

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”

**KETAMINA VS SULFATO DE MAGNESIO PARA LA PREVENCIÓN DE  
TEMBLORES POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A  
ANESTESIA GENERAL**

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

Royisbel de los Ángeles Farías López  
Rocio Minerva Superlano Romero

Tutor: Dra. Belkys Rodríguez

Caracas, julio de 2012

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MÉTODOS	16
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	28
REFERENCIAS	34
ANEXOS	38

*Ketamina vs sulfato de magnesio para la prevención de temblores postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general*

**Royisbel Farías López**, C.I. 15.129.212. Sexo: Femenino, E-mail: [royisf1@hotmail.com](mailto:royisf1@hotmail.com)  
Telf: 0424-2612184. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología;

**Rocío Minerva Superlano Romero**, C.I. 15.921.549. Sexo: Femenino, E-mail: [rsuperom@hotmail.com](mailto:rsuperom@hotmail.com) Telf: 0416-8152454. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología

**Tutor: Belkys Rodríguez**, C.I. 6.488.179. Sexo: Femenino, E-mail: [analinda300@hotmail.com](mailto:analinda300@hotmail.com) Telf: 0414-0140520. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología

## **RESUMEN**

Objetivo: comparar la eficacia de dosis bajas de ketamina y sulfato de magnesio en la prevención de escalofríos postoperatorios. Método: se trató de un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego y aleatorio. Incluyó 90 pacientes ASA I-II sometidos a anestesia general. Distribuidos en tres grupos de treinta pacientes cada uno, grupo K recibió ketamina dosis de 0,4 mg/kg; grupo M sulfato de magnesio 50 mg/kg y grupo C control 20 cc de solución fisiológica, diez minutos previo a finalizar la cirugía. Resultados: los pacientes sin escalofríos a los 10, 20 y 30 minutos postoperatorio fue significativamente menor en el grupo K (76,6%; 76,6%; 63,3%) que en el grupo M (43%; 53,3%; 76,6%) respectivamente. Efectos adversos entre los tres grupos no fueron estadísticamente diferentes. Conclusión: la ketamina a dosis bajas es más efectiva que el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios.

**Palabras clave:** escalofríos, prevención, ketamina, sulfato de magnesio.

## **ABSTRAC**

*Ketamine vs. magnesium sulphate for prevention of shivering in patients undergoing general anesthesia.*

Objective: to compare the efficacy of low dose of ketamine an magnesium sulphate for prevention of shivering. Methods: it was a prospective, double-blind and random study. Included 90 patients ASA I-II undergoing general anesthesia, divided in three groups each 30 patients, group K received ketamine 0,4 mg/kg; group M received magnesium sulphate 50 mg/kg y the group C 20 ml of physiological solution, 10 minutes before the end of surgery. Results: shivering at 10, 20 and 30 minutes postoperative was significantly more low in the group K (76,6%; 76,6%; 63,3%) than group M (43%; 53,3%; 76,6%) respectively. Conclusion: low dose of ketamine y more effective than magnesium sulphate for prevention of postoperative shivering.

**Key words:** shivering, prevention, ketamine, magnesium sulphate..

## **INTRODUCCIÓN**

En la presente investigación se pretende comparar la eficacia de dos fármacos empleados habitualmente en el manejo de los temblores posoperatorios en la profilaxis de dichos temblores con el propósito de evitar complicaciones no fatales pero con alta frecuencia en el periodo post quirúrgico sobre todo en la esfera cardiovascular.

### **Planteamiento del problema**

El temblor es una actividad involuntaria, muscular oscilatoria que aumenta la producción de calor metabólico hasta 600% por encima del nivel basal, la frecuencia oscila entre 40% -60% posterior a la anestesia general o conductiva<sup>(1,2)</sup>, afecta la comodidad de los pacientes y algunas veces puede llevar a complicaciones<sup>(3)</sup>. Junto con náuseas y vómitos, el temblor es uno de los problemas más frecuentes en la fase de recuperación inicial después de la anestesia general<sup>(4,5)</sup>. Puede también generar complicaciones, principalmente en pacientes con enfermedad coronaria debido al aumento del consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>) de 100% a 600%, aumenta en el débito cardíaco<sup>(6)</sup>, circulación de catecolaminas, además de disminuir la saturación de O<sub>2</sub> en la sangre venosa mixta<sup>(7,8)</sup>. También puede haber aumento de la presión intra craneana e intra-ocular, interferencia con ECG, comprobación de la oximetría de pulso, presión arterial, aumento del metabolismo y acidosis láctica<sup>(9)</sup>. Además incrementa el riesgo de traumatismo incidental y hace más difícil la administración del cuidado rutinario.

Como los temblores son mayormente auto limitados y no se hacen crónicos son generalmente subestimados, sin embargo en vista de la alta incidencia de los mismos tanto en anestesia general como regional, y lo incómodo que resultan aunado al marcado aumento del consumo metabólico de oxígeno lo cual incrementa la morbilidad en el posoperatorio, resulta relevante la aplicación de estrategias farmacológicas que como se ha

visto resultan más eficaces que las no farmacológica para la prevención de temblores posoperatorios. Múltiples estudios han arrojado la importancia de los antagonista de los receptores NMDA en la termorregulación como lo son la Ketamina y el Sulfato de Magnesio, con el objetivo de aportar información mediante la investigación se ha avocado al estudios de este grupo de fármacos para la prevención de temblores posoperatorios, es por ello que nos planteamos el siguiente objetivo: Realizar un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio y comparativo de la eficacia de la Ketamina y el Sulfato de Magnesio para la prevención de temblores posoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria en el Hospital “Miguel Pérez Carreño”, el cual se realizará en el período de febrero de 2011 a octubre 2011.

### **Justificación de la investigación**

Los temblores posoperatorios son psicológicamente estresantes, y representan un factor de riesgo importante de morbimortalidad sobre todo en pacientes con antecedente de enfermedad arterial coronaria, ya que incrementan de manera significativa el consumo metabólico de oxígeno.

Habitualmente, las medidas sólo se enfocan al tratamiento de temblores y no en la prevención. La prevención implica esencialmente la profilaxis de hipotermia activamente mediante el recalentamiento del paciente con el uso de aire caliente, mantas de calentamiento, etc. Sin embargo, esto es menos eficaz que las intervenciones farmacológicas utilizando diversos fármacos como la meperidina, la clonidina, tramadol, nefopam, doxapram, ketanserina, metilfenidato, fentanyl, sulfato de magnesio, nalbufina, ketamina etc. Los cuales son rentable y fácilmente disponible.

Por tanto, la importancia de esta investigación radica en la posibilidad de comparar la eficacia de un fármaco que administrado durante el transoperatorio y aunado a medidas

no farmacológicas que disminuyan la hipotermia, permitan al anestesiólogo prevenir la aparición de temblores en el posoperatorio en pacientes y por lo tanto evitar sus complicaciones consecuentes.

### **Antecedentes**

Muchos estudios sugieren que los factores relacionados a la intervención quirúrgica, como dolor y estrés contribuyen para la génesis del temblor <sup>(10)</sup>. En un estudio realizado por Crossley <sup>(11)</sup> se identificó como factores de riesgo el sexo masculino y la medicación preanestésica realizada con anticolinérgicos, el tipo de inducción anestésica no fue considerado como factor de riesgo.

Otro estudio realizado por Eberhart y col <sup>(12)</sup> determinó que los factores de riesgo relacionados con temblores postoperatorios fueron la hipotermia, edad, procedimientos quirúrgicos ortopédicos e intervenciones quirúrgicas prolongadas; siendo que la edad pareció ser el factor más importante. La edad fue el factor de riesgo más importante para el temblor (responsable de aproximadamente 70% del poder de predicción), fue más frecuente en los pacientes más jóvenes, eso no fue una sorpresa porque la respuesta de regulación térmica es disminuida en ancianos <sup>(13)</sup>.

Temblor y vasoconstricción son controlados en 30% por la temperatura central y en 20% por la temperatura promedio de la piel <sup>(14)</sup>. Por lo tanto, se puede presumir, lógicamente, que la hipotermia contribuye para el temblor y que la normotermia es protectora, en la ausencia de intervención quirúrgica. El estudio realizado por Cheng <sup>(14)</sup> demostró que la temperatura central tuvo apenas una leve influencia en el desarrollo de temblores comparada con la edad (factor más determinante) y fue compatible con los resultados de otros estudios que mostraron que la temperatura tiene un débil poder de predicción para el temblor <sup>(15,16)</sup>.

Otro estudio también demostró que el procedimiento quirúrgico ortopédico (particularmente endoprótesis) usando cemento óseo fue un factor de riesgo para temblor. Una explicación posible para eso sería la liberación de citocinas (como factor de necrosis tisular-alfa e interleucina-6) estimulada por el cemento óseo de polimetilmetacrilato <sup>(17)</sup>. Como se puede ver, existen múltiples factores de riesgo no modificables en la génesis de los temblores posoperatorios.

En cuanto a los fármacos empleados en la profilaxis de los temblores se ha realizado una serie de estudios como el de Dal y col <sup>(18)</sup> donde se comparó bajas dosis de ketamina, meperidina y placebo para prevenir temblores, concluyó que la ketamina puede ser una alternativa para profilaxis de temblores postoperatorios en pacientes que no pueden recibir meperidina. No hubo diferencia entre los grupos de Ketamina y Meperidina en la prevención de temblores.

Por otra parte existen pocos informes sobre la utilidad de la ketamina para la prevención de temblores postoperatorios. Emine y cols establecieron la eficacia de dos dosis de ketamina comparándola con la meperidina para el tratamiento de escalofríos postoperatorios, usando en un grupo dosis de 0,5 mg/kg de Ketamina, en otro 0,75mg/kg y una dosis estándar de meperidina de 25 mg; concluyendo que la ketamina a ambas dosis es más rápida que la meperidina (25mg) para la reducción de los escalofríos postoperatorios, pero el perfil de efectos secundarios limitan su posible utilidad, ellos pudieron demostrar previamente que 0,5 mg/kg de ketamina fue efectiva para la profilaxis <sup>(19)</sup>, esta misma dosis baja de ketamina (0,5 mg/kg) fue encontrada eficaz en la prevención de escalofríos post-operatorio en anestesia general usado 20 minutos antes de finalizar la cirugía <sup>(19)</sup>. Al igual que se ha demostrado que 0,5 mg / kg de ketamina endovenosa es eficaz en la prevención de temblores durante la anestesia regional <sup>(20)</sup>.

