

11202
201.23

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

Hospital Gral. Lic. Adolfo López Mateos
I. S. S. S. T. E.



ANESTESIA BALANCEADA CON NALBUFINA

VO BO
[Signature]
Dr. Francisco Solanas Doree

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
M E D I C O E S P E C I A L I S T A E N A N E S T E S I O L O G I A

EL C. DR. PEDRO MUÑOZ RUVALCABA

MEXICO, D. F.

IMPRESO CON
FALSA DE ORIGEN