



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Actividad simpática de la ketamina S(+)-en dosis bajas en el espacio epidural

Slobodan Mihaljevic*, Ljiljana Mihaljevic y Marko Cacic

Hospital de Clínicas de Zagreb, Facultad de Medicina de la Universidad de Zagreb, Klinički Bolnički Centar, Zagreb, Croacia

Recibido el 23 de enero de 2013; aceptado el 22 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 6 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Ketamina S(+);
Espacio epidural;
Dosis bajas;
Actividad simpática

Resumen

Justificación y objetivos: la ketamina S(+) es un anestésico intravenoso y simpaticomimético con propiedades de anestésico local. Posee un efecto analgésico y de anestésico local cuando se administra por vía epidural, pero no existen datos que informen si la ketamina S(+) en bajas dosis tiene efectos simpaticomiméticos. El objetivo de este estudio fue determinar si la ketamina S(+) en bajas dosis y administrada por vía epidural en combinación con el anestésico local tiene algún efecto sobre el sistema nervioso simpático, tanto sistémico como por debajo del nivel del bloqueo anestésico.

Métodos: el estudio fue realizado con 2 grupos de pacientes sometidos a anestesia epidural. A un grupo (grupo control) se le administró la anestesia local (bupivacaína al 0,5), mientras que a otro se le administró la anestesia local en combinación con la ketamina S(+). La edad, altura, peso, presión arterial sistólica y diastólica y la presión arterial media se midieron. El método inmunoquímico de inhibición enzimática no competitiva (Cat Combi ELISA) se usó para determinar las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). El ensayo inmunoenzimométrico con sustrato lumínico en una máquina llamada Vitros Eci fue usado para determinar la concentración de cortisol. El tiempo de transición del pulso fue medido usando la fotopleletismografía. Para el análisis estadístico se usaron los test de Wilcoxon, U de Mann-Whitney y ANOVA de Friedman. La presión arterial, pulso y concentraciones de adrenalina, noradrenalina y cortisol fueron medidos para estimar los efectos simpáticos sistémicos.

Resultados: cuarenta pacientes del grupo control recibieron bupivacaína al 5% y 40 pacientes del grupo test recibieron bupivacaína al 0,5% con ketamina S(+). Un valor de $p < 0,05$ se aceptó como el límite de significación estadística.

Conclusiones: la baja dosis administrada por vía epidural no tuvo efectos simpaticomiméticos; no alteró la presión arterial, pulso, hormonas séricas o el tiempo de tránsito del pulso. La baja dosis de ketamina S(+) administrada por vía epidural no profundizó el bloqueo simpático. La adición de 25 mg de ketamina S(+) a la bupivacaína al 0,5% no deprimió el tono simpático por debajo del nivel del bloqueo epidural al momento máximo de bloqueo simpático y no tiene ningún efecto sobre el tono simpático por encima del nivel del bloqueo.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smsmihaljevic@gmail.com (S. Mihaljevic).

KEYWORDS

S-(+)-ketamine;
Epidural space;
Low doses;
Sympathetic activity

Sympathetic activity of S-(+)-ketamine low doses in the epidural space**Abstract**

Background and objectives: S-(+)-ketamine is an intravenous anaesthetic and sympathomimetic with properties of local anaesthetic. It has an effect of an analgetic and local anaesthetic when administered epidurally, but there are no data whether low doses of S-(+)-ketamine have sympathomimetic effects. The aim of this study was to determine whether low doses of S-(+)-ketamine, given epidurally together with local anaesthetic, have any effect on sympathetic nervous system, both systemic and below the level of anaesthetic block.

Methods: The study was conducted on two groups of patients to whom epidural anaesthesia was administered to. Local anaesthesia (0.5% bupivacaine) was given to one group (control group) while local anaesthesia and S-(+)-ketamine were given to other group. Age, height, weight, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure were measured. Non-competitive enzyme immunochemistry method (Cat Combi ELISA) was used to determine the concentrations of catecholamines (adrenaline and noradrenaline). Immunoenzymometric determination with luminescent substrate on a machine called Vitros Eci was used to determine the concentration of cortisol. Pulse transit time was measured using photoplethysmography. Mann-Whitney *U*-test, Wilcoxon test and Friedman ANOVA were the statistical tests. Blood pressure, pulse, adrenaline, noradrenaline and cortisol concentrations were measured in order to estimate systemic sympathetic effects.

Results: 40 patients in the control group were given 0.5% bupivacaine and 40 patients in the test group were given 0.5% bupivacaine with S-(+)-ketamine. Value $p < 0.05$ has been taken as a limit of statistical significance.

Conclusions: Low dose of S-(+)-ketamine administered epidurally had no sympathomimetic effects; it did not change blood pressure, pulse, serum hormones or pulse transit time. Low dose of S-(+)-ketamine administered epidurally did not deepen sympathetic block. Adding 25 mg of S-(+)-ketamine to 0.5% bupivacaine does not deprive sympathetic tonus below the level of epidural block at the moment of most expressed sympathetic block and has no effect on sympathetic tonus above the block level.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

La actividad simpática regula el tono de los vasos sanguíneos y está asociada con las alteraciones hemodinámicas¹.

El bloqueo simpático epidural reduce la vasoconstricción de los vasos sanguíneos de las extremidades inferiores, conllevando:

- menor resistencia de las arteriolas y aumento del flujo sanguíneo a través de ellas;
- aumento de la cantidad del flujo sanguíneo debido a la reducción del tono de los vasos sanguíneos;
- aumento de la complianza de los vasos sanguíneos (alteración del volumen de los vasos sanguíneos por alteración en la unidad de presión) debido a la disminución combinada del tono vascular^{1,2}.

Varios medicamentos que poseen un efecto sobre los nervios espinales paravertebrales, ganglios espinales, raíces espinales ventral y dorsal y médula espinal, son administrados en el espacio epidural. Esos medicamentos bloquean las fibras sensoriales y motoras por debajo del punto en el que se aplicó el anestésico².

