural doses injected via the epidural catheter. The most used CSE technique is to insert the epidural needle to locate the epidural space and, through this needle, introduce the spinal needle for dural puncture, followed by the insertion of the epidural catheter. CSE blockade is a safe, suitable alternative to conventional epidural analgesia and has become the preferred technique for providing obstetric analgesia in our hospital. This review article discusses the technique, attempting to assess its validity in obstetrics cases.

Key words: Combined epidural-spinal block, obstetric analgesia

Introducción

Ética y profesionalmente todo prestador de servicios de salud tiene el deber de brindarle a su paciente un estándar de cuidado. Cualquier nueva técnica que en base al conocimiento científico compruebe su utilidad, debe adoptarse

con el objetivo de mejorar dicho estándar, o cuando menos aprenderse para elegirla cuando como alternativa aplique hacerlo. La anestesia combinada espinal epidural (ACEE) ha resultado en los últimos 10 años una confiable variante de las técnicas neuroaxiales. Si bien, este escrito se concreta a las

aplicaciones obstétricas de esta técnica, resulta también muy conveniente en cualquier tipo de procedimiento quirúrgico no obstétrico que involucre abdomen y miembros inferiores. El cuidado anestésico para parturientas se considera una tarea compleja que muestra vínculo con mortalidad relacionada. La percepción general y la sabiduría convencional, dictan que la anestesia general plantea un riesgo mucho mayor que la anestesia regional. Una desviación importante de la anestesia general hacia la regional -primordialmente en países desarrollados- se ha vinculado a un decremento en la mortalidad relacionada con la anestesia. La ACEE tiene grandes ventajas en la embarazada tanto para la operación cesárea, como para el trabajo de parto. Dice David J. Birnbach connotado profesor de la Universidad de Columbia y director del departamento de Anestesia Obstétrica en el St. Luke's Hospital en Nueva York, en el libro de anestesia obstétrica de Ostheimer, otrora gran anestesiólogo obstetra: "*CSE is now widely reconized as a technice of neuroaxial blockade that provides greater flexibility and reliability than can be achieved with either spinal or epidural analgesia alone*".

Tanto la anestesia raquídea como la anestesia epidural tienen ventajas y desventajas bien conocidas; se pretende con la ACEE el aprovechamiento de las ventajas y el abatimiento de las desventajas. Por un lado, la inyección intratecal produce efectos clínicos intensos, rápidos, con cantidades mínimas de fármaco. Desafortunadamente la mayoría de las técnicas actuales se limitan a una sola inyección y, por tanto, a una duración finita del efecto. Se pueden inyectar fármacos repetidamente durante periodos prolongados usando un catéter epidural; sin embargo, la anestesia epidural requiere más tiempo de latencia y dosis que las técnicas intratecales. Por otro lado, la dispersión de una dosis intratecal puede ser incierta y alcanzar niveles no deseados y con la epidural la densidad de la anestesia puede ser pobre e incluso segmentos no bloqueados pueden aparecer. La combinación provee el rápido inicio y mayor potencia farmacológica de la anestesia raquídea con la flexibilidad de un bloqueo epidural.

Esta técnica no se debe conceptuar como una espinal aislada seguida de una epidural también aislada, sino una combinación de ambas donde una repercute en la otra. Como con cualquier técnica anestésica, es obligatorio tener conocimiento profundo de la anatomía, fisiología y farmacología correspondientes, de tal manera que su ejecución requiere una curva de aprendizaje que será tan corta, tanto más sea el acervo de conocimientos y habilidades de cada operador, recordando que tampoco está libre de riesgos y fallas si se consideran las variables que pueden aparecer de paciente a paciente.

Origen de la ACEE

Históricamente a Soresi¹ se le puede considerar el padre de la ACEE. En 1937 este investigador: "*By combining the two methods many of the disadvantages of both methods are eliminated and their advantages are enhanced to an almost incredible degree*". Curelaru² en Rumania describió la técnica colocando primero un catéter epidural, y en un espacio diferente más caudal, enseguida llevó a cabo una punción subaracnoidea y refirió: "*The possibility of obtaining*

a high quality conduction anaesthesia, virtually unlimited in time, the ability to extend over several anatomical regions the surgical field, minimal toxicity, the absence of postoperative pulmonary complications and the economy". En 1981 Brownridge³ sugirió la técnica para anestesia obstétrica. Posteriormente se perfeccionó la técnica hasta que en 1982 Coates⁴ y Daz y Kutz⁵ en Inglaterra y Suecia respectivamente, describieron la técnica aguja a través de aguja que es la que actualmente más se acepta. Coates describió: "*Simple, reliable and relatively quick to perform*".

Aplicaciones

La ACEE fue descrita en la era moderna para cirugía urológica.² Más reciente se estableció para analgesia en trabajo de parto^{6,7} y para cesárea.⁸ La mayoría de los reportes se han generado en anestesia obstétrica, sin embargo es de enorme utilidad, y así ha sido difundido su uso en ortopedia, cirugía vascular, general y ginecológica. La ACEE es la técnica de elección para determinar las mínimas dosis intratecales⁹ y para evaluar la interacción entre las drogas intratecales y epidurales.^{10,11,12}

Epidemiología

Existen pocos datos del uso de la técnica antes de los 90's. En 1992, Rawal¹³ encuestó hospitales en 17 países europeos y encontró un uso variado desde 0.2% en Irlanda hasta 60% en Holanda principalmente para cirugía ortopédica mayor y cirugía de abdomen inferior. También en 1992 en los mismos 17 países se encontró una frecuencia del 8% de aplicación en cesárea.¹⁴ En 1997, el 28% de los anestesiólogos canadienses reportaron el uso de la técnica para analgesia en labor.¹⁵ La segunda edición del Bonica publicado en 1995 consta de 1344 páginas de las que 127 hablan de anestesia epidural, 26 de anestesia raquídea y solo media cuartilla con dos referencias en el capítulo de cesárea, menciona la ACEE. Sin embargo, ha sido estimado que el uso de la ACEE se ha doblado 10 veces entre 1992 y 1997.¹⁶

Desde el año 2002 hemos adoptado esta técnica como la de elección para la cesárea electiva aplicándola en el 100% de los casos, amén que al día de hoy en toda paciente que inicia labor y que se encuentra en la fase activa de la misma, con una incipiente dilatación, se elige ACEE. Cabe mencionar que en ortopedia ha sido la de nuestra preferencia desde mediados de la última década del siglo pasado, y desde entonces aparece impresa como alternativa en el registro anestésico del hospital donde laboro.

Técnicas

Algunas técnicas han sido descritas y han variado y modificado de acuerdo a los conocimientos y el avance tecnológico en el orden de aumentar la tasa de éxitos y evitar las complicaciones.

a) Colocación del catéter epidural antes de la inyección subaracnoidea. En teoría en la técnica de aguja a través de aguja al inyectar primero la dosis subaracnoidea

se puede abolir algún signo ó síntoma premonitorio como la parestesia por estímulo físico provocada por el catéter que pudiese indicar daño neurológico, además de potencialmente enmascarar, ya fijada la dosis intratecal, la dosis de prueba epidural para una posición anómala subaracnoidea del catéter epidural. Para evitar esto, se han descrito variantes a la técnica de aguja a través de aguja pasando la espinal de preferencia #29 y antes de perforar la duramadre se pasa y prueba el catéter para luego hacer la dosis intratecal;¹⁷ en mi opinión esto resulta impráctico. Con agujas separadas en dos espacios diferentes se puede insertar primero el catéter epidural y probarlo, enseguida más caudalmente (de preferencia mínimo dos niveles) se lleva a cabo la anestesia raquídea; esta variante no ofrece mayores ventajas más que probar el catéter antes de la dosis espinal y amén de que potencialmente se pudiese dañar el catéter previamente colocado con la aguja espinal, resulta desventajosa por cuanto no se aprovecha la aguja epidural como introductor para la espinal y tampoco se aprovecha la confiabilidad de la correcta colocación de la aguja epidural al obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la aguja espinal (muy útil en pacientes obesos). Eldor y cols.¹⁸ han diseñado una aguja con un conducto independiente para la aguja espinal, de tal manera que después de abordar el espacio epidural, pasar y probar el catéter, a través de dicha vía se pasa una aguja espinal y se inyecta finalmente la dosis intratecal. Este autor pregona que además de colocar y probar el catéter epidural antes de la dosis intratecal, se evita la fricción de las agujas y no hay orificio previo en la dura que coincida con el punto del paso del catéter, y su potencial introducción al espacio subaracnoideo. Estas consideraciones al día de hoy son inválidas como se describe más adelante. No existen estudios controlados y el uso de esta aguja no se ha extendido a más países fuera de los Estados Unidos.

- b) **Aguja a través de aguja:** Es la técnica más usada. El espacio epidural es identificado de forma habitual con la técnica con la que se esté familiarizado; en lo personal preferimos la técnica de pérdida de resistencia usando aire porque, si bien se describe una tasa de fallas mayor en comparación de hacerlo con solución fisiológica tratándose de anestesia epidural, en la técnica combinada el líquido podría confundir al operador cuando se puncione la duramadre y tendría que dilucidar si el fluido presente es solución fisiológica o LCR. Ya identificado el espacio epidural, entonces se introduce una aguja espinal larga a través de la aguja epidural, para en seguida perforar la duramadre, obtener LCR y proceder a la administración de la dosis intratecal. Posteriormente es retirada la aguja espinal y se pasa el catéter epidural en sentido cefálico como se observa en la figura 1. Esta técnica de aguja a través de aguja implica iniciar con la dosis subaracnoidea, lo que conlleva a profundizar en los conocimientos anatómicos y fisiológicos para disminuir las posibles eventos adversos; por un lado, si se decide por la variante estándar que consiste en administrar la dosis total subaracnoidea para el procedimiento contemplado, entonces el catéter permanece inerte



Figura 1. Técnica de ACEE aguja a través de aguja. La imagen de la izquierda muestra la inyección intratecal de anestésico local. La imagen intermedia revela la inserción del catéter epidural y la imagen derecha es un esquema demostrando la punta de la aguja raquídea en el espacio subaracnoideo y la punta de la aguja epidural en la cavidad del mismo nombre.

hasta que sea necesario una dosis de rescate, o la utilización para el control epidural postoperatorio del dolor.

En cualquiera de los dos escenarios, se debe de recordar que hasta ese momento el catéter epidural no ha sido probado para descartar una posición anómala (intravascular o subaracnoidea), por lo que el estándar de cuidado es hacer una dosis peridural de prueba, y después de asegurarse de la correcta posición epidural, entonces administrar la dosis correspondiente de acuerdo a cada caso. Por otro lado, si la variante elegida ha sido la secuencial la que consiste en sendas dosis parciales, primero subaracnoidea y luego epidural, a pesar de la controversia existente sobre la confiabilidad de la dosis de prueba, consideramos que extremando las precauciones, juiciosamente se puede comprobar o descartar la colocación anómala subaracnoidea o intravascular del catéter.

Existen en el mercado actual una serie de equipos pre configurados con agujas epidural y espinal punta de lápiz 27. Es recomendable el equipo de la marca Portex® porque provee un dispositivo que asegura la aguja espinal dentro de la epidural después de perforar la duramadre, lo que se traduce en menor tasa de fallas al anular por completo el desplazamiento de una sobre la otra en el sentido antero posterior. Estas agujas con dispositivos de fijación han sido ensayados por algunos autores;¹⁹ sin embargo es válido usar una aguja epidural convencional 17 o 18 y una aguja espinal larga. Algunos otros autores recomiendan una gota colgante en la aguja espinal, después de perforar la duramadre, como señal visual para controlar el desplazamiento de una aguja sobre la otra.²⁰ Esta variante de aguja sobre aguja es la más usada en los países desarrollados y la que aparece en la mayor parte de los reportes. Los problemas potenciales vinculados de la técnica aguja a través de aguja incluyen: falla del componente espinal, inserción del catéter a través del agujero previo en la duramadre, fricción metálica de las agujas entre sí, dudas de la eficacia del catéter epidural no probado, cefalea e infección.

- Falla del componente espinal. Puede ocurrir fracaso en la obtención de LCR a través de la aguja espinal. Si bien en la posición sentada el éxito inicial para la obtención del LCR es mayor por aumento de la presión, hay un estudio donde la capacidad final no varió entre la posición sentada o decúbito lateral. La posibilidad de que una aguja espinal adecuadamente colocada penetre la duramadre depende de su grado de protrusión y de la configuración de la punta. La longitud recomendada de protrusión más allá del término de la epidural es de 12 a 15 mm; la aguja de bisel cortante necesita menor protrusión que las de la punta de lápiz pero tienen mayor posibilidad de cefalea. Si la aguja epidural no está en el espacio correspondiente es poco probable que la aguja espinal llegue al subaracnoideo. Por otro lado, la aguja espinal puede ser muy corta y no llegar al espacio subaracnoideo, o muy larga y traspasar todo el saco de la duramadre. Si está muy lateralizada puede pasar muy tangencialmente y no obtener LCR. Herbstan¹⁶ comparó la efectividad de cuatro diferentes agujas y la tasa de éxito varió del 95 al 97%. En nuestra opinión, en manos expertas con el equipo Portex® debe ser arriba del 99%
- Inserción del catéter epidural a través del agujero previo de la duramadre. Esta preocupación durante la ACEE ha dejado de serlo desde que Holmström y cols.²¹ demostraron con epiduroscopía que era imposible introducir un catéter epidural por un agujero hecho previamente en la duramadre con aguja 25. Podía insertarse un catéter subaracnoideo con dificultad después de hacer múltiples perforaciones en la duramadre (estudio en cadáveres) hechas con agujas espinales finas. Los catéteres pasaron fácilmente si la perforación era hecha con una aguja 17. En la práctica clínica el riesgo no es mayor que el que se corre con una técnica epidural habitual. En un grupo de 506 parturientas bajo ACEE para analgesia en trabajo de parto, solamente una mostró LCR en el catéter epidural; esto pudo haber pasado por un orificio hecho por la aguja espinal, o por un orificio no detectado hecho por la aguja epidural. En nuestra experiencia de más de 1000 casos (obstétricos y no obstétricos) esta posibilidad no ha ocurrido en ninguno de ellos. Algunos equipos comercializados (Espocan® de Braun) poseen un orificio en la convexidad de la punta de la aguja de Touhy, orificio por el que la aguja espinal al pasar por esta vía estaría haciendo un orificio en la duramadre distante del punto de acceso del catéter epidural. De esta forma se estaría evitando la posibilidad del paso del catéter al espacio subaracnoideo por el orificio previo. Si bien se trata de una idea ingeniosa, estos modelos prevén un problema



Figura 2. ACEE con técnica de agujas separadas insertadas en el mismo interspacio intervertebral. Note que primero se colocó el catéter epidural que permanece inerte, y después la aguja espinal inyectándose la dosis total de anestésico subaracnoideo.

- que no ocurre.
- Fricción metálica de las agujas. Esta preocupación impulsó el desarrollo de efectuar la técnica de dos espacios diferentes, o en el mismo espacio pero una aguja paralela al lado de la otra, como se observa en la figura 2. Sin embargo, no existe evidencia científica actual de que esto pueda ocurrir.²²
- Eficacia. Algunos autores rechazan esta técnica en mujeres en trabajo de parto y que potencialmente pudiesen requerir una cesárea, porque en una emergencia el catéter no probado pudiera no proveer anestesia quirúrgica. Un estudio reciente de 1492 catéteres colocados para analgesia epidural, demostró que solo el 0.2% de los catéteres colocados durante una ACEE (de un total de 947) no funcionó, contra el 1.2% de los catéteres epidurales durante una anestesia epidural convencional (de un total de 545). Se concluye que los catéteres colocados como parte de la técnica espinal epidural son igual o más confiables que aquellos colocados durante una anestesia epidural convencional.²³ Mi opinión es que, en ausencia de asfixia fetal, siempre habrá tiempo para recolocar un catéter que no funciona y que esta eventualidad es igualmente factible durante una anestesia epidural convencional.
- Cefalea. La incidencia de cefalea después de ACEE no complicada en la población obstétrica es baja. Aproximadamente 1 de cada 500 parturientas requiere un parche hemático terapéutico después de una ACEE no complicada con técnica de aguja a través de aguja.^{24, 25}

En nuestra experiencia, en poco más de 500 procedimientos de ACEE con aguja espinal 27 de Whitacre, la incidencia de cefalea ha sido de cero.

- Infección. Se han comunicado meningitis y absceso epidural después de ACEE. Estas complicaciones raras también se señalan después de la anestesia raquídea y epidural. La recomendación es cubrir boca y nariz del anesthesiólogo, por ser el sitio habitual del *estreptococo viridans* agente patógeno causal encontrado en casos de meningitis después de anestesia raquídea.

Ventajas de ACEE

Como se ha descrito, algunos de los problemas de otros tiempos al día de hoy no tienen sustento científico, y los problemas reales no son mayores que los que se contemplan con la anestesia raquídea o epidural. Existen algunas ventajas como la dispersión facilitada, la mejor acción de los anestésicos locales en el espacio epidural y la incidencia menor de punción accidental de la duramadre con la aguja epidural, amén de la más importante ventaja como es el producir bloqueo sensorial más profundo, más uniforme, más seguro y versátil. Reitero la importancia del conocimiento profundo anatómico, fisiológico y farmacológico de la técnica porque estos fenómenos físicos favorables pueden resultar nocivos sin la experticia adecuada.