Por otra parte se ha descrito el papel del magnesio en la termorregulación corporal, se refleja en múltiples estudios, entre ellos el realizado por Wadhwa y colaboradores en el 2005, en el cual se indujo hipotermia en voluntarios, posterior a lo cual y de manera aleatoria se administró sulfato de magnesio a una dosis de 80 mg/kg peso comparado con un grupo control, encontrando como resultado que el magnesio redujo el umbral del temblor, además que el bolo de magnesio no produjo sedación significativa ni redujo la fuerza muscular<sup>(21,22)</sup>.

Así mismo, un estudio comparativo entre la meperidina a dosis de 0,5 mg/kg, sulfato de magnesio a dosis de 30 mg/kg y droperidol 0,15-1 mg/kg en paciente sometido a anestesia general con enflurano arrojó que tanto la meperidina como el sulfato de magnesio tiene un efectos beneficioso sobre los temblores, no así el droperidol; encontrando que tanto la meperidina y el Sulfato de Magnesio, disminuyeron el consumo de oxígeno, después de la administración del fármaco, siendo con la meperidina significativamente mayor<sup>(23)</sup>.

Como se puede apreciar la investigación en los últimos años ha pretendido conocer el mejor fármaco para el manejo y prevención de los temblores posoperatorios, sin embargo la eficacia de la Ketamina y el Sulfato de Magnesio no han sido comparada.

### **Marco teórico**

En especies homeotermos, como la humana, existe un complejo sistema de termorregulación que sirve de defensa contra el frío y el calor manteniendo la temperatura interna del cuerpo dentro de un rango estrecho de 37 ° C mas o menos 0,2 °C, optimizando así las funciones fisiológicas y metabólicas normales; el núcleo del rafe magno y la zona subcoeruleus parecen ser importantes estaciones en la transmisión de información térmica desde la piel hasta el hipotálamo<sup>(24)</sup>. El llamado Centro Motor Primario del Temblor,

localizado en la porción dorsomedial del hipotálamo posterior cerca de la pared de tercer ventrículo se inhibe normalmente por señales procedentes del centro del calor del área preóptica del hipotálamo anterior y se excita por señales de frío procedentes de la piel y de la médula espinal, por lo tanto se muestra un rápido aumento de la producción de calor, este centro se activa cuando la temperatura corporal se reduce incluso una fracción de grado por debajo del nivel de temperatura crítica, después transmite las señales que produce el temblor a través de las vías bilaterales bajo el tronco encefálico, hacia las columnas laterales de la médula espinal y, finalmente, a las neuronas motoras anteriores. Estas señales no son rítmicas ni provocan sacudidas musculares reales. En su lugar aumentan el tono de los músculos esqueléticos de todo el cuerpo al facilitar la actividad de las neuronas motoras anteriores, cuando éste aumenta por encima de un cierto nivel crítico comienza el temblor <sup>(25)</sup>.

El temblor es una actividad involuntaria, muscular oscilatoria que aumenta la producción de calor metabólico hasta 600% por encima del nivel basal, la frecuencia fundamental del temblor en el electromiograma en el ser humano se encuentra típicamente cerca de 200 Hz, el temblor se produce cuando la región preóptica del hipotálamo se enfría; las neuronas motoras espinales y sus axones son la ruta final de acceso comunes a los movimientos coordinados y escalofríos <sup>(25)</sup>.

Tanto la anestesia espinal como la general deterioran el control de la termorregulación, aumentando el umbral de la sudoración y la disminución de la vasoconstricción y del umbral de escalofríos. Durante la anestesia general, el punto en el cual el cuerpo comienza a regular activamente la temperatura se reduce en cerca de 2,5 °C debido a que se pierde calor a través de radiación y convección de la piel y la herida quirúrgica, y también por la evaporación relacionada con la preparación de la piel y humectación de los gases inhalados. Las bajas temperaturas ambientales y los líquidos intravenosos fríos aceleran el

enfriamiento. Una vez que la temperatura alcanza el umbral termorregulatorio, se compromete la capacidad del adulto para mantener la temperatura. La vasoconstricción periférica disminuye la pérdida de calor, pero esto es menos efectivo en pacientes anestesiados <sup>(26)</sup>. La cantidad o tasa de pérdida térmica es aproximadamente la misma durante la anestesia general y regional, aunque los pacientes reciben recalentamiento con los anestésicos regionales con más lentitud ya que la parálisis residual y la vasodilatación de los músculos estriados interfieren con la generación de calor y la retención. Durante la salida de la anestesia general, la regulación hipotalámica incrementa la actividad metabólica y provocan escalofrío para elevar la producción endógena de calor, se ha determinado que la suspensión temprana de los gases anestésicos disminuye la incidencia de temblores <sup>(27)</sup>.

Los temblores rara vez son graves, pero tienen una alta frecuencia (40% -60% después de la anestesia regional equipotente a la anestesia general con 52%) <sup>(1,2)</sup>. El temblor postoperatorio está frecuentemente asociado a la pérdida de calor corporal, aunque la hipotermia por sí sola no explique completamente su apareamiento. Sin embargo, afecta la comodidad de los pacientes y algunas veces puede llevar a complicaciones <sup>(3)</sup>. Junto con náuseas y vómitos, el temblor es uno de los problemas más frecuentes en la fase de recuperación inicial después de la anestesia general <sup>(4,5)</sup>. El temblor es muy incómodo y psicológicamente estresante. Puede también generar complicaciones, principalmente en pacientes con enfermedad coronaria debido al aumento del consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>) de 100% a 600%, producción de gas carbónico (CO<sub>2</sub>), resultando en una mayor ventilación por minuto y aumento en el débito cardíaco<sup>(6)</sup>, circulación de catecolaminas (aumento de la frecuencia cardíaca), además de disminuir la saturación de O<sub>2</sub> en la sangre venosa mixta <sup>(7,8)</sup>. También puede haber aumento de la presión intra craneana e intra-ocular, interferencia con ECG, comprobación de la oximetría de pulso, presión arterial, aumento del

metabolismo y acidosis láctica<sup>(9)</sup>. Además incrementa el riesgo de traumatismo incidental y hace más difícil la administración del cuidado rutinario.

Habitualmente, las medidas sólo se enfocan al tratamiento de temblores y no en la prevención. La prevención implica esencialmente la profilaxis de hipotermia activamente mediante el recalentamiento del paciente con el uso de aire caliente, mantas de calentamiento, etc. Sin embargo, esto es menos eficaz que las intervenciones farmacológicas utilizando diversos fármacos como la meperidina, la clonidina, tramadol, nefopam, doxapram, ketanserina, metilfenidato, fentanyl, sulfato de magnesio, nalbufina, ketamina etc. Los cuales son rentable y fácilmente disponible<sup>(28-32)</sup>.

Esos fármacos no son específicos contra temblores y ejercen sus efectos a través de mecanismos diferentes como disminución de la activación del sistema nervioso simpático, supresión adrenal, estimulación de receptores opioides o influenciando el sistema serotoninérgico y colinérgico<sup>(33)</sup>. La meperidina pareció ser uno de los más efectivo<sup>(34,35)</sup>, actuando probablemente en el centro de regulación térmica<sup>(36)</sup> o vía receptores opioides. La acción de la meperidina puede ser parcialmente mediada por los receptores *K* opioides<sup>(37)</sup>. La desventaja de la meperidina es el riesgo de depresión respiratoria, náusea y vómito. Es probable que el receptor NMDA también module la regulación térmica en varios niveles. Hay neuronas en el área preóptica del hipotálamo-anterior de la rata, cuyo disparo se aumenta por la activación de receptores NMDA. Por otra parte, los receptores NMDA modulan la actividad noradrenérgica y serotoninérgica en el locus coeruleus, en el núcleo dorsal del rafe. Por último, los receptores NMDA en el asta dorsal de la médula espinal modulan la transmisión nociceptiva ascendente, no obstante la relación entre la transmisión nociceptiva y las vías aferentes de la termorregulación, sigue siendo controversial<sup>(37)</sup>.

La ketamina es un anestésico disociativo derivado de la Fenciclidina, que actúa como antagonista competitivo del receptor excitatorio del Glutamato N-metil Daspártato (NMDA). Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutamérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio. La realización de numerosos estudios randomizados, controlados, doble ciego, han puesto de manifiesto su utilidad como ahorrador de opioides, como coanalgésico en anestesia local y regional, así como en el tratamiento preventivo de situaciones de dolor agudo postoperatorio <sup>(38-41)</sup>.

El conocimiento de la función de los receptores NMDA en la termorregulación, ha promovido la realización de múltiples estudios en los que se evalúa la eficacia de la ketamina en el manejo de los temblores posoperatorios.

