



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA.  
HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO".

**ESCALOFRÍOS TRANSOPERATORIOS EN PACIENTES SOMETIDOS A  
ANESTESIA ESPINAL: PREVENCIÓN CON MIDAZOLAM, KETAMINA Y  
MIDAZOLAM - KETAMINA.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de  
Especialista en Anestesiología.

Tutora: María Esther Román

Aurimar Gabriela, Escudero Díaz.  
Rosmelly José, Betancourt Piñero.

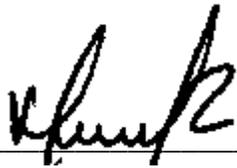
Caracas, julio 2013.



---

Ildemaro Salas

**Director del Servicio de Anestesiología  
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"**



---

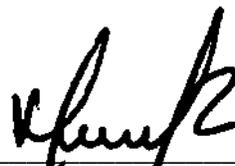
María Esther Román



---

Carlos Marin

**Coordinadores del Postgrado de Anestesiología  
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"**



---

María Esther Román

**Tutora**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN .....	25
REFERENCIAS.....	28
ANEXOS.....	31

*Escalofríos transoperatorios en pacientes sometidos a anestesia espinal: prevención con midazolam, ketamina y midazolam - ketamina.*

**Rosmelly Betancourt**, C.I. 15.928.081. Sexo: Femenino, E-mail: [llybeta@gmail.com](mailto:llybeta@gmail.com). Telf: 0412-2806503. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.  
Especialización en Anestesiología.

**Aurimar Escudero**, C.I. 15.715.270. Sexo: Femenino, E-mail: [dra.auri@gmail.com](mailto:dra.auri@gmail.com). Telf: 0414-0274738. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.  
Especialización en Anestesiología.

**María Esther Román**, C.I. 9.765.110. Sexo: Femenino, E-mail: [mestheroman@hotmail.com](mailto:mestheroman@hotmail.com). Telf: 0414-5626218. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.  
Especialista en Anestesiología.

## **RESUMEN**

Objetivo: Comparar la eficiencia del midazolam, ketamina, midazolam y ketamina por vía endovenosa en la prevención de escalofríos transoperatorios en pacientes sometidos a anestesia espinal. Método: se estudiaron 36 pacientes ASA I y II sometidos a anestesia espinal, divididos en 3 grupos de 12 pacientes. Grupo M: midazolam 0.04 mg/kg, grupo K: ketamina 0,5 mg/kg y grupo KM: midazolam 0,02 mg/kg y ketamina 0,25 mg/kg. Se registraron cambios en la temperatura central y periférica, temperatura del quirófano, variables hemodinámicas y efectos secundarios a los 0, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 min posterior a la administración de las drogas por vía endovenosa. Resultados: después de los 15 minutos la incidencia de escalofrío grado  $\geq 3$  fue de 16,6 %, 0 % y 0% en los grupos de M, K y KM respectivamente; las variaciones de la temperatura timpánica fueron estadísticamente significativas al comparar el grupo M con el KM ( $p = 0,011$ ), en cuanto a la variación de la temperatura axilar no es significativa ( $p = 0,422$ ). En cuanto a la escala de escalofrío hay diferencias tanto intragrupo como intergrupos ( $p = 0,00$ ; en ambos) Conclusiones: El uso profiláctico de la combinación ketamina-midazolam fue más

efectivo que la ketamina o midazolam en prevenir el desarrollo de escalofríos durante la anestesia espinal.

**Palabras claves: Escalofrío, midazolam, ketamina, termorregulación bajo anestesia espinal.**

## **ABSTRAC**

*Transoperative shivering in patients undergoing spinal anesthesia: prevention with midazolam, ketamine and midazolam - ketamine.*

Objective: compare the efficiency of midazolam, ketamine, midazolam and ketamine intravenous in preventing intraoperative shivering in patients undergoing spinal anesthesia. Methods: We studied 36 patients ASA I and II patients undergoing spinal anesthesia were divided into 3 groups of 12 patients. Group M: midazolam 0.04 mg/kg, group K: ketamine 0.5 mg/kg and group KM: midazolam 0.02 mg/kg and ketamine 0.25 mg/kg. Changes were recorded the temperature central and peripheral, temperature surgery, hemodynamic variables and side effects at 0, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 min after administration of spinal anesthesia. Results: after 15 minutes the incidence of shivering grade  $\geq 3$  was 16.6%, 0% and 0% in groups M, K and KM respectively, and tympanic temperature variations were statistically significant when comparing the group M with the KM ( $p = 0.011$ ), as to the axillary temperature, the variation is not significant ( $p = 0.422$ ). As the scale of shivering intra and intergroup show differences ( $p = 0.00$ , in both). Conclusions: Prophylactic use of ketamine-midazolam was more effective than ketamine or midazolam in preventing shivering developed during spinal anesthesia.

Keywords: shivering, midazolam, ketamine, thermoregulation under spinal anesthesia

## INTRODUCCIÓN

Los seres humanos son mamíferos homeotermos, por esta razón para mantener la temperatura central en límites normales se activan una serie de mecanismos que favorecen el equilibrio entre los procesos que facilitan la producción de calor y los que consiguen la pérdida del mismo.

El sistema de termorregulación mantiene habitualmente la temperatura central corporal dentro de los 0,2 grados centígrados de lo normal que es de unos 37 grados centígrados en el ser humano <sup>(1)</sup>. La pérdida de calor ocurre primariamente de la piel del paciente hacia el ambiente e incluye radiación, conducción, convección y evaporación. De estas, la radiación interviene en un 60 % del total de la pérdida del calor, mientras que por convección y conducción un 15 % y un 22 % por evaporación <sup>(2)</sup>. Otra forma de pérdida de calor es la sudoración, mientras que para la ganancia del mismo tenemos el aumento del metabolismo, los temblores y los escalofríos entre otras posibles respuestas <sup>(3)</sup>.

Tanto la anestesia general como la anestesia neuroaxial reducen los umbrales de vasoconstricción y escalofrío, de hecho la anestesia espinal disminuye el umbral de escalofrío en 0,6 grados centígrados <sup>(4)</sup>, esto es atribuido al bloqueo simpático y a la redistribución de la temperatura corporal del centro a la periferia <sup>(5)</sup>.

Existen varios métodos para la prevención del escalofrío y el mantenimiento de la normotermia para evitar así alteraciones fisiológicas y reducir morbilidades, como las medidas no farmacológicas, cuya principal desventaja es que dependen de varios factores, lo que limita su velocidad y eficacia en el mantenimiento de la temperatura, también se han asociado a casos de injuria térmica por mal uso, por lo que se prefieren las intervenciones farmacológicas con un periodo de inicio de acción corto, efectividad y eficacia comprobada en numerosos estudios para el tratamiento y profilaxis del escalofrío, con un mayor costo beneficio y accesibilidad.

## Planteamiento y Delimitación del Problema

El escalofrío es una complicación frecuente, tanto de la anestesia general como en la espinal y ocurre como consecuencia de la hipotermia perioperatoria. La incidencia general puede alcanzar hasta el 70 % de los pacientes sometidos a anestesia e inevitablemente acarrea alteraciones fisiológicas <sup>(1,6)</sup>. Este fenómeno se atribuye a varias causas, entre ellas: la inhibición de la termorregulación inducida por fármacos anestésicos y la exposición al frío del quirófano <sup>(1, 3, 7, 8)</sup>.

Se conoce que los factores que contribuyen específicamente a esta hipotermia bajo anestesia espinal son: a) redistribución interna del calor, desde el centro del cuerpo hasta los tejidos periféricos reduciendo la temperatura de un 0,5 - 1,5 °C, en los primeros 30 minutos posterior a la inducción <sup>(9)</sup>, b) pérdida de calor hacia el ambiente; c) inhibición de la respuesta vasomotora y de escalofrío <sup>(10)</sup>.