La ketamina S(+), administrada por vía intravenosa, provoca una estimulación cardiovascular prominente, aumentando el volumen minuto del corazón, consumo de

oxígeno por el miocardio, frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión pulmonar y presión venosa central³⁻⁵.

Bajas dosis de ketamina S(+), administradas por vía intravenosa, causan alteraciones hemodinámicas a los 5 min. La presión arterial aumenta 10 min después de la inyección, alcanzando como media un aumento máximo del 23%. Como promedio, la frecuencia cardíaca alcanza su aumento máximo 15 min después de la inyección. La normalización ocurre después de 45 min.

La fotoplethysmografía (PPG) es un método que estudia las pulsaciones del volumen sanguíneo por detección y análisis en tiempo real de la radiación óptica, presentando variaciones periódicas de transmisión de luz a través de la piel, que ocurren debido a alteraciones en el tejido y volumen arterial inducidas por el corazón. El método indirecto para estimar la complianza arterial dependiente de la actividad simpática es medir el tiempo de tránsito del pulso⁶. El tiempo de tránsito del pulso refleja las alteraciones en la actividad simpática por debajo del nivel del bloqueo anestésico^{6,7}.

La anestesia epidural lumbar, administrada en cirugías de la parte inferior del abdomen y de los miembros inferiores, produce menos actividad simpática del abdomen inferior, extremidades inferiores y de los pies, de modo que el tiempo de tránsito del pulso se extiende después de la aplicación de la anestesia epidural⁸⁻¹⁰.

La respuesta al estrés endocrino en anestesiología y cirugía se mide por medio de:

- Sistema simpaticoadrenérgico con adrenalina y noradrenalina.
- Glándula neopituitaria con hormona antidiurética.
- Glándula adenopituitaria (eje de la glándula suprarrenal con hormona adrenocorticotropa y cortisol)¹¹.

La aplicación de la ketamina S(+) en bolos conlleva, por sí misma, sin estrés quirúrgico, la estimulación general de la respuesta al estrés endocrino. La adrenalina y la noradrenalina aumentan, mientras que la hormona adrenocorticotropa aumenta, pero no significativamente, y la hormona antidiurética no aumenta. La «anestesia disociativa», causada por la ketamina, representa estrés psíquico endógeno y contribuye a la respuesta al estrés^{4,11,12}.

La ketamina inhibe la recaptación de catecolaminas en el extremo terminal del sistema nervioso simpático, lo que puede explicar el aumento de los efectos endógeno y exógeno de las catecolaminas (aumento de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina). La adrenalina, β -mimética, afecta el corazón y el metabolismo, mientras que la noradrenalina, α -mimética, afecta los vasos y el flujo sanguíneo¹². La anestesia epidural previene la secreción de catecolaminas de la glándula suprarrenal que ocurre debido a la estimulación del sitio quirúrgico. La anestesia epidural no tiene un efecto en la secreción de cortisol, tal vez porque las vías vagales aferentes no están bloqueadas.

Materiales y métodos

Este estudio fue realizado con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de Zagreb y después de haberse obtenido la firma del consentimiento informado por parte de todos los pacientes.

Selección de pacientes

La investigación de la actividad simpática se hizo en 80 pacientes con edades entre 18-45 años, estado físico ASA II, programados para intervención quirúrgica bajo anestesia epidural. El día anterior a la cirugía, los pacientes fueron informados sobre la realización y los objetivos del estudio y los medicamentos que serían usados.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos: el grupo 1 (n = 40) que recibió una inyección de bupivacaína al 0,5% en el espacio epidural, y el grupo 2 (n = 40) al que se administró una inyección de bupivacaína al 0,5% y ketamina S(+) en baja dosis de 25 mg en el espacio epidural.

Los criterios de exclusión fueron:

1. contraindicaciones para la anestesia epidural;
2. enfermedades cardiovasculares concomitantes (arteriosclerosis, hipertensión, síndrome de Raynaud), enfermedades neuromusculares, diabetes;
3. pacientes en tratamiento con fármacos vasoactivos;
4. pacientes con edades menores de 18 años y mayores de >45.
 - cuarenta pacientes se sometieron a la intervención quirúrgica bajo anestesia epidural administrada vía catéter epidural en el espacio L3-L4, posicionados en decúbito lateral;

- En el espacio epidural se administró bupivacaína isobárica al 0,5%, 1 mL por segmento, más 0,1 mL por segmento cada 5 cm para los pacientes con una altura que rebasaba los 150 cm;
- el grupo control, compuesto por 40 pacientes, se sometió a la intervención quirúrgica bajo anestesia epidural con catéter administrada en el espacio L3-L4;
- 0,3-0,75 mL de bupivacaína isobárica al 0,5% fueron administrados en el espacio epidural por segundo, 1 mL por segmento, más 0,1 mL por segmento cada 5 cm a los pacientes con una altura que rebasaba los 150 cm.

Anestesia y monitorización

La noche anterior a la cirugía los pacientes recibieron 5 mg de diazepam por vía oral, y también 1 h antes de la cirugía.

Finalmente, todos los pacientes tomaron los medicamentos que tenían prescritos hasta la mañana anterior al procedimiento.

El acceso venoso se efectuó en el antebrazo antes de la anestesia con una cánula de calibre 16.

Se administró NaCl al 0,9% (500 mL) varios minutos antes de la operación para compensar una caída esperada de la presión arterial.

Monitorización

Se llevó a cabo la medida indirecta de la presión arterial usando manómetro automático antes y a cada 5 min tras la anestesia epidural, ECG derivación II, oximetría de pulso en los dedos y temperatura.

Parámetros hemodinámicos

- Frecuencia cardíaca.
- Presión arterial sistólica.
- Presión arterial diastólica.
- Presión arterial media.

Anestesia epidural

Se realizó la punción epidural y el catéter se insertó en el nivel L3-L4, usando la técnica de goteo. Después de identificar el espacio epidural, 2 mL de NaCl al 0,9% fueron inyectados y a continuación se colocó el catéter a 2-3 cm en el espacio epidural. El catéter se fijó y el filtro también se colocó.