- Dispersión facilitada. Se ha descrito este fenómeno para el cual contribuyen varios factores. Por un lado la presión física ejercida por el volumen epidural y transmitida al espacio subaracnoideo, aumenta el nivel del bloqueo sensorial. Esto ha sido demostrado al inyectar 10 mL de solución fisiológica en el espacio epidural y observar un aumento del bloqueo hasta dos niveles; si el mismo volumen pero de bupivacaína al 0.5% es administrado, el aumento es de cuatro niveles; si el volumen epidural es inyectado antes de la fijación de la dosis subaracnoidea, el efecto observado es mayor.^{26, 27}
- Mejor acción de los anestésicos locales en el espacio epidural. El paso intratecal de los fármacos epidurales se facilita en presencia de un orificio hecho previamente en la duramadre. El grado tiene correlación directa con el tamaño del orificio. En mujeres en labor, la inyección de 13 mL de bupivacaína al 0.25% bloqueo 13.6 dermatomas en ausencia de un orificio en la duramadre, contra 16.6 dermatomas bloqueados cuando la misma dosis fue administrada con un orificio previo hecho en la duramadre con una aguja punta de lápiz 24 ó 27.²⁸ En la analgesia epidural postoperatoria este fenómeno debe considerarse ajustando las dosis y vigilando de cerca a los pacientes; los efectos colaterales de los opioides son más aparentes como el prurito; las infusiones

de entre 20 y 25 µg de fentanilo por hora son seguras para evitar una depresión respiratoria, aunque siempre debe ser una preocupación independiente de la dosis por la variabilidad de umbral de sensibilidad de paciente a paciente (idiosincrasia), por lo que deben tomarse las providencias correspondientes que no son descritas aquí por salirse del contexto de este artículo. La analgesia postoperatoria multimodal es la que recomendamos (anestésico local, opioide y clonidina) por que la sinergia de la combinación requiere menos dosis y por tanto menor posibilidad de efectos colaterales indeseables.

- Punción de la duramadre con la aguja epidural: Un par de estudios han descrito que la técnica de ACEE con aguja a través de aguja puede aminorar el riesgo de punción accidental de la duramadre con la aguja epidural. Cuando el anesthesiólogo enfrenta una prueba de pérdida de resistencia dudosa, puede usar la aguja raquídea como guía; si obtiene LCR ya no tiene que avanzar más porque seguramente la aguja epidural estaría colocada de forma adecuada. En situación similar durante una epidural habitual, el anesthesiólogo puede estar tentado a avanzar más y caer de manera no intencionada en el espacio subaracnoideo perforando la duramadre.^{24, 25}

ACEE en cesárea y trabajo de parto

Como se ha referido, la técnica de la ACEE tiene algunas variantes pero solo se expresan algunas observaciones exclusivamente con la técnica de aguja a través de aguja para cesárea y trabajo de parto.

a) ACEE en cesárea. La anestesia epidural y la anestesia espinal son inadecuadas en la operación cesárea hasta en más del 4% según la serie estudiada.²⁹ Estas sugieren que la ACEE puede reducir la conversión de una anestesia regional a un anestesia general a 0.16%.³⁰ Rawal y colaboradores compararon la ACEE secuencial con la epidural para cesárea y encontraron que la primera proveía mejor analgesia y músculo relajación con menor hipotensión arterial y se asoció con niveles bajos de bupivacaína en la sangre de la madre y el feto que reflejaban las bajas dosis usadas.⁸ Mission y sus colaboradores compararon la ACEE tanto con la epidural como con la espinal y concluyeron que la ACEE fue la anestesia óptima. La ACEE fue tan rápida para instalarla como la epidural y se asoció con menos hipotensión y dosis usadas.³¹ Davies y sus colaboradores compararon la ACEE con la epidural óptima (anestésico local alcalinizado + opioide) y encontraron un bloqueo más rápido con la ACEE, condiciones hemodinámicas similares y mismas condiciones del recién nacido; la satisfacción materna fue alta en ambos grupos pero el grupo de la combinada se asoció con menos dolor al nacimiento, menor ansiedad y mayor satisfacción perioperatoria.³² Nuestra experiencia no publicada es de aproximadamente 700 casos de ACEE en cesárea electiva

con una tasa de fallas de la anestesia aproximada de 0.57% (4 casos) que ha ameritado intervención radical incluyendo conversión a anestesia general. Cabe aclarar que las fallas registradas se presentaron con la parte epidural y que los 5 mg intratecales de bupivacaína resultaron insuficientes para proseguir sin dolor más allá del nacimiento del producto. La tasa de infección ha sido de cero y solamente se presentó una paciente con cefalea en la que se usó una aguja # 27 con bisel cortante (Espocan® con aguja tipo Quincke); en este caso como parte de la curva de aprendizaje, se cometió el error de puncionar tres veces la duramadre por falla en la obtención de LCR, lo que finalmente se logró con el precio de la cefalea y la consecuente necesidad de parche hemático epidural terapéutico. La tasa de punción accidental de la duramadre con la aguja epidural #17 ha sido de cero y la de falla para obtener LCR ha sido solamente de un caso; sin embargo este caso se rescató con la parte epidural.

Comparando la técnica secuencial (dosis pequeñas espinal seguida de dosis pequeña epidural) contra la estándar (dosis total espinal y catéter epidural solo para rescate) la secuencial permite un bloqueo neuroaxial confinado a los dermatomas bajos y por lo tanto menor bloqueo simpático, situación altamente recomendable en pacientes con riesgo de hipotensión arterial como son las embarazadas. Fan y colaboradores estudiaron cuatro regímenes para ACEE en operación cesárea y su reporte concluyó que usando 5 mg de bupivacaína espinal con un promedio de 200 mg de lidocaína epidural con la técnica secuencial, se obtenía las mejores condiciones para operar con menor repercusión hemodinámica.³³ Personalmente es este régimen el que es de nuestra preferencia y recomendación con la pequeña variante de agregar 100 µg a la lidocaína epidural; sin embargo, si tenemos un caso con una historia de epidural previa fallida, se opta por la variante estándar y administramos 10 mg de bupivacaína espinal para alcanzar T4 y se coloca el catéter epidural para rescate y/o analgesia postoperatoria.

b) ACEE para labor y parto. La analgesia epidural se ha considerado por mucho tiempo como el mejor estándar para el alivio del dolor en el trabajo de parto. Sin embargo, con el correr del tiempo se han creado modificaciones tratando de encontrar la técnica ideal que más allá de aliviar el dolor, no retarde el parto, no sea nociva para la madre y el feto y que preserve la función motora, amén de otras consideraciones. La ACEE iniciada en etapas tempranas del trabajo de parto, administrando opioides en el espacio subaracnoideo con o sin anestésico local, se acerca por mucho al mejor perfil hacia esa técnica ideal. Se le ha considerado como la mejor opción para deambular siendo descrita como *walking epidural*. Si bien algunos autores cuestionan el precio de perforar intencionadamente la duramadre, al día de hoy existe consenso de ser una técnica confiable y segura haciendo que muchos anestesiólogos obstetras hayan cambiado a esta versátil técnica. Múltiples reportes indican su alto índice de satisfacción en esta población de pacientes comparativamente con la técnica epidural.

En la ACEE para el parto siempre es la parte espinal la que aisladamente debe ser utilizada. Las posibilidades farmacológicas en el contexto espinal son muy amplias, desde los opioides aislados (fentanilo, sufentanilo o morfina) o mezclados con anestésico local (bupivacaína, ropivacaína)



Figura 3. Paciente con ACEE tipo *walking epidural*, donde se observa el catéter epidural y el monitor cardio tocográfico telemétrico.

con o sin epinefrina y algunas otras sustancias que han sido ensayadas como la nalbufina y la clonidina. El modelo más estudiado es la mezcla de 25 µg de fentanilo con 2.5 mg bupivacaína, dosis muy efectiva en las etapas tempranas del trabajo de parto ya establecido; el inicio de la analgesia es rápido y confiable y la duración es de un promedio de poco más de 2 horas. En nuestra práctica estas dosis son las que inicialmente usábamos, sin embargo la frecuencia alta de prurito (mayor al 80%) moderado a severo y la presencia de aproximadamente el 15% de bradicardia fetal nos obligó a la búsqueda de la dosis mínima necesaria para abolir el dolor, la que finalmente encontramos en 15 µg de fentanilo y 1.5 mg de bupivacaína; dosis aunque menor en duración (no significativamente) con menor frecuencia e intensidad de prurito que no amerita tratamiento y sin observar más casos de bradicardia fetal. La bradicardia del feto se relaciona al parecer con cierta hipertonia uterina secundaria a un abatimiento abrupto de las catecolaminas endógenas (adrenalina), un βmimético útero inhibidor bien conocido. La bradicardia fetal es pasajera y no aumenta la tasa de cesáreas;^{34, 35} puede ser tratada con nitroglicerina o terbutalina.^{36,37} Algunos estudios revelan el mismo fenómeno con la misma frecuencia con la técnica epidural a base de opioides y anestésico local.

Con el régimen descrito la deambulación es segura aunque no deja de ser obligado hacer sencillas pruebas clínicas de ausencia de bloqueo motor además de asegurar antes un puntaje de cero en la escala de Bromage; la deambulación siempre será con un acompañante (que puede ser el esposo), y con una vigilancia continuada. Es imprescindible asegurarse anticipadamente que el trazo de registro cardio tocográfico (RCT) demuestre bienestar fetal y que hemodinámicamente no haya trastorno materno alguno que contraindique la deambulación, o ponga en riesgo la integridad del binomio madre-feto.³⁸ En el centro donde laboro, la paciente que deambula continúa con su RCT telemétrico inalámbrico, como se observa en la figura 3.

De acuerdo a las vías del dolor en el parto como se muestra en la tabla 1, con las dosis mencionadas espinales el dolor de la primera etapa es efectivamente abolido. Si la dilatación

Tabla 1. Vías del dolor en el trabajo de parto

Estadio del trabajo de parto	Características del dolor	Vías del dolor
Primero	Dolor visceral, difuso y mal localizado	Raíces espinales T10-L1
Segundo	Dolor somático, agudo y bien localizado	Nervio pudendo (S2-S4)

es muy avanzada y los mecanismos del estímulo nociceptivo son principalmente transmitidos por las raíces sacras a través de los pudendos, característico de la segunda etapa. Los opioides solos no son suficientes para abolir el dolor y tendrá necesariamente la dosis espinal ser con anestésico local (2.5 a 5 mg de bupivacaína). Las pacientes en este tipo de escenario son también altamente favorecidas con la técnica combinada espinal epidural.

En un interesante artículo de Tsen y colaboradores³⁹ se comparó la rapidez de la dilatación en embarazadas en trabajo de parto con anestesia epidural y ACEE y las conclusiones fueron a favor de la segunda en cuanto menor tiempo para alcanzar la dilatación completa. Nuestra percepción clínica es de que el tiempo se acorta en las pacientes bien vigiladas y con conducción a base de oxióticos y/o prostaglandinas (misoprostol localmente en cérvix) y que reciben una ACEE. La inquietud referente al catéter epidural no probado, como ya se comentó no es un problema clínico y el momento para iniciar la dosis con los volúmenes y concentraciones adecuados será individualizado según las circunstancias clínicas del caso (dolor, dilatación, borramiento, altura, etc.) considerando que el orificio previo hecho en la duramadre es un factor a favor para disminuir las dosis dada la cinética alterada de los fármacos y continuar en el contexto de producir el mínimo bloqueo motor y no alterar la dinámica uterina.

Hay un grupo de pacientes que obtendrán un mayor beneficio comparativo con ACEE y son:

- Pacientes en trabajo de parto, dolor importante, en fase latente y con dilatación inicial (sobre todo primigestas)
- Pacientes en trabajo de parto con dilatación avanzada e incluso en la segunda etapa y parto inminente.
- Pacientes que han sido instruidas en psicoprofilaxis con o sin el deseo de deambular.
- Como técnica de rescate ante una epidural fallida.

La contraindicación más relevante de la ACEE es en la embarazada con corioamnionitis donde clínicamente haya bacteriemia por el riesgo potencial de provocar una meningitis al llevar gérmenes del torrente sanguíneo al espacio subaracnoideo.^{40, 41, 42, 43}

Finalmente, las guías de la ASA del 2007 con base en el conocimiento de la evidencia médica, emiten la recomendación de que la ACEE puede ser usada para proveer un efectivo y rápido inicio de analgesia para el trabajo de parto.

Referencias

1. Soresi AL. Episubdural anesthesia. *Anesth Analg* 1937;16:306-310.
2. Curelaru I. Long duration subarachnoid anaesthesia

with continuous epidural block. *Praktische Anästhesie Wiederbelebung und Intensivtherapie* 1979;14:71-78.

3. Brownridge P. Central neural blockade and caesarean section, Part 1. Review and case series. *Anaesth Intensive Care* 1979;7:33-41.
4. Coates MB. Combined subarachnoid and epidural techniques. *Anaesthesia* 1982;37:89-90
5. Daz M, Kuz M. Combined subarachnoid and epidural techniques: Another single space technique for orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 1982;37:90
6. Collis RE, Davies DW, Aveling W. Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. *Lancet* 1995; 345:1413-1416.
7. Collis RE, Baxandall ML, Srikantharajah ID, Edge G, Kadim MY, Morgan BM. Combined spinal epidural (CSE) analgesia: technique, management and outcome of 300 mothers. *International J Obstet Anaesth* 1994;3:75-81.
8. Rawal N, Schollin J, Westrom G. Epidural versus spinal epidural block for Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:601-606.
9. Urmey WF, Stanton J, Peterson M, Sharrock NE. Combined spinal-epidural anaesthesia for out-patient surgery. Dose response characteristics of intrathecal isobaric lidocaine using a 27-gauge Whitacre needle. *Anaesthesiology* 1988;89:528-534
10. Dirkes WE, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H. The effect of subarachnoid lidocaine and combined subarachnoid lidocaine and epidural bupivacaine on electrical sensory thresholds. *Reg Anaesth* 1991;48:1002-1004.
11. Konrad C, Hodel D, Schupfer G, Gerber H. Combined spinal epidural anaesthesia for Cesarean section. A dose finding study for intrathecal isobaric bupivacaine 0.5%. *Anesthesiology* 1998;89:A1054.
12. Camann W, Abouleish A, Eisenach J, Hood D, Datta S. Intrathecal sufentanil and epidural bupivacaine for labor analgesia: dose response of individual agents and in combination. *Reg Anaesth Pain Manage* 1998;23:457-462.
13. Rawal N. European trends in the use of combines spinal epidural technique – a 17 nation survey. *Reg Anaesth* 1995;20:162 .
14. Rawal N, Allvin R. Management of obstetric pain in Europe – a 17-nation survey . *Brit J Anaesth* 1996;76: A319.
15. Breen T, Mcnael T, Dierenfield L. Obstetric anaesthesia survey 1997 labour analgesia. *Can J Anaesth* 1998;45S:A12.
16. Herbstman CH, Jaffee JB, Tuman KJ, Newman LM. An in vivo evaluation of four spinal needles used for the combined spinal-epidural technique. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86:520-522.
17. Simsa J. Use of 29-gauge spinal needles and a fixation device with combined spinal epidural technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:439-444.
18. Eldor J, Chaiminsky G. Combined spinal epidural needle (CSEN). *Can J Anaesth* 1988;35:537-538.
19. Lesser P, Bembridge M, Lyons G, Macdonald R. An evaluation of a 30-gauge needle for spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia* 1990;45:767-768.

20. Tunstall ME. Keeping the position of the 29-gauge needle. *Anaesthesia* 1991;46:890-891 .
21. Holmstrom B, Rawal N, Axelsson K, Nydahl P-A. Risk of catheter migration during combined spinal epidural block: percutaneous epiduroscopy study. *Anesth Analg* 1995;80:747.
22. Hargreaves J. Metal particle generation caused by the combined spinal-epidural technique (Letter). *Br J Anaesth* 1993;70:706.
23. Norris MC. Are combined spinal epidural catheters reliable? *Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Anesthesiology (Suppl.)* 1998: A11
24. Norris MC, Grieco WM, Borkowski M. et al. Complications of labor analgesia: Epidural versus combined spinal epidural techniques. *Anesth Analg* 1994;79:529.
25. Birnbach DJ, Stein DJ, Hartman JK, Danzier BI, Thys DM. Complications of combined spinal epidural (CSE) analgesia compared with lumbar epidural analgesia. *Anesthesiology* 1996;85:A860.
26. Carrie LES. Epidural versus combined spinal epidural block for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Stand* 1988;32: 595.
27. Rawal N, Schollin J, Westrom G. Epidural versus combined spinal epidural block for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:61.
28. Leighton BL, Arkoosh VA, Huffnagle S, Huffnagle HJ, Kinsella SM, Norris MC. The dermatomal spread of epidural bupivacaine with and without prior intrathecal sufentanil. *Anesth Analg* 1996;83:526.
29. Rawal N, Van Zundert A, Holmstrom B, Crowhurst JA. Combined spinal-epidural technique. *Reg Anesth* 1997;22:406-423.
30. Lyons G. Epidural is an outmoded form of regional anaesthesia for elective caesarean section. *International J Obstetric Anesth* 1995;4:34-39.
31. Mission JP, Bolandard F, Tubert V, Duband P, Schoeffler P. Comparison of three regional anesthesia techniques for elective caesarean section. *Anesthesiology* 1988; 89: A874.
32. Davies SJ, Paech MJ, Welch H, Evans SF, Pavy TJG. Maternal experience during epidural or combined spinal-epidural anesthesia for Cesarean section: a prospective, randomized trial. *Anesth Analgesia* 1994;79:529-537.
33. Fan SZ, Susetio L, Wang YP, Cheng YJ, Liu CC. Low dose of intrathecal hyperbaric bupivacaine combined with epidural lidocaine for cesarean section – a balance block technique. *Anesth Analg* 1994;78:474-477.
34. Palmer CM, Maciulla JE, Corck RC, et al. The incidence of fetal heart rate changes after intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesth Analg* 1999;88:577-581.
35. Nielsen PE, Erickson JR, Abouleish et al. Fetal heart rate changes after intrathecal sufentanil or epidural bupivacaine for labor analgesia: incidence and clinical significance. *Anesth Analg* 1996;83:742-746.
36. Mercier FJ, Dounas M, Boouiz H et al. Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observational study. *Anesth Analg* 1997;84:1117-1120.
37. Patriarco MS, Viechnicki BM, Hutchinson Ta et al. A study on intrauterine fetal resuscitation with terbutaline. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:384-387.
38. Kuczkowski KM. Ambulation with combined spinal-epidural labor analgesia: the technique. *Acta Anaesthesiol Belg* 2004;55:29-34.
39. Tsen L. Is combined spinal analgesia associated with more rapid cervical dilatation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia? *Anesthesiology* 1999;91:920-925.
40. Eng R, Seligman S. Lumbar puncture-induced meningitis. *JAMA* 1981;245:1456-1459.
41. Bader AM, Datta S. Regional anesthesia in women with corioamnionitis. *Reg Anesth* 1992;17:84-86.
42. Teele DW, Dashefsky B, Rakusan T, Klein J. O. Meningitis after lumbar puncture in children with bacteremia. *N. Engl J Med* 1981;305:1079-1081.
43. Carp H, Bailey s. The association between meningitis and dural puncture in bacteremic rats. *Anesthesiology* 1992;76:739-742.
44. American Society of Anesthesiologist Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology* 2007;106:843-863.