Un aspecto insidioso de la hipotermia bajo anestesia espinal es que no solo se debe a su inhibición del control termoregulatorio si no también a la inhibición del control del ambiente, esto resulta en pacientes que raramente detectan la hipotermia y que además tampoco es detectada por el anestesiólogo, esto último a causa de la poca monitorización de la temperatura <sup>(10,11)</sup>. Sin monitorización de la temperatura la hipotermia durante la anestesia regional no puede ser reconocida, prevenida ni tratada, según estudio de Frank et al <sup>(12)</sup> un 33 % de los anestesiólogos monitorizan la temperatura de rutina bajo anestesia regional y solo un 56 % cree que se deba de monitorizar, un 25 % cree que la hipotermia es un problema mayor durante la anestesia general que durante la anestesia regional.

Por lo anteriormente descrito la hipotermia moderada que conduce al escalofrío representa una situación clínica complicada porque la temperatura corporal es raramente medida durante la anestesia espinal y la reducción de temperatura central es pobremente percibida por los pacientes, aunado a la dificultad del tratamiento de la redistribución de la temperatura corporal del centro a la periferia

que sigue a la anestesia espinal, debido a que pocas veces es sospechada por el anestesiólogo y que el mantenimiento de rutina de técnicas de precalentamiento o el uso de fármacos para su prevención no es conocido o en otros casos es costoso para los hospitales. Por ello se planteó investigar la pregunta de ¿Cuál es la eficiencia de los fármacos: midazolam y ketamina o la combinación midazolam - ketamina en la prevención del escalofrío transoperatorio en pacientes bajo anestesia espinal? Dicho estudio se llevo a cabo en la población de pacientes del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” entre 18 a 55 años tanto en hombre como en mujeres con una condición física I y II según los criterios de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) que fueron intervenidos por procedimientos electivos menores a una hora bajo anestesia espinal. Acotando que estas drogas son utilizadas con regularidad tanto en anestesia general como en sedaciones, ambas son económicas y se encuentran en existencia en varias instituciones públicas nacionales.

### **Justificación e Importancia**

El conocimiento de la existencia del fenómeno de escalofrío que se produce con frecuencia posterior a la anestesia espinal y que es debido a la disminución de alrededor de 1-2 grados centígrados, permitió sospecharlo, y por ende prevenirlo, ya sea por medio de acciones farmacológicas como es el caso del uso del midazolam, ketamina o combinación de midazolam - ketamina. Esta intervención reduce morbilidades tal y como se demostró en varios estudios anteriores donde el uso de estas y otras drogas disminuyeron hasta 3 veces la incidencia de morbilidad cardíaca, el riesgo de infección en la herida quirúrgica, la prolongación de hasta un 20 % la estadía hospitalaria, el aumento significativo de la hemorragia quirúrgica, la necesidad de transfusión alogénica, coagulopatías, incremento del consumo de oxígeno (de un 100 % a 600 %), aumento en la producción de dióxido de carbono, acidosis láctica, retardo en el aclaramiento renal de las drogas, retardo en la recuperación de la anestesia e interferencias en la monitorización de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma y de la presión arterial <sup>(1,8,11,13)</sup>.

La demostración de la eficiencia de estas drogas en estudios, que actúan a diferentes niveles, abre las puertas a su uso de rutina como fármacos para la prevención del escalofrío o en dado caso la búsqueda de medidas adicionales tanto farmacológicas o físicas para reducir la redistribución de calor corporal del centro a la periferia que además de ser descrita por algunos pacientes como incomoda, hay quienes encuentran esta sensación de frío que lo acompaña peor que la sensación del dolor quirúrgico <sup>(10)</sup>, conduciendo a un desbalance que conlleva a una permanencia mayor en los hospitales así como a un aumento de gastos en materiales, tiempo y recursos humanos.

En otro aspecto este tipo de investigación hizo énfasis en la importancia de la monitorización de la temperatura tal y como lo expresa la Asociación Americana de Anestesiología (ASA), en el año 2004, donde se dictaron los estándares de vigilancia de la temperatura del paciente bajo anestesia diciendo: “se debe vigilar la temperatura del paciente cuando se proponen, anticipan o sospechan cambios importantes en la temperatura corporal” <sup>(14)</sup> ya que sin la monitorización adecuada este desbalance en la temperatura corporal en algunos casos no es referido por los pacientes ni es sospechado y tratado por el anestesiólogo. Entre las causas por las que no se monitoriza la temperatura en la anestesia regional es por la falsa creencia que la anestesia regional no afecta la temperatura corporal y el inconveniente de la colocación de algún sensor de temperatura que puede no ser bien tolerado por el paciente despierto o sedado <sup>(8,11)</sup>.

## **Antecedentes**

No hay muchas investigaciones relacionadas con el escalofrío peroperatorio en pacientes bajo anestesia espinal y el efecto antiescalofrío del midazolam y la ketamina. En el año 2004 Kinoshita T et al <sup>(15)</sup> estudiaron a 20 pacientes por un periodo de 60 min el efecto de la infusión de bajas dosis de ketamina (0,3 mg/kg/h), comparándola con la infusión de placebo, sobre la temperatura central durante la anestesia espinal y sedación por infusión de propofol, concluyendo que la infusión de

ketamina a bajas dosis confiere termoprotección manteniendo la temperatura central mayor que el grupo placebo. En el 2004 Toyota et al <sup>(16)</sup> demostraron en 45 pacientes que el uso de premedicación con midazolam por vía intramuscular de 0,04 mg/kg a 0,08 mg/kg 30 min previo a la cirugía producía sedación moderada y reduciendo en el perioperatorio la pérdida de calor, posiblemente por la vasodilatación y afectación en la distribución de la temperatura, mientras D'Angelo et al <sup>(10)</sup> en el 2007 llegaron a una conclusión similar que la premedicación con midazolam (7,5 mg I.M) en pacientes bajo anestesia espinal puede afectar el control de la temperatura y si administramos previamente calor mediante medidas físicas, dicha premedicación disminuye la pérdida de la temperatura central.

El trabajo de Honarmand et al <sup>(9)</sup> en el 2008 hace referencia al uso de ambos fármacos, investigando la eficacia, eficiencia y presentación de eventos adversos del uso de ketamina, midazolam o ketamina - midazolam en la prevención del escalofrío perioperatorio en 120 pacientes sometidos a anestesia espinal. En su estudio doble ciego, randomizado, prospectivo y con uso de placebo, demostraron que la mezcla de ketamina - midazolam poseen mayor efectividad en comparación con el uso por separado de estas drogas en la prevención de escalofríos.

En publicaciones recientes, del 2010 Shakya et al <sup>(17)</sup> investigaron a 120 pacientes bajo anestesia espinal que recibieron bajas dosis de ketamina (0,25 mg/kg) y ondasetron (4 mg) encontrando una disminución en la incidencia del escalofrío sin efectos secundarios.

En Venezuela encontramos una revisión realizada por González <sup>(18)</sup> donde expone el tópico de la termorregulación en anestesia. No hay literatura sobre el uso de algunas de las drogas en estudio bajo anestesia espinal.

## Marco teórico

Desde el punto de vista anatómico el sistema de regulación de temperatura de los mamíferos se divide en 3 componentes: termosensores y vías neuronales aferentes, centro integrador de entradas térmicas y una vía eefectora para regulación autonómica y del comportamiento <sup>(3)</sup>.