Se usa el test de aspiración para verificar la posición correcta del catéter (no aspiración ni de sangre ni de líquido cefalorraquídeo) y la dosis test (3 mL de bupivacaína al 0,5%) para excluir el posicionamiento subaracnoideo del catéter.

Hormonas vasoactivas

Fueron extraídas muestras de sangre para determinar las concentraciones de adrenalina, noradrenalina y cortisol 30 min antes del acceso venoso y a los 17 y 25 min postinyección epidural.

El método inmunoquímico de inhibición enzimática no competitiva (Cat Combi ELISA) fue usado para determinar las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Las muestras deben contener 1,1 mL de plasma o sangre, extraídas en EDTA.

El valor de referencia de adrenalina en el plasma es < 0,69 nmol/L y para noradrenalina es < 3,55 nmol/L.

El ensayo inmunoenzimométrico con sustrato lumínico en una máquina llamada Vitros Eci se usó para determinar la concentración de cortisol. La muestra contenía 0,2 mL de suero. El valor de referencia por la mañana es 138-690 nmol/L.

Técnica de medición con fotopleletismografía

Mediciones con PPG fueron hechas en el segundo dedo del pie usando el sistema Biopac (SS4LA pulso Plethysmograph Transdutor) que utiliza una fuente de luz infrarroja y un fotodetector (emisor/detector de extensión de onda de 860 ± 900 nm). La luz infrarroja es modulada a una frecuencia de 3 kHz. La salida del detector es filtrada a través de un tubo estrecho para 3 kHz, para evitar la detección de la luz a partir del fondo. La salida demodulada del detector permite a la señal PPG, que es filtrada a través de filtro de bajo paso (filtro de corte, extensión de onda de 800 nm), reducir el ruido de alta frecuencia (fig. 1).

Técnica de registro

La pierna del paciente se colocó sobre una superficie y se fijó. La sonda PPG se puso en el segundo dedo del pie, de forma que la fijación no alterase la señal recibida.

La señal PPG se midió durante 3 min, controlando para corregir los desplazamientos del sensor o los artefactos, y se guardó como registro digital para el análisis posterior.

Las primeras derivaciones del ECG estándar fueron juntas y monitorizadas simultáneamente con el registro de la señal PPG.

Después de cada examen, las curvas en la PPG y la parte que incluye 50 pulsos PPG con fluctuaciones relativamente bajas fueron mostradas en la pantalla. La curva de las primeras derivaciones apareció simultáneamente en el ECG estándar.

Los datos registrados fueron marcados en secuencias separadas de 180 s y guardados en archivos separados. El software permite la visualización repetida de la secuencia de datos no procesados como señal continua. Hubo la posibilidad de seleccionar datos no procesados que fueron usados

en el análisis subsecuente. La pantalla se usó para mostrar los datos y evidenció un corte de medición en el tiempo. El eje Y muestra la potencia de la señal. El cursor puede ser usado para mover los cortes de la señal en el tiempo en los 2 sentidos. Se puede obtener una revisión de toda la señal registrada, y cualquier punto en el tiempo puede ser analizado minuciosamente.

Tiempos de medición de la señal fotopleletismográfica

1. T1: 5-10 min antes de la inyección epidural.
2. T2: justo antes de administrar 500 mL de infusión.
3. T3: 17-25 min después de la inyección epidural.

Posicionamiento del paciente: 30% de supinación en dirección horizontal, el paciente queda inmóvil en la mesa de operación.

Métodos estadísticos

Los datos aparecen en la tabla 1 con su mediana y respectiva variación.

Las diferencias entre los 2 grupos de pacientes (grupo 1 y grupo 2) fueron calculadas con el test no paramétrico para muestras independientes (test-U de Mann-Whitney).

Las diferencias entre las medidas de 2 parámetros individuales de los mismos pacientes fueron calculadas con el test no paramétrico para muestras dependientes (test de Wilcoxon).

Las diferencias entre las medidas de 3 o más parámetros individuales de los mismos pacientes fueron evaluadas con el análisis de varianza no paramétrica para muestras dependientes (ANOVA de Friedman).

Las diferencias en las alteraciones de los valores de parámetros individuales en más medidas entre ambos grupos fueron calculadas con el análisis de varianza con medidas repetidas.

Un valor de $p < 0,05$ se consideró como límite de significación estadística.

El proceso de análisis se hizo usando el programa Estadística⁶.

Resultados

Ambos grupos eran homogéneos con relación a la edad, peso y altura, lo que permitió hacer una comparación mejor y obtener resultados más precisos.

Los grupos fueron formados con personas jóvenes con mecanismos compensatorios bien desarrollados. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con relación a la edad, índice de masa corporal y altura. Test-U de Mann-Whitney ($p = 0,7234$).

La dosis de ketamina S(+) administrada en el espacio epidural fue de 0,326 mg/kg; en total, el volumen administrado de ketamina S(+) con relación a la homogeneidad de los grupos fue de 14,5 mL de bupivacaína al 0,5% (1,14 mg/kg) y 1 mL (25 mg) de ketamina S(+) referente a 0,326 mg/kg bm (fig. 2).

Los resultados muestran que la adición de ketamina S(+) a la bupivacaína al 0,5% en el espacio epidural antes de la

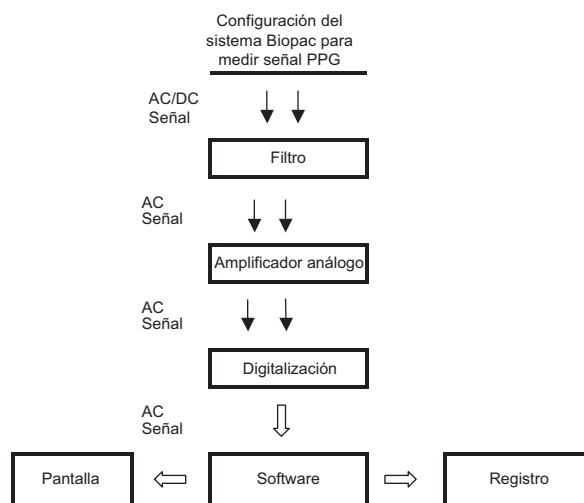


Figura 1 Configuración del sistema Biopac para medir señal PPG.