Núcleo Coeruleus. Neurotransmisores, Funciones y Patología.

Dr. Mauricio Valenzuela-Harrington*, Dr. Vicente Negrete-Díaz*, Dr. Antonio Rodríguez-Moreno*

*Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular
Universidad Pablo de Olavide
Sevilla, España

Correspondencia del primer autor:
Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular
Universidad Pablo de Olavide

Sevilla, España
Carretera de Utrera, Km. 1

41013 Sevilla, España

Teléfono: +34-954-349054, Fax: +34-954-349375

Correo electrónico: arodmor@upo.es

Resumen

El Nucleus Coeruleus es la principal fuente de noradrenalina en el sistema nervioso central. Este complejo nuclear debido a sus aferencias y eferencias está involucrado en diversas y variadas funciones. Además está involucrado en diversas enfermedades y alteraciones del sistema nervioso central cuando su funcionamiento no es correcto. En esta revisión se describen estas funciones del nucleus coeruleus así como la forma en que participa en enfermedades del sistema nervioso tales como Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Depresión y estrés y su papel en procesos de drogodependencia y síndrome de abstinencia.

Palabras claves: Locus Coeruleus, noradrenalina, neuromodulador, receptores a y b adrenérgicos.

Abstract

The Nucleus Coeruleus is the primary source of noradrenalin in the central nervous system. Due to its afferent and efferent connections, this nuclear complex is involved in various and diverse functions. When not properly functioning, however, it is also involved in diverse diseases and dysfunctions of the central nervous system. In this review we will discuss the functions of the nucleus coeruleus as well as the role it plays in central nervous system diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, depression and stress, as well as its role in drug addiction and abstinence syndrome.

Key words: Locus Coeruleus, noradrenaline, neuromodulator, a and b adrenergic receptors

Introducción

En la actualidad existe una gran cantidad de información sobre la anatomía, fisiología y patología de las neuronas que conforman el locus coeruleus (LC). En esta revisión se da una visión actualizada de las últimas investigaciones que involucran a este importante núcleo del sistema nervioso central (SNC). Numerosos estudios señalan al LC como la principal fuente de noradrenalina (NA) en el sistema nervioso central,^{1,2} estando además implicado en variadas funciones como: determinación del dimorfismo sexual,³ modulación del dolor,^{4,5,6} stress,^{7,8} remodelación de inervaciones sinápticas,^{9,10,11}

promoción del estado de alerta,^{2,12,13,14} regulación de los estados de sueño-vigilia,^{15,16} modulación de la generación de respuestas en la corteza cerebral,¹⁷ procesos de memoria y aprendizaje,^{18,19,10,21} control de funciones autonómicas,^{14,22,23} así como en alteraciones del SNC como Alzheimer,^{24,25} Parkinson,^{26,27} ansiedad,^{28,29} desórdenes circadianos, drogodependencia,³⁰ y depresión.^{31,32}

Situación anatómica

Respecto de su ubicación anatómica, en humanos es próxima a la sustancia gris periventricular de la porción superior

del cuarto ventrículo. Sus células se entremezclan con las del núcleo mesencefálico del trigémino (V par) siendo las células del núcleo locus coeruleus de dos tipos: a) células de mediano tamaño con núcleos excéntricos que contienen gránulos de melanina y b) células ovales de pequeño citoplasma y sin pigmento.³³ En la rata el número neuronal alcanza las 1,500 neuronas en cada lado del cerebro, en cambio, en humanos llegan a ser entre 12,000 a 16,000.²⁴ Una de las características más notables de este grupo celular es el alto grado de divergencia de sus colaterales, lo cual permite que una simple neurona llegue a inervar extensas zonas de la corteza cerebral.²⁷

El LC se considera un complejo nuclear, constituido por tres distintas formaciones nucleares: el locus coeruleus propiamente tal, el núcleo subcoeruleus (SC) y neuronas catecolaminérgicas localizadas en el núcleo parabraquial.²⁷ De modo que como complejo nuclear, en términos generales, emite numerosas proyecciones de manera difusa a amplias regiones del SNC como: cortezas sensorial y motora, tálamo, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, protuberancia, bulbo y médula espinal.³³

Las principales proyecciones ascendentes viajan en forma de tres tractos: el tracto tegmental ventral, el tracto del fascículo longitudinal dorsal y el tracto tegmental ventral, los cuales van en dirección rostral para inervar estructuras telencefálicas (todas las cortezas sensoriales y motoras) y diencefálicas (núcleos específicos del tálamo e hipotálamo).³⁴ También hay proyecciones noradrenérgicas a los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores y a la corteza cerebelosa atravesando por el pedúnculo cerebelar superior.³⁴ En el tronco encefálico el LC inerva núcleos sensitivos primarios y de asociación. Las proyecciones a la médula espinal descienden a través de los cordones anteriores y laterales que inervan las porciones de la sustancia gris anterior e intermedia en todos los niveles medulares.³³

Un numeroso grupo de neuronas noradrenérgicas se encuentra en la periferia del LC ubicándose de manera más dispersa en el área tegmental ventral lateral. Estas neuronas emiten proyecciones que se entremezclan con las que se originan en el LC dirigiéndose principalmente al mesencéfalo y médula espinal.³⁴

Fisiología de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus

Escapa al deseo de este artículo detallar las vías de síntesis y degradación de la noradrenalina (NA) las cuales se pueden revisar en excelentes libros como Cooper.³⁴ Solo señalaremos que la NA forma parte la vía de síntesis de las catecolaminas, donde a partir del aminoácido tirosina se activa una secuencia ordenada de eventos enzimáticos donde participan enzimas como la tirosina hidroxilasa, considerada la enzima limitante en la síntesis de las catecolaminas, la que forma la L-DOPA sobre la cual actúa la enzima DOPA descarboxilasa formando el primer neurotransmisor, la dopamina, es ésta última la que por acción de la enzima dopamina- β -hidroxilasa forma la NA. La degradación de la NA, se realiza por medio de la enzima MAO (mono amino oxidasa), una enzima considerada intraneuronal, aunque se ha demostrado su presencia extra

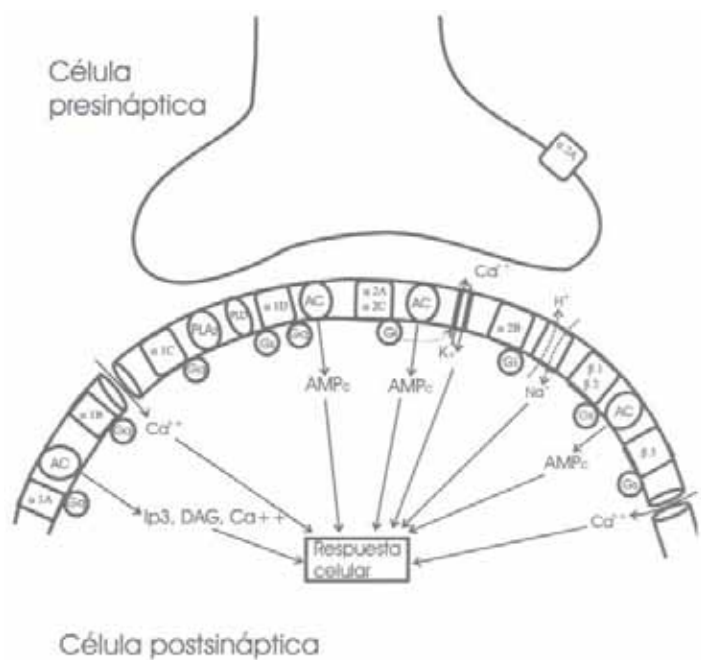


Figura 1. Esquema de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos, pre y postsinápticos y sus principales sistemas efectoros y cascadas de segundos mensajeros. AC: adenilato ciclasa, PLA: fosfolipasa A, PLD: fosfolipasa D, IP3: inositoltrifosfato, DAG: diacilglicerol, Ca: calcio, G: proteína G. AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

neuronal. En humanos existen dos formas de la enzima, MAO-A y MAO-B, es la primera el sustrato de preferencia para la NA. También forma parte del sistema de degradación, la enzima COMT (Catecol-O-metil-transferasa) cuya ubicación es extra neuronal y ambas producen el principal catabolito de la NA, que es el MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol). La NA interactúa con receptores metabotrópicos llamados α y β . Gracias al desarrollo de productos sintéticos, se han podido diferenciar numerosos subtipos de receptores, responsables de la complejidad de este sistema, que puede ejercer efectos moduladores mediante la activación de cascadas de segundos mensajeros (Figura 1 y Tabla 1).

Tabla 1. Subtipos de receptores adrenérgicos y sus principales sistemas efectoros. Modificado de Cooper, 2003.³⁴

Subtipo receptor	Sistema efector
α_1A	↑ Fosfolipasa C
α_1B	↑ Canal de Ca^{2+}
α_1D	↑ Fosfolipasa A_2
α_1D	↑ Fosfolipasa D
α_1D	↑ Adenilato ciclasa
α_2A	↑ K^+ y ↓ Ca^{2+}
α_2B	↑ Intercambio $Na^+ - H^+$
α_2C	↑ Fosfolipasa C, A_1
β_1	↑ Adenilato ciclasa
β_2	↑ Adenilato ciclasa
β_3	↑ Canal de Ca^{2+}

Es sin duda en las numerosas aferencias que reciben las neuronas noradrenérgicas donde las señales que procesan pueden ser moduladas, generando patrones de actividad tónicas o fásicas,² retroalimentaciones negativas por medio de auto receptores (α_2A) o hetero receptores (GABA-A), modificación de la sensibilidad a las aferencias por cambios a largo plazo en el número de receptores o liberación de co-neurotransmisores.³⁴

Aferencias y eferencias. Neurotransmisores y fisiología del locus coeruleus

En los estudios donde se detallan las funciones en las cuales el LC estaría implicado se ponen de manifiesto las múltiples aferencias y eferencias que recibe este núcleo (Figuras 2 y 3). Siguiendo estas relaciones de conectividad y función señalaremos que entre las principales aferencias que recibe el LC están las que proceden del núcleo paraventricular (NPV), uno de los núcleos del hipotálamo que refleja la magnitud de la respuesta hormonal al stress,^{8,36,37} existen también las conexiones recíprocas, desde el LC al NPV constituyendo una vía de control del reflejo neuroendocrino hipovolémico.²³

Las aferencias que recibe el LC desde varios núcleos del tronco encefálico relacionan este núcleo con los mecanismos de dolor, del *arousal* (cambio brusco desde el sueño profundo a una fase más superficial con despertar o no) y de la regulación del ciclo sueño-vigilia, entre los núcleos del tronco encefálico involucrados podemos señalar: el núcleo del rafe dorsal (NRD), el cual ejerce un efecto inhibitor (mediado por el receptor 5-HT₂) a través de interneuronas GABAérgicas.¹ El LC envía axones al NRD y en menor medida al núcleo del rafe medial (NRM), es a través de ellos que el LC ejerce influencia en el control de la transmisión del

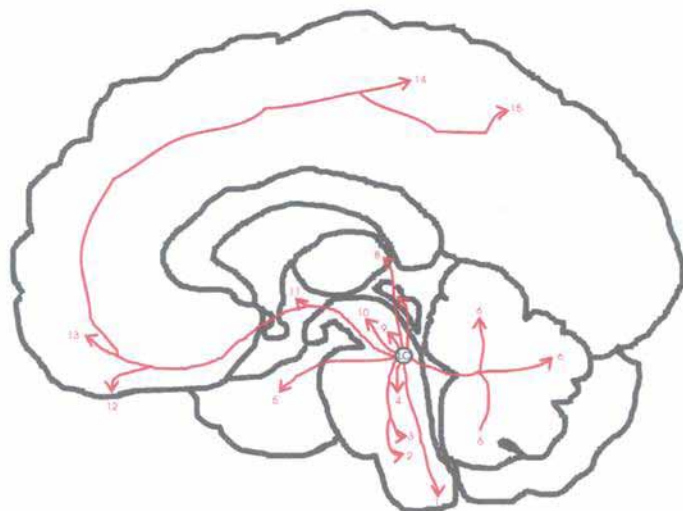


Figura 2. Principales eferencias que emite el núcleo locus coeruleus a diferentes regiones corticales y subcorticales como son: (1) Médula espinal, (2) Núcleo del rafe medial, (3) Núcleo del rafe dorsal, (4) Formación reticular, (5) Hipocampo, (6) Cerebelo, (7) Colículo superior, (8) Núcleo pulvinar, (9) Área tegmental ventral, (10) Sustancia nigra, (11) Núcleo subtalámico, (12) Corteza olfatoria, (13) Corteza prefrontal, (14) Corteza motora primaria, (15) Corteza somatosensorial.

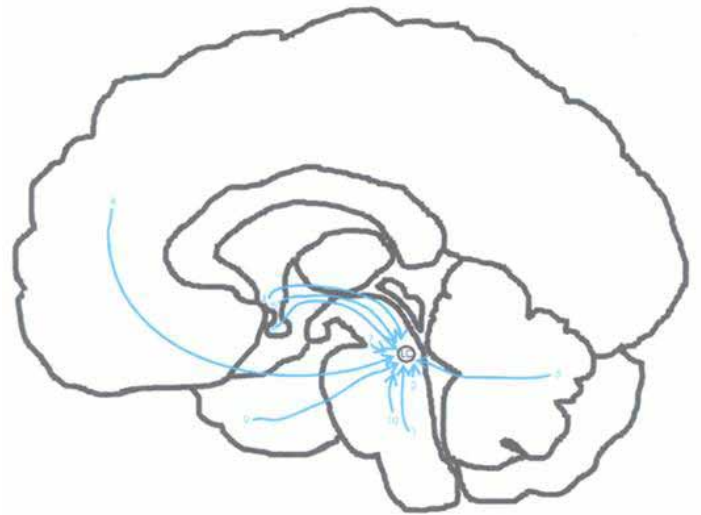


Figura 3. Principales aferencias que recibe el núcleo locus coeruleus. (1) Núcleo del rafe dorsal, (2) Sustancia gris periacueductal, (3) Cerebelo, (4) Núcleo paraventricular, (5) Área pre óptica, (6) Hipófisis anterior, (7) Región parabraquial, (8) Corteza prefrontal medial, (9) Amígdala, (10) Núcleo paragigantocelular.

dolor, actuando en el asta dorsal de la médula espinal.¹ Existen evidencias de que la inflamación unilateral de la pata trasera en la rata produce la activación del LC y del núcleo subcoeruleus (SC), produciendo una modulación del procesamiento nociceptivo en el asta dorsal de la médula espinal.