Al referirnos a las vías neuronales aferentes hay que tener presente que existen numerosas conexiones interneuronales que controlan la termorregulación. Anteriormente se había considerado al tracto espinotalámico lateral como única vía termoaférente, proyectándose a los centros hipotalámicos reguladores. La evidencia sugiere que la vía de ascenso térmico termina en la formación reticular y en la existencia de neuronas termosensitivas en muchas regiones fuera del área preóptica anterior del hipotálamo incluyendo su área ventromedial, el mesencéfalo, la médula oblonga y el cordón espinal. Múltiples entradas de sitios termosensitivos son integrados a numerosos niveles de la médula espinal y cerebro proporcionando una coordinada vía de defensa en respuesta. El modo en como asciende la información térmica se debe a que las señales del frío viajan por medio de las fibras nerviosas A $\delta$  y la información del calor por fibras C amielínicas. La mayor parte de la información térmica ascendente atraviesa los tractos espinotalámicos en la parte anterior de la médula espinal (por lo que para suprimir la autorregulación hay que destruir completamente la parte anterior de la médula). La termosensibilidad del cordón espinal es indudable. Esta habilidad de sensar y modular señales termales son esenciales para el desarrollo de un concepto de termorregulación asertivo de múltiples entradas y múltiples niveles. Existen dos áreas importantes en la médula como el núcleo rafe magnus que contiene un porcentaje alto de neuronas termorreguladores serotoninérgicas con predominio a la respuesta neuronal del calor mientras el locus subceruleo en un área circunscrita a nivel ventromedial del puente hacia el locus ceruleus conteniendo grandes grupos de neuronas noradrenérgicas. El núcleo rafe magnus y el área subceruleus tienen un papel importante en la transmisión de la información térmica desde la piel hasta el hipotálamo. Siendo estas

áreas responsables de la modulación de la respuesta al igual que la generación de la información termal aferente. <sup>(1, 3, 7)</sup>

El control central de la temperatura se regula por estructuras como el hipotálamo y donde la mayor parte de la información térmica se pre-procesa en la médula espinal y en otras partes del sistema nervioso central. Los investigadores aceptan que la región pre óptica del área anterior del hipotálamo es el centro dominante del control termoregulatorio autonómico en los mamíferos mientras que las neuronas pre ópticas anteriores en el hipotálamo también pueden responder a informaciones no térmica por ejemplo a las hormonas reproductoras, osmolaridad del plasma, concentración de glucosa, presión arterial, estímulos nocivos, dióxido de carbono y estímulos emocionales <sup>(19)</sup>. Muchos de los estímulos excitatorios hacia las neuronas sensibles al calor en el hipotálamo en su área pre óptica provienen del hipocampo con enlaces del sistema límbico (emoción, memoria y comportamiento) hacia las respuestas termorreguladoras. El nivel de actividad de estas neuronas es modulado por un estado excitatorio y la actividad del núcleo supraquiasmático lo que podría explicar cómo los cambios de la temperatura corporal están asociados con el sueño y el ritmo circadiano. Así las neuronas sensibles al calor del área pre óptica no solo censan la temperatura central sino también compara la información local con termal y no termal de las sinapsis aferentes. Estas interacciones son inevitables porque el sistema termorregulador es poco específico y mal entendido como una parte de la respuesta adaptativa del organismo. El hipotálamo funciona tanto para la integración y el control de la respuesta termorreguladora. El modelo de Boulant identifica diferentes grupos de neuronas sensibles al calor distinguiéndose por la tasa de respuesta. Variando las entradas aferentes activando diferentes grupos de neuronas sensibles al calor y mecanismos efectores que pueden activarse de manera ordenada. <sup>(3)</sup>

La activación de los mecanismos efectores que aumentan la producción metabólica de calor o alteran la pérdida de calor como respuestas proporcionales a la necesidad del organismo, están mediadas por los nervios simpáticos alfa

adrenérgicos que median la vasoconstricción de las comunicaciones arteriovenosas y se afectan de manera mínima por el flujo de catecolaminas circulantes. Todos los modelos de regulación de temperatura usan el concepto de comando central común: múltiples entradas son integradas en una señal eferente común del sistema efector. En ambos, animales y humanos los mecanismos efectores son llamados en un orden preestablecido obteniéndose una regulación óptima al mínimo costo. No se conoce como el organismo determina los umbrales absolutos de temperatura pero en estos mecanismos interviene la noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina, prostaglandina E y neuropéptidos <sup>(1)</sup>.

El rango interumbral son temperaturas centrales que no desencadenan respuestas termorreguladoras. La limitación de este rango viene dada por el umbral para la sudoración en su límite superior y por la vasoconstricción en su límite inferior. Los umbrales para la sudoración y la vasoconstricción son unos 0,3 – 0,5 grados centígrados más altos en las mujeres que en los hombres <sup>(20)</sup>.

Los principales mecanismos de defensa ante la hipotermia en humanos incluyen actividad vasomotora en la piel, escalofríos. La pérdida de calor es normalmente regulada sin la mayor respuesta de sudoración o escalofríos porque la vasodilatación y vasoconstricción cutánea son usualmente suficientes. La vasoconstricción termorreguladora disminuye la pérdida cutánea de calor y pérdida metabólica de calor. Usualmente para prevenir la disminución de la temperatura corporal se requiere adicionalmente 1 grado centígrado para activar los escalofríos intraoperatorios, estos son el último escalafón en la defensa y solo el comportamiento compensatorio y la máxima vasoconstricción del shunt arteriovenoso son insuficientes para mantener la temperatura central. <sup>(1,7)</sup>

Los escalofríos son el reflejo de la actividad muscular oscilatoria involuntaria que aumenta la producción metabólica de calor. Los escalofríos mantenidos aumentan la producción metabólica de calor en el 50 % - 100 % de los adultos. La

frecuencia de temblor en el electromiograma en humanos es cercana a 200 Hz. Esta frecuencia basal modulada a un ritmo lento de 4 - 8 ciclos/min.

Los escalofríos suceden cuando la región pre óptica del hipotálamo esta fría. Las señales eferentes que median los escalofríos descienden por la zona medial del proencefalo. Clásicamente la vía central de descenso de los escalofríos puede originarse de la parte posterior del hipotálamo. Aunque la parte anterior del hipotálamo porción pre óptica es también para la supresión de los escalofríos por la inhibición del hipotálamo posterior aunque esto carece de evidencia experimental, los cambios térmicos inducidos por la actividad neuronal en el mesencéfalo en la formación reticular influyen sobre el cordón espinal aumentando el tono muscular. Queda por determinar si las neuronas reticuloespinales reciben entradas directamente del centro pre óptico del hipotálamo anterior o del hipotálamo posterior. Las neuronas motoras alfa de la espina y sus axones son finalmente la vía común de ambas, coordinando los movimientos y el escalofrío. Los típicos temblores por frio tienen un ritmo específico en los resultados electromiográficos. Una hipótesis sugiere que la excitabilidad de las neuronas motoras es inversamente proporcional al tamaño de la célula. Durante la continua estimulación de frio en la piel o el cordón espinal, las neuronas motoras son reclutadas en secuencia de mayor tamaño, iniciando con las neuronas motoras pequeñas y seguidas por neuronas motoras  $\alpha$  cortas y neuronas motoras  $\alpha$  largas.

La temperatura no es homogénea, por ejemplo en el mediastino, cavidad abdominal y Sistema Nervioso Central (representando el centro) la temperatura es usualmente 2 - 4 °C mayor que en brazos y piernas, y aun más fría es la de la superficie corporal. Esta última varia marcadamente en función a la exposición ambiental; la temperatura de brazos y piernas dependen de la exposición, tiempo de la exposición, temperatura central y respuesta termorreguladora vasomotora. Por lo que la temperatura central es el mejor indicador de la temperatura en humanos.