Tabla 1 Edad, peso y altura

	Grupo 1 N = 40 Mediana (variación)	Grupo 2 N = 40 Mediana (variación)	Test-U de Mann-Whitney
Edad	41 (23-45)	42 (19-45)	p = ,0,7234
Peso (kg)	84 (60-102)	81,5 (50-102)	p = ,0,2910
Altura (cm)	179 (158-191)	176 (152-188)	p = ,0,1545

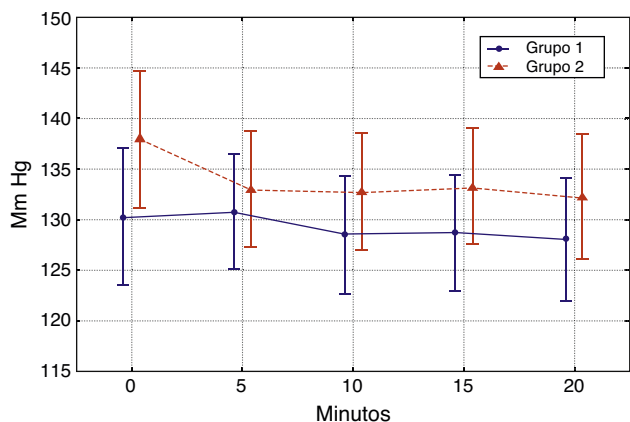


Figura 2 Presión sistólica. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,22696$) de la presión sistólica entre los grupos 1 y 2 en los tiempos de medida especificados (medidas repetidas ANOVA).

incisión en la piel no causó ninguna alteración estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica (fig. 3).

Los resultados evidencian que la adición de ketamina S(+) a la bupivacaína al 0,5% en el espacio epidural antes de la incisión en la piel no causó ninguna alteración estadísticamente significativa de la presión arterial diastólica (fig. 4).

La frecuencia cardíaca fue medida antes de la incisión en la piel y de la administración de la anestesia epidural; o sea, antes de la administración de la bupivacaína al 0,5% en el grupo 1 y antes de la administración de la bupivacaína al 0,5%+25 mg de ketamina S(+) en el grupo 2. La

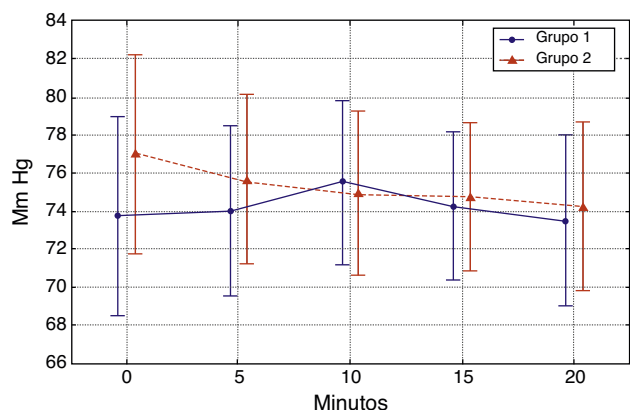


Figura 3 Presión diastólica. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,40124$) de la presión diastólica entre los grupos 1 y 2 en los tiempos de medida especificados (medidas repetidas ANOVA).

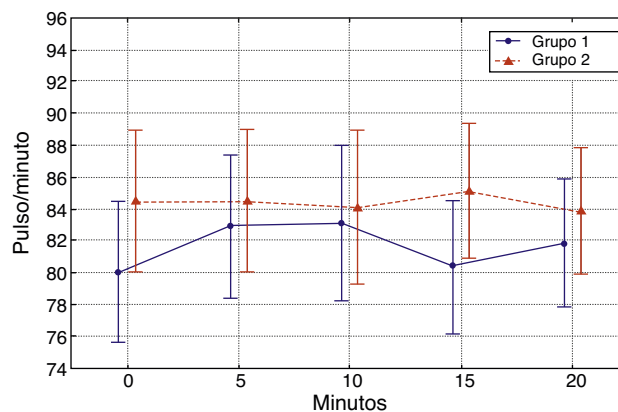


Figura 4 Pulso. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,39709$) de la frecuencia cardíaca entre los grupos en los mismos intervalos de tiempo (medidas repetidas ANOVA).

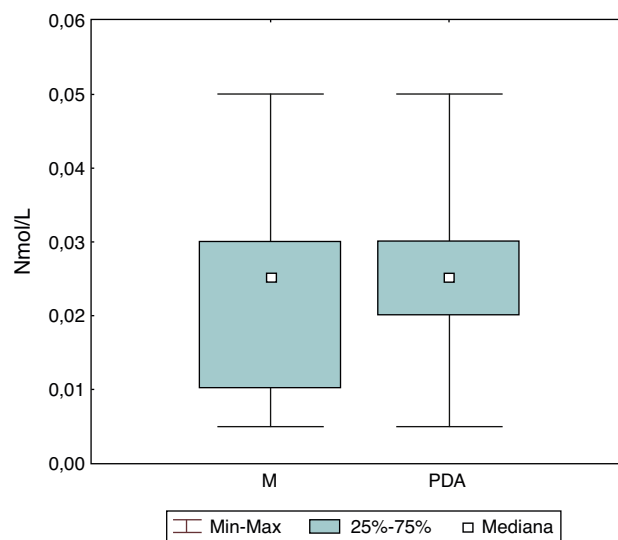


Figura 5 Adrenalina, grupo1. No hubo alteración estadísticamente significativa ($p=0,0535$) de las concentraciones de adrenalina después de la administración de adrenalina por vía epidural. La adrenalina permaneció dentro de los valores de referencia (test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

frecuencia cardíaca se midió nuevamente a los 5, 10, 15 y 20 min después de la administración (figs. 5-10).