Además, en pruebas de nocicepción se ha determinado que la latencia de retiro de la pata (la cual mide hiperalgesia cutánea en respuesta a estímulos térmicos) disminuye significativamente en las ratas lesionadas en LC/SC. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las latencias de retiro de la pata entre las ratas lesionadas en LC/SC y en ratas falsamente operadas, indicando que la activación unilateral del LC/SC es suficiente para modular el procesamiento nociceptivo en el asta dorsal. Lo anterior ha mostrado que la inflamación unilateral de la pata trasera induce activación bilateral del LC/SC.³⁸

En relación a los fármacos que regulan estos mecanismos del dolor podemos señalar el tramadol (un analgésico de acción central muy usado en la práctica clínica). Es un opioide sintético que se une débilmente a receptores opioides tipo μ .³⁹ No obstante, un mecanismo no opioide se encuentra participando en la analgesia mediada por este fármaco. Se ha observado que en ratones y ratas el tramadol tiene efectos semejantes a los de antidepresivos,^{40,42} además induce cambios en el SNC similares a los inducidos con antidepresivos convencionales. En la práctica clínica el tramadol ha sido usado en varios desórdenes psiquiátricos tales como la depresión mayor⁴³ e ideación suicida severa,⁴⁴ también se ha usado con efectos positivos en la ansiedad, en desorden obsesivo compulsivo y en el tratamiento del síndrome de Tourette.⁴⁵ Considerando todos estos datos clínicos y preclínicos, parece claro que el tramadol además de sus efectos analgésicos muestra también efectos antidepresivos y ansiolíticos. Además de sus acciones opioides, tiene efectos sobre vías noradrenérgicas y serotoninérgicas. Se han investigado, empleando registros

extracelulares unitarios, los efectos *in vivo* de tramadol sobre neuronas del LC y sus posibles efectos sobre receptores adrenérgicos α_2 (AR_{α_2}), receptores opioides y sobre el sistema serotoninérgico. Se sabe que produce una inhibición dosis-dependiente completa de la actividad del LC ($ED_{50} = 2.1$ mg/kg). Este efecto inhibitor se revierte y se previene por el antagonista selectivo de receptores adrenérgicos α_2 idazoxan, pero no por el antagonista de receptores opioides naloxona. La inhibición de la síntesis de serotonina (5-HT) por *p*-clorofenilalanina y por la pre-administración del agonista del receptor 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT a 40 mg/kg), causan una significativa potenciación del efecto de tramadol disminuyendo la ED_{50} en 53% y 67% respectivamente. Bajos dosis de 8-OH-DPAT, de 1 y 4 mg/kg, no modifican significativamente el efecto del fármaco. En suma, el tramadol produce un efecto inhibitor sobre neuronas del LC *in vivo* a través de AR_{α_2} y este efecto es modulado por receptores 5-HT_{1A}.⁴⁶

Como se señaló antes, un aspecto muy interesante del funcionamiento del LC es la existencia de dos modos de actividad en sus neuronas, fásicas y tónicas.² Esta propiedad podría describir el mecanismo por el cual este sistema (LC-NA) puede producir cambios en el *arousal* y la conducta. El mecanismo propuesto es que en el sistema LC-NE dentro de un contexto determinado en el que se deben tomar decisiones, la actividad fásica del LC facilitaría el proceso de decisión, filtrando temporalmente aquellas respuestas irrelevantes para la conducta.^{2,13} Por el contrario, el modo tónico en el LC implica un aumento en la actividad basal de las neuronas noradrenérgicas, disminuyendo la actividad fásica. Esto conlleva a una bajada en el umbral de respuesta a estímulos y por lo tanto disminuye la discriminación y aumentan los errores. Este modo tónico es asociado con una peor ejecución de las pruebas que requieren de una atención focalizada, correspondiéndose mejor con estados de distractibilidad en los sujetos sometidos a las pruebas.²

Íntimamente relacionado a estos estados de alerta está la regulación que ejerce el LC sobre el ciclo sueño-vigilia. Se ha descrito que las neuronas del LC varían su actividad con las fases del sueño y la vigilia, siendo más activas durante la vigilia, menos activas durante el sueño lento y cercano a un estado completamente silente durante el sueño paradójico (REM).¹⁵ Además, varios estudios han demostrado que la estimulación química local de neuronas del LC produce alerta en señales electroencefalográficas e hipocampales.^{12,14} Estos resultados junto a los anteriormente señalados indican que la actividad de neuronas NA del LC promueve el *arousal*. Para explicar la posible participación de este sistema en una regulación circadiana de la alerta se ha usado el virus Pseudorabies como trazador (Pseudorabies, PRV, cepa Bartha,) para examinar neuronas en circuitos aferentes al LC. Este trazador es rápidamente transportado trans-sináptica y selectivamente en dirección retrógrada.⁴⁷ Está bien caracterizado que inyecciones centrales de este trazador representan una confiable e interpretable herramienta para identificar neuronas conectadas dentro de un circuito cerebral. El PRV se ha inyectado en el centro del LC y los resultados indican que el núcleo supraquiasmático (NSQ) envía una proyección indirecta al LC y que este circuito usa el núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH) como un relevo

del NSQ hasta el LC. También se ha demostrado que existe un ritmo circadiano en la actividad del LC y también se confirmó la funcionalidad del circuito SCN-DMH-LC mediante la eliminación de este ritmo con lesiones en DMH.⁴⁸ Este y otros resultados especifican un circuito para la regulación circadiana de los procesos de *arousal* y del dormir-despertar. Además, la actividad neuronal en el LC decrece durante el sueño REM, así en modelos de privación de sueño REM, se han determinado incrementos en las concentraciones de tirosina hidroxilasa (TH), además de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en LC, lo que correspondería a un fenómeno compensatorio,¹⁶ y demostraría la participación en conjunto de neuronas noradrenérgicas y GABAérgicas en el control del sueño REM.

El LC recibe proyecciones del núcleo tuberomamilar (TM),⁴⁹ la fuente exclusiva de histamina cerebral.⁵⁰ Las aferencias de las neuronas NA reducen las acciones inhibitoras de las aferencias GABAérgicas al núcleo TM, produciendo así la desinhibición de las neuronas histaminérgicas.⁵¹ Las tasas de disparo de neuronas del LC y del TM cambian a lo largo del ciclo sueño-vigilia.^{52,53} La activación de cada uno de estos sistemas promueve el *arousal* y la alerta, la vigilancia, la ansiedad y la activación del sistema nervioso autónomo simpático.^{14,54} La histamina también excita otras neuronas serotoninérgicas promoviendo el *arousal* en el rafe dorsal.⁵⁵ Otras dos importantes aferencias al LC son los núcleos paragigantocelular (PG) y Sublingual (SI).⁵⁶ Al igual que el núcleo supraquiasmático, el núcleo del tracto solitario, no inerva directamente al LC, sino a una zona próxima, denominada región pericoerulear, donde las dendritas de algunas células del núcleo LC serían el sitio terminal de las aferencias del tracto solitario.⁵⁷

Continuando con las relaciones de conectividad y función, otros estudios destacan la participación del LC en respuesta a una variedad de estresores ambientales o fisiológicos.⁵⁸ Su participación parece deberse a la presencia de receptores para el factor de liberación de corticotropina (CRH, sigla en inglés) en las neuronas noradrenérgicas del LC. Estudios anatómicos han identificado varias fuentes de CRH que envía aferencias al LC, como son el núcleo central de la amígdala, el núcleo basal de la estría terminal y el núcleo paraventricular del hipotálamo.⁷

Considerando el amplio abanico de eferencias que envía el LC a gran parte del SNC, se ha planteado la hipótesis de que este núcleo no solo sería un núcleo de relevo de la información sensorial, emocional o motora, sino que cumpliría funciones de integración. En este contexto, en estudios recientes¹⁷ se ha demostrado que el LC ejerce una importante modulación en las respuestas neuronales de la corteza somatosensorial de rata, favoreciendo la capacidad de respuesta e incrementando la inhibición en las regiones periféricas, lo cual conlleva a un mayor contraste en las regiones activadas, favoreciendo la actividad neuronal. Gracias a esta función de integración y modulación¹⁷ se le ha involucrado también en procesos de ejecución cognitiva,^{59,60} resultados que ofrecen un posible circuito para la regulación circadiana de habilidades cognitivas como por ejemplo los procesos de memoria y aprendizaje.

La NA tiene efectos moduladores tanto benéficos como deletéreos sobre el procesamiento de la memoria. Se ha

intentado determinar su acción mediante la destrucción del LC o por lesión de las conexiones entre el LC y el proencéfalo pero los resultados no han sido concluyentes, probablemente debido a la existencia de mecanismos compensatorios. El empleo de agentes farmacológicos permite distinguir los distintos papeles de los diferentes ARs en la consolidación de la memoria en el área de asociación multimodal del proencéfalo. Por ejemplo, en el pollo la estimulación de los ARs- β_2 y ARs- β_3 es suficiente para consolidar una memoria lábil y temprana a un estado donde es relativamente permanente.¹⁹ Esta consolidación en el mesopallium medial intermedio (MMI) requiere señalización adrenérgica en el estriado medial, donde la estimulación de ARs- α_2 durante 10–15 minutos después del entrenamiento refuerza el almacenamiento.²⁰ La memoria que resulta de un entrenamiento débilmente reforzado es lábil y dura hasta unos 30 minutos y no es retenida a menos que un evento subsiguiente dispare la consolidación a un almacén permanente. Un incremento en los niveles de NA, producido por inyección central de NA promueve la consolidación de la memoria. Esta inyección debe ser hecha durante el tiempo de vida de la memoria lábil, a los 30 minutos después del entrenamiento, y a veces antes. La inyección tardía no tiene efecto sobre la subsiguiente formación de la memoria. Este efecto facilitador puede ser bloqueado por antagonistas selectivos de ARs- β_2 y ARs- β_3 , mientras que antagonistas de ARs- α_2 no tienen efecto. En el MMI bajas dosis de NA activan los ARs- β_3 mientras que dosis más altas activan ARs- β_2 para promover la consolidación. Dosis altas de NA activan los ARs- α_1 e inhiben la consolidación de la memoria. La inyección en MMI del agonista selectivo de ARs- β_1 , RO363, 20 minutos después del entrenamiento, falla en promover la consolidación.²⁰ El tiempo al cual la consolidación de la memoria es susceptible a interrupción refleja el tiempo en el cual estos receptores son requeridos en el procesamiento de la memoria. Se ha encontrado que los ARs- β_1 son importantes en el estriado medial durante la adquisición y la memoria a corto plazo, mientras que los ARs- β_3 son importantes en el MMI durante la primera fase de la memoria intermedia. En suma, los ARs- β_2 en el MMI son necesarios para la consolidación de la memoria intermedia 30 minutos después del entrenamiento.²¹

Factores de crecimiento y Noradrenalina.

Los factores de crecimiento son proteínas que mediante la activación de vías de transducción inducen procesos de diferenciación, migración celular, morfogénesis y sobrevivencia celular. Dentro del proceso de desarrollo y diferenciación del sistema nervioso, la NA puede influenciar el desarrollo y supervivencia de numerosas poblaciones neuronales, lo cual hace que el LC sea una estructura especialmente sensible a la influencia de factores de crecimiento tales como: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, sigla en inglés de Brain-derived neurotrophic factor), un factor de crecimiento que ejerce importantes influencias en los terminales axonales del cerebro adulto y que en pacientes con procesos degenerativos puede verse afectado.^{9,61} Siendo el BDNF una de las sustancias que se emplean en el tratamiento de enfermedades como depresión³² y Parkinson, resulta relevante su acción en el LC, donde sus neuronas aumentan la liberación de NA. En

estudios experimentales, la estimulación del LC en modelos de Parkinson, se ha determinado que el sistema LC-NA puede influenciar tanto el inicio como la progresión del daño en el tracto nigroestriatal.²⁷ Una lesión en el LC, conlleva a una pérdida de sensibilidad de las neuronas dopaminérgicas frente a agentes injuriantes. Por el contrario, un incremento en la actividad de la NA, podría considerarse como un potencial mecanismo protector que podría ser estimulado en pacientes con Parkinson.²⁷

Se ha descrito con anterioridad que la liberación de NA desempeña un rol neuromodulador en extensas regiones del sistema nervioso central, en esta acción neuromoduladora, los agentes reguladores de la actividad de LC han adquirido extraordinaria importancia. Como se señaló anteriormente, el BDNF puede modificar los terminales sinápticos en lo que podemos definir como modificaciones estructurales, en cambio, el óxido nítrico (NO), implicado en una variedad de funciones como la LTP (potenciación de larga duración), LTD (depresión de larga duración), considerados procesos celulares de aprendizaje y memoria, también participa en el control cardiovascular, y puede actuar como mensajero retrógrado de la liberación de noradrenalina, por la acción de las aferencias que provienen del núcleo tegmental laterodorsal.⁶²

El descenso en los niveles de BDNF ha sido asociado a procesos de envejecimiento, principalmente en las conexiones noradrenérgicas de neuronas del LC hacia la corteza frontal y el hipocampo. Estudios electrofisiológicos han mostrado que mientras las proyecciones del LC a la corteza frontal disminuyen gradualmente con la edad, un alto grado de arborización ocurre en terminales axónicos del LC en ratas en 15 a 17 meses de edad. Este alto nivel de arborización axonal alcanza un pico a los 19 meses de edad y se mantiene al menos hasta los 25 meses de edad.⁶³ Estos resultados muestran que las neuronas del LC conservan una fuerte capacidad para remodelar sus terminales axónicas en el cerebro aún en edad avanzada. Sin embargo, el contenido de NA en corteza frontal no cambia significativamente con la edad;¹⁰ además, la densidad media de varicosidades en los terminales axónicos de LC en la corteza frontal tampoco cambia después de la edad media.¹¹

En el LC se ha demostrado la expresión del RNAm de BDNF y el de TrkB, así como la co-localización de inmunorreactividad de BDNF en los axones.⁶⁴ Además, estudios *in vitro* han mostrado que la administración de BDNF realmente promueve la supervivencia neuronal de neuronas NA en el LC.⁶⁵ Algo que podría favorecer su acción es el hecho de que el BDNF es transportado de manera anterógrada y retrógrada en las neuronas del LC. Lo anterior se sustenta en algunos estudios basados en la inyección intracerebral continua de BDNF a la corteza cerebral de ratas jóvenes (6 meses de edad), de edad mediana (13 meses) y envejecidas (25 meses) donde se investigó la acción trófica de BDNF y su relación con la morfología de terminales axónicas del LC en corteza cerebral. Después de aplicar anticuerpos neutralizando BDNF y examinando si ello podría reducir los axones, se encontró que la aplicación exógena de BDNF tiene un efecto específico en el cerebro envejecido. En las ratas de 25 meses de edad se nota claramente una densidad alta de fibras NA, tal acción trófica del BDNF no se observa

en la corteza cerebral de las ratas de 6 y 13 meses de edad.

Patologías asociadas al Nucleus Coeruleus

Numerosas patologías están asociadas a este núcleo, o tienen como algunos de sus componentes a las proyecciones noradrenérgicas. En primera instancia revisaremos las patologías que involucran directamente la participación del LC, para luego señalar aquellas donde tiene una acción indirecta.

Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común, en ella se observa una pérdida significativa de neuronas noradrenérgicas (nNA) del LC, que como se ha mencionado es la mayor fuente de proyecciones noradrenérgicas (NA) a todo el cerebro y médula espinal. Existe evidencia funcional y anatómica en estudios postmortem de que las nNA restantes pueden estar compensando parcialmente la pérdida de nNA del LC que se observa en esta enfermedad. Debido a que el sistema NA juega un importante papel en el aprendizaje y la memoria es importante conocer cómo ocurre dicha compensación y además en otra demencia relacionada, la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Por un lado se ha observado una profunda pérdida neuronal en el LC de sujetos con EA y sujetos con DCL y por otro ocurren varios cambios muy importantes en el sistema NA, relacionados a esta posible compensación: 1) un incremento en la expresión de RNAm de tirosina hidroxilasa (TH), un enzima que participa en la síntesis de la NA, en las neuronas que sobreviven, 2) un brote de dendritas de las neuronas restantes del LC hacia el área dendrítica en el área peri-LC, determinada por presencia de sitios de unión del receptor adrenérgico o adrenoreceptor α_2 (AR- α_2) y del transportador de NA, y 3) un brote de proyecciones axonales hacia el núcleo rafe dorsal caudal (serotoninérgico) y al hipocampo. Pueden ocurrir cambios finos en los tipos de ARs, por ejemplo en sujetos con EA y DCL los AR- α_1 postsinápticos aparecen de normal a elevados; la expresión de RNAm de AR- α_{1A} y AR- α_{2A} en el hipocampo de AD y DLB no está alterada, pero la expresión de AR- α_{1D} y AR- α_{2C} si es significativamente reducida en el hipocampo de EA y DCL. De lo anterior se ha derivado que, en sujetos con EA y DCL hay una compensación que ocurre en las nNA que sobreviven, pero parece ser una pérdida de ARs específica en el hipocampo, la presencia de cuerpos de Lewy, además de placas en sujetos con DCL, no parece afectar más allá los cambios compensatorios adrenérgicos.²⁴ Por otra parte, estudios neuroquímicos y neuropatológicos realizados postmortem en muestras de individuos con enfermedad de Alzheimer han revelado una degeneración de las nNA en el LC. Varios estudios experimentales han descrito que el sistema NA del LC y sustancias que actúan vía receptores NA pueden modular la atención y la memoria. Se ha mostrado que en pacientes con EA el deterioro de la memoria declarativa correlaciona con la degeneración del hipocampo y áreas corticales del lóbulo temporal medial. La disfunción de la corteza frontal puede jugar un papel importante en la atención deteriorada en pacientes con EA. Por lo tanto es posible que la disfunción NA en pacientes EA pueda contribuir al pobre procesamiento de la información

de memoria por el lóbulo temporal medial y afecte los mecanismos de atención de las áreas frontales.

La función de las proyecciones ascendentes del LC del tracto noradrenérgico dorsal (TNAD) en la modulación de la atención y la memoria han sido caracterizadas en modelos de cognición en animales y humanos.^{66,68} Primero, estudios realizados con animales han mostrado que el sistema del TNAD está involucrado en el procesamiento de información que ocurre en una situación nueva o en aquellas situaciones donde existe una carga adicional sobre la atención, por el contrario, un procesamiento automático y una ejecución bien entrenada puede ser mediada independientemente de sistemas NA del TNAD.^{69,70} En segundo lugar, existe evidencia que implica al LC y a los ARs- α_2 en la modulación de la atención en humanos. Se sabe que la administración de un agonista del ARs- α_2 , la clonidina, disminuye la actividad de nLC e interrumpe la atención.^{71,72} Por ejemplo, la administración oral de clonidina en personas sanas, 5 mg/kg, pero no 0.5 y 2 mg/kg, deteriora la exactitud en los niveles más difíciles de pruebas de tiempo de reacción. Además la clonidina deteriora la ejecución en pruebas de atención sostenida, como en las pruebas de procesamiento de información visual rápida.⁷³ Las proyecciones NA del LC también regulan la función de estructuras de los lóbulos tempo-medial y frontal en el procesamiento de la memoria. Los mencionados ARs- α_2 se localizan en el cuerpo celular, en terminales presinápticas y en sitios postsinápticos de nNA del LC. Los agonistas de estos receptores pueden disminuir la tasa de disparo de nNA del LC y la liberación de NA de terminales presinápticos.^{71,72}

La enfermedad de Alzheimer conduce a deterioro conductual y cognitivo severo, que compromete la independencia en actividades diarias. Los marcadores histopatológicos principales son los llamados ovillos neurofibrilares y las placas β -amiloides en áreas corticales y subcorticales. Otras características incluyen muerte neuronal, pérdida de sinapsis y depleción de neurotransmisores, tales como la acetilcolina, serotonina y noradrenalina.⁷⁴ La pérdida de neurotransmisores ha atraído la atención debido a que es uno de los aspectos de la enfermedad más accesibles para la intervención farmacológica. Se sabe que la degeneración neurofibrilar en el núcleo basalis, más una pérdida de sus proyecciones colinérgicas corticales son componentes importantes de la neuropatología de esta enfermedad, también se ha visto una degeneración de las proyecciones NA procedentes del LC. Se ha determinado que el LC presenta anomalías neurofibrilares tempranas en el curso de eventos que llevan a EA, Empleando tirosina hidroxilasa como marcador de neuronas del LC y marcaje con AT8 en muestras de sujetos en la fase de deterioro cognitivo moderado y en EA temprana, se encontró anomalía en la proteína *tau* y asociación con ovillos neurofibrilares y sus precursores. El marcador Thioflavina-S se empleó para marcar todos los ovillos formados, encontrándose que tanto el marcaje con AT8 y con Thioflavina-S fueron positivos en tejidos de sujetos con EA. El porcentaje de neuronas positivas en tejidos de un grupo de sujetos que habían mostrado mayor deterioro cognitivo fue más elevado. Se considera, por tanto que la citopatología en el LC es un evento temprano dentro del continuo que conduce a la EA y que este evento puede ser listado entre los

numerosos factores que median la emergencia de cambios cognitivos que llevan a la demencia.²⁵

Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo cuya prevalencia aumenta con la edad, llegando al 1% en sujetos mayores de 65 años y afecta más a hombres que a mujeres, está caracterizado por un temblor en reposo, rigidez, lentitud, alteración en la marcha e inestabilidad postural. Las características patológicas incluyen degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta, con inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy, que pueden ser encontrados también en el LC, además del núcleo basalis, hipotálamo, corteza cerebral, núcleo motor del nervio craneal y en componentes centrales y periféricos del sistema nervioso autónomo.²⁶

Depresión y stress.