A nivel clínico existen numerosos dispositivos para el registro de la temperatura cada uno cuenta con sus ventajas y desventajas y principios varios entre los que se conocen: termómetro de mercurio con un principio básico pero con la desventaja de que derrame el contenido, siendo peligroso para el usuario. Estos fueron poco a poco sustituidos por termómetros electrónicos de tipo termistor que es un sensor resistivo de temperatura y los populares termopolar que son un transductor formado por la unión de dos metales ambos dispositivos son económicos, desechables pero con la desventaja de necesitar de calibración. Por último encontramos los sensores infrarrojos que trabajan evaluando la energía infrarroja reflejada en una superficie, son utilizados para obtener la señal infrarroja desde la membrana timpánica considerándose esta una lectura de la temperatura central.

El problema más común en el transoperatorio es la hipotermia inadvertida y mayor aún la hipotermia moderada que causan numerosos efectos adversos según estudios prospectivos y randomizados: infartos al miocardio, activaciones secundarias del sistema nervioso simpático, infección de la herida, coagulopatías, incrementos de transfusiones alogénicas, balances de nitrógeno negativos, retardo en la cicatrización de las heridas, retardos en la recuperación postanestésica, hospitalización prolongada, escalofríos e incomodidad del paciente.

Los sitios de monitorización son varios entre los que destacan la arteria pulmonar, esófago distal, membrana timpánica y nasofarínge donde se obtiene la temperatura central. Mientras que usando la temperatura oral, axilar y vesical se puede estimar la temperatura central excepto durante los cambios extremos. Durante la anestesia regional se prefiere la temperatura axilar en un 40 % mientras que un 70 % se prefiere la temperatura de la superficie corporal mientras que durante la anestesia general se prefiere la monitorización de la temperatura en nasofarínge o esófago <sup>(11)</sup>. Cada uno de estos últimos sitios está sujeto a artefactos que los anestesiólogos deben conocer al seleccionar el sitio y el tipo de termómetro según cada paciente. Por ejemplo la temperatura oral puede ser inadecuada en pacientes que respiran por la boca o con reciente ingesta de líquidos calientes o fríos. Mientras

que la temperatura axilar es razonablemente precisa pero la medición, es mayor si se posiciona el sensor sobre la arteria axilar y el brazo mantenido adosado al cuerpo. En resumen diferencias en la técnica pueden reportar diferencias en la medición. La temperatura de la superficie corporal es considerablemente menor a la central, en la frente es 2 °C menos que la temperatura central <sup>(7)</sup>.

La termorregulación neurovegetativa se altera durante la anestesia regional y el resultado suele ser una hipotermia intraoperatoria <sup>(21)</sup>. Es interesante ver cómo esta hipotermia no suele percibirse de forma consciente por los pacientes, pero sin embargo desencadena escalofríos. El resultado es con frecuencia una paradoja clínica potencialmente peligrosa: un paciente que tiritita o tiembla, pero niega tener frío <sup>(7)</sup>.

Tanto la anestesia epidural como la espinal disminuyen los umbrales para desencadenar vasoconstricción y escalofríos (cerca del nivel de bloqueo) unos 0,6 grados centígrados. Esta disminución no es consecuencia de la recirculación del anestésico local ni de la cantidad administrada <sup>(7)</sup>.

Debido a que los umbrales para la vasoconstricción y escalofrío están disminuidos de forma similar durante la anestesia regional, lo que sugiere más una alteración en el control central que en el periférico. La anestesia regional bloquea todas las señales térmicas de las regiones afectadas sobre todo información de frío. El cerebro puede entonces interpretar menor la información de frío como un calentamiento relativo de las piernas. Éste parece ser un proceso inconsciente, ya que no se percibe aumento de temperatura. Dado que la temperatura cutánea es un dato significativo para el sistema de control termorregulador, el calentamiento de las piernas reduce de manera proporcional los umbrales de vasoconstricción y escalofríos. De acuerdo con esta teoría, se necesita una temperatura cutánea de las piernas próxima a los 38 grados centígrados para producir la misma reducción en los umbrales de respuesta al frío en una persona no anestesiada. Además la reducción de los umbrales es proporcional al número de segmentos espinales

bloqueados. La presencia de escalofrío se presenta como respuesta termoregulatoria normal a la hipotermia central; escalofríos normales en pacientes con normotermia o hipertermia desarrollada por fiebre; es respuesta a la estimulación directa de los receptores de frío por la inyección local en el neuroeje; y a la activación muscular no relacionada con el escalofrío por termorregulación.

El tratamiento farmacológico que se requiere para el escalofrío moderado y grave son las mismas drogas que son efectivas tanto para el escalofrío posterior a la anestesia general como los presentes durante la anestesia neuroaxial. Estos fármacos son meperidina 25 mg tanto IV como epidural, clonidina 75 mcg IV y sulfato de magnesio 30 mg/kg <sup>(22, 23)</sup>.

Las drogas que se utilizaron en la presente investigación actúan a diferentes niveles. La ketamina un antagonista competitivo del receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA) que tiene un papel en la termorregulación a varios niveles. Los receptores de NMDA modulan las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas en el locus ceruleus, la ketamina a su vez estimula el sistema simpático e inhibe la recaptación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas postganglionares del simpático, pudiendo disminuir la redistribución del calor del centro a la periferia <sup>(24)</sup>. Siendo utilizado como agente antiescalofrío en dosis de 0,5 – 0,75 mg kg<sup>-1</sup> IV. Sagir et al <sup>(21)</sup> demuestran que el uso de ketamina 0,5 mg/kg es efectivo para prevenir el desarrollo de escalofrío durante la anestesia regional pero algunos pacientes desarrollaron alucinaciones, náuseas y vómitos postoperatorio.

Mientras que el midazolam una benzodiazepina utilizada para la premedicación por su efecto ansiolítico, así como para la inducción en la anestesia general y sedación. Tiene su efecto antiescalofrío debido a que actúa a nivel de los receptores agonistas del ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABA<sub>A</sub>) presentes en la médula espinal, interviniendo en el tono vasoconstrictor termoregulatorio, reduciendo la redistribución de la temperatura central a la periferia, siendo este efecto dosis dependiente <sup>(16)</sup>. Kurz et al <sup>(25)</sup> demostraron que a dosis plasmáticas de 0,3  $\mu$ L/mL

reduce el umbral de escalofrío sólo un 0,6°C en voluntarios, esta concentración corresponde a dosis extremadamente altas, alrededor de 40 mg en un curso de 4 h, o suministrar 20 veces la típica dosis de premedicación. En subsecuentes estudios Matsukawa et al <sup>(26)</sup> concluyen que a dosis de premedicación de midazolam se reduce poco la temperatura central en voluntarios.

### **Objetivo General**

Comparar la eficiencia del midazolam, ketamina, midazolam - ketamina por vía endovenosa en la prevención de escalofríos transoperatorios en pacientes sometidos a anestesia espinal en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante octubre – noviembre 2012.

### **Objetivos Específicos**

1. Evaluar el efecto inhibitorio de la ketamina, midazolam y del midazolam - ketamina sobre los diferentes grados de escalofríos posterior a la realización de la anestesia espinal.
2. Registrar y comparar las variaciones de la presión arterial media, oximetría de pulso, temperatura y frecuencia cardiaca, luego de la administración por vía endovenosa de midazolam, ketamina, midazolam - ketamina durante los primeros 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos posterior a la realización de la anestesia espinal.
3. Describir los efectos adversos de la administración por vía endovenosa de midazolam, ketamina, midazolam - ketamina.

## **Hipótesis**

La asociación de midazolam y ketamina potencia su efecto en la prevención de escalofríos perioperatorios en pacientes sometidos a anestesia espinal para cirugías electivas.

## **Aspectos Éticos**

Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado, previa orientación y explicación detallada del proyecto.

El estudio fue expuesto a la comisión de ética del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo Caracas y aprobado para su aplicación.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

Prospectivo, descriptivo, comparativo, doble ciego y aleatorio.