Tiempo de tránsito del pulso

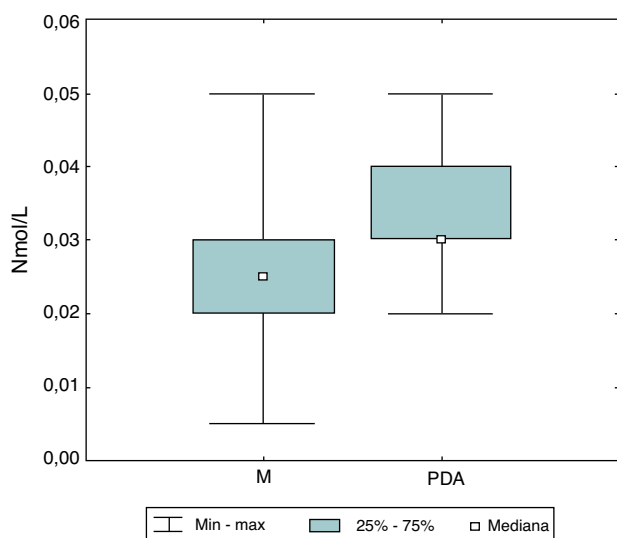
El tiempo de tránsito del pulso presenta el intervalo de tiempo entre la onda R en el ECG y el primer valor de la curva de la señal PPG (tablas 2 y 3).

Tabla 2 Grupo 1. Tiempo de tránsito del pulso

	Preanestesia N = 40 Mediana (variación)	Anestesia N = 40 Mediana (variación)	Test pareado de Wilcoxon
ΔT	0,3000 (0,2350-0,3458)	0,3050 (0,2667-0,3600)	$p = 0,0070$

Tabla 3 Grupo 2. Tiempo de tránsito del pulso

	Preanestesia N = 40 Mediana (variación)	Anestesia N = 40 Mediana (variación)	Test pareado de Wilcoxon
ΔT	0,3000 (0,2350-0,3458)	0,3043 (0,2436-0,3795)	$p = 0,0071$

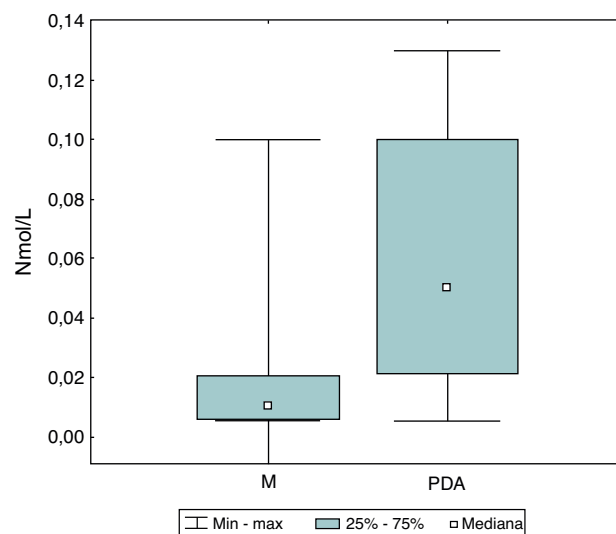
**Figura 6** Adrenalina, grupo 2. La adrenalina permaneció dentro de los valores de referencia ($p = 0,0199$, test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

El tiempo de tránsito del pulso en ambos grupos no se alteró significativamente después de la administración de la perfusión de cristaloides antes de la anestesia ($p = 0,9031$, test-U de Mann-Whitney) (fig. 11).

El tiempo de tránsito del pulso en el dedo del pie se alteró significativamente en ambos grupos después de la administración de la anestesia epidural, en comparación con el estado anterior a la administración de la anestesia (test de Mann-Whitney). Grupo 1: $p = 0,007$; grupo 2: $p = 0,0079$. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los momentos de medición especificados entre el grupo 1 y el grupo 2 (test repetido ANOVA). Tampoco hubo diferencias significativas en el tiempo de tránsito del pulso entre los grupos que recibieron anestesia epidural, aunque el grupo 2 hubiese recibido bajas dosis de ketamina S(+) por vía epidural ($p = 0,7043$; test-U de Mann-Whitney).

Discusión

Las alteraciones espontáneas de frecuencia cardíaca, presión arterial y otros parámetros del sistema cardiovascular

**Figura 7** Noradrenalina, grupo 1. La noradrenalina mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0002$) en el grupo 1, cuando se midió durante la anestesia epidural en comparación con una medida sin anestesia epidural; sin embargo, se mantuvo dentro de los valores de referencia (test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

se conocen muy bien¹³⁻¹⁵. Esas alteraciones se clasifican de acuerdo con sus frecuencias y cada frecuencia de alteraciones es el resultado de una actividad diferente de las 2 ramas del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático)¹⁶.

La ketamina provoca la estimulación cardiovascular prominente, aumento del volumen minuto, del consumo de oxígeno por el miocardio, de la frecuencia cardíaca y de las presiones arteriales media, pulmonar y venosa central^{13,14,16,17}. La adición de ketamina S(+) a la bupivacaína intratecal no causó alteraciones significativas de la presión arterial con relación al grupo que recibió solamente bupivacaína¹². La complianza arterial de los dedos aumentó posteriormente al bloqueo simpático⁶⁻⁹.

Togal et al.¹⁸ informan que la ketamina S(+) administrada por vía intratecal a pacientes de más edad no causa efectos hemodinámicos negativos.