Por otra parte se nombra como fármaco antitemblores al sulfato de magnesio. El Magnesio es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo después del potasio y el cuarto teniendo en cuenta el medio intra y extracelular, este ion está implicado en numerosas funciones fisiológicas y en la fisiopatología de muchas enfermedades que afectan al paciente quirúrgico, el magnesio es además empleado como fármaco con distintas indicaciones: en reanimación, obstetricia, cardiología, cirugía cardíaca, tratamiento del dolor, anestesia, neumología, etc. En el ámbito hospitalario la vía de administración más utilizada es la parenteral. Por vía intravenosa el magnesio hace efecto inmediato, alcanza su efecto máximo a los diez minutos, desaparece a los 30 minutos y su eliminación es renal. El magnesio actúa a varios niveles: inhibe la entrada de calcio por antagonismo competitivo con canales de calcio tanto en la membrana celular como en receptores específicos intracelulares. También actúa sobre la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  a la que inhibe altas concentraciones plasmáticas. Por último es antagonista del receptor del N-

Metil-DAspartato (NMDA) del glutamato, principal neurotransmisor excitador, lo que explica sus efectos sedantes <sup>(42-44)</sup>. Entre los usos clínicos del magnesio se describen el papel en la profilaxis de isquemia celular, en la eclampsia y preclampsia, en la cirugía cardiaca, feocromocitoma y broncoespasmo. Más específicamente en el área de anestesiología se describe para manejo transoperatorio de hipertensión arterial, disminuir la respuesta simpática a la laringoscopia e intubación orotraqueal y para disminuir el dolor con la inyección del propofol <sup>(45)</sup>. También hay quien propone su uso para prevenir los temblores postoperatorios <sup>(45)</sup>. Cuando se administra un gramo de sulfato de magnesio por vía endovenosa produce una sensación de calentamiento interno, sobre todo en el abdomen, cara, perineo y órganos genitales, por lo que es usado para tratar la hipotermia leve que ocurre en el periodo postoperatorio inmediato; aunque no eleva la temperatura si produce una sensación calorífica en los pacientes y detiene el temblor. Sin embargo, deberá asegurarse que no hay relajantes residuales ya que pudiesen producir recurarizaciones <sup>(46)</sup>.

Existen pocos datos experimentales sobre el posible papel del magnesio en la regulación de la temperatura corporal. Durante la década de los setenta y ochenta, se determinó que la administración de cloruro de magnesio inyectado en el tercer ventrículo de ovejas aumentaba la temperatura corporal mientras que la inyección intracerebroventricular de calcio provocaba hipotermia en otras especies <sup>(47,48)</sup>. Durante la exposición al frío, la concentración de magnesio en ratas aumento en el plasma <sup>(49)</sup> y en voluntarios aclimatados al calor disminuía el magnesio en plasma <sup>(50)</sup>.

**Objetivo general:**

Comparar la eficacia de la Ketamina y el Sulfato de Magnesio en la prevención de temblores posoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general, Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

**Objetivos específicos:**

- Determinar la relación entre la temperatura y la presencia de temblores en los pacientes sometidos a anestesia *general*.
- Determinar magnitud del temblor, utilizando escala en grados.
- Definir los efectos adversos y las variaciones hemodinámicas atribuidos a la ketamina y al Sulfato de Magnesio.
- Determinar la incidencia de temblores posoperatorios después de la administración de ketamina y sulfato de magnesio.

## **METODOS**

Posterior a la aprobación del comité de Ética del Hospital Miguel Pérez Carreño, la Comisión de Estudio de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UCV, el Comité Académico del curso de Especialización en Anestesiología y previo consentimiento escrito de los pacientes, se realizó un estudio clínico, prospectivo, comparativo, doble ciego y aleatorio. Se incluyeron en el estudio noventa pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, distribuidos en tres grupos a los cuales se les administró ketamina, sulfato de magnesio o solución fisiológica, diez minutos antes de finalizar la cirugía, el estudio se realizó en el período comprendido entre febrero a octubre de 2011.

### **Tipo de estudio**

Prospectivo, comparativo, doble ciego y aleatorio.

### **Procedimientos**

Previo al acto quirúrgico se le asignó a cada paciente un sobre cerrado donde estaba indicada la droga que recibió y que solo pudo ser abierto por el encargado de preparar las drogas al momento de iniciar la cirugía. La muestra de 90 pacientes se distribuyó en tres grupos de treinta pacientes cada uno, el grupo K recibió ketamina a dosis de 0,4 mg/kg más la cantidad de solución fisiológica necesaria para completar una jeringa de 20 cc; el grupo M Sulfato de Magnesio 50 mg/kg igualmente en una jeringa de 20cc; y el grupo C que se le administro 20 cc de solución fisiológica, todos diez minutos previo a finalizar la cirugía. La frecuencia cardíaca, presión arterial no invasiva y saturación de oxígeno se registraron antes, durante la cirugía y posterior a la administración de las drogas en estudio. La temperatura timpánica se cuantifico antes de la inducción anestésica (Tb), inmediatamente después de la inducción de la anestesia (Ti) considerando esta medición 5 minutos después

de la misma, antes de la administración del fármaco en estudio (T0) y cada 10 minutos durante 30 minutos después de la administración de éste (T10, T20, T30).

La anestesia se indujo con propofol 2 mg/ kg, fentanil 2 mcg/ kg, y bromuro de rocuronio 0,6 mg/kg para facilitar la intubación orotraqueal, la anestesia se mantuvo con sevoflurano 2-3%, oxígeno y aire. Se repitieron dosis de rocuronio a 0,15 mg/ kg según la monitorización del bloqueo neuromuscular. El bloqueo neuromuscular se revirtió utilizando neostigmine a 0,04 mg/kg y atropina 0,02 mg/kg. Cuando el esfuerzo respiratorio del paciente fue adecuado, con un volumen corriente de 6 a 8 ml/kg, manteniendo la saturación de oxígeno mayor a 92% con FiO<sub>2</sub> de 21% y respondió a órdenes verbales, se extubo. El tipo y la duración de la anestesia y la cirugía fueron registrados.

En la sala de recuperación, todos los pacientes fueron monitorizados con presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno y electrocardiograma de superficie, recibieron oxígeno a través de una mascarilla facial y se cubrieron con una manta térmica. Un anestesiólogo que desconocía la droga administrada observó al paciente y registró la presencia de temblores, dolor, náuseas, vómitos, nistagmo, alucinaciones, rubor e hipotensión. El temblor se clasificó en una escala de cuatro puntos donde: 0 = sin temblor; 1 = sin actividad muscular visible pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos; 2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular; 3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular pero sin temblor generalizado; y 4 = actividad muscular violenta con todo el cuerpo. Las evaluaciones se realizaron inmediatamente después de la extubación T0 y en los tiempos T10, T20 y T30 en el área de recuperación.

El dolor se evaluó mediante la escala visual analógica (EVA), donde 0 = no dolor y 10 = peor dolor imaginable, las evaluaciones se realizaron en la admisión a la sala de

recuperación correspondientes T10, T20 y T30 según los tiempos de medición de la temperatura y evaluación de los temblores.

Los pacientes que presentaron náuseas o vómitos fueron tratados con metoclopramida 10 mg I.V. El dolor postoperatorio fue manejado con Metamizol 1000 mg I.V. durante los primeros 30 minutos para un EVA > 3. El temblor fue manejado con 20 mg de Meperidina I.V en caso que fuese grado > 2.

### **Población y muestra**

Por revisión estadística fue estimado que en un período de 8 meses en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño son intervenido 13.326 pacientes, excluyendo cirugías obstétricas y pediátricas, el cuál fue el universo para calcular la muestra; se utilizó como herramienta de calculo el programa Epimuestra 1.0, con un nivel de confianza de 95% y precisión del 5%, obteniéndose el tamaño maestral de 73 pacientes en total.

La muestra está conformada por 90 pacientes programados para intervenciones quirúrgicas con anestesia general en el Hospital “Miguel Pérez Carreño” desde febrero a octubre 2011.

#### *Criterios de inclusión:*

- a. Pacientes con status físico ASA I-II, de ambos sexos.
- b. Edades comprendidas entre 18 y 65 años
- c. Cirugía con anestesia general, con duración estimada de 60 a 180 minutos

#### *Criterios de exclusión:*

- a. Pacientes en estado de embarazo, parto o lactancia
- b. Hipersensibilidad a las drogas en estudio
- c. Procedimientos que pueden requerir la administración de sangre o sus productos.
- d. Operaciones endoscópicas urológicas.
- e. Pacientes con  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$

- f. Historial de convulsiones.
- g. Hipertensión.
- h. Enfermedad coronaria.
- i. Patología neuromuscular.
- j. Patología renal.
- k. Pacientes que se nieguen a participar en el protocolo de investigación.

### **Sistema de Variables**

#### **Variables dependientes**

- a. Presencia de temblores posoperatorios
- b. Grado de temblores posoperatorios

#### **Variables independientes**

- a. Administración de ketamina y sulfato de magnesio previo a la finalización del acto quirúrgico.
- b. Dosis de ketamina 0,4 mg/kg.
- c. Dosis de sulfato de magnesio 50 mg/kg
- d. Duración de la cirugía
- e. Temperatura central de los pacientes
- f. Temperatura ambiental
- g. Necesidad del rescate de temblor
- h. Dolor posoperatorio
- i. Tipo de cirugía

### **Indicador de la variable contribuyentes**

- a. Edad (años)
- b. Sexo (M o F)
- c. Talla (ms)
- d. Peso (Kg)
- e. IMC (Kg/mts<sup>2</sup>)
- f. Estatus físico (ASA)
- g. Frecuencia cardiaca (FC- latidos por minuto)
- h. Presión arterial no invasiva
- i. Efectos adversos

### **Indicador de la variable independiente**

- a. Grado de temblor: Escala de Crossley y Mahajan<sup>(36)</sup>: 0 = sin temblor; 1 = sin actividad muscular visible pero con pilo erección, vasoconstricción periférica o los dos; 2 = actividad muscular en apenas un grupo muscular; 3 = actividad muscular moderada en más de un grupo muscular pero sin temblor generalizado; y 4 = actividad muscular violenta con todo el cuerpo.
- b. Duración de la cirugía: minutos
- c. Temperatura central del paciente: medición timpánica, grados centígrados
- d. Temperatura ambiental: grados centígrados
- e. Necesidad de rescate: dosis en bolus de meperidina usadas para tratar temblor, metamizol para el alivio de dolor posoperatorio con EVA mayor a 3.
- f. Dolor posoperatorio: Escala Visual Análoga (EVA) donde cero es ausencia de dolor y 10 es el mayor dolor.
- g. Aumento o disminución de la PAS, PAD del 20% del valor basal
- h. Disminución o aumento de la FC mayor del 20% del valor basal

i. Efectos adversos: SI/NO

### CUADRO DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR
Temblores	Grados	Escala de Crossley y Mahajan
Dosis de Ketamina	Miligramos	Miligramos
Dosis de Sulfato de Magnesio	Miligramos	Miligramos
Duración de la cirugía	Minutos	60- 180 minutos
Temperatura corporal central de los pacientes	Grados centígrados	36,5°-37,5°C
Temperatura ambiental	Grados centígrados	18-19°C
Necesidad del rescate de temblor	Dosis de meperidina	Si/No
Dolor posoperatorio	Escala Visual Análoga	1-10 puntos
Edad	Años	18-80 años
Sexo		Femenino/masculino
Talla	Centímetros	Centímetros
Peso (Kg)	Kilogramos	Kilogramos
IMC	Kg/m <sup>2</sup>	<18,5: bajo de peso.