### **Población y Muestra**

La población fue constituida por los pacientes ingresados a quirófano del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo que fueron sometidos a cirugía electiva ortopédica, ginecológica y urológica no endoscópicas, con una duración menor a 1 hora que cumplieron los criterios de inclusión, en el lapso comprendido octubre – noviembre del 2012.

Se incluyeron 36 pacientes que firmaron el consentimiento informado, con edades comprendidas entre 18 y 55 años, de sexo masculino o femenino, ASA I o II (Clasificación de estado físico de los pacientes según la Sociedad Americana de Anestesiología).

### **Criterios de exclusión**

- Temperatura corporal inicial menor de 35°C o mayor de 37.9 °C.
- Pacientes con historial de hipotiroidismo e hipertiroidismo.
- Diabetes Mellitus tipo 1 o 2.
- Embarazo.
- Pacientes que ameriten transfusiones sanguíneas durante el transoperatorio
- Abuso de drogas o alcohol.
- Hábitos tabáquicos acentuados.
- Déficit neurológico central o periférico.
- Desordenes psicológicos.
- Obesidad grado I o mayor.

- Pacientes que reciban tratamiento con vasodilatadores.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades neuromusculares.
- Pacientes que reciban medicamentos que afecten la termorregulación (antieméticos, clonidina).
- Hipersensibilidad conocida o sospechada a las drogas de estudio.

## **Procedimientos**

Obtenida la aprobación del Comité de Ética de la institución y el consentimiento informado de los 36 pacientes se les administraron las drogas en estudio.

Ningún paciente recibió medicación preanestésica.

En el área preanestésica se le canuló una vía periférica, y se administró hidratación parenteral, solución fisiológica al 0,9 % a 10 ml/kg, a temperatura ambiente 30 min previo a la técnica espinal.

Tanto la frecuencia cardíaca, la presión arterial media no invasiva, la saturación de oxígeno, la temperatura corporal (axilar y timpánica), fueron registradas antes de la inyección intratecal y luego a los 5, 10, 15, 20, 25, 30 min tras la administración de los fármacos en estudio.

La temperatura del ambiente se registro durante el estudio a intervalos de cinco minutos.

La anestesia espinal se realizó con el paciente en posición sentado a nivel del espacio L2 - L3 o L3 - L4 administrándose una mezcla de bupivacaína isobárica al 0,5 % dosis de 10 a 12,5 mg, y fentanilo al 0,5 % dosis 25 mcg a través de una aguja Quincke 25-27G.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los tres grupos, de 12 pacientes cada uno.

A los grupos se les administraron por vía endovenosa los siguientes fármacos, según su grupo: Grupo M: midazolam 0,04 mg/kg; Grupo K: ketamina 0,5 mg/kg; Grupo KM: midazolam 0,02 mg/kg y ketamina 0,25 mg/kg. Justo después de la punción subdural los fármacos se administraron en bolo, diluidas en un volumen de 5 cc, un residente de anestesiología ajeno al estudio de encargó de preparar, rotular y administrar las drogas del estudio.

A los pacientes se les suministró oxígeno suplementario a 5 lt/min por mascarilla facial durante el procedimiento, todos los pacientes fueron cubiertos con los campos quirúrgicos y no contaron con medios físicos adicionales para el mantenimiento de la temperatura.

Durante el período transoperatorio el bloqueo sensorial se evaluó posterior a los 10 min.

La presencia de escalofrío fue registrada usando la escala validada de Tsai y Chu <sup>(9)</sup>.

Durante la cirugía el registro de los escalofríos se realizó posterior a la administración de la droga y a los 5, 10, 15, 20, 25, y 30 minutos.

Se registraron los efectos adversos como hipotensión, nistagmos, sedación, náuseas y alucinaciones. Que fueron definidos de la siguiente manera:

Hipotensión: disminución mayor del 20% de la presión arterial media basal tomada previo a la técnica anestésica y será tratada con la administración de soluciones cristaloides y en caso de ser necesario efedrina 5mgs vía endovenosa, registrándose la cantidad de efedrina administrada en cada grupo.

Náuseas: sensación de tener la urgencia de vomitar.

Alucinación: falsa experiencia sensorial donde el paciente reporta ver, oír, oler, saborea o sentir algo que no existe.

Nistagmos: movimiento involuntario e incontrolable de los ojos.

Sedación: estado de consciencia que permite al paciente tolerar un procedimiento no o poco placentero manteniendo la habilidad de mantener la vía aérea permeable y de responder de forma apropiada a órdenes verbales y/o a estímulos táctiles. Se registró la escala de sedación, según la clasificación de Ramsay<sup>(27)</sup>.

Las drogas del estudio, midazolam y ketamina, fueron suministradas por el Departamento de Farmacia del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo de Caracas.

La técnica anestésica “Anestesia Espinal”, la realizaron los residentes del servicio de anestesiología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, empleando para ello los equipos que esta institución disponía.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculó la media, mediana y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Se aplicó la prueba ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis en la comparación de las variables continuas según los grupos; en el caso de las variables nominales se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson.

En el caso de las variables respecto al seguimiento entre T0 y T7, cuando éstas eran continuas, se aplicó un modelo ANOVA para medidas repetidas; en el

caso de las variables discretas se aplicó un modelo logarítmico lineal, la validez de cada modelo se determinó a través del estadístico  $W$  de Mauchly, valores cercanos de éste parámetro a 1 significa que el modelo era fiable, en caso de que no fuese, se aplicó transformación logarítmica en los datos cuando fuese necesario.

Se consideró un valor significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con JMP-SAS 10.0.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se encuentran las características de la muestra. La edad media de los sujetos evaluados fue mayor en el grupo KM (ketamina - midazolam) y menor en el grupo K (ketamina), sin diferencias estadísticas al comparar éstas ( $p = 0,262$ ). No hubo diferencias estadísticas en la comparación del índice de masa corporal entre los grupos ( $p = 0,706$ ) como tampoco en el tiempo de cirugía ( $p = 0,113$ ). La proporción de hombres y mujeres entre grupos no varió significativamente ( $p = 0,890$ ). No hay diferencias en la clasificación ASA entre grupos ( $p = 0,109$ ). El nivel bloqueo no varió entre grupos ( $p = 0,197$ ) y la mezcla colocada fue proporcional en cada uno de los casos sin diferencias estadísticas ( $p = 0,641$ ). El nivel alcanzado en la mayoría fue T10 y éste no varió estadísticamente ( $p = 0,690$ ).

En cuanto a la temperatura del quirófano (tabla 2) se hallaron diferencias significativas tanto intergrupos ( $p = 0,008$ ) como intragrupos ( $p = 0,000$ ) representando para ambos casos un aumento de la temperatura en dicho lugar.

El efecto de la ketamina, midazolam y midazolam - ketamina sobre la temperatura timpánica (tabla 3) demostró diferencias significativas de éstas entre los grupos ( $F = 4,940$ ;  $p = 0,013$ ) y un efecto de cambio dentro de cada grupo evaluado ( $F = 261,121$ ;  $p = 0,001$ ) siendo que en la mayoría de los casos hubo un descenso en dicha temperatura.

En el caso de la temperatura axilar (tabla 4), no se hallaron diferencias significativas entre grupos en ningún momento ( $F = 0,887$ ;  $p = 0,422$ ) como sí cambios significativos dentro de cada grupo con descensos de este parámetro ( $F = 189,564$ ;  $p = 0,001$ ). Hubo mayor reducción de temperatura en el grupo midazolam con respecto al grupo ketamina y la combinación.

Se encontró que la reducción de la presión arterial media no invasiva es mayor en el grupo M (midazolam) que en los grupos K y KM ( $F = 91,932$ ;  $p = 0,000$ );

hubo diferencias significativas entre los valores medios de la presión arterial media entre los grupos ( $F = 7,360$ ;  $p = 0,002$ ). Los datos se resumen en la tabla 5.