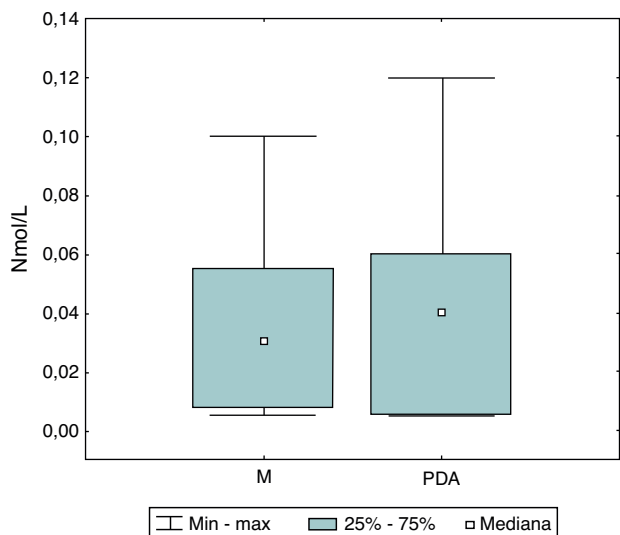


Figura 8 Noradrenalina, grupo 2. La noradrenalina no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,7989$) en el grupo 2, cuando se midió durante la anestesia epidural. Permaneció dentro de los valores de referencia (test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

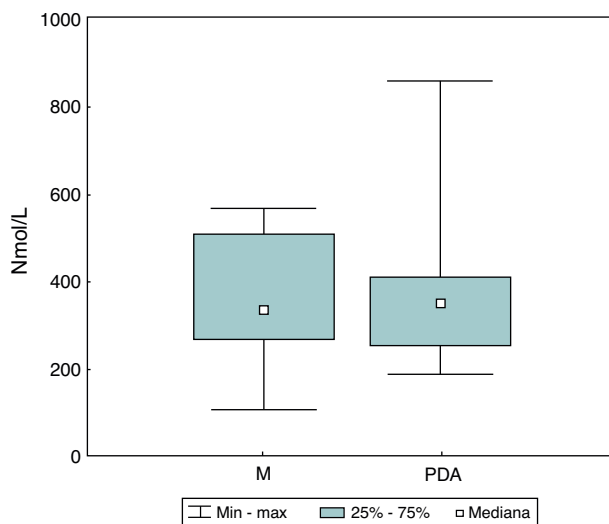


Figura 10 Cortisol, grupo 2. No hubo alteraciones estadísticamente significativas ($p=0,2184$) de cortisol en el grupo 2, que recibió bupivacaína al 0,5% en el espacio epidural. El cortisol permaneció dentro de los valores de referencia (test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

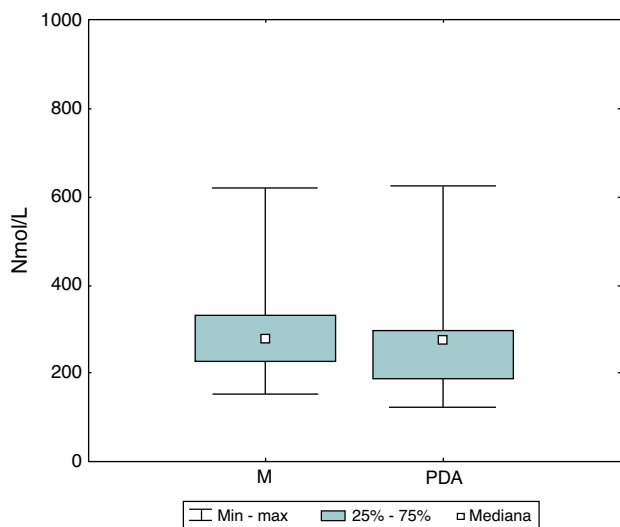


Figura 9 Cortisol, grupo 1. No hubo alteraciones estadísticamente significativas ($p=0,2297$) de cortisol en el grupo 1. El cortisol permaneció dentro de los valores de referencia (test de Wilcoxon). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

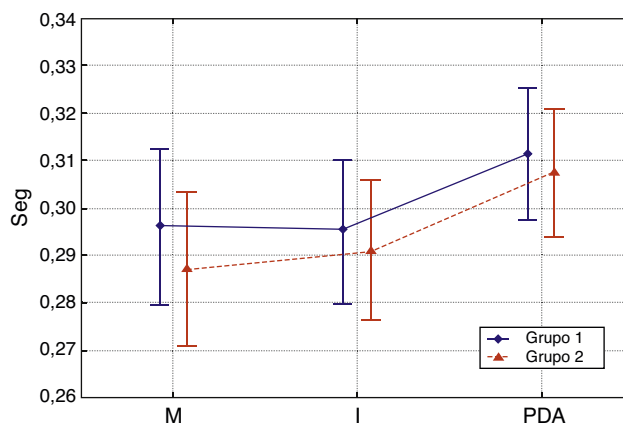


Figura 11 Tiempo de tránsito del pulso antes de la administración de la anestesia. El tiempo de tránsito del pulso entre el grupo 1 y el grupo 2 no arrojó ninguna alteración estadísticamente significativa ($p=0,4016$) antes de la administración de la anestesia (test-U de Mann-Whitney). M: preanestesia; PDA: postanestesia.

Una mayor actividad simpática por encima de la región del bloqueo trae como resultado un aumento del tono y la disminución de la complianza de las arterias cutáneas⁶⁻⁹.

La acumulación de sangre en las partes inferiores del cuerpo posbloqueo simpático epidural no alteró de modo significativo las presiones sistólica, diastólica o arterial media en el grupo 1 (espacio epidural-bupivacaína al 0,5%) ni en el grupo 2 (espacio epidural-bupivacaína al 0,5% y ketamina S(+)). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en los momentos de medida especificados (test repetido ANOVA).

Pese a la adición de ketamina S(+) en el espacio epidural, no hubo alteración de la presión arterial y frecuencia

cardíaca durante la anestesia. Los resultados obtenidos de los pacientes que recibieron ketamina S(+) por vía epidural son parecidos a los obtenidos por Togonal et al. cuando la bupivacaína y la ketamina S(+) fueron administradas por vía intratecal. Los efectos hemodinámicos negativos de la inyección de ketamina S(+) por vía epidural en el grupo 2 no fueron causados por las actividades central o del neuroeje.