Como señalamos en párrafos anteriores, el LC participa activamente en la respuesta a agentes estresantes, en gran medida por la alta densidad de receptores de CRF (factor de liberación de corticotropina).⁷ Estudios donde se han realizado inyección de CRF sintético en regiones específicas del cerebro, entre ellas el LC, de varias especies animales, produce conductas similares a miedo y ansiedad,^{75,76} además se ha observado alteración en las concentraciones de CRF endógeno en varias regiones cerebrales después de exposición aguda o crónica de animales de laboratorio a estímulos estresantes, que resultan en respuestas conductuales asociadas con miedo y ansiedad.^{28,29}

Esto es posible gracias a que las neuronas del LC se comunican con células blanco en regiones hipotalámicas, límbicas y corticales. La exposición crónica a estrés aumenta la disponibilidad sináptica de CRF en el LC y este aumento produce conductas de miedo y ansiedad. En relación a entidades patológicas del estado de ánimo, el desorden depresivo mayor (MDD, siglas en inglés de major depressive disorder) fue el primero donde se mostró que estaban involucrados los componentes periféricos del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA, siglas en inglés de hypothalamic-pituitary-adrenal axis) cuando Sachar y cols., en 1973,³¹ demostraron la presencia de niveles elevados de cortisol en suero a todas horas en sujetos deprimidos endógenamente, comparados con sujetos no deprimidos.

Durante los últimos 20 años se ha acumulado una creciente evidencia de que el CRF, tiene un papel relevante en la patofisiología del mencionado MDD. La elevación de concentraciones de CRF en fluido cerebroespinal lumbar reduce la sensibilidad de los receptores a CRF en hipófisis y el CRF sintético aumenta los niveles de cortisol sérico en sujetos con MDD, apoyando la hipótesis de que el CRF está hipersecretado crónicamente en al menos los circuitos endócrinos del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA, siglas en inglés de Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) y puede involucrar también otros circuitos del CRF cerebral mediando respuestas emocionales y/o el *arousal*. Uno de estos circuitos incluye la entrada excitadora de CRF al LC. En estudios postmortem se han encontrado niveles aumentados de inmunorreactividad a CRF en LC en los tejidos provenientes de sujetos con síntomas de MDD, establecido por diagnóstico psiquiátrico, en comparación con las muestras de sujetos no

depresivos, pareados por edad y sexo. Al parecer algunos circuitos de CRF en el cerebro, que contribuyen a los niveles de CRF en fluido cerebroespinal lumbar, están hiperactivos durante la presencia de síntomas depresivos. También en estudios postmortem se demostraron anomalías en las cantidades de proteínas específicas en el LC en pacientes depresivos y suicidas.

De manera importante, en el LC se han encontrado cantidades elevadas de TH (hormona del tirioides)^{77,78} y cantidades reducidas de sitios de unión al transportador de NA,⁷⁹ en sujetos con MDD comparados con sujetos psiquiátricamente normales. También en LC, las cantidades de otras proteínas, tales como la enolasa específica-neuronal,⁷⁸ monoaminooxidasa A (MAO-A)⁷⁹ y el número de nNA^{77,78} no muestran variaciones importantes. Considerando que los tratamientos que elevan la actividad del LC son capaces de producir elevación de TH y reducción del transportador de NA, parece ser que tales resultados muestran que la alteración en la bioquímica del LC en MDD expresan una demanda incrementada de NA, posiblemente como un resultado de un aumento de aferencias excitadoras.

Ya que se ha considerado que el CRF es un potencial candidato transmisor que contribuye a la disfunción del LC en MDD, se ha buscado probar que ciertos circuitos CRF específicos son activados por estrés crónico y que están también alterados de manera similar en MDD. Para ello se han medido concentraciones de CRF en LC postmortem, en sujetos con síntomas depresivos y libres de drogas, al momento de la muerte, como se estableció por autopsia psiquiátrica, pareados por edad y sexo con sujetos psiquiátricamente normales. Las muestras de tejido fueron obtenidas de regiones del LC donde estudios inmunocitoquímicos han mostrado las más altas concentraciones de fibras y terminales teñidas para CRF.⁸⁰ Los resultados confirman que las concentraciones de CRF en LC están incrementadas en las muestras provenientes de los sujetos con MDD. Finalmente se concluye que la diferencia en la concentración es más probable que se deba a la presencia de síntomas depresivos y no por aumento del estrés agónico al momento de la muerte. Además de esta evidencia, evaluaciones inmunohistoquímicas de CRF en la región pontina de suicidas con síntomas depresivos ha mostrado un incremento medio del 27% en inmunorreactividad a CRF,⁸¹ que concuerda con estudios más recientes que muestran un incremento promedio del 20% en proteína CRF en sujetos deprimidos.⁸² Se ha considerado que los niveles de RNAm de CRF podrían estar también incrementados y si la liberación es sostenida podría estar asociada con una reducción local del número de receptores postsinápticos de CRF. Esta regulación a la baja fue originalmente reportada para receptores de CRF en corteza frontal de sujetos suicidas.⁸³

La administración intracerebroventricular de CRF incrementa la liberación de NA, como se ha medido por microdiálisis en el hipotálamo medial.⁸³ Este efecto estimulador de NE sobre la liberación de CRF ha sido observado en explantes hipotalámicos de rata y se bloqueó por antagonistas de ARs- β , pero no por sustancias que bloquean el AR- α .⁸⁵ Sin embargo, otros estudios⁸⁶ han reportado liberación disminuida de CRF hipotalámico después de incubación de hipotálamo aislado con concentraciones nanomolares de

NA, que fueron bloqueadas por antagonistas tanto ARs- α como ARs- β . La destrucción de eferentes NA al hipotálamo con alguna neurotoxina como la 6-hidroxi dopamina⁸⁷ atenúa la activación del eje HPA por estresores tales como luz brillante, ruido intenso e inmovilización. Mientras el LC contribuye a la NA hipotalámica, estudios con microdiálisis han indicado que fuentes medulares de NA son activadores más importantes de la liberación de NA hipotalámica por estresores.⁸⁸ En general proyecciones pontino-CRF medular al LC coordinan respuestas cognitivas y autónomas a exigencias fisiológicas internas, mientras que proyecciones CRF límbicas median la activación del LC por estresores externos con contenido emocional.⁸⁹

Existen neuronas CRF límbicas que proyectan al área peri-LC, particularmente al peri-LC rostralateral. El CRF, inyectando i.c.v. o directamente al LC, activa neuronas del LC y aumenta la liberación de NE en áreas de proyección.⁹⁰ Estresores internos y externos activan al LC vía CRF, incluyendo por ejemplo distensión de colón, hipotensión y choque en la pata. La activación del LC por estos estresores es bloqueada por antagonistas CRF.^{91,92,93,94} Interesantemente, la inmunotinción de CRF está aumentada robustamente en el LC por estrés agudo y crónico y por estrés psicológico en ratas, sin choque.⁹⁵

Basándose en estos estudios en animales se considera que las concentraciones aumentadas de CRF en el LC de sujetos deprimidos puede ser a causa de estrés pre-mortem y a una elevación asociada a la depresión en la actividad pre-mortem del LC. Por extensión, se piensa que algunos de los síntomas depresivos pueden deberse a una sobrecarga de las neuronas del LC inducida por el CRF.

Drogodependencia y síndrome de abstinencia

De modo más indirecto se ha visto la participación del LC en trastornos como drogodependencia y síndrome de abstinencia (o retiro). Los primeros estudios que señalaron que la inyección directa de naloxona⁹⁶ o glutamato⁹⁷ en el LC de ratas opio-dependientes induce signos de abstinencia, se han confirmado.³⁰ Para evaluar la participación de los diferentes subtipos de receptores de glutamato se ha aplicado inyección directa de NMDA en el LC de ratas dependientes de morfina. En estas condiciones se observó la precipitación de signos de lavado en una forma dosis dependiente como se observó cuando glutamato o naloxona eran inyectados en el LC. Tales cambios conductuales prominentes no se observaron con animales no opio-dependientes. Esto supone que el glutamato es esencial en el LC para la expresión de signos de abstinencia de opioides, además se confirma porque que tal efecto es bloqueado por el antagonista del receptor NMDA, MK-801.^{98,99} Adicionalmente, recientes estudios indican que la potencia de MK-801 en el desplazamiento de [³H] naloxona de sus sitios de unión en la membrana fue lenta, con IC₅₀ de 34 μ M, en comparación de la IC₅₀ de naloxona y morfina de 1.5 y 28.4 nM, respectivamente.¹⁰⁰ Por lo tanto es menos probable que MK-801 actúe directamente sobre receptores opioides. Esto muestra que el subtipo NMDA en el LC puede estar relacionado con la expresión de signos de

retiro de opioides.

El neuropéptido galanina y sus receptores son expresados en el LC, que como se ha descrito también se ha asociado con la drogo-dependencia y retiro de ésta. Aunque los niveles de RNAm del péptido galanina no cambian durante el retiro, se ha demostrado que tales niveles son regulados después de dicho retiro del opioide. La unión de galanina en el LC es sobre regulada por administración de morfina en forma crónico-intermitente o por retiro precipitado, pero no por tratamiento agudo con morfina, mostrando que la actividad incrementada en el LC puede ser capaz de regular los sitios de unión de galanina, además el incremento en los sitios de unión de galanina parece ser causado por transcripción aumentada o estabilización del gen del receptor 1 de galanina (GalR1), debido a que hay un dramático incremento en los niveles de RNAm luego del retiro en el LC, es por tanto posible que el incremento en GalR1 sea un mecanismo adaptativo que lleva a la regulación de los niveles de AMPc y posiblemente de la tasa de disparo de las neuronas del LC. Una liberación aumentada de glutamato y la subsecuente activación de receptores de glutamato se ha visto que tienen un papel importante en la actividad de neuronas del LC inducida por retiro de opioides.^{101,102,102} Los receptores de glutamato de tipo AMPA tienen un papel importante en este fenómeno y en los signos conductuales del retiro de morfina.¹⁰⁴ Sin embargo, el antagonista usado algunas veces, el LY293558, tiene también afinidad por un subtipo de receptor de kainato con subunidad iGluR5 además de sobre los receptores tipo AMPA, con sus cuatro subunidades iGluR1-4.^{105,106} Por tanto el papel exacto de receptores iGluR5 relacionado a receptores iGluR1-4 en la activación de células del LC inducida por activación de retiro de morfina y conductas ante el retiro de morfina permanecían poco claros. Posteriormente se mostró que el antagonista LY293558 atenúa la activación de neuronas del LC y los signos conductuales del retiro de morfina, luego se examinaron los efectos del antagonista selectivo de iGluR1-4, GYKI 53655 y un antagonista selectivo de iGluR5, el LY382884, sobre la mencionada activación de neuronas del LC inducida por retiro de morfina y en los signos conductuales del retiro de morfina. La 2,3 benzodiazepina GYKI 53655 ha mostrado ser un antagonista no competitivo de receptores iGluR1-4 tanto *in vitro* como *in vivo*, sin actividad sobre los subtipos de receptor de kainato iGluR 5, 6 o KA2.^{107,108,109,110} En registros *in vivo* de ratas anestesiadas, el pre tratamiento con LY300168 (0.3–3.0 mg/kg), pero no con LY382884 (a una dosis que se sabe tiene efectos centrales, 100 mg/kg) atenúa la activación de neuronas del LC inducida por retiro de morfina. En ratas no anestesiadas y dependientes de morfina, el pre tratamiento con GYKI 53655 pero no con LY382884 (100 mg/kg) suprime la severidad y ocurrencia de signos de retiro de morfina precipitados por naltrexona. Esto muestra que los receptores AMPA (iGluR1-4) pero no los receptores iGluR5 son importantes en la activación de neuronas del LC inducida por retiro de morfina y en la ocurrencia de signos conductuales de este retiro de morfina. Considerando esto y otras evidencias, antagonistas selectivos de receptores AMPA pueden tener efectos terapéuticos en el hombre en el tratamiento de retiro de opioides y otras drogas de abuso. Se han probado que agonistas de receptores de glutamato

mGlu2/3 pueden reducir muchos signos conductuales además de la activación de neuronas del LC observada durante el retiro de morfina. Al investigar si los receptores con estas subunidades son activados por glutamato endógeno durante el retiro de morfina se ha empleado un nuevo antagonista de estos receptores metabotrópicos, LY341495, sobre signos conductuales del retiro de morfina precipitados por naltrexona y sobre la activación de neuronas del LC inducida por dicho retiro. Variando la exposición a morfina fueron definidos operacionalmente tres niveles de severidad del retiro de morfina (leve, moderado y fuerte). El pre tratamiento con LY341495 (1 mg/kg) no tiene efecto sobre los signos conductuales en el nivel leve de retiro, pero incrementan significativamente en el nivel moderado. En el nivel fuerte de retiro, 3 y 10 mg/kg de LY341495 incrementan significativamente los signos conductuales. En registros *in vivo* de ratas anestesiadas el pre tratamiento con 1 mg/kg de LY341495 no afecta la activación de neuronas del LC inducida por el retiro de morfina al nivel leve. A nivel moderado, 1 a 10 mg/kg de LY341495 no afecta la activación de neuronas del LC inducida por retiro de morfina. Al nivel fuerte, tanto 1 como 10 mg/kg de LY341495 aumentan significativamente la activación de neuronas de LC inducida por retiro de morfina. Estos resultados muestran que la activación endógena de receptores con subunidades mGlu2/3 durante el retiro de morfina actúan para reducir la severidad del retiro de morfina y demuestra que los receptores de glutamato con estas subunidades son activados bajo una condición patológica fisiológicamente relevante.

Referencias

1. Lechin F, Van der Dijs B, Hernández-Adrián G. Dorsal raphe vs. Median raphe serotonergic antagonism. Anatomical, physiological, behavioral, neuroendocrinological, neuropharmacological and clinical evidences: Relevance for neuropharmacological therapy. *Progress Neuro-Psychophar and Biolog Psychiatry* 2005;30:564-585
2. Aston-Jones G, Cohen J.D. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:403-450.
3. Pinos H, Collado P, Salas M, Pérez-Torrero E. Undernutrition and food rehabilitation effects on the locus coeruleus in the rat. *Neuro Report* 2004;15:1417-1420.
4. Mokha S, McMillan J, Iggo A. Pathways mediating descending control of spinal nociceptive transmisión from the nuclei locus coeruleus (LC) and Raphe magnus (NRM) in the cat. *Exp Brain Res* 1986;61:597-606.
5. Kishki R, Bongiovanni R, Rubens de Nadai T, et al. Dorsal raphe nucleus and locus coeruleus neural networks and the elaboration of the sweet-substance-induced antinociception. *Neurosci Lett* 2006;395:12-17.
6. Cucchiario G, Chajjale N, Commons K. The locus coeruleus as a site of action of the antinociceptive and behavioral effects of the nicotinic receptor agonist, epibatidine. *Neuropharmacology* 2006;50:769-776.
7. Mitchell J.C, Li XF, Thalabard J.C, O'Byrne K.T. The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat. *Encrocinology* 2005;146:323-331.
8. Viltart O, Mairesse J, Darnaudéry M, et al. Prenatal stress alters Fos protein expression in hippocampus and locus coeruleus stress-related brain structures. *Psy Neu End* 2006;31:769-780.
9. Nakai S, Matsunaga W, Ishida Y, Isobe K, Shirokawa T. Effects of BDNF infusion on the axon terminal of locus coeruleus of aging rats. *Neurosci Res* 2006;54:213-219.
10. Ishida Y, Shirokawa T, Miyaishi O, Komatsu Y, Isobe K. Agedependent changes in noradrenergic innervations of the frontal cortex in F344 rats. *Neurobiol Aging* 2001a; 22:283-286.
11. Ishida Y, Shirokawa T, Komatsu Y, Isobe K. Changes in cortical noradrenergic axon terminals of locus coeruleus neurons in aged F344 rats. *Neurosci Lett* 2001b;307:197-199.
12. Berridge CW, Foote S L. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in the neocortex and hippocampus. *J Neurosci* 1991;11: 135-3145.
13. Aston-Jones G, Raikowski J, Kubiak P, Alexinsky T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* 1994;14:4467-4480.
14. Jones BE. Arousal systems. *Front Biosci* 2003; 8:438-451.
15. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975;189:55-58.
16. Majumdar S, Mallick BN. Increased levels of tyrosine hydroxylase and glutamic acid decarboxylase in locus coeruleus neurons after rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neuroscience Letters* 2003;338: 193-196.
17. Motaghi S, Sheibani V, Farazifard R, Joneidi H. Electrical stimulation of locus coeruleus strengthens the surround inhibition in layer V barrel cortex in rat. *Neurosc Lett* 2006;401:280-284.
18. Foote S, Bloom F, Aston-Jones G. Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983; 63:164-171.
19. Gibbs ME, Summers RJ Separate roles for β_2 and β_3 -adrenoceptors in memory consolidation. *Neuroscience* 2000; 95:913-922.
20. Gibbs ME, Summers RJ. α_2 -Adrenoceptors in the basal ganglia have a role in memory consolidation and reinforcement. *Neuropharmacology* 2003;45:355-367.
21. Gibbs ME, Summers RJ. Contrasting roles for β_1 , β_2 and β_3 -Adrenoceptors in memory formation in the chick. *Neuroscience* 2005;131:31-42.
22. Reyes B, Valentino R, Xu G, Van Bockstaele E. Hypothalamic projections to locus coeruleus neurons in the rat brain. *Eur Jour Neurosc* 2005;22:93-106.
23. Rodovalho GV, Franci CR, Morris M, Anselmo-Franci JA. Locus coeruleus lesions decrease oxytocin and vasopressin release induced by hemorrhage. *Neurochem Res* 2006;31:259-266.
24. Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER, Raskind MA. Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus ceruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 2006;11;26:467-478.
25. Grudzien A, Shaw P, Weintraub S, Bigio E, Mash DC, Mesulam MM. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2006;(En prensa)