		18,5- 24,9: normal.  25- 29,9: sobrepeso.  30- 34,9: obesidad de grado 1  35- 39,9: obesidad de grado 2  >40: obesidad mórbida
Estado físico	Escala de ASA	I-II
Efectos adversos	Presencia	Si/No

### **Procesamiento estadístico**

El análisis estadístico propuesto para la información obtenida se realizó utilizando Window SPSS versión 10, que consiste en comparar los registros antropométricos mediante T - Student. Las puntuaciones de dolor son valoradas usando la prueba de Kruskal Wallis. Para valorar el grado de temblor se usó el Chi cuadrado; y con respecto a los cambios hemodinámicos se implementó el Análisis de Varianza o Test de ANOVA. La prueba  $X^2$  se propuso para analizar la diferencia entre géneros, clase de ASA, el número de pacientes con temblores, la necesidad de analgesia y los efectos secundarios. Cuyos resultados fueron expresados en medias +/- DS. La información resultante se presentó en tablas y gráficas de correlación bidimensionales con sus respectivos niveles de significación, el cual fue determinado con un intervalo de confianza del 95% con una p estadísticamente significativa menor de 0,05.

## **Recursos humanos y materiales**

*Institucionales:* Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

*Humanos:* Investigadores, colaboradores: médicos anestesiólogos que asesoren cada caso, personal de enfermería, asesor metodológico y estadístico.

*Equipos:* Jeringas de 20 ml. Medicamentos: ketamina, sulfato de magnesio, solución fisiológica, termómetro ambiental, termómetro timpánico, monitor.

*Instrumentos:* Sobres y fichas, instrumento de recolección de datos, consentimiento informado del paciente. Escala de EVA (Regla de 0 a 10 cms).

*Financiamiento:* En relación al financiamiento a utilizar éste será de carácter mixto: propio e institucional.

## **Cronograma de actividades**

Se estiman los siguientes lapsos de tiempo para el presente protocolo de investigación:

- Aprobación por el comité ético- científico: diciembre 2010 – febrero 2011
- Recolección de la muestra: febrero - octubre 2011.
- Procesamiento y análisis estadístico de los datos: octubre – noviembre de 2011.
- Discusión de los resultados: noviembre 2011.
- Redacción del Informe final: diciembre 2011 - marzo 2012.
- Presentación del trabajo: abril 2012.

## RESULTADOS

Se estudió un total de 90 pacientes en el período de tiempo del estudio, los cuales fueron divididos en tres grupos de 30 cada uno y asignados al grupo control, ketamina y sulfato de magnesio. En cuanto a edad, sexo, peso, talla, IMC y estatus físico, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ) (tabla 1).

La duración de la cirugía en minutos fue para el grupo control fue de  $x=129,13$  (60-180) minutos, en el grupo Ketamina  $X=128,3$  (45-180) minutos y en el grupo Sulfato de Magnesio  $X=101,23$  (60-175) minutos. Las pérdidas sanguíneas en los tres grupos de estudio fueron similares y no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo control el promedio de las temperaturas fue para el T0  $X= 34,99\pm 0,60$  °C, en el T10  $X= 34,94\pm 0,58$  °C, en el T20  $X= 35,07\pm 0,55$  y en el T30  $X=35,42\pm 0,67$  ° centígrados. La mayoría de los pacientes no presentó temblor en el T0 independientemente de su temperatura, en el T10 21 pacientes (70%) presentaron temblor por encima de grado 1. Por otra parte, en el T20 se encontró que 24 pacientes (80%) temblaron por encima de grado 2, 5 pacientes se encontró con temblor grado 1 y uno solo no tembló. Por último en el T30, 25 pacientes (83,3%) presentó grados de temblor entre 2 y 4, y solo 4 de ellos no presentó temblor.

En el grupo ketamina, el promedio de temperaturas fue en el T0 de  $X=34,9\pm 0,73$  °C, en el T10 fue de  $X=34,86\pm 0,71$  °C, en el T20  $X=34,9\pm 0,82$  °C y en el T30  $X=35,04\pm 0,83$  °C.

Ningún paciente en el T0 presentó temblor, en el T10 y 20 23 pacientes (76,6%) y 19 pacientes (63,3%) en el T30 no presentaron temblor.

En el grupo sulfato de magnesio el promedio de temperatura en el T0  $X=34,7\pm 0,55$  °C, T10  $X=34,95\pm 0,70$  °C, T20  $X=35,3\pm 0,73$  °C, T30  $X=35,49\pm 0,68$  °C. En el T0 24 pacientes (80%), en el T10 13 pacientes (43%), para el T20 16 pacientes (53,3%), y en el T30 23 pacientes (76,6%) no presentaron temblor.

No hubo diferencia estadísticamente significativa de la temperatura corporal entre los tres grupos en los diferentes tiempos (T0, T10, T20 y T30), por lo que se demostró que no existe relación entre la temperatura corporal y la presencia de temblores.

La magnitud de los temblores en el grupo ketamina fue significativamente menor en comparación con el grupo sulfato de magnesio y control en los tiempos T0, T10 y T20. A los 30 minutos de la administración del fármaco la mayoría de los pacientes del grupo Sulfato de Magnesio no tembló a diferencia de los otros grupos lo cual fue estadísticamente significativo (tabla 2) (gráfico 1 al 4). En cuanto al consumo de meperidina como rescate en los pacientes que presentaron grados de temblor por encima de 2 en el grupo control fue 20 pacientes (66,7%), en el grupo ketamina 6 pacientes (20%) mientras que en el grupo sulfato de magnesio 8 pacientes (26,7%),  $p<0,05$ .

En cuanto a la frecuencia cardíaca en los diferentes tiempos del grupo control se obtuvo que en el Tb  $X=86,17\pm 13,55$  (47-114) lpm, Ti  $X=93,77\pm 16,89$  (64-133) lpm, T0  $X=79,27\pm 15,29$  (56-113) lpm, T10  $X=83,87\pm 21,17$  (46-122) lpm, T20  $X=84,60\pm 16,16$  (61-112) lpm, T30  $X=81,70\pm 15,43$  (59-114) lpm.

En el grupo ketamina obtuvo que en el Tb  $X=82,40\pm 14,21$  (51-107) lpm, Ti  $X=85,27\pm 17,85$  (59-130) lpm, T0  $X=72,53\pm 16,47$  (53-120) lpm, T10  $X=83,10\pm 22,96$  (49-130) lpm, T20  $X=91,23\pm 23,21$  (49-130) lpm, T30  $X=84,93\pm 16,5$  (49-113) lpm.

En el grupo sulfato de magnesio obtuvo que en el Tb  $X=86,80\pm 13,71$  (57-108) lpm, Ti  $X=83,47\pm 12,86$  (61-109) lpm, T0  $X=79,50\pm 13,24$  (58-108) lpm, T10  $X=82,53\pm 10,11$  (60-98) lpm, T20  $X=82,37\pm 11,20$  (63-110) lpm, T30  $X=82,40\pm 9,60$  (68-99) lpm.

Por otra parte, la presión arterial media en el grupo control presentó las siguientes variaciones: Tb  $X=95,70\pm 14,47$  (61-130) mmHg, Ti  $X=90,90\pm 16,91$  (66-125) mmHg, T0  $X=87,50\pm 15,59$  (64-123) mmHg, T10  $X=90,60\pm 13,07$  (70-130) mmHg, T20  $X=95,63\pm 10,95$  (77-117) mmHg, T30  $X=94,13\pm 9,48$  (83-117) mmHg.

En el grupo ketamina se encontró que Tb  $X=104,47\pm 15,52$  (79-140) mmHg, Ti  $X=87,57\pm 15,80$  (62-117) mmHg, T0  $X=87,63\pm 14,89$  (61-113) mmHg, T10  $X=90,83\pm 16,95$  (66-125) mmHg, T20  $X=106,43\pm 17,87$  (82-143) mmHg, T30  $X=99,33\pm 12,98$  (80-130) mmHg.

En el grupo sulfato de magnesio Tb  $X=97,60\pm 9,69$  (80-117) mmHg, Ti  $X=85,50\pm 13,08$  (59-108) mmHg, T0  $X=84,87\pm 14,08$  (66-113) mmHg, T10  $X=95,00\pm 9,42$  (73-118) mmHg, T20  $X=92,33\pm 10,05$  (71-114) mmHg, T30  $X=92,20\pm 6,96$  (75-103) mmHg.

Con respecto a los efectos adversos el grupo sulfato de magnesio tuvo dos pacientes con hipotensión en el tiempo 0 y 10 respectivamente, el grupo ketamina tuvo 10 pacientes con agitación en los tiempos 20 y 30 respectivamente mientras que el grupo sulfato hubo un solo paciente con agitación en el T10, en cuanto a mareo hubo 4 pacientes en el T20 y 30 (tabla 6).

La escala visual análoga mediada en los tres grupos, se encontró que el grupo control en el T10 manejo medias de dolor más bajas que los grupos de intervención, sin embargo el grupo control presentó más dolor (EVA>3) en los tiempos 20 y 30 (tabla 7). Por otra parte el consumo de dipirona en el grupo control 15 pacientes (50%) recibió dipirona, en el grupo ketamina 12 pacientes (40%), y en el grupo sulfato de magnesio 18 pacientes (60%).