La compensación de líquidos anterior a la cirugía es importante para la estabilidad hemodinámica del paciente en el período intraoperatorio. Es imprescindible un volumen intravascular suficiente para la estabilidad de la presión arterial y la perfusión tisular adecuada. Solamente el ayuno alimentario y de agua a partir de las 22 h del día anterior a la operación causa un déficit preoperatorio de líquidos de aproximadamente 1.400 mL en adultos. Soluciones

cristaloides isotónicas se distribuyen en el espacio extracelular (de 1.000 mL de solución cristaloides infundidos, solamente 200-300 mL todavía permanecen en los vasos después de 1 h)¹⁹. El volumen intravascular es decisivo para la estabilidad hemodinámica.

Ambos grupos recibieron 500 mL de cristaloides en el preoperatorio para compensar la caída de la presión arterial causada por el bloqueo simpático por debajo del nivel del bloqueo.

Debido a que la infusión de la solución de cristaloides fue administrada en el espacio epidural antes del anestésico local, la solución infundida permaneció en el espacio intravascular y no fue redistribuida hacia el espacio extracelular. Eso causó una caída menor de la presión arterial, pese al bloqueo simpático.

Como los pacientes eran jóvenes y tenían mecanismos compensatorios bien desarrollados, la combinación del volumen de compensación en el preoperatorio y los buenos mecanismos compensatorios contribuyeron para la estabilidad hemodinámica en los 2 grupos de pacientes.

El anestésico tiene efectos principalmente sobre el sistema nervioso, pero sin duda está asociado con el efecto sobre el sistema endocrino. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y el cortisol son importantes hormonas del estrés que son excretadas como resultado de diferentes estímulos estresantes. La respuesta del organismo al estrés perioperatorio tiene su origen en más factores. Muchos pacientes tienen un aumento del tono simpático causado por el miedo de la inseguridad sobre la intervención quirúrgica incluso en el preoperatorio. Eso puede ser evitado conversando con el paciente y explicándole el curso planificado de la anestesia y de la operación con la premedicación adecuada¹¹.

En nuestro estudio entrevistamos a los pacientes y se les explicó el protocolo de conducta para la anestesia. Fueron informados sobre los medicamentos que se usarían durante la anestesia y recibieron premedicación. Además, los pacientes firmaron el consentimiento informado.

En algunos estudios anteriores fueron comparados diferentes anestésicos locales y los resultados mostraron que existen diferencias en sus efectos sobre las concentraciones plasmáticas de catecolaminas.

Cuando la ketamina S(+) se adicionó a la bupivacaína para la administración por vía intratecal, no hubo alteraciones significativas de la presión arterial en comparación con la administración solamente de la bupivacaína por vía intratecal¹⁸.

El estudio de Togal et al.¹⁸ indica que las combinaciones de bupivacaína y ketamina S(+), administradas por vía intratecal llevaron a resultados similares a los nuestros. La bupivacaína y la baja dosis de ketamina S(+), administradas por vía epidural, no causan alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca y de las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, que son el reflejo de la actividad simpaticomimética cardiovascular y de la concentración plasmática de hormonas del estrés.

Dahl et al.²⁰ demostraron que la realización del bloqueo nervioso epidural antes de la incisión en la piel usando solamente la anestesia local no altera de modo significativo la concentración plasmática de hormonas del estrés.

Nuestro estudio muestra que las concentraciones plasmáticas de catecolaminas y cortisol permanecen dentro de los valores de referencia antes y después de la administración de la anestesia epidural lumbar usando solamente la bupivacaína y con la administración de la anestesia epidural lumbar con bupivacaína y ketamina S(+). No hubo respuesta al estrés, y las concentraciones de hormonas del estrés estaban dentro de los valores de referencia en ambos grupos antes y después de la administración de la anestesia epidural. Enfatizamos que las medidas fueron realizadas antes de la incisión en la piel, de modo que el estrés quirúrgico se excluyó.

Tiempo de tránsito del pulso

Babchenko et al.² llegaron a la conclusión de que la anestesia epidural lumbar, administrada en cirugías de la parte inferior del abdomen y extremidades inferiores, viene seguida de actividad simpática disminuida en el abdomen inferior, miembros inferiores y dedos de los pies, de modo que el tiempo de tránsito del pulso se extiende más allá de la aplicación de la anestesia epidural.

Elyad et al.²¹ destacan que las alteraciones del tiempo de tránsito del pulso (tiempo de atraso del pulso) demostraron tiempos significativamente más largos en concentraciones más elevadas de anestésico local. Ese parámetro depende de la dosis y puede reflejar alteraciones hemodinámicas inducidas por el bloqueo simpático con más fiabilidad que las alteraciones de la presión arterial y temperatura.

La ketamina S(+), en baja dosis, administrada por vía epidural no alteró el tiempo de tránsito del pulso.

Sigham destaca que los cambios del tiempo de tránsito del pulso reflejan una respuesta autónoma a estímulos nocivos y alteraciones en la profundidad de la anestesia, independientemente de la frecuencia cardíaca. El tiempo de tránsito del pulso en nuestros pacientes refleja solamente el efecto del bloqueo simpático lumbar causado por la administración de bupivacaína al 0,5% en el grupo 1, y de la bupivacaína al 0,5% y la ketamina S(+) en bajas dosis (25 mg) en el grupo 2 ($p > 0,90138$).

En nuestro estudio, no hubo estímulos nocivos durante la medida del tiempo de tránsito del pulso; así que, no hubo respuesta del sistema nervioso autónomo a tales estímulos. Por tanto, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de tránsito del pulso entre los pacientes anestesiados con bupivacaína al 0,5% y los anestesiados con bupivacaína al 0,5% y ketamina S(+) en bajas dosis (25 mg) ($p > 0,903108$).

Nitzan et al.⁶ relatan que la reducción del tiempo de tránsito del pulso con relación a la edad del paciente se atribuye a la reducción estructural directa de la complianza arterial, y no a los efectos funcionales de un aumento de la presión arterial conjuntamente con la edad más avanzada, mientras que los parámetros del tiempo de tránsito del pulso no dependen de la presión diastólica, pese a que la medición se haga al final de la diástole.