26. Gesi M, Soldani P, Giorgi FS, Santinami A, Bonaccorsi I, Fornai F. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:655-668.
27. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:123-144.
28. Chappell PB, Smith MA, Kilts CD, et al. Alterations in corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in discrete rat brain regions after acute and chronic stress. *J Neurosci* 1986;6:2908-2914.
29. Bissette G. Effects of sertraline on regional neuropeptide concentrations in olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:1-13.
30. Tokuyama S, Zhu H, Seikwan Oh, Ing K, Toshinori Yamamoto. Further evidence for a role of NMDA receptors in the locus coeruleus in the expression of withdrawal syndrome from opioids. *Neurochemistry International* 2001;39:103-109.
31. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:19-24.
32. Duman R. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7:129-134.
33. Carpenter MB *Fundamentos de Neuroanatomía*. Editorial médica panamericana. 1994.
34. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. Eighth Edition. Oxford University Press, Inc. 2003.
35. O'Leary K. T, Leslie FM. Enhanced nicotinic acetylcholine receptor-mediated [³H]norepinephrine release from neonatal rat hypothalamus. *Neuropharmacology* 2006;50:81-88.
36. Curtis A, Lechner S, Pavcovich L, Valentino R. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoeular microinfusion of corticotropin-releasing factor: Effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *JPET* 1997;281:163-172.
37. Valentino R, Van Bockstaele E. Opposing regulation of the locus coeruleus by corticotropin-releasing factor and opioids. *Psychopharm* 2001;158:331-342.
38. Tsuruoka M, Park Y, Nomura H, Matsutani K, Willis WD. Unilateral hindpaw inflammation induces bilateral activation of the locus coeruleus and the nucleus subcoeruleus in the rat. *Brain Research Bulletin* 2003;61:117-123.
39. Hennies, HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 1988;38:877-880.
40. Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Science* 1998;63:L175-L180.
41. Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Science* 2002;72:143-152.
42. Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers in reserpinized mice: comparative study with desipramine, fluvoxamine, venlafaxine and opiates. *J Psychopharmacology* 2004;18:404-411.
43. Shapira NA, Verduin ML, DeGraw JD. Treatment of refractory major depression with tramadol monotherapy. *J Clinical Psychiatry* 2001;62:205-206.
44. Spencer C. The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant. *Australian and New Zealand J Psychiatry* 2000;34:1030.
45. Shapira NA, Keck Jr. PE, Goldsmith TD, McConville BJ, Eis M, McElroy SL. Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety* 1997;6:170-173.
46. Berrocoso E, Micó JA, Ucedo L. In vivo effect of tramadol on locus coeruleus neurons is mediated by α_2 -adrenoceptors and modulated by serotonin. *Neuropharmacology* 2006;51:146-153.
47. Card JP, Rinaman L, Lynn RB. Et al. Pseudorabies virus infection of the rat central nervous system: ultrastructural characterization of viral replication, transport, and pathogenesis. *J Neurosci* 1993;13:2515-2539.
48. Aston-Jones G, Chen S. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neurosci* 2001;4:732-738.
49. Panula P, Pirvola U, Auvinen S, Airaksinen MS. Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience* 1989;28:585-610.
50. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:121-130.
51. Stevens DR, Kuramasu A, Eriksson, Sebach O, Haas H. Alpha-2-adrenergic receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic IPSPs in rat histaminergic neurons. *Neuropharmacology* 2004;46:1018-1022.
52. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981;1:876-886.
53. Sakai K, El Mansari M, Lin JS, Zhang JG, Vanni Mercier G. The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. In: Mancina, M., Marini, G. (Eds.) *The Diencephalon and Sleep*. Raven Press, New York, 1990. pp. 171-198.
54. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001;63:637-672.
55. Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci* 2002;22:8850-8859.
56. Aston-Jones G, Ennis M, Piribone V. et al. Environmental and neural determinants of locus coeruleus discharge: functional implications, in *Abstr. IBRO Congr. Budapest, 1987*; pag 105.
57. Khanbabayan MV, Saakyan NA, Sarkisyan RSh, Mushegyan GK. Baseline spike activity of neurons in the locus coeruleus of the rat after lesions to a number of medulla oblongata nuclei. *Neurosci Behav Physiol* 2004;34:315-319.
58. Morilak D, Fornal C. Effects of physiological manipulations on locus coeruleus neuronal activity in freely moving cats. I Thermoregulation challenge. *Brain Res* 1987;422:17-23.
59. Usher M, Cohen JD, Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 1999;283:549-554.
60. Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res* 2000;126:165-182.
61. Lohof AM, Ip NY, Poo MM. Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF. *Nature* 1993;363:350-353.

62. Kodama T, Koyama Y. Nitric oxide from the laterodorsal tegmental neurons: Its possible retrograde modulation on norepinephrine release from the axon terminal of the locus coeruleus neurons. *Neurosci* 2006;138:245-256.
63. Ishida Y, Shirokawa T, Miyaiishi O, Komatsu Y, Isobe K. Age-dependent changes in projections from locus coeruleus to hippocampus dentate gyrus and frontal cortex. *Eur J Neurosci* 2000;12:1263-1270.
64. Fawcett JP, Bamji SX, Causing CG, Aloyz R, Ase AR, Reader TA. Functional evidence that BDNF is an anterograde neuronal trophic factor in the CNS. *J Neurosci* 1998;18:2808-2821.
65. Freedman WJ, Ibanez CF, Hallbook F, Person H, Cain LD, Dreyfus CF. Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain. *Exp Neurol* 1993;119:72-78.
66. Arnsten A. F. Catecholamine mechanisms in age-related cognitive decline. *Neurobiol. Aging* 1993;14:639-641.
67. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929-932.
68. Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ. Effects of lesions to ascending noradrenergic neurons on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Sci* 1983;9:361-380.
69. Cole BJ, Robbins TW. Amphetamine impairs the discriminative performance of rats with dorsal noradrenergic bundle lesions on a 5-choice serial reaction time task: new evidence for central dopaminergic-noradrenergic interactions. *Psychopharmacology* 1992a;91:458-466.
70. Cole BJ, Robbins TW. Forebrain norepinephrine: role in controlled information processing in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1992b;7:129-142.
71. Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:443-451.
72. Scheinin H, Kallio A, Koulu M, Scheinin M. Pharmacological effects of medetomidine in humans. *Acta Vet Scand* 1989;85:145-147.
73. Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology Berl* 1995;120:322-332.
74. Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology* 1998;51:S18-29.
75. Koob G, Britton K. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor. In: DeSouza EB, Nemeroff CB (eds) *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*. 1990. CRC Press: Boca Raton, FL, 253-265.
76. Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci* 1990;10:176-183.
77. Zhu M-Y, Klimek V, Dillely GE, et al. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1275-1286.
78. Ordway GA, Streater-Smith K, Haycock J. Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims. *J Neurochem* 1994;62:680-685.
79. Ordway GA, Farley JT, Dillely GE, et al. Quantitative distribution of monoamine oxidase A in brainstem monoamine nuclei is normal in major depression. *Brain Res* 1999;847:71-79.
80. Austin MC, Rice PM, Mann JJ, Arango V. Localization of corticotropin-releasing hormone in the human locus coeruleus and pedunculo-pontine tegmental nucleus: an immunocytochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience* 1995;64:713-727.
81. Austin MC, Murphy HA. Corticotropin-releasing hormone immunoreactivity is increased in pontine nuclei of depressed suicide victims. *Soc Neurosci* 2000;(Abstr)26:2312 867.3.
82. Bissette G, Klimek V, Pan J, Stockmeier C, Ordway G. Elevated concentrations of CRF in the Locus Coeruleus of Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1328-1335.
83. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577-579.
84. Lavicky J, Dunn AJ. Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *J Neurochem* 1993;60:602-612.
85. Tsagarakis S, Holly JM, Rees LH, Besser GM, Grossman A. Acetylcholine and norepinephrine stimulate the release of corticotropin-releasing factor-41 from the rat hypothalamus *in vitro*. *Endocrinology* 1998;123:1962-1969.
86. Suda T, Yajima F, Tomori N, et al. Inhibitory effect of norepinephrine on immunoreactive corticotropin-releasing factor release from the rat hypothalamus *in vitro*. *Life Sci* 1987;40:1645-1649.
87. Feldman S, Weidenfeld J. Hypothalamic norepinephrine depletion inhibits CRF-41 release following neural stimuli. *Neuroreport* 1993;5:258-260.
88. Pacak K, Palkovits M, Kopin IJ, Goldstein DS. Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: *in vivo* microdialysis studies. *Front Neuroendocrinol* 1995;16:89-150.
89. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999;46:1167-1180.
90. Smagin GN, Swiergiel AH, Dunn AJ. Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain Res Bull* 1995;36:71-76.
91. Curtis AL, Grigoriadis DE, Page ME, Rivier J, Valentino RJ. Pharmacological comparison of two corticotropin-releasing factor antagonists: *in vivo* and *in vitro* studies. *Pharmacol Exp Ther.* 1994;268:359-365.
92. Lechner SM, Curtis AL, Brons R, Valentino RJ. Locus coeruleus activation by colon distention: role of corticotropin-releasing factor and excitatory amino acids. *Brain Res* 1997;756:114-124.
93. Curtis AL, Valentino RJ. Corticotropin-releasing factor neurotransmission in locus coeruleus: a possible site of antidepressant action. *Brain Res Bull* 1994;268:359-365.
94. Valentino R J, Curtis AL. Antidepressant interactions with corticotropin-releasing factor in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:263-269.
95. Makino S, Shibasaki T, Yamauchi N, et al. Psychological stress increased corticotropin-releasing hormone mRNA and

- content in the central nucleus of the amygdala but not in the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Brain Res* 1999;850:136–143.
96. Esposito E, Kruszczyńska A, Ossowska G, Samanin R. Noradrenergic and behavioural effects of naloxone injected in the locus coeruleus of morphine-dependent rats and their control by clonidine. *Psychopharmacology* 1987;93:393–396.
 97. Tokuyama S, Zhu H, Wakabayashi H, Feng YZ, Ho IK. The role of glutamate in the locus coeruleus during opioid withdrawal and effects of H-7, a protein kinase inhibitor, on the action of glutamate in rats. *J Biomed Sci* 1998;5:45–53.
 98. Tanganelli S, Antonelli T, Morari M, Bianchi C, Beani L. Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and guinea pigs. *Neurosci Lett* 1991;122, 270–272.
 99. Trujillo K, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251:85–87.
 100. Lutfy K, Hurlbut DE, Weber E. Blockade of morphine induced analgesia and tolerance in mice by MK-801. *Brain Res* 1993;616:83–88.
 101. Rasmussen K, Aghajanian GK. Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Brain Res* 1989;29:346–350.
 102. Aston-Jones G, Akaoka H, Charley P, Chouvet G. Serotonin selectively attenuates glutamate-evoked activation of noradrenergic locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 1991;11:760–799.
 103. Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1994;636:126–130.
 104. Rasmussen K, Kendrick WT, Kogan JH, Aghajanian GK. A selective AMPA antagonist, LY293558, antagonizes morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1996;5:497–505.
 105. Bleakman R, Schoepp DD, Ballyk B, et al. Pharmacological discrimination of GluR5 and GluR6 kainate receptor subtypes by (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazole-5-yl)ethyl] decahydroquinoline-3-carboxylic acid. *Mol Pharmacol* 1996a;49:581–585.
 106. Simmons RM, Li DL, Hoo KH, et al. Kainate GluR5 receptor subtype mediates the nociceptive response to formalin in the rat. *Neuropharmacology* 1998;37:25–36.
 107. Vizi ES, Kiss JP. Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 1998;8:566–607.
 108. Bleakman D, Ballyk BA, Schoepp DD, et al. Activity of 2,3-benzodiazepines at native rat and recombinant human glutamate receptors in vitro: stereospecificity and selectivity profiles. *Neuropharmacology* 1996;35:1689–1702.
 109. Lodge D, Bond A, O'Neill MJ, Hicks CA, Jones MG. Stereoselective effects of 2,3-benzodiazepines in vivo: electrophysiology and neuroprotection studies. *Neuropharmacology* 1996;35:1681–1688.
 110. Vandergriff J, Huff K, Bond A, Lodge D. Potentiation of responses to AMPA on central neurones by LY392098 and LY404187 in vivo. *Neuropharmacology* 2001;40:1003–1009.

Paro Cardíaco Posterior a Bloqueo Subaracnoideo. Reporte de un caso.

Dr. Juan F. Anzorena-Vallarino,* Dr. Héctor Rubio-Macías-Héctor**

*Anestesiólogo Pediatra

**Cirujano Pediatra

Hospital Infantil de Las Californias

Tijuana, B.C., México

janzorena@gmail.com

Resumen

La anestesia espinal es ampliamente utilizada tanto para cirugía electiva como de urgencia en pacientes pediátricos. El paro cardíaco repentino después de un bloqueo subaracnoideo se considera como un evento inesperado y poco común en pacientes jóvenes sanos. Reportamos el caso de un paciente pediátrico, que presentó un período de asistolia después de un bloqueo subaracnoideo. No hubo una relación directa de depresión respiratoria con bradicardia, hipotensión y asistolia, ya que el paro ocurrió 10 minutos después de establecido el bloqueo con 12 mg de bupivacaína hiperbárica adicionada con 90 µg de morfina y 30 µg de clonidina. No se corroboró el nivel sensorial del bloqueo. Una dosis inmediata de atropina no fue efectiva para restablecer el ritmo sinusal, hasta que con la administración de adrenalina, masaje cardíaco e intubación orotraqueal fue posible resucitar con éxito a la paciente. La apendicectomía se llevó a cabo bajo anestesia general, y la recuperación posterior fue completa. Se discuten las causas, los mecanismos, el manejo y la prevención del paro cardíaco posterior a bloqueo subaracnoideo. Pocas veces es considerada la bradicardia repentina seguida de asistolia, aunque ésta es una complicación muy seria de la anestesia espinal. Un diagnóstico rápido y la administración de las medidas apropiadas de resucitación, son de vital importancia para evitar secuelas neurológicas.

Palabras claves: Paro cardíaco, bloqueo subaracnoideo, pediátricos

Abstract

Spinal anesthesia is widely practiced for elective and emergency surgical procedures in pediatric patients. Sudden cardiac arrest after spinal anesthesia is considered as an unexpected and unusual event in young healthy people. Here we report a pediatric case of primary asystole after spinal blockage. Bradycardia/asystole and hypotension were not related to respiratory depression; they occurred ten minutes after the onset of spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine 12 mg, plus 90 µg morphine and 30 µg clonidine. The level of sensory block was not evaluated. Prompt i.v. atropine failed to regain normal sinus rhythm, and adrenaline, cardiac massage and orotracheal intubation successfully resuscitated the child. The urgent appendectomy was performed under general anesthesia and recovery was complete. Deliberation on the causes, mechanisms, management, and prevention of cardiac arrest following spinal anesthesia are discussed. Sudden, severe bradycardia/asystolic cardiac arrest is seldom considered, but they are the most serious complications of spinal anaesthesia. Quick diagnosis and appropriate resuscitative measures are of vital importance to avoid neurological sequel.

Key words: Cardiac arrest, spinal anesthesia, pediatric

Introducción

El paro cardíaco súbito posterior al bloqueo subaracnoideo se presenta en una proporción variable y al parecer es más frecuente de lo que anteriormente se creía.^{1,2} Los últimos reportes lo consideran en una proporción de 0.07 a 1:10,000, aunque algunas series lo mencionan con menor

frecuencia. Desde hace ya tiempo³ se llamó la atención sobre la sucesión de eventos adversos secundarios a la instalación del bloqueo subaracnoideo como son: bradicardia, hipotensión arterial, cianosis, pérdida de conciencia y asistolia, como situaciones inherentes al fatal suceso. La hipotensión arterial se presenta en un 33% y la bradicardia

en el 13% de los pacientes no obstétricos. Estas variaciones en el terreno cardiovascular deberán de llamar la atención en algunas circunstancias en las que pudiera ocurrir una situación clínica específica, es decir, en cuanto tengamos un paciente con poca reserva cardíaca o que la condición clínica haya logrado un deterioro tal que pudiera hacerlo susceptible de presentar una reacción adversa como el paro circulatorio asociado a una técnica anestésica regional, en donde la disminución de los mecanismos barorreceptores compensadores estarían de alguna forma disminuidos. Se describe una paciente pediátrica que tuvo parada cardiaca posterior a una anestesia raquídea.