La frecuencia cardiaca (tabla 6), mostró tendencia a la disminución mayormente en el grupo M, aunque los 3 grupos tuvieron comportamiento similar (reducción de la frecuencia cardiaca) y ésta fue estadísticamente significativa ( $F = 28,010$ ;  $p = 0,000$ ); al comparar dicho parámetros entre grupos, se halló que el grupo KM mostró valores promedios más altos que los grupos M y K, siendo éstos también estadísticamente significativos ( $F = 4,719$ ;  $p = 0,016$ ).

No hubo cambios significativos ni entre grupos ( $F = 2,290$ ;  $p = 0,117$ ) y dentro de éstos grupos ( $F = 1,190$ ;  $p = 0,309$ ) en la saturación de oxígeno. Los datos se muestran en la tabla 7.

Los cambios en el puntaje de escalofríos (tabla 8) variaron dentro de cada grupo, el puntaje fue significativamente mayor en el grupo M respecto al grupo K y el KM, habiendo diferencia estadísticas entre éstos ( $F = 46,321$ ;  $p = 0,000$ ); a su vez, al evaluar los cambios intragrupal, el grupo M incrementó más el valor del puntaje respecto al grupo K, y éste fue menor al grupo KM, con cambios estadísticamente significativos ( $F = 30,947$ ;  $p = 0,000$ ). No se necesitó la administración de fentanilo 1 mcg/kg vía endovenosa durante los 30 min posterior a la anestesia espinal en caso de que los pacientes presentaran escalofríos mayores o iguales al grado 4, o en casos de profilaxis inefectiva posterior a la administración de las drogas durante el estudio.

La incidencia de escalofríos mayores al grado 3 según escala usada y por grupo demostró una incidencia mayor en el grupo M que en el resto de los grupos. Datos que se reflejan en la tabla 9

El comportamiento que se evidenció en la sedación, fue la presencia de una escala mayor en el grupo M, dicha variación intergrupos es estadísticamente

significativa ( $F = 7,111$ ;  $p = 0,006$ ) como la variación intragrupal ( $F = 223,887$ ;  $p = 0,000$ ), dichos datos están resumidos en la tabla 10.

Por último, no se evidenciaron cambios en la aparición de eventos adversos según los grupos analizados, siendo que la probabilidad de aparición de los mismos se considera similar (nauseas:  $p = 0,827$ , hipotensión:  $p = 0,223$ , alucinación:  $p = 0,487$ , nistagmos:  $p = 0,891$ ) (tabla 11). No fue necesaria la administración de metoclopramida 10 mg en los casos de nauseas.

## DISCUSIÓN

La combinación de ketamina-midazolam por vía endovenosa demostró ser la más eficiente para la profilaxis ante el desarrollo del escalofrío y con menor incidencia de cambios hemodinámicos y de efectos adversos seguida por la utilización de la ketamina y del midazolam en pacientes sometidos a anestesia espinal en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” durante el periodo en estudio. Dicha conclusión deriva de las siguientes premisas:

El efecto inhibitorio al escalofrío presentado en el grupo M (midazolam) fue menor en comparación al resto de los grupos destacando que dicho efecto inhibitorio disminuye a los 10 minutos en el grupo M, a los 20 minutos en grupo KM (ketamina – midazolam) y a los 25 minutos en grupo K (ketamina). Además los grados mayores de la escala de escalofrío se registraron en el grupo M que en los restantes dos grupos.

En cuanto a las variaciones en los parámetros hemodinámicos registrados en el estudio sobre la frecuencia cardiaca, y la presión arterial media fueron menores en el grupo KM que en grupo de K o el M a excepción de la saturación parcial de oxígeno que no registraron cambios estadísticamente significativos en los tres grupos. Al hablar de la temperatura en el caso de las registradas por vía axilar y timpánica se demostró un menor descenso tanto en el grupo K como en el KM al compararse con el grupo M.

Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar los efectos secundarios que se presentaron en los diferentes grupos en estudio su incidencia fue menor en el grupo KM que en los restantes grupos.

Comparando los resultados obtenidos con estudios similares tenemos que la incidencia de escalofríos de un grado  $\geq 3$  a los 15 minutos luego de haber administrado midazolam fue mayor en esta investigación con un 16,3 % en

comparación al 3,3 % registrado en el trabajo de del trabajo de Honarmand <sup>(9)</sup> que utilizó midazolam a dosis mayores 0,75 mg/kg, que representa un 50 % más de la dosis en investigación. Con respecto a la ketamina la incidencia entre ambos estudios fue la misma y en el grupo KM a pesar de que la dosis en investigación del midazolam también era 50 % menor el resultado fue igual al de Honarmand <sup>(9)</sup> incidencia de escalofríos grado  $\geq 3$  de 0 % en ambos estudios a los 15 minutos por lo que se podría inferir de que exista un efecto sinérgico de la ketamina al combinarlo con midazolam.

No se encontraron otros estudios con metodología similar o igual para comparar las datas obtenidas en esta investigación.

Divido a que el efecto profiláctico de las drogas en estudio disminuye a partir de los 15 - 25 minutos posterior a su administración se sugiere pensar en la posibilidad de realizar otros estudios donde se observe el comportamiento de las drogas combinándolas con la utilización de medidas físicas para así evitar la utilización de dosis sucesivas, reducir las dosis de ketamina para así disminuir la incidencia de efectos adversos que en este estudio fue de un 30,55 %.

En cuanto a la temperatura del quirófano la misma, no se mantuvo constante durante el estudio. El registro demuestra que fueron en aumento, pero que este aumento fue proporcional entre cada grupo y se presentó por igual en cada uno de los grupos. Se sugiere para futuros estudios mantener la temperatura y humedad constantes ya que estos cambios abruptos en la temperatura pueden influir sobre la termorregulación.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos por el apoyo material de la institución Hospital Militar Dr., Carlos Arvelo y la asistencia del Departamento de Anestesiología de esta institución.

Cordial agradecimiento a todos los pacientes que accedieron a contribuir con la investigación.

## REFERENCIAS

1. Sessler D: Monitorización de la temperatura. En Miller RD, Miller Anestesia. 6ta ed. Madrid: Elsevier, España S.A.2005, 1571-1598.
2. Díaz M, Becker D: Thermoregulation: Physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 2010; 57; 25-33.
3. De Witte J, Sessler D: Perioperative Shivering Physiology and Pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96; 467-84.
4. Doufas A, Morioka N, Maghoub A, Mascha E, Sessler D: Lower – Body Warming Mimics the Normal Epidural – Induced Reduction In Shivering Threshold. *Anesth Analg* 2008; 106: 252-6.
5. Horn E, Schroeder F, Gottschalk A, Sessler D, Hiltmeyer N, Standl T et al. Active Warming During Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2002; 94: 409-12.
6. Shukla U, Malhotra K, Prabhakar T: A comparative study of the effect of clonidina and tramadol on post-spinal anaesthesia shivering. *Indian J Anaesth* 2011; 55: 242-6.
7. Sessler D: Temperature Monitoring and Perioperative Thermoregulation. *Anesthesiology*, 2008; 109 (2): 318-338.
8. Kurz A, Sessler D, Shoroeder M, Kurz M: Thermoregulatory Response Thresholds During Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 721-6.
9. Honarmand A, Safavi R: Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: a randomized double-blind placebo controlled trial *Br J Anaesth* 2008; 101: 557–62.
10. D'Angelo S, Machado Y, Ganem E, Rodrigues G, Amorim R; et al: Preoperative warming combined with intraoperative skin-surface warming does not avoid hypothermia caused by spinal anesthesia in patients with midazolam premedication. *Sao Paulo Med J.* 2007; 125 (3):144-9.