En nuestro estudio, la reducción estructural de la complianza arterial con relación a la edad del paciente no pudo afectar el tiempo de tránsito del pulso.

El promedio de edad del grupo 1 era de 41 (23-45 años) y el del grupo 2 de 42 (19-45 años). Por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas (test-U de

Mann-Whitney, $p=0,7234$, [tabla 1]), lo que afectaría la reducción del tiempo de tránsito de pulso.

Babchenko et al.^{2,6} destacan que la complianza arterial se reduce debido a una mayor actividad simpática, que extiende la pared arterial y aumenta la velocidad de la presión del pulso. Nuestros pacientes recibieron bupivacaína al 0,5% por vía epidural, causando menos complianza arterial, lo que se comprobó a partir del tiempo prolongado de tránsito del pulso en los puntos especificados de medición en ambos grupos (test de Wilcoxon, ANOVA, en puntos específicos de medición, gráfico 15). La ketamina S(+) en bajas dosis (25 mg) combinada con la bupivacaína al 5% no conllevó una disminución adicional de la complianza arterial, lo cual puede ser observado a partir de las alteraciones en el tiempo de tránsito del pulso. El tiempo de tránsito del pulso es una escala indirecta para la complianza arterial. Cuando la ketamina S(+) es administrada por vía intravenosa, la presión arterial y el volumen aumentan ostensiblemente. Sin embargo, no observamos esas alteraciones en la curva PPG cuando la ketamina S(+) fue administrada por vía epidural en combinación con la bupivacaína, porque el tiempo de tránsito del pulso no fue alterado de modo estadísticamente significativo.

Nuestros resultados demostraron que la ketamina S(+) no produce efecto en el bloqueo simpático; por eso podemos concluir que no se profundiza el bloqueo simpático.

Conclusiones

La combinación de 2 mg de ketamina S(+) y bupivacaína al 0,5% en la administración por vía epidural no deprime el tono simpático por debajo del nivel del bloqueo epidural, en el momento del bloqueo simpático máximo, y por encima del nivel del bloqueo simpático. En otras palabras, la adición de una dosis baja de ketamina S(+) por vía epidural en combinación con bupivacaína al 0,5% no perjudica la hemodinámica. No se produce alteración de pulso, de presiones arterial sistólica, diastólica y media cuando una dosis baja (25 mg) de ketamina S(+) se administra por vía epidural en combinación con la bupivacaína al 0,5%. Realizar el bloqueo del sistema nervioso central antes de la incisión de la piel usando anestesia local y ketamina S(+), deja las concentraciones plasmáticas de hormonas del estrés dentro de los valores de referencia. La combinación de la ketamina S(+) en una dosis baja y de la bupivacaína al 0,5% administrada en el espacio epidural no tiene efecto sobre la concentración plasmática de hormonas del estrés.

No hay alteración de la actividad simpática por debajo del nivel del bloqueo, ni área, ni tiempo de tránsito del pulso en la curva PPG si se añade una dosis baja (25 mg) de ketamina S(+) a la bupivacaína al 0,5%.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology* [cap. 18]. 9th ed Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1996.
- Babchenko A, Davidson E, Adler S, et al. Increased pulse transit time to the foot following lumbar epidural anesthesia. *Med Biol Eng Comput.* 2000;38:674-9.
- Zielmann N, Kazmaier S, Schnull S, et al. S (+) ketamin und kreislauf. *Der Anaesthesist.* 1997;46:43-6.
- Adams HA. Endokrine reaktionen nach S(+) ketamin. *Der Anaesthesist.* 1997;46:30-7.
- Adams HA, Werner C. Von racemat zum eutomer (S) ketamin. *Anaesthesist.* 1997;46:1026-42.
- Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, et al. The variability of the photoplethysmographic signal—a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol Meas.* 1998;19:93-102.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:371-7.
- Nitzan M, Khanokh B, Slovik Y. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. *Physiol Meas.* 2002;23:85-93.
- Beene TK, Eggers Jr GW. Use of the pulse monitor for determining sympathetic block in the arm. *Anesthesiology.* 1974;40:412-4.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, et al. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2001;13:339-44.
- Dick A. Kombinationsanästhesie verindert die Stressantwort auf chirurgischen Reiz-Untersuchungen von hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgängen im vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie. Dissertation Medizinischen Fakultät der Charite-Universitätsmedizin Berlin. 2005.
- Adams HA, Bauer R, Gebhardt B, et al. TIVA mit S (+) ketamin in der orthopädischen alterschirurgie endokrine Stressreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist.* 1994;43:92-100.
- Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;249:867-75.
- Magnusdottir H, Kirno K, Rickstein SE, et al. High thoracic epidural anaesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anesthesiology.* 1999;91:1299-304.
- Pinna GD, Maesteri R, Mortara A. Estimation of arterial blood pressure variability by spectral analysis: comparison between Finapres and invasive measurements. *Physiol Meas.* 1996;17:147-69.
- Martindale SJ, Dix P, Stoddart PA. Double-blind randomized controlled trial of caudal versus intravenous S-(+)-ketamine for supplementation of caudal analgesia in children. *Br J Anaesth.* 2004;92:344-7.
- Himmelseher S, Ziegler-Pithamitis D, Argiriadou H, et al. Small-dose S (+) ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2001;92:1290-5.
- Togal T, Demirbilek S, Koroglu A, et al. Effects of S (+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:193-7.
- Scholz M. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002;89:52-61.
- Dahl JB, Rosenberg J, Kehlet H. Effect of thoracic epidural etidocaine 1.5% on somatosensory evoked potentials, cortisol and glucose during cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:378-82.
- Elyad M, Davidson MD, Yehuda G, et al. Erhöhte Impulsdurchfahrzeit zum Fuß lumbarer Epidural Anästhesie folgend. *Anesthesist. (Suppl 2)* 43:76-82.