Descripción del caso

Femenino de 11 años de edad, con 40 kg de peso, ASA U-I-B, con diagnóstico de apendicitis posiblemente perforada, con hipertermia de 38.7°C, sin antecedentes de importancia. Se canalizó con solución salina 0-9% y se premedicó con 2 mg de midazolam i.v., 50 µg de fentanyl i.v. como sedación-analgésia para realizar el bloqueo neuroaxial se inyectaron 15 mg de ketamina i.v. Permaneció con ventilación espontánea durante el bloqueo, el cual se hizo con la paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, puncionando a través del interespacio L3-L4 con aguja espinal # 27. Se inyectaron 12 mg de bupivacaína racémica hiperbárica, 90 µg de morfina y 30 µg de clonidina en la misma mezclados en la misma jeringuilla. Se da posición de decúbito dorsal y ligero Trendelenburg. A los 10 minutos de instalado el bloqueo la paciente tuvo bradicardia de 35 latidos por minuto, se administró atropina 1 mg i.v., pero la paciente evolucionó a asistolia y no se registró la presión arterial. De inmediato se inyectó adrenalina 1 mg i.v. y se iniciaron compresiones cardiacas externas, e intubación endotraqueal. Se administró una segunda dosis de 1 mg de adrenalina y se continuaron las compresiones cardiacas. Después de 2 minutos de resucitación cardiaca se restableció el ritmo cardiaco y la presión arterial. Se continuó con la ventilación mecánica y debido a la condición de un proceso séptico intrapélico se decide continuar con anestesia general con sevoro-xígeno. La anestesia transcurrió sin más incidentes y al término de la cirugía, habiéndose recuperado la ventilación espontánea, y con las pupilas isocóricas, normorreflécticas y ligeramente puntiformes, se decide extubarla. Se transfiere a la recuperación postanestésica y posteriormente a su habitación para su observación clínica. Se le mantiene con oxígeno nasal, soluciones endovenosas y analgésicos no opioides. Solo se observó con cierta rigidez en miembros superiores, reflejo tusígeno presente y el reflejo palpebral ausente. Dos horas después tiene dificultad ventilatoria. Se intuba y se somete a ventilación mecánica durante 18 horas. Posteriormente se logra extubar con éxito, quedando con recuperación neurológica *ad integrum*.

Discusión

Los efectos adversos secundarios a anestesia regional son esperados o anticipados en los pacientes con algún deterioro de sus funciones cardiovasculares, o bien en pacientes

en los extremos de la vida, en donde sus reservas están comprometidas o disminuidas, de manera que los cambios hemodinámicos propios de la anestesia regional neuroaxial ponen en peligro la homeostasis de estos paciente. Sin embargo, la posibilidad de inestabilidad hemodinámica aún en pacientes sanos existe. La incidencia del paro cardiorrespiratorio posterior a bloqueo subaracnoideo debe ser tomada en cuenta desde el punto de vista de que, no es un hecho aislado ni raro como se mencionaba en la década de 1950, y menos aún, un hecho inexplicable.^{4,5} En nuestra paciente, como otros casos de paro cardiaco post anestesia raquídea, debió haber sido la suma de más de un hecho desfavorable que condicionaron una desprotección de sus mecanismos compensadores. El escenario presentado en este caso coincide con lo referido en la literatura en cuanto a que, la bradicardia, la hipotensión arterial y la cianosis siempre preceden al paro cardiaco,⁶ lo cual nos hace pensar que en efecto la vasodilatación periférica aunada a un volumen intravascular disminuido por el ayuno y la hipertermia y el vómito, condicionaron una disminución en la precarga del corazón y se propició el terreno para desencadenar la caída de la frecuencia cardiaca. La baja de la precarga da inicio a tres reflejos bradicardizantes; a) Distensión del marcapaso cardiaco. Se sabe que la frecuencia de disparo de las células dentro del miocardio es proporcional al grado de distensión. Un retorno venoso disminuido reduce la distensión y la frecuencia del corazón. b) El segundo reflejo se atribuye a los barorreceptores de la aurícula derecha y de la vena cava superior. c) El tercer reflejo y tal vez el mejor conocido entre los anesthesiólogos es el reflejo paradójico de Bezold-Jarisch^{7,8} por el cual, al caer el retorno venoso, se estimulan los mecano receptores del ventrículo izquierdo y se produce bradicardia.

La triada característica de la parada cardiaca post raquia es: vasodilatación periférica, bradicardia e hipotensión arterial. Al parecer, la bradicardia siempre es un signo temprano en el paro cardiorrespiratorio, y será entonces un signo muy valioso para anticipar las medidas dirigidas a evitar el colapso circulatorio.⁹ Otro factor adyuvante a la presentación del cuadro sin duda, es la posible disminución de la ventilación secundaria a la sedación preoperatoria, aunque según algunos autores, la sedación previa al bloqueo no parece ser una causa determinante en la aparición del evento,¹⁰ aunque una sobredosificación sí puede aumentar el riesgo.¹¹

La hipoventilación en este escenario por niveles altos sensoriales alcanzados con el bloqueo, pudiera ser de escaso valor como factor determinante, ya que se sabe que niveles hasta de T4, no representan disminución en los mecanismos ventilatorios. Pese a todo, la suma de estos factores, pudieran en un momento crítico inclinar las circunstancias a un hecho desfavorable para la paciente, que finalmente desencadenaron un colapso circulatorio como una expresión final posiblemente, de un deterioro paulatino pero constante de sus funciones cardiovasculares, comprometiendo a su vez la oxigenación primaria o secundariamente por una función ventilatoria disminuida condicionada por disminución de la excursión torácica por el efecto miorresolutivo del bloqueo y una posición desfavorable.

Las recomendaciones que se han hecho, tales como la monitorización con oximetría obligada mientras se lleva a

cabo el bloqueo neuroaxial, administración temprana de epinefrina cuando se presenta bradicardia y/o hipotensión, y administración de dosis de resucitación completa de epinefrina tempranamente en el paro cardíaco, han sido probadas y validadas con éxito en estudios clínicos y de experimentación.^{12,13} La revisión exhaustiva de las condiciones de un paciente que va a ser sometido a cirugía bajo anestesia regional, ya sea epidural o subaracnoidea, deberá ser un punto siempre obligado, considerando la gran invasión que se llevará a cabo en el terreno cardiovascular merced a la interrupción farmacológica de una serie de complejos mecanismos compensadores que quedarán por unos momentos incapaces de responder y será solo gracias a la manipulación también farmacológica por nuestra parte que podremos brindar seguridad a nuestros pacientes en esta situación, evitando con ello secuelas catastróficas que pudieran perpetuarse especialmente en el terreno neurológico,¹⁴ en donde una vez instalado el daño en nuestro paciente, las posibilidades de recuperación pudieran ser escasas.

Referencias

1. Peralta-Zamora E, Actualidades y nuevas perspectivas de la anestesia neuroaxial. *Rev Mex Anest* 2007;30(Supl 1);S256-S260
2. Pollard JP. Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanism and strategies for prevention. *Anesth Analg* 2001; 92:252-256.
3. Caplan RA, Ward PJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* 1988;68:5-11.
4. Howkins J, McLaughlin CR, Daniel P. Neuronal damage from temporary cardiac arrest. *Lancet* 1946;1:488-492.
5. Noble AB. Cerebral anoxia complicating spinal anesthesia. *Can Med Assoc J* 1946;54:378-379.
6. Auroy Y, Benhamou D. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS regional anesthesia hotline service. *Anesthesiology* 2002;97:1274-1280.
7. Aviado DM, Ann NY. The Bezold-Jarisch reflex: a historical perspective of cardiopulmonary reflexes. *Acad Sci* 2001;940:48.
8. Kinsella M. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vaso-vagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Brit J Anaesth* 2001;86: 859-868.
9. Lambert DH. Cardiac arrest during neuroaxial anesthesia: are all database comparable? *Anesth Analg* 2006;102:326.
10. Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. 2007
11. Kopp SL, Horlocker TT. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: Frequency and predisposing factors associated with survival. *Anesth Analg* 2005;100:855-865.
12. Kopp SL. Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanisms and strategies for prevention. *Anesth Analg* 2001;92:252-256
13. Cheney FW. The American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project: what have we learned, how has it affected practice, and how will it affect practice in the future? *Anesthesiology* 1999;91:552-556.
14. Kral VA. Neuropsychiatric sequelae of cardiac arrest during spinal anaesthesia. *Can Med Assoc J* 1951;64:138-142.

Diagnóstico por Imagen

Bloqueos Terapéuticos Complicados

Dr. Francisco Anzorena-Vallarino*, Dra. Patricia Calvo-Soto**, Dr. Carlos Segovia-García***, Dr. Víctor Whizar-Lugo*

*Algólogo-Anestesiólogo

^ Servicios Profesionales de Anestesiología y Medicina del Dolor

Centro Médico del Noroeste

Tijuana B.C., México

janzorena@gmail.com

** Algóloga-Anestesióloga

Maestra en

Instituto

Colima

*** Radiólogo

Resumen

El artículo describe las imágenes radiológicas de algunos de los bloqueos que se utilizan en medicina del dolor. Se hace un llamado para el aprendizaje y la realización correctos de estos procedimientos y así producir alivio, y evitar resultados deletéreos.

Palabras clave. Complicaciones, bloqueos nerviosos, algología

Abstract

This article describes some radiological images related to complicated nerve blocks done in pain patients. A call is made to properly learn and perform those procedures in order to alleviate pain and suffering, and not to induce iatrogenic results.

Key words. Complicated nerve block, pain medicine

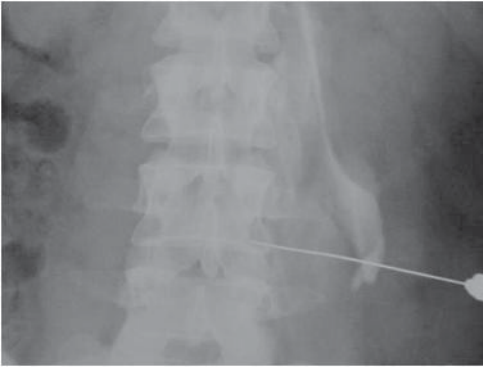
Introducción

La medicina del dolor es una de las subespecialidades de la anestesiología que se ha ido popularizando entre los médicos y los pacientes gracias a las necesidades crecientes de médicos especialistas que tengan una base sólida para establecer un plan de diagnóstico y tratamiento de los pacientes que sufren dolor agudo, crónico u oncológico o dolor secundario al cáncer.¹

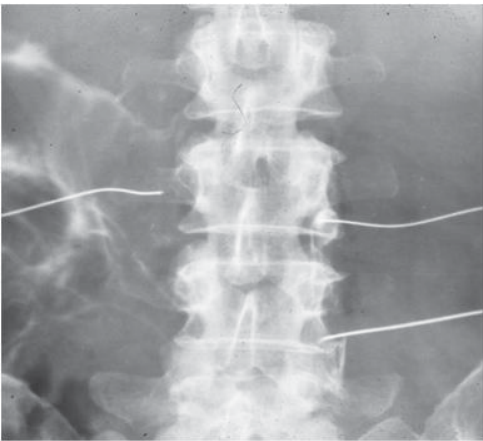
Los bloqueos diagnósticos o terapéuticos son parte del armamentario usual en las clínicas de dolor.^{2,3} Su aprendizaje se hace en forma paulatina, escalonada y supervisada por expertos en las diversas formas de bloqueo ya que es importante evitar errores que

puedan comprometer la calidad de vida de estos pacientes que están sufriendo, en especial las personas con dolor oncológico.^{4,5}

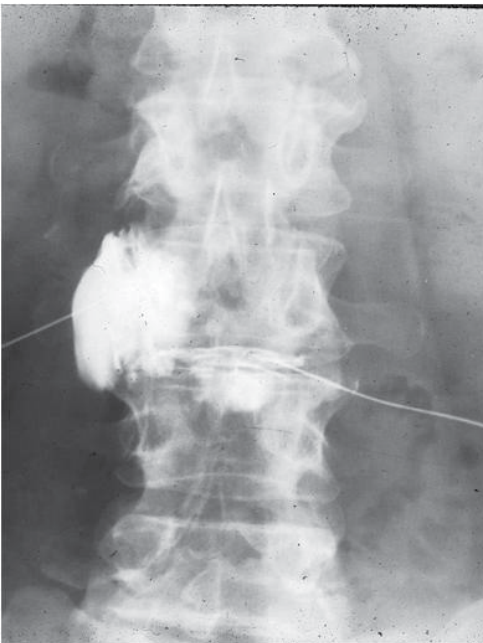
Existen algunos libros especializados que ilustran las diversas técnicas de bloqueos,⁶ que aunados a la información en revistas especializadas, son fuentes fundamentales de consulta. En este artículo de *Diagnóstico por Imagen* se muestran algunas de las complicaciones que hemos observado en nuestros pacientes, con el propósito de alertar a los anestesiólogos no algólogos en las posibles iatrogenias y la importancia de un manejo oportuno.⁵ Estas imágenes se describen en relación a la patología que motivo el bloqueo, el error, y sus consecuencias.



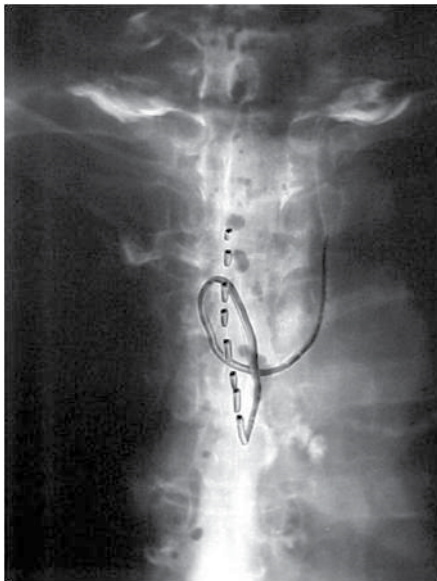
Intento de bloqueo simpático lumbar con anestésicos locales en un paciente con neuropatía postherpética. Note el medio de contraste inyectado en el músculo psoas y su vaina aponeurótica, la cual limita su dispersión. La aguja de Chiba aparenta una colocación correcta en la cara lateral de la tercera vértebra lumbar. El paciente no tuvo alivio del dolor ni complicaciones aparentes.



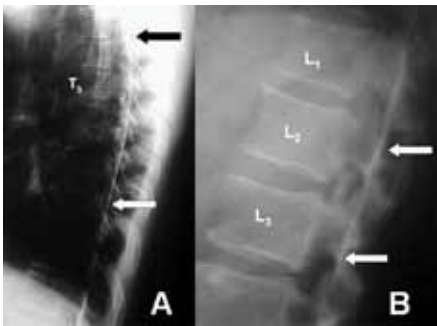
Intento de inyección simpática. Note las agujas de Chiba deformadas por usos múltiples. Las dos agujas de derecha están aparentemente bien colocadas, en contraste con la aguja de la izquierda la cual, además de estar deformada, su punta está muy lejana de la cara lateral de tercera vertebral lumbar. Aún así, el operador inyectó el agente neurolítico (alcohol 50%) y el enfermo manifestó dolor abdominal moderado y difuso, secundario a la inyección intraperitoneal. Note las asas intestinales dibujadas por el medio de contraste que se añadió al agente neurolítico.



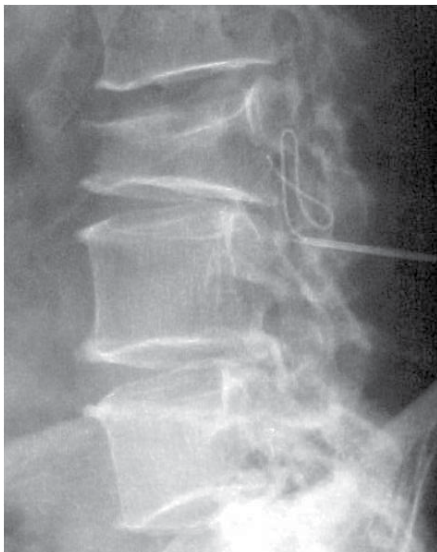
Intento fallido de neurolysis simpática guiada por placas simples. Note la aguja de la derecha como penetra al disco intervertebral y la inyección del medio de contraste hace una discografía casi perfecta. La aguja a la izquierda de la imagen muestra un volumen excesivo para este procedimiento. Note como el medio de contraste se limita en su extensión por el músculo psoas. No hubo alivio del dolor, y por fortuna el paciente no tuvo efectos secundarios.



Salida foraminal cívico torácica después de un bloqueo peridural torácico bien colocado en T5-T6, para manejo de herpes zoster agudo en una paciente de la tercera edad. La línea punteada indica el catéter dentro de la cavidad peridural. Note que la punta está colocada en T2. No obstante que el bloqueo fue bien realizado, el volumen de 6 mL de ropivacaína 0.125% adicionada de medio de contraste no iónico que fue inyectado alcanzó a salir por los forámenes intervertebrales cervicotorcicos, como se observa en la parte superior de la radiografía.



Bloqueo peridural torácico en una paciente con herpes zoster agudo. Note la difusión epidural inapropiada de 8 mL de ropivacaína 0.125% adicionada de material de contraste. Se aprecia muy claro el espacio epidural posterior desde T3 hasta la región lumbar. Tanto en la imagen previa como en esta, es importante recordar que el espacio peridural torácico es muy reducido si lo comparamos con el tamaño del espacio peridural lumbar. Es necesario reducir los volúmenes inyectados, en especial en los pacientes de la tercera edad. No obstante la amplia difusión del anestésico local peridural el paciente no tuvo efectos secundarios.



Masculino de 74 años de edad con historia de cáncer pulmonar con metástasis óseas. La radiografía de control muestra una fractura vertebral lumbar por aplastamiento y la aguja de Racz colocada en la cavidad peridural. El catéter de Racz no pudo ser avanzado hacia arriba por el efecto obstructivo mecánico de la vértebra fracturada que seguramente comprometía la continuidad del espacio peridural. Se cambio el plan de analgesia peridural con morfina por opioides orales adicionados de analgésicos no narcóticos.