11. Frank S, Nguyen J, Garcia C. Temperature Monitoring Practices During Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 373-7.
12. Frank S, Higgins M, Breslow M, Fleisher L, Gorman R; et al: The Catecholamine, Cortisol and Hemodynamic Response to Mild Perioperative Hypothermia. *Anesthesiology* 1995; 82: 83-93.
13. Sessler D: Complications and Treatment of Mild Hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95: 531-43.
14. Anónimo. Standards for basic anesthetic monitoring. ASA of directory of members, 2004.
15. Kinoshita T, Suzuki M, Shimada Y, Ogawa R: Effect of low-dose ketamina on redistribution hypothermia during spinal anesthesia sedated by Propofol. *J Nippon Med Sch* 2004; 71 (2): 92-8.
16. Toyota K, Sakura S, Saito Y, Ozasa H, Uchida H: The effect of pre-operative administration of midazolam on the development of intra-operative hypothermia. *Anaesthesia* 2004; 59: 116-21.
17. Shakya B, Chaturvedi A, Sah B: Prophylactic low dose ketamine an ondasetron for prevention of shivering during spinal anaesthesia. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26 (4): 465-69.
18. González J: Termorregulación y Anestesia. *Revista Venezolana de Anestesiología* 2001; 6 (2): 69-80.
19. Merino C. Fisiología de la temperatura corporal. *Fisiología aplicada a la anestesiología*. FEEA. 2005, pg 724 – 729.
20. Sessler. D. Monitorización de la temperatura. *Anestesia*. Volumen 2. IV edición. Editorial Harccourt Brace; 1998 p. 911-22.
21. Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yucel A: Control of shivering during regional anesthesia with ketamina and granisetron. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 44-9.

22. Zhang Y, Wong K. Anesthesia and postoperative shivering: its etiology, treatment and prevention. (PubMed; 2002 indexed for MEDLINE).
23. Miller, R. D. Anestésicos Intravenosos Opioides. Anestesia. Vol I, Sexta Edición; 2005 p 380-87.
24. Kose, E, Dal D, Akinci S, Saricaoglu F, Aypar U: The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 120-2.
25. Kurz A, Sessler D, Annadata R: Midazolam Minimally Impairs Thermoregulatory Control. *Anesth Analg* 1995; 81: 393-8.
26. *Matsukawa T, Hanagata K, Ozaki M, Iwashita H, Koshimizu M, Kumazawa T: I.M. midazolam as premedication produces a concentration dependent decrease in core temperature in male volunteers. Br J Anaesth 1997; 78: 396–9.*
27. Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2 (920): 656-59.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Consentimiento Informado

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO  
CURSO DE POSTGRADO DE ANESTESIOLOGÍA

#### AUTORIZACIÓN

Yo, \_\_\_\_\_ CI No \_\_\_\_\_

Informado de los posibles riesgos y tratamientos del tratamiento que recibiré, autorizo a las residentes de anestesiología: Betancourt, Rosmelly y Escudero, Aurimar para incluirme en su trabajo de tesis titulado: **ESCALOFRÍOS TRANSOPERATORIOS EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA ESPINAL: PREVENCIÓN CON MIDAZOLAM, KETAMINA Y MIDAZOLAM – KETAMINA.**

Hospital Militar Carlos Arvelo entre: octubre – noviembre de 2012.

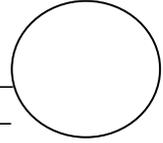
---

FIRMA DEL PACIENTE

## Anexo 2

### Formulario para la recolección de datos

Identificación \_\_\_\_\_ H.C # \_\_\_\_\_ ASA \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_  
Intervención \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_



Pre hidratación ml	Ranitidina Mg	Analgésico mg	Antibiótico mg
-----------------------	------------------	------------------	-------------------

### Técnica Espinal

Posición \_\_\_\_\_ Nivel \_\_\_\_\_ Mezcla \_\_\_\_\_  
Intentos# \_\_\_\_\_ Nivel alcanzado \_\_\_\_\_

Tiempo	Tqx °C	Tt °C	Ta °C	PANI mmHg	PAM mmHg	FC lpm	SpO2 %	Escalo- fríos	Sedación
T0									
T1									
T2									
T3									
T4									
T5									
T6									
T7									

### Efectos Adversos

NISTAGMO  VOMITO  NAUSEAS

REACCIONES PARADOJICAS  ALUCINACIONES

VISION BORROSA  HIPERSENSIBILIDAD  DIPLOPIA

OTRAS \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Anexo 3

#### Operacionalización de las variables

Variable	Variables	Indicadores	Escalas
Escalofríos trans operatorios	Características de los pacientes	Edad	Años
		Sexo	F; M
		Peso	Kilogramos
		ASA	Según Clasificación ASA
		Tipo de cirugía	Según ítem en el instrumento de Recolección
		Duración de cirugía	Minutos
	Efecto inhibitorio de las drogas en estudio	Escala de escalofrío con midazolam	I, II, III y IV
		Escala de escalofrío con ketamina	I, II, III y IV
		Escala de escalofrío con midazolam - ketamina	I, II, III y IV
	Características hemodinámicas	Presión arterial media	mm Hg
		Saturación de oxígeno	%
		Temperatura timpánica	° C
		Temperatura axilar	° C
		Frecuencia cardíaca	lpm
	Características anestesiológicas	Efectos adversos	Presente o ausente

## Anexo 4

### Clasificación del Estado Físico del paciente adoptado por la Sociedad Americana de Anestesiología.

**ASA I** Paciente normal sano

**ASA II** Paciente con una enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales

**ASA III** Paciente con una enfermedad sistémica de grado moderado a grave, que origina cierta limitación funcional

**ASA IV** Paciente con una enfermedad sistémica grave que es amenaza constante para la vida e incapacitante a nivel funcional

**ASA V** Enfermo moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas con o sin cirugía

**ASA VI** Un paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante

## **Anexo 5**

### **Escala escalofríos validada de Tsai y Chu <sup>(9)</sup>**

Grado 0: sin temblor

Grado 1: sin actividad muscular visible pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos.

Grado 2: Actividad muscular en un solo grupo de músculo.

Grado 3: Actividad muscular en más de un grupo de músculos pero sin temblor generalizado.

Grado 4: Actividad muscular violenta con todo el cuerpo.

## Anexo 6

### Escala de Sedación de Ramsay <sup>(27)</sup>

NIVEL 1 Ansioso y/o agitado

NIVEL 2 Cooperador, orientado y tranquilo

NIVEL 3 Responde a la llamada.

NIVEL 4 Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido.

NIVEL 5 Respuesta lenta a la luz o al sonido.

NIVEL 6 No hay respuesta.