## **DISCUSIÓN**

Varias drogas han sido utilizadas para tratar o prevenir los escalofríos postoperatorios, pero el tratamiento ideal no ha sido encontrado. La ketamina, antagonista competitivo de los receptores NMDA, en este estudio demostró ser más efectivo para prevenir temblores postoperatorios que el sulfato de magnesio y en comparación con el grupo de pacientes al que no se administró ningún medicamento. Probablemente los antagonistas NMDA controlan la termorregulación a diferentes niveles del sistema nervioso central, demostrado en estudios en animales de experimentación<sup>(18)</sup>, quizás una de las explicaciones del control anti escalofríos de este fármaco se debe a sus propiedades en la intervención de la termogénesis en el hipotálamo o por los efectos beta adrenérgicos de la noradrenalina<sup>(13)</sup>. En base a estos resultados la ketamina resultó ser el fármaco más efectivo para prevenir los temblores en los primeros minutos del posoperatorio, no así el sulfato de magnesio el cual fue más efectivo posterior a los 30 minutos de haber finalizado la cirugía. En este sentido el fármaco ideal debería ser aquel con el cual se pueda prevenir los temblores la mayor cantidad de tiempo en el posoperatorio, por tanto podría estar cuestionada la utilidad del sulfato de magnesio. Lo cual concuerda con los resultados

obtenidos por Dal y cols donde la ketamina resultó ser tan efectiva como la meperidina en la prevención de temblores postoperatorios.

Un hallazgo relevante en el presente estudio es que el grupo ketamina presentó mayor número de pacientes sin escalofríos o grados menores del mismo aun cuando se utilizó dosis de 0,4 mg/kg peso, menor que la reportada en algunos estudios donde se compara dosis de ketamina de 0,5 mg/kg y de 0,75mg/kg y una dosis estándar de meperidina de 25 mg, 20 minutos antes de finalizar; y se obtuvo que la ketamina a ambas dosis es más rápida que la meperidina para la reducción de los escalofríos postoperatorios, pero el perfil de efectos secundarios limitan su posible utilidad <sup>(19)</sup>, el mismo resultado fue obtenido en otro estudio donde se demostró que 0,5 mg / kg de ketamina endovenosa es eficaz en la prevención de temblores durante la anestesia regional<sup>(20)</sup>, en la presente investigación no hubo reporte estadísticamente significativo de efectos secundarios con ninguno de los fármacos utilizados.

El sulfato de magnesio es naturalmente un antagonista del calcio y un antagonistas no competitivo de los receptores N-metil de aspartato ( NMDA), el exacto mecanismo aún no se conoce, presenta propiedades como cardioprotección, neuroprotectora y también propiedades que disminuyen la presencia de escalofríos postoperatorios a través del control de la termorregulación corporal y por lo tanto el consumo de oxígeno. Wadhwa y cols encontraron como resultado que el sulfato de magnesio redujo el umbral del temblor, a una dosis de 80 mg/kg peso comparado con un grupo control en humanos voluntarios a los cuales se indujo hipotermia <sup>(21)</sup>. En el presente estudio el grupo sulfato de magnesio presentó menos temblor en el tiempo 10, 20, 30 comparado con el grupo control, pero no así con el grupo ketamina.

Así mismo, un estudio comparativo entre la meperidina a dosis de 0,5 mg/kg, sulfato de magnesio a dosis de 30 mg/kg y droperidol 0,15-1 mg/kg en paciente sometido a anestesia general con enflurano arrojó que tanto la meperidina como el sulfato de magnesio tiene un efecto beneficioso sobre los temblores, no así el droperidol; encontrando que tanto la meperidina y el sulfato de magnesio, disminuyeron la presencia de temblores postoperatorio <sup>(23)</sup>. Esta misma dosis del sulfato de magnesio fue la utilizada en el presente estudio con mayor efectividad sobre el grupo control.

En otra revisión sistematizada, Kranke y col. describieron la eficiencia y los riesgos de la prevención de temblores utilizando diferentes fármacos. Fueron analizados 27 artículos (1.348 adultos recibieron medicación y 931 eran controles), entre ellos clonidina 65 a 300 µg, meperidina 12,5 mg a 35 mg, tramadol 35 mg a 220 mg y nefopam 6,5 mg a 11 mg. Todos fueron más efectivos comparados con los controles <sup>(29)</sup>; por esto es indispensable establecer la eficacia entre diferentes fármacos con esta propiedad, sobre todo en pacientes con baja reserva miocárdica ya que la presencia de temblores podría empeorar su condición cardiovascular y traer consecuencias deletéreas.

En cuanto a la relación entre la temperatura y presencia de temblores en los 3 grupos del estudio, no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los tiempos medidos, ninguno de los fármacos estudiados influyó en las temperaturas centrales, esto coincide con el estudio realizado por Cheng <sup>(14)</sup> que demostró que la temperatura central tuvo apenas una leve influencia en el desarrollo de temblores comparada con la edad (factor más determinante) y fue compatible con los resultados de otros estudios que mostraron que la temperatura tiene un débil poder de predicción para el temblor <sup>(15-16)</sup>.

En cuanto a las variaciones hemodinámicas medidas como frecuencia cardíaca y presión arterial media, en ninguno de los grupos estudiados hubo diferencia estadísticamente significativa ni cambios por encima del 20% sobre el valor basal.

En cuanto al consumo de analgésicos en recuperación en el grupo control fue de 15 pacientes (50%), en el grupo ketamina 12 pacientes (40%), y en el grupo sulfato de magnesio 18 pacientes (60%). Lo cual podría ser una ventaja adicional de la ketamina sobre el sulfato de magnesio, siendo beneficioso para todos los pacientes en especial aquellos con baja reserva miocárdica.

Hubo factores limitantes. Primero, ninguno de los fármacos analizados tiene su mecanismo de acción contra temblores totalmente elucidado. Segundo, no fue posible establecer factores de predicción para temblores postoperatorios. Tercero, la escala para evaluar temblores, puede ser subjetiva dependiendo del operador ya que no hay una intervención estándar oro que pueda ser usada como comparación. Cuarto, el trabajo tiene un tamaño de muestra pequeño. Quinto hubo un relato pobre de efectos adversos, lo que no significa que ellos no ocurrieron.

A pesar de las limitantes, en este estudio, se encontró diferencias entre la ketamina y el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorio, presentando mayor efectividad la ketamina a dosis de 0,4 mg/kg peso. Sin embargo el sulfato de magnesio es más eficaz que la solución fisiológica.

## **CONCLUSIONES**

Una vez analizados los resultados del estudio y para dar cumplimiento a los objetivos planteados se puede concluir:

- La ketamina resultó ser más efectiva que el sulfato de magnesio en la prevención de temblores postoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general.
- No existe relación entre la temperatura corporal y la presencia de temblores.
- El uso de estos fármacos no se relacionó con efectos secundarios ni variaciones hemodinámicas clínicamente relevantes.

## **RECOMENDACIONES**

Realizar nuevas investigaciones en las que se comparen dosis más bajas de ketamina.

En trabajos posteriores comparar la baja dosis de ketamina con otros fármacos anti escalofríos.

Investigar el efecto profiláctico de la ketamina para temblores postoperatorios en pacientes bajo anestesia regional.

Considerar el uso de medios físicos para aumentar la temperatura corporal y comparar fármacos que tengan efecto profiláctico para los temblores.

## REFERENCIAS

1. Dhorigol, V.K, Dhulkhed, V, Alok B, Nitish D. Randomized Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Oral Clonidine to Prevent Post-Subarachnoid Block Shivering in Patients Undergoing Elective Urological Surgery. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26(1): 15-18.
2. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, and Tramer M. Single-Dose Parenteral Pharmacological Interventions for the Prevention of Postoperative Shivering: A Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2004; 99:718 –27.
3. Kranke, P, Eberhart LH, Roewer N. Postoperative shivering in children: a review on pharmacologic prevention and treatment. *Paediatr Drugs*, 2003; 5:373-383.
4. Buggy D, Higgins P, Moran C. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1997;44:263-267.
5. Piper SN, Röhm KD, Suttner SW. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesth*, 2004; 59:559-564.
6. Ciofolo MJ, Clergue F, Devilliers C. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesth*.1989; 70:737-741.
7. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth*, 1993; 71:685-688.

8. Piper SN, Suttner SW, Schimdt, CC. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesth*, 1999; 54:695-699.
9. Buggy D, Crossley A. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth*, 2000; 84:615-628.
10. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesth*, 1991; 75:594-61.
11. Stapelfeldt C., Lobo, EP., Brown, R. Intraoperative clonidine administration to neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 2005; 5:226-232.
12. Eberhart, LH., Doderlein, F., Eisenhardt, G. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anest Analg* 2005;101:1849-1857.
13. De Witte, J., Sessler, DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesth*. 2002; 96:467-484.
14. Cheng, C., Matsukawa, T., Sessler, D. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesth*. 1995; 82:1160-1168.
15. Crossley, AWA., Mahajan, RP. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia* 1994; 49:205-207.
16. Holdcroft, A., Hall GM. Heat loss during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50:157-164.
17. Miyaguchi, M, Kobayashi, A., Iwaki H. Human monocyte response to retrieved polymethylmethacrylate particles. *J Biomed Mater Res* 2002; 62:331-7.
18. Dal, D, Kose, A, Honca, M, Akinci, A, Basgul, E. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth*, 2005; 95 (2): 189–92.
19. Emine, D, Akinci, MD, Saricaoglu, F. The Efficacy of Ketamine for the Treatment of Postoperative Shivering. *Anesth Analg* 2008; 106:120 –2.
20. Sagir, O, Gulhas, N, Toprak, H, Yucel, A, Begec Z. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesth Scand* 2007. 51 (1): 44 – 49.
21. Wadhwa P, Sengupta J, Durrani O. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in human TM Institute and Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of Louisville, Louisville, KY, USA. *B J Anaesth* 2005; 94 (6): 756–62.
22. Doufas AG, Wadhwa A, Lin CM, Shah YM, Hanni K, Sessler DI. Neither arm nor face warming reduces the shivering threshold in unanesthetized humans. *Stroke* 2003; 34: 1736–40.