Las imágenes que se han descrito son algunos ejemplos de las múltiples complicaciones que se pueden observar durante el aprendizaje de la técnica de estos procedimientos, y aún en manos de expertos bloqueadores. En la actualidad todos los bloqueos neurolíticos y diagnósticos que se realizan en pacientes con dolor crónico deben de ser guiados con alguna técnica de imagen, ya sea radiografía simple o contratada, ultrasonido, o tomografía axial computada ya que permiten la visualización de la colocación de las agujas, así como la difusión del material de contraste.

Referencias

1. Aréchiga-Ornelas GE. Nuevos conceptos en la certificación del dolor. Institucionalizando el alivio del dolor. *Anest Mex* 2005;17(Supl):46-52.
2. Fernández SL, Garrido SB, Bosh VF, Reyes MM. Uso de técnicas

neurolíticas en el paciente oncológico. *Rev Cub Anestesiol Reanimación* 2003;2:19-25.

3. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, Mantilla CB, Warner DO. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-1099.
4. Whizar LV, Anzorena VF, Cisneros CR, Saldaña HJ. Complicaciones de los bloqueos neurales en medicina del dolor. *Rev Virtual Latinoamer Anest* 2003;1. www.clasa-anestesia.org
5. Whizar-Lugo VM, Ochoa-Ortiz G. Conceptos actuales en dolor por cáncer. *Anest Mex* 2005;17(Supl):53-69.
6. Raj PP, Lou L, Erdine S, Staats PS. Radiographic imaging for regional anesthesia and pain management. Elsevier Sci. New York, 2003.

Nota del editor. Imágenes propiedad de www.anestesia-dolor.org

Carta al Editor

Dr. Victor M. Whizar/Lugo

Editor en Jefe

Anestesia en México

Leí con sorpresa e interés su artículo publicado en la revista **Anestesia en México** en el cual describe las lesiones secundarias a procesos de anestesia en 25 personas de nuestra región, la mayoría de las cuales fallecieron y otras quedaron con daño neurológico.

Como abogado debo de desconocer mucho de los términos que utiliza en su artículo, pero quise enviarle esta carta a modo de contribuir con mis colegas abogados, más que con sus colegas anesthesiólogos, sobre como los abogados vemos la muerte, en especial la muerte por anestesia. Mi interés es romper la brecha profesional entre Ustedes los doctores y nosotros los licenciados en derecho, solo así podremos llevar con mayor efectividad los casos de demanda por mala práctica en nuestro país. Existe desinformación profesional en ambos bandos, desinformación que en nada nos ayuda a la hora de enfrentar una demanda.

Lea Usted como un abogado interesado en estos aspectos entiende la muerte por inhibición en relación a la anestesia complicada, como la mayoría de los casos que comenta.

Al hablar de la aplicación de anestésicos estamos ante la presencia de una sustancia que con una aplicación incorrecta puede conducir al fallecimiento del paciente. La muerte es un proceso natural que es producido por múltiples causas, incluyendo el desgaste del organismo. Sin embargo existen fallecimientos cuyas causas son extrañas debido a las circunstancias bajo las cuales pueden presentarse. Para que pueda ser entendible lo primero que debemos hacer es realizar una clasificación de los tipos de muerte y explicarlos.

Tipos de muerte. Desde el punto de vista anatómico, hay muerte somática y muerte celular.

- Muerte somática. Es la detención de las funciones vitales del individuo, en conjunto.
- Muerte celular. Es el cese de los diferentes grupos celulares que componen el organismo.

Desde el punto de vista medicolegal se distinguen la muerte aparente y la muerte real.

- Muerte aparente. Es aquella en que hay inconsciencia e inmovilidad con aparente detención de la circulación. Puede ocurrir por asfixia por sumersión, electrocución, síncope, hipotermia e intoxicación por barbitúricos.
- Muerte real. Es el cese real e irreversible de las funciones vitales.

Debemos hacer aquí algunas consideraciones sobre la muerte sospechosa.

La muerte sospechosa tiene una clasificación: a) Muerte súbita y b) Muerte por inhibición.

Muerte súbita. La muerte súbita se manifiesta de modo brusco e inesperado en un individuo en aparente buen estado de salud. Desde el punto de vista anatomopatológico se trata de muertes por causas naturales que han cursado sintomáticas. Desde una perspectiva cronológica la Organización Mundial de la Salud considera muerte súbita la que sobreviene dentro de las 24 horas en un individuo previamente sin síntoma alguno. Se considera que la muerte súbita ocurre instantáneamente en una persona sin manifestaciones previas de enfermedad, o de padecimiento que permita entrever peligro para su vida.

La muerte por causas naturales constituye el 60 a 70% de los casos de autopsia en toda morgue judicial.

El concepto de muerte súbita debe distinguirse del concepto de muerte repentina. La muerte repentina es aquella que sobreviene en una persona previamente enferma en forma brusca y cuyo desenlace fatal era de esperarse.

Los mecanismos de muerte súbita admitidos son los siguientes:

- a) Enfermedad de evolución crónica larvada, como la arterioesclerosis coronaria, donde la taquicardia ventricular progresa a fibrilación ventricular en 80% de los casos, mientras que el restante 20% ocurren bradicardia y asistolia.
- b) Ruptura brusca de vasos sanguíneos, como es el caso del aneurisma aórtico o cerebral roto.
- c) Enfermedades infecciosas silenciosas o fulminantes, como la neumonitis viral y la meningococcemia.

Muerte súbita de origen cardiaco. La causa más común en el mundo occidental es la muerte por enfermedad isquémica del corazón. Abarca las siguientes entidades:

- Arterioesclerosis coronaria.
- Enfermedad hipertensiva del corazón.
- Enfermedad de la válvula aórtica.
- Anomalías de la circulación coronaria.
- Otras enfermedades de la arteria coronaria, como la poliarteritis.
- Agrandamiento por cardiomiopatía.
- Algunas enfermedades congénitas del corazón.

Muerte por inhibición.

La muerte por inhibición es un tipo de muerte súbita que sobreviene ante un estímulo periférico relativamente simple o inocuo. El estímulo puede consistir en un traumatismo mínimo o una irritación periférica leve. La muerte ocurre a los pocos segundos o dos minutos a lo sumo. Su incidencia es excepcional y el diagnóstico se hace por exclusión. La muerte por inhibición reviste las siguientes características:

1. Que la muerte sea rápida: de dos a tres minutos.
2. Que el traumatismo sea mínimo, que no ocasione lesiones graves o mortales por sí mismo.
3. Que haya ausencia de lesiones orgánicas anteriores al traumatismo.

Hablaremos ahora de las sustancias dopantes que pueden producir el fallecimiento del paciente. La característica común de estas sustancias es mejorar el rendimiento del organismo. Los analgésicos narcóticos se emplean en el tratamiento del dolor, de moderado a severo; reducen la frecuencia respiratoria y cardíaca, y así disminuyen el consumo de oxígeno. En este grupo están la morfina, la codeína, la heroína, la meperidina, la metadona, el dextropropoxifeno y la oxicodona.

Muerte durante la anestesia

Se conoce con el nombre de anestésicos a las sustancias capaces de suprimir la sensibilidad, perteneciendo a éste grupo los narcóticos. La rapidez con que aparece la narcosis depende del narcótico empleado y de la cantidad suministrada. En realidad, la era de estas sustancias con base científica empezó a partir de 1844; anteriormente, sólo se empleaban sustancias que aminoraban el dolor (opio, hielo, alcohol, belladona, etc.). En 1799, H. Davis descubrió el protóxido de azoe, pero fue Wells quien en 1844 lo utilizó por primera vez en odontología; dos años después, Morton descubrió el poder anestésico del éter sulfúrico y Fluorens en 1847, dio a conocer la posibilidad insensibilizar animales con cloroformo. La primera aplicación en el hombre con este anestésico fue el 4 de noviembre de 1847.

La lista de descubrimientos fue en aumento y así el Dr. Carlson señaló en 1854 las propiedades anestésicas del cloruro de etilo; en 1855 se descubrieron las propiedades anestésicas de la cocaína; en 1916 se descubrió el etileno; en 1923 Lucas y Henderson, en la Universidad de Toronto, descubrieron el ciclopropano. A la fecha contamos con un sinnúmero de sustancias capaces de producir anestesia, ya sea de tipo local o general. La mayoría de los anestésicos fueron descubiertos de una manera casual; el mismo ciclopropano se encontró buscando las impurezas del propano.

En cuanto a la técnica de administración de anestésicos, ha evolucionado enormemente, disminuyendo en mucho sus propios riesgos.

La anestesia puede ser de tipo local o regional y generalizada. En la local o regional, la conciencia queda intacta pero no hay dolor. La anestesia generalizada, es aquella que va a obrar sobre todas las células del organismo, ejerciendo su acción principal sobre el sistema nervioso central, inhibiendo la conciencia, sensibilidad, motilidad y reflectividad. Se divide en: anestesia por inhalación, que es aquella en que el anestésico es absorbido a nivel de los alvéolos pulmonares o por vía cólica (solución anestésica). Estos dos métodos son llamados de anestesia indirecta, porque se tiene que utilizar un órgano para llegar al torrente circulatorio.

La anestesia generalizada por vía directa (solución de pentotal sódico por vía venosa); en este caso el anestésico va directamente al torrente circulatorio.

Para la anestesia quirúrgica contamos con líquidos volátiles, con gases anestésicos y con sustancias sólidas usadas en solución.

Los principales líquidos volátiles son: cloroformo, éter, cloruro de etilo y bromuro de etilo. Con los tres primeros se pueden obtener mezclas como el blasoforno, que como sabemos está compuesto de cloroformo, éter, cloruro de etilo y gomenol.

Los gases anestésicos son tres: el protóxido de azoe, el etileno y el ciclopropano, desechándose los dos primeros, uno por su gran toxicidad y el otro por ser inflamable y explosivo. Entre el grupo de sustancias sólidas se encuentran la avertina, el evipán sódico, el pentotal sódico, como los más usuales, que son usados para la inducción en la anestesia.

Períodos de anestesia.-Los períodos de anestesia por inhalación son:

- 1.-Período de analgesia o inducción, que corresponde a la acción del anestésico sobre el centro cortical.
- 2.-Período de delirio o excitación, por acción depresora sobre los centros depresores.
- 3.-Período de anestesia quirúrgica por acción sobre la médula espinal.
- 4.-Período de parálisis bulbar, con acción paralizante del anestésico sobre las funciones vitales (bulbo) y por lo tanto, la muerte inevitable, con posible promoción de peritajes médico legales.

¿Cómo actúan los anestésicos? Varias son las teorías que se han expuesto,

Teoría de Overton-Meyer(1889).-Suponían que los anestésicos ejercían su acción principal sobre el sistema nervioso central al ser tomados por las grasas y lipoides, sustancias que abundan en dicho sistema; según esto, un anestésico tiene mayor poder mientras más soluble es en dichas grasas. En 1847 Bibra y Harless, después de muchos experimentos, concluyeron que el cerebro pierde elementos lipoides durante la narcosis, hipótesis que admite la teoría de que las celdillas están envueltas en capa de lipoides. Estudios posteriores han desmotrado que existen muchas excepciones a la teoría de Overton-Meyer.

Teoría de Moore y Roaf.-Según ellos, la anestesia es causada por un cambio en el protoplasma de las células cerebrales, con la formación de compuestos inestables de cloroformo, éter, etc., con las proteínas celulares, y que tal combinación disminuye las actividades del protoplasma cerebral; además, por la inestabilidad de estos compuestos, sólo permanecen formados durante el tiempo en que la tensión del anestésico en la sangre es mantenida dentro de ciertos límites. Moore y Roaf pensaban que cierta cantidad de anestésico es tomada por los lípidos, pero no en forma de combinación química, sino sólo por medios físicos, de tal manera que esta porción es tomada pasivamente y que la que se combina con las proteínas celulares lo hace en forma activa, paralizando la actividad protoplasmática y causando la anestesia.

Lille y Osterhout piensan que los narcóticos perturban el equilibrio físico de los lípidos de la membrana celular, al disminuir la permeabilidad celular. Hay multitud de teorías, pero lo que sí se ha demostrado plenamente es:

- 1.-Que la acción anestésica es producto de la concentración y no de la cantidad.
- 2.-Que el sistema nervioso tiene marcada apetencia por las sustancias narcóticas.
- 3.-Que el grado de la narcosis depende de la concentración de estos medicamentos en la sangre.

Accidentes en la anestesia.- Peritajes medicolegales. Se dividen en dos grandes grupos: inmediatos y tardíos. Los primeros son inmediatos, los que suceden durante el curso de la anestesia y los segundos fuera de ella. Desde el punto de vista médico legal, debemos diferenciar cuáles accidentes son debidos a la anestesia misma y cuáles motivados por la intervención quirúrgica.

Los accidentes inmediatos se dividen en benignos y graves; los primeros no ponen en riesgo la vida y los segundos sí. Los segundos ocurren con más frecuencia durante los períodos de inducción y excitación y son:

- 1.-Tos, que se presenta por quintas más o menos violentas, acompañada de cianosis. Es causada por reflejo cuyo punto de partida es, la mayoría de las veces, el árbol respiratorio, irritado por la sustancia inhalada.
- 2.-Excitación exagerada en relación con el sujeto mismo, alcohólicos, neuropatas y pacientes mal preparados así como por realizar tiempos antes de que el paciente pierda la conciencia.
- 3.-Espasmos, ya sean de la laringe o la faringe y que desaparecen al aumentar el anestésico.

4.-Caída de lengua hacia atrás; se observa en la anestesia profunda y constituye un obstáculo mecánico a la respiración. Por negligencia o incompetencia del anestesista puede transformarse en grave; es motivo de peritajes medicolegales. Los accidentes graves de tipo cardiovascular o respiratorio. Cualquier incidente respiratorio o circulatorio puede terminar en síncope, con supresión total de la respiración acompañada o no de detención de la circulación; en este caso debemos tratar el accidente desde el principio, en forma enérgica, porque el paciente no sale de él por sus propios medios. Esto motiva peritajes medicolegales.

El corazón puede seguir latiendo durante uno o dos minutos después de que se ha perdido la respiración, tiempo durante el cual el miocardio consume el oxígeno que se encuentra en la sangre., pero si no hay un nuevo aporte sanguíneo se produce un paro cardíaco.

Los del sector vascular periférico se dividen en tres grupos principales:

- a) Aumento brusco de la presión arterial.-Tiene como causa la asfixia y la liberación de adrenalina durante los períodos de excitación prolongados, en los cuales el paciente lucha y hacer esfuerzos capaces ocasionar rupturas vasculares y dilatación de las cavidades cardíacas (sujetos con enfermedades anteriores).
- b) Los que son debidos a un descenso brusco de la presión arterial, hemorragias, choques operatorios, sobre todo en operaciones muy traumatizantes o por el abuso de anestésicos en sujetos hipotensos.
- c) Los accidentes reflejos (entre los que ocupa un lugar principal la fibrilación ventricular), disociación aurículoventricular, más grave y frecuente que la fibrilación ventricular.

La fibrilación ventricular puede ser independiente del trabajo auricular o ligada a él, siendo este caso una consecuencia. Durante la fibrilación ventricular el ventrículo se contrae en forma infectiva, se efectúa la contracción antes de estar lleno de sangre, arrojando a las arterias cantidades insuficientes. El miocardio sufre, ya que las coronarias no le llevan la cantidad oxígeno que se necesita: pronto se van consumiendo las reservas y el corazón se detiene.

Algunas complicaciones postoperatorias causadas por los anestésicos. Son causadas por los daños que el fármaco originó en los distintos órganos durante el tiempo en que estuvieron en contacto con él.

Aparato digestivo.-Vómitos. En ocasiones son un fenómeno ajeno a la anestesia, sobre todo cuando al despertar el paciente vomita una o dos veces; los que nos interesan son aquellos que se prolongan por horas y que causan una seria deshidratación (vómitos prolongados). Rehidratar al operado, transfusionarlo, o las dos cosas para no caer en responsabilidad profesional.

Ictericia. Debido a las lesiones de la célula hepática, es más frecuente que los operados "se tiñen de amarillo" dos o tres días después de la operación; hay elevación térmica, etc., lo que indica insuficiencia aguda del hígado.

Aparato respiratorio. Bronquitis y bronconeumonías, atelectasias, etc.

Aparato circulatorio. Taquicardias y arritmia; aumenta la irritabilidad cardíaca.

Aparato urinario. Nefritis, en la actualidad mucho menos frecuentes; cuando las hay son debidas a lesiones del glomérulo renal por la toxicidad que produce el fármaco.

Sistema nervioso.-Excitación postanestésica en los alcohólicos. Neurópatas y toxicómanos. Cefaleas en la raquia, por disminución o aumento del líquido cefalorraquídeo o por irritación meníngea del mismo anestésico; algias debidas a la anestesia por raquia, que desaparecen pocos días después de la intervención; epistaxis por aumento de la tensión arterial, sobre todo en arterioesclerosis.

Peritajes médico legales

En ocasiones en engranaje judicial se pone en marcha por la muerte de un paciente en el curso de la anestesia o después de ella. El perito médico legista debe saber distinguir si la muerte fue causada por la anestesia o por la propia intervención. Si la muerte se cree que fue debida a la anestesia, debe darse cuenta si el que la llevó a cabo cumplió o no las reglas de la anestesiología. Haremos un estudio minucioso de todas las causas que pudieron producir la muerte del paciente; si el anestesista real cometió errores, en los que se vea una clara relación de causa a efecto, se encontrará en grave predicamento. Otras veces el peritaje es difícil, pues a la autopsia no se le encuentran lesiones producidas por el anestésico que precisen la causa de la muerte.

Lic. Alfonso Torres Chávez
Facultad de Derecho zona costa
Universidad Autónoma de Baja California
Campus Tijuana
alfonsotorr@gmail.com

Referencias

- 1.- Vargas Alvarado, Eduardo. Medicina legal 2ª edición. Págs. 97-106. México, Trillas, 2005.
- 2.-Martínez Murillo, Salvador y Saldívar S, Luis. Medicina legal 17ª edición. Págs. 81-89.