**Tabla 1.**

**Características de la muestra según grupos.**

Grupos	Grupos					
	M (Midazolam)		K (Ketamina)		KM Combinación	
N	12		12		12	
Edad (años)	36 ± 15		33 ± 13		42 ± 11	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 2,7		24,3 ± 2,4		24,6 ± 2,2	
Duración cirugía (min)	49 ± 6		53 ± 5		52 ± 4	
Sexo						
Hombre	8	66,7	7	58,3	7	58,3
Mujer	4	33,3	5	41,7	5	41,7
ASA						
I	10	83,3	6	50,0	10	83,3
II	2	16,7	6	50,0	2	16,7
Nivel						
L2-L3	2	16,7	3	25,0	0	0,0
L3-L4	10	83,3	9	75,0	12	100,0
Mezcla						
10.0 / 25	4	33,3	3	25,0	2	16,7
12.5 / 25	8	66,7	9	75,0	10	83,3
Nivel alcanzado						
T6	1	8,3	2	16,7	0	0,0
T8	5	41,7	4	33,3	5	41,7
T10	6	50,0	6	50,0	7	58,3

Edad: p = 0,262

IMC: p = 0,706

Duración cirugía: p = 0,113

Sexo:  $p = 0,890$

ASA:  $p = 0,109$

Nivel:  $p = 0,197$

Mezcla:  $p = 0,641$

Nivel alcanzado:  $p = 0,690$

**Tabla 2.**

**Cambios en la temperatura del quirófano según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	20,2 ± 0,9	19,5 ± 0,9	19,3 ± 0,6
T1	20,3 ± 0,9	19,7 ± 0,9	19,5 ± 0,6
T2	20,4 ± 0,8	19,9 ± 0,8	19,6 ± 0,5
T3	20,8 ± 0,8	20,1 ± 0,8	19,8 ± 0,4
T4	20,9 ± 0,8	20,3 ± 0,7	20,0 ± 0,4
T5	21,1 ± 0,7	20,5 ± 0,8	20,2 ± 0,4
T6	21,3 ± 0,7	20,7 ± 0,8	20,3 ± 0,4
T7	21,5 ± 0,7	20,8 ± 0,8	20,5 ± 0,3

Pruebas intersujetos:  $F = 5,653$  ( $p = 0,008$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 181,465$  ( $p = 0,000$ )

**Tabla 3.**

**Cambios en la temperatura timpánica según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	37,2 ± 0,4	37,2 ± 0,4	37,3 ± 0,5
T1	37,0 ± 0,4	37,1 ± 0,5	37,1 ± 0,5
T2	36,7 ± 0,3	36,9 ± 0,5	37,1 ± 0,4
T3	36,4 ± 0,3	36,7 ± 0,6	37,0 ± 0,4
T4	36,1 ± 0,3	36,5 ± 0,5	36,8 ± 0,4
T5	36,0 ± 0,3	36,3 ± 0,4	36,5 ± 0,5
T6	35,7 ± 0,3	36,2 ± 0,4	36,3 ± 0,5
T7	35,6 ± 0,3	36,0 ± 0,5	36,0 ± 0,5

Pruebas intersujetos: F = 4,940 (p = 0,013)

Pruebas intrasujetos: F = 261,121 (p = 0,001)

Post – hoc: Midazolam vs Ketamina: p = 0,661

Midazolam vs Combinación: p = 0,011

Ketamina vs Combinación: p = 0,210

**Tabla 4.**

**Cambios en la temperatura axilar según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	36,9 ± 0,6	36,8 ± 0,3	36,8 ± 0,7
T1	36,8 ± 0,5	36,6 ± 0,5	36,8 ± 0,5
T2	36,5 ± 0,5	36,4 ± 0,4	36,7 ± 0,5
T3	36,3 ± 0,5	36,3 ± 0,5	36,5 ± 0,4
T4	36,2 ± 0,5	36,0 ± 0,4	36,3 ± 0,5
T5	35,9 ± 0,5	35,9 ± 0,4	36,0 ± 0,5
T6	35,6 ± 0,4	35,7 ± 0,4	35,9 ± 0,5
T7	35,3 ± 0,3	35,5 ± 0,3	35,7 ± 0,4

Pruebas intersujetos:  $F = 0,887$  ( $p = 0,422$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 189,564$  ( $p = 0,001$ )

**Tabla 5.**

**Cambios en la PAM según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	85 ± 7	84 ± 6	87 ± 6
T1	81 ± 6	80 ± 5	85 ± 5
T2	76 ± 5	79 ± 4	82 ± 3
T3	73 ± 6	80 ± 4	83 ± 3
T4	74 ± 4	79 ± 4	83 ± 4
T5	75 ± 5	79 ± 3	83 ± 5
T6	75 ± 5	79 ± 3	83 ± 5
T7	76 ± 5	78 ± 3	83 ± 5

Pruebas intersujetos:  $F = 7,360$  ( $p = 0,002$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 91,932$  ( $p = 0,000$ )

**Tabla 6.**

**Cambios en la frecuencia cardiaca según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	79 ± 4	79 ± 5	81 ± 7
T1	76 ± 5	78 ± 6	79 ± 7
T2	74 ± 5	78 ± 6	79 ± 6
T3	72 ± 4	77 ± 5	78 ± 6
T4	70 ± 3	76 ± 5	78 ± 6
T5	69 ± 3	76 ± 4	78 ± 6
T6	70 ± 3	75 ± 4	78 ± 7
T7	70 ± 4	74 ± 3	78 ± 6

Pruebas intersujetos:  $F = 4,719$  ( $p = 0,016$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 28,010$  ( $p = 0,000$ )

**Tabla 7.**

**Cambios en la SPO<sub>2</sub> según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	98,2 ± 0,7	98,7 ± 0,5	98,7 ± 0,5
T1	98,0 ± 1,0	98,5 ± 0,7	98,7 ± 0,5
T2	98,1 ± 0,8	98,6 ± 0,7	98,6 ± 0,5
T3	98,4 ± 0,7	98,7 ± 0,7	98,6 ± 0,7
T4	98,5 ± 0,5	98,8 ± 0,5	98,6 ± 0,7
T5	98,3 ± 0,6	98,6 ± 0,7	98,6 ± 0,5
T6	98,4 ± 0,5	98,8 ± 0,5	98,6 ± 0,5
T7	98,4 ± 0,5	98,8 ± 0,5	98,5 ± 0,7

Pruebas intersujetos: F = 2,290 (p = 0,117)

Pruebas intrasujetos: F = 1,190 (p = 0,309)

**Tabla 8.**

**Cambios en los escalofríos según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
T1	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)
T2	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)
T3	2 (1 - 3)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)
T4	2 (1 - 3)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)
T5	2 (1 - 3)	0 (0 - 2)	1 (0 - 3)
T6	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)
T7	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)

Pruebas intersujetos:  $F = 46,321$  ( $p = 0,000$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 30,947$  ( $p = 0,000$ )

Valores expresados como mediana (mínimo - máximo)

Post – hoc: Midazolam vs Ketamina:  $p = 0,001$

Midazolam vs Combinación:  $p = 0,001$

Ketamina vs Combinación:  $p = 0,704$

**Tabla 9.**  
**Incidencia y porcentajes de escalofríos  $\geq 3$  según escala, grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
T1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
T2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
T3	2 (16,6)	0 (0)	0 (0)
T4	3 (25)	0 (0)	0 (0)
T5	2 (16,6)	0 (0)	0 (0)
T6	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)
T7	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)

Valores expresados como porcentaje (%)

**Tabla 10.**

**Cambios en la sedación según grupo analizado y seguimiento.**

<b>Tiempo</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Combinación</b>
T0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
T1	2 (2 - 4)	2 (2 - 2)	2 (2 - 3)
T2	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)
T3	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)
T4	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)
T5	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)
T6	2 (2 - 3)	2 (2 - 2)	2 (2 - 3)
T7	2 (2 - 3)	2 (2 - 2)	2 (2 - 3)

Pruebas intersujetos:  $F = 7,111$  ( $p = 0,006$ )

Pruebas intrasujetos:  $F = 223,887$  ( $p = 0,000$ )

Valores expresados como mediana (mínimo - máximo)

**Tabla 11.**

**Comparación de la frecuencia de efectos secundarios según grupos.**

<b>Efectos secundarios</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>Midazolam</b>		<b>Ketamina</b>		<b>Combinación</b>	
Nauseas	1	8,3%	1	8,3%	1	8,3%
Hipotensión	3	24,9%	0	0,0%	1	8,3%
Alucinación	0	0,0%	2	16,6%	1	8,3%
Nistagmo	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%

Nauseas:  $p = 0,827$

Hipotensión:  $p = 0,223$

Alucinación:  $p = 0,487$

Nistagmo:  $p = 0,891$