23. Miyakawa, H., Matsumoto, K., Matsumoto, S., Mori, M., Yoshitake S, Noguchi T. et al. A comparison of three drugs (pethidine, magnesium sulfate and droperidol) in patients with post-anesthesia shivering. *Anesth* 2001; 22 (5): 83-85.
24. De Witte J, Sessler DI. Perioperative Shivering Physiology and Pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96: 467-84.
25. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. España. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. Novena Edición; 1997. Cap 67 p. 931-940.
26. Barash P, Cullen B, Stoelting R. Anestesia Clínica. España. Editorial interamericana Mc Graw Hill. Novena Edición. 1999. Cap 64, p. 2869-3200.
27. Mato M, Pérez A, Otero A, De Antonio C, Márquez P. Incidencia de escalofríos postquirúrgicos en relación al tiempo de suspensión del sevoflurano. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*; 2002. 49: 197-200.
28. Pascal A. Postanesthetic Shivering: Epidemiology, Pathophysiology and Approaches to Prevention and Management. *Drugs* 2001; 61: 2193-2205.
29. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Single Dose Parenteral Pharmacological Interventions for the prevention of Postoperative Shivering: A Quantitative Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Anesth Analg* 2004; 99: 718-27.
30. Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth*, 1993; 71:685-688.
31. Piper S, Suttner S, Schimdt C. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesth* 1999; 54: 695-699.
32. Horn EP, Werner C, Sessler D. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84:613-617.
33. Ferreira V, Nacur M, Soares de Lima F. Temblores Intra y Postoperatorio: Prevención y Tratamiento Farmacológico. *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57(4): 247-254.
34. Wrench IJ, Cavill G, Ward J. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1997; 79:541-542.
35. Terasako K, Yamamoto M. Comparison between pentazocine, pethidine and placebo in the treatment of post-anaesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 44:311-312.

36. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering: a large prospective double-blind study. *Anaesthesia* 1996; 51:351-355.
37. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesth* 2002; 96:467-484.
38. López-Millán J, Sánchez-Blanco C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2007; 1: 45-65.
39. Scheller M. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 1996; 83:830-6.
40. Ohtani M, Kikuchi H, Kitahata L. Effects of ketamine on nociceptive cells in the medial medullary reticular formation of the cat. *Anesth* 1979; 51:414-7.
41. Morgan E, Mikhail M, Murray M. *Anestesiología Clínica. Colombia. Editorial Manual Moderno. Cuarta edición.* 2007.
42. Muñoz A, Uña Orejón R, Redondo C, Criado A. Temblores posoperatorios. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación.* 2005; 52: 222-234.
43. Kafiluddi R, Kenedy RH, Seifen E. Effects of buffer magnesium on positive inotropic agents in guinea pig cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 1989; 165(2-3):181-189.
44. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302-320.
45. Kizilirmak S, Karakas S, Akca O, Ozkan T, Yauru A, Pembeci K, et al. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann NY Acad Sci* 1997; 813:799-806.
46. Aldrete J, Paladino M. *Farmacología para anestesiólogos. España 2002. Editorial Corpus. Cap 49. Pág 538.*
47. Seoane JR, Baile CA. Feeding and temperature changes in sheep following injections of barbiturates, Ca or Mg into the lateral, third, or fourth ventricle or cerebral aqueduct. *J Dairy Sci* 1975; 58:515-20.
48. Myers R. The role of ions in thermoregulation and fever, Pyretics and Antipyretics. Berlin, Springer, 1982. Editorial Milton AS., pp 151-86.
49. Neubeiser RE, Platner WS, Shields JL. Magnesium in blood and tissues during cold exposure. *J Appl Physiol* 1961; 16:247-9.
50. Stendig-Lindberg G, Moran D, Shapiro Y. How significant is magnesium in thermoregulation? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9:73-85.

## Anexo 1

### Resultados: Tablas y Gráficos

**Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes tratados en los grupos control (c), Ketamina (k), Sulfato de Magnesio(SM), Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño”, 2011.**

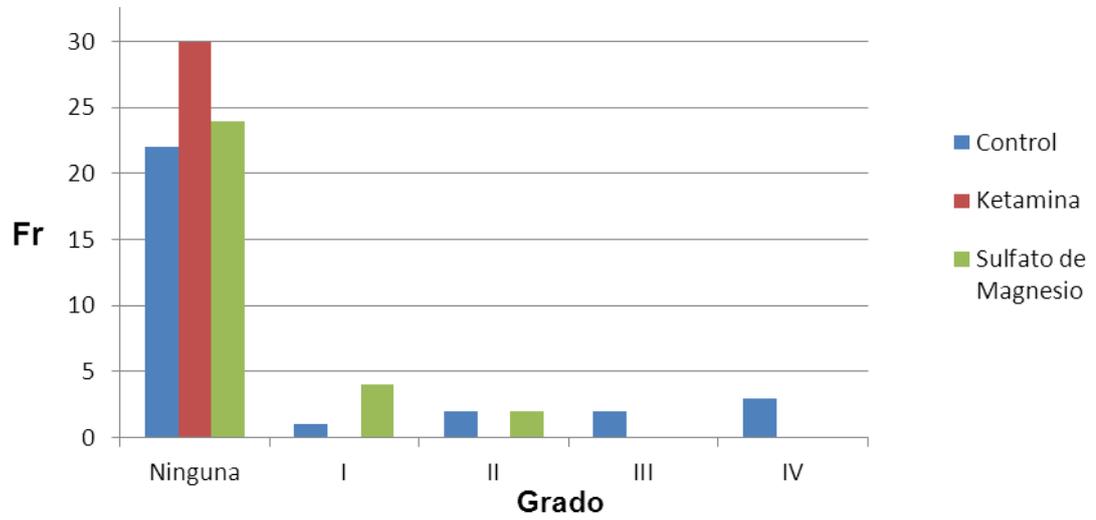
Variable	C	K	SM	p
Edad	x=35,77 (18-64)	X=37,37 (2164)X=34,50 (18-58)		0,664
Hombre/mujer	20/10	15/15	18/12	0,427
Peso (kg)	x=72,46 (50-90)	x=69 (50-100)	x=67,8 (50-82)	0,210
Talla (cm)	x=168,43 (152-181)	x=164,5(150-180)	x=165,97(155-177)	0,180
IMC	x=25,27 (20-31)	x=25,26 (19-32)	x=23,83 (20-28)	0,091
ASA I/II	19/11	20/10	18/12	0,870

Min.: minutos

**Tabla 2. Número de pacientes con diferentes grado de temblor en los tres grupos de estudio. Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño”, 2011.**

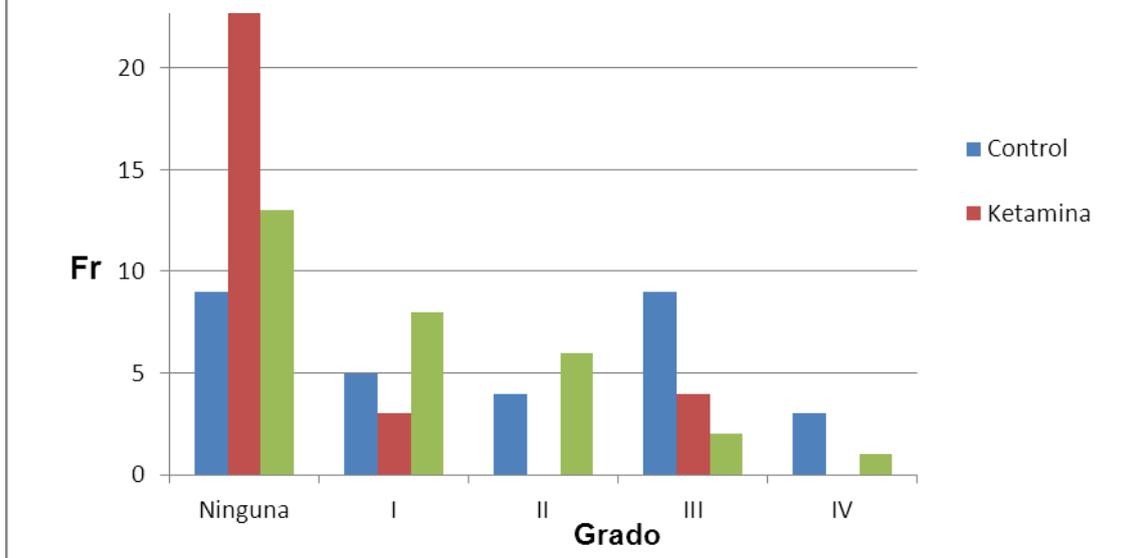
	<i>Grado: 0/1/2/3/4</i>			<i>valor de p</i>
	<b>Control</b>	<b>Ketamina</b>	<b>Sulfato de Magnesio</b>	
<b>T0</b>	22/1/2/2/3	30/0/0/0/0	24/4/2/0/0	<0,0001
<b>T10</b>	22/1/2/2/3	23/3/0/4/0	13/8/6/2/1	<0,0001
<b>T20</b>	1/5/10/10/4	20/4/2/4/0	16/10/4/0/0	<0,0001
<b>T30</b>	4/9/8/8/1	19/5/4/2/0	23/6/1/0/0	<0,0001

**Gráfico 1. Grado de temblor a Tiempo 0 en los grupos de estudio Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” 2011.**



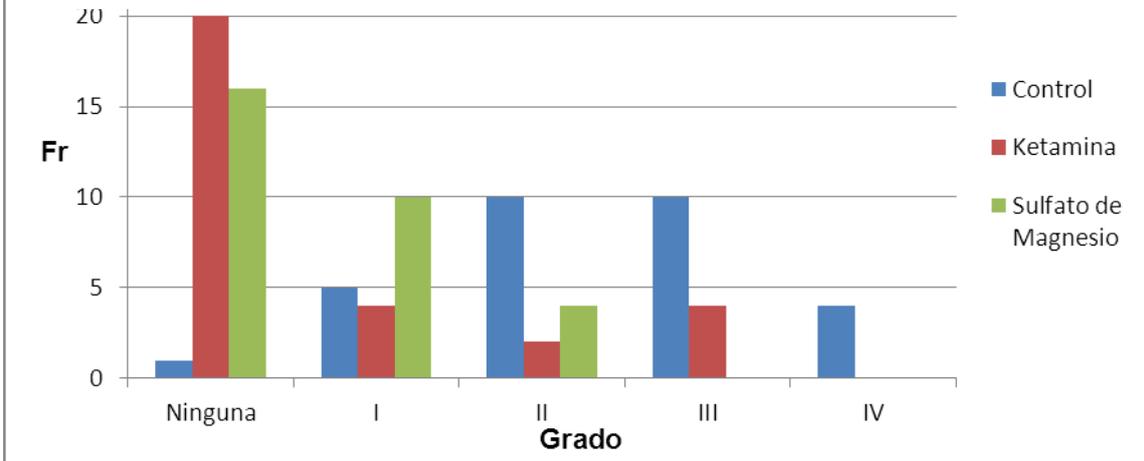
**Gráfico 2. Grado de temblor a los 10 minutos en los grupos de estudio**

**Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” 2011.**

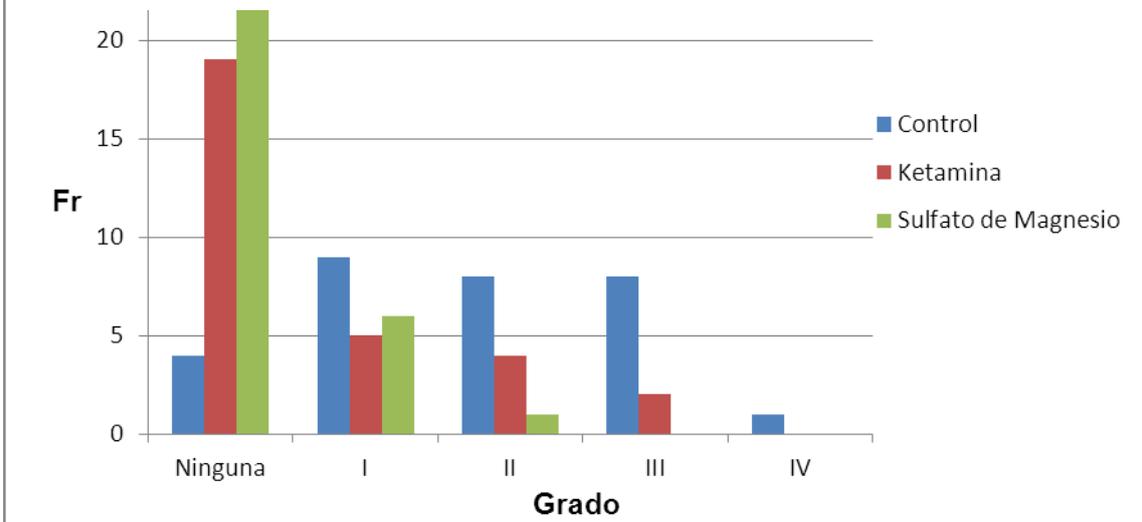


**Gráfico 3. Grado de temblor a los 20 minutos en los grupos de estudio**

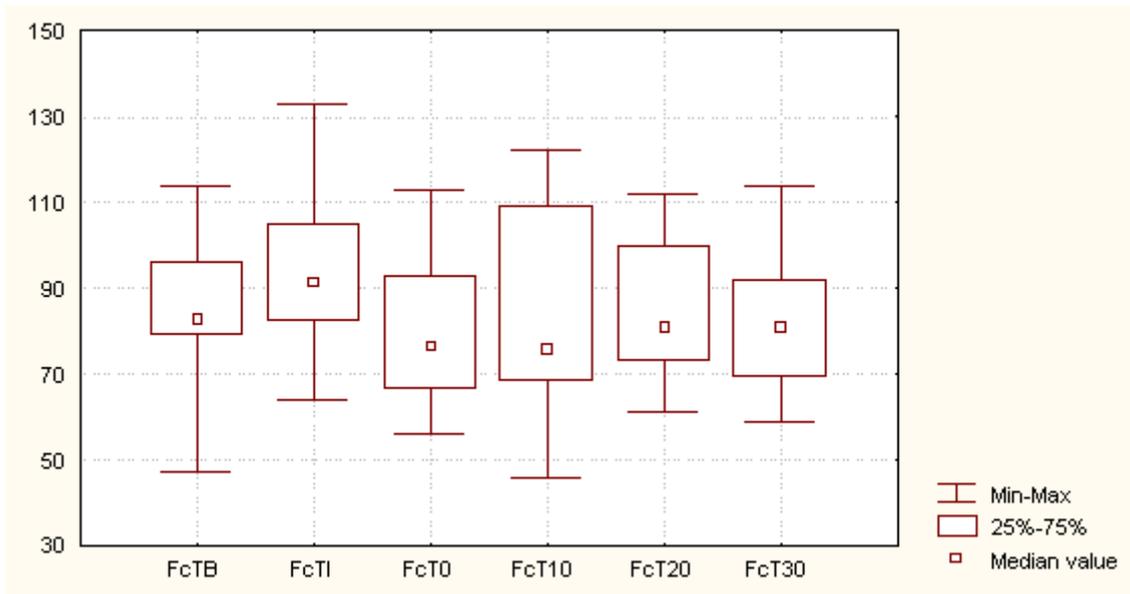
**Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” 2011.**



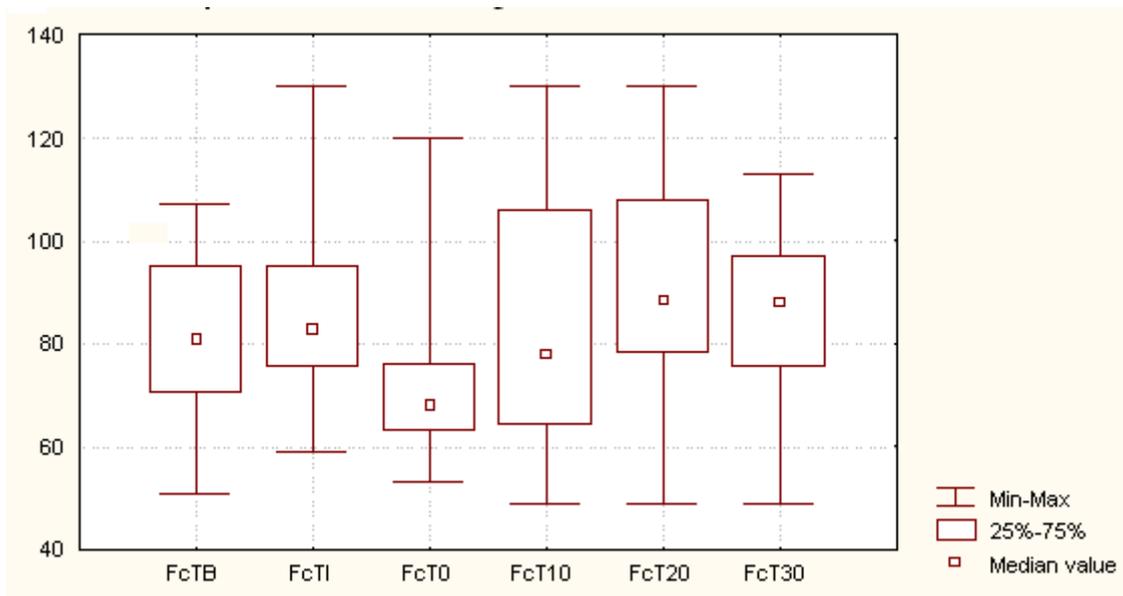
**Gráfico 4. Grado de temblor a los 30 minutos en los grupos de estudio  
Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” 2011.**



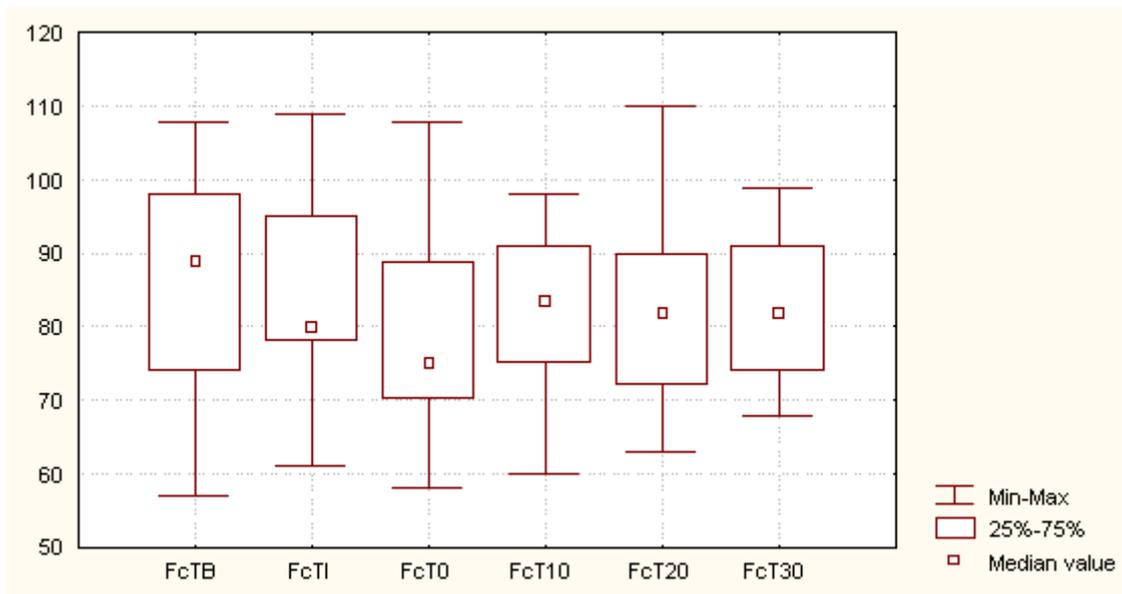
**Gráfico 5. Frecuencia Cardíaca en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Control. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



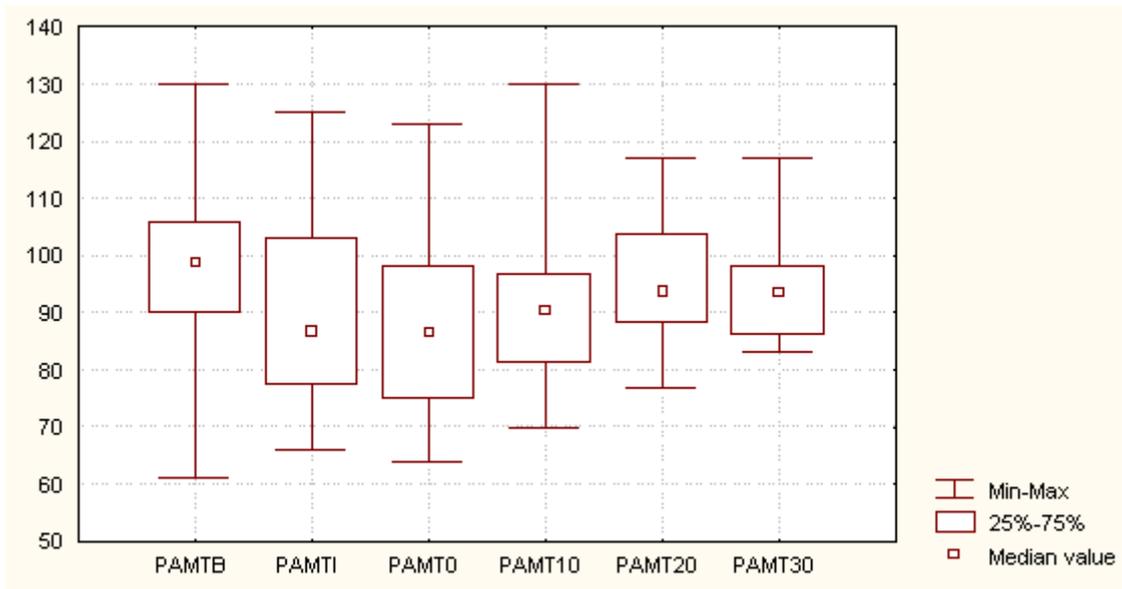
**Gráfico 6. Frecuencia Cardíaca en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Ketamina. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



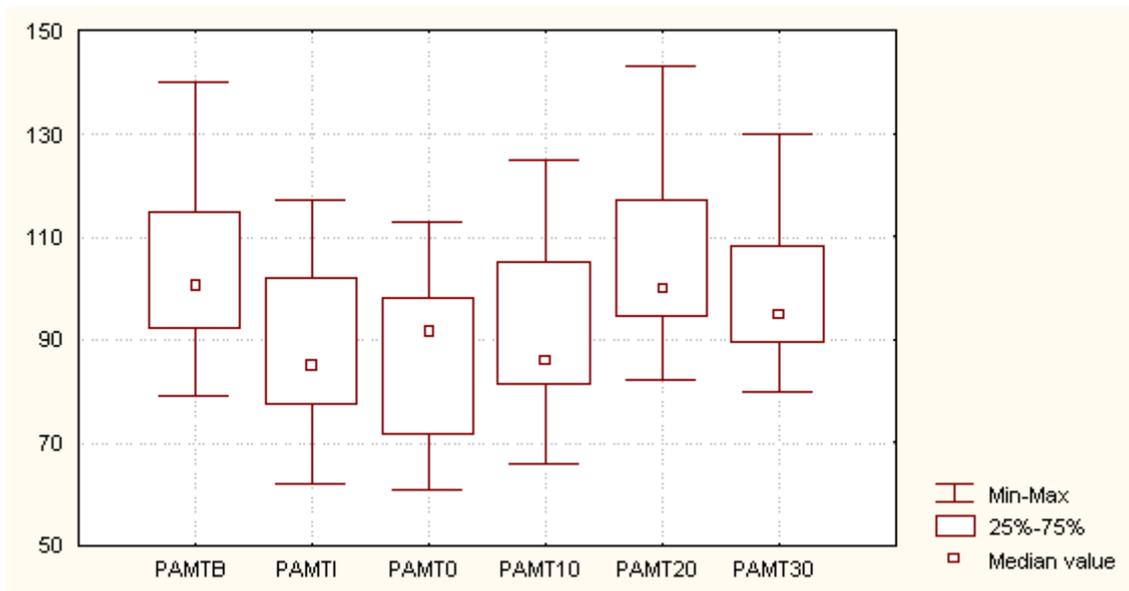
**Gráfico 7. Frecuencia Cardíaca en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Sulfato de Magnesio. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



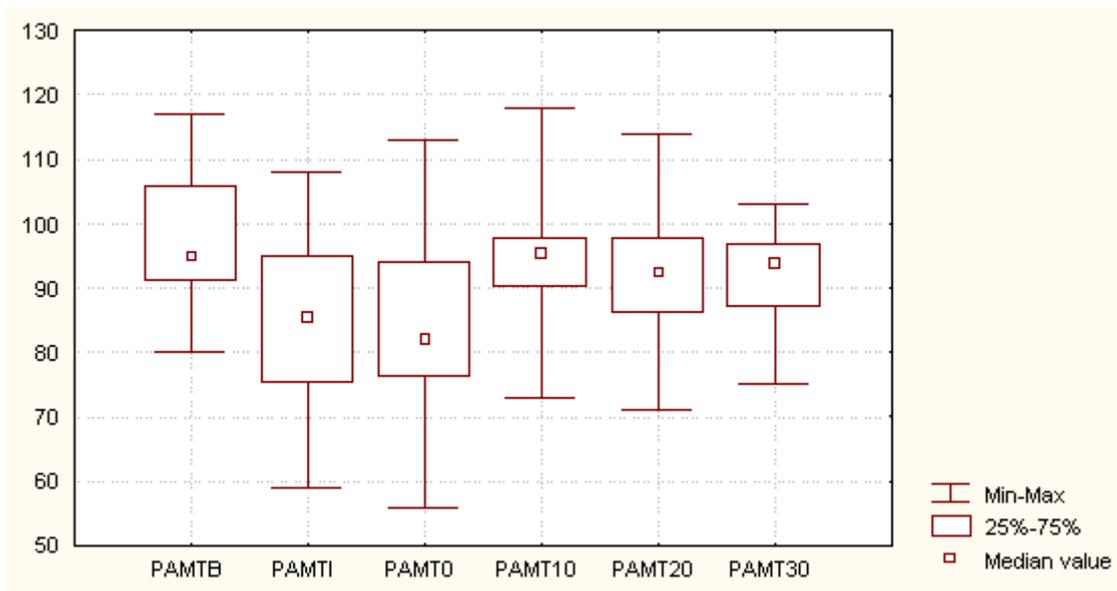
**Gráfico 8. Presión arterial media en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Control. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



**Gráfico 9. Presión arterial media en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Ketamina. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



**Gráfico 10. Presión arterial media en los diferentes tiempos de muestreo del grupo Sulfato de Magnesio. Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño" 2011.**



**Tabla 3. Escala Visual Análoga expresada en Media y rango de los valores obtenidos a los 10,20,30 minutos después de la cirugía en los tres grupos de estudio. Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño”, 2011.**

				Valor de p
	Control	Ketamina	Sulfato de Magnesio	
<b>T10</b>	2 (1-6)	4 (2-6)	3 (1-4)	<0,0001
<b>T20</b>	4 (1-6)	3(1-10)	3 (1-6)	<0,0001
<b>T30</b>	4(0-8)	3(0-10)	3 (1-5)	<0,0001

## Anexo 2

### Registro de datos

El registro de los datos se hará mediante el siguiente formulario:

<b>EDAD</b>							
<b>SEXO</b>							
<b>PESO</b>							
<b>TALLA</b>							
<b>IMC</b>							
<b>ASA</b>							
<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>							
<b>HORA DE INICIO/FINAL</b>							
<b>TIEMPO ANESTESIA INICIO/FINAL</b>							
<b>TEMPERATURA</b>	<b>Tb</b>	<b>Ti</b>	<b>T0</b>	<b>T10</b>	<b>T20</b>	<b>T30</b>	
<b>SULFATO DE MAGNESIO/KETAMINA (DOSIS, HORA)</b>							
<b>PANI</b>	<b>Tb</b>	<b>Ti</b>	<b>T0</b>	<b>T10</b>	<b>T20</b>	<b>T30</b>	
<b>FC</b>	<b>Tb</b>	<b>Ti</b>	<b>T0</b>	<b>T10</b>	<b>T20</b>	<b>T30</b>	
<b>GRADO DE TEMBLOR</b>	<b>T0</b>		<b>T10</b>		<b>T20</b>		<b>T30</b>
<b>EVA</b>	<b>T0</b>		<b>T10</b>		<b>T20</b>		<b>T30</b>
<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>	<b>Tb</b>	<b>Ti</b>	<b>T0</b>	<b>T10</b>	<b>T20</b>	<b>T30</b>	
<b>TOTAL SANGRADO</b>							

### Anexo 3

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

de \_\_\_\_\_ años de edad, acepto voluntariamente participar en el estudio de investigación titulado: **Ketamina vs Sulfato de Magnesio para la prevención de temblores postoperatorio en pacientes sometidos a anestesia general**, realizado por los investigadores: Farias Royisbel y Superlano Rocio. Tutoriado por la Dra Rodríguez Belkys

Se le ha solicitado que participe en un estudio que incluye 90 pacientes con el objetivo de comparar la eficacia de la **Ketamina** y el **Sulfato de Magnesio** en la prevención de temblores posoperatorios en pacientes sometidos a anestesia general. Esto permitirá al anestesiólogo utilizar una droga ya comprobada para tal uso, representando este hecho una ventaja para usted ya que se espera con dicha droga mejore la calidad de la anestesia con menos complicaciones comparada con otras.

Acepto que al firmar este consentimiento no renuncio a mis derechos legales como participante en un estudio de investigación, y, estoy consciente que puedo interrumpir mi participación en cualquier momento sin que esta decisión me perjudique.

Además, los datos que me identifican no podrán ser divulgados por los investigadores, al menos que la ley lo exija y sólo se utilizarán con fines científicos.

Expreso que he leído el protocolo de investigación que se me ha suministrado y he recibido respuestas a todas mis preguntas y dudas, por parte del equipo médico.

Firma del paciente: \_\_\_\_\_ Testigo: \_\_\_\_\_

Rocio Superlano: \_\_\_\_\_ Royisbel Farías: \_\_\_\_\_

Teléfono: 0416-8152454

Teléfono: 0424-2612184

Fecha: \_\_\_\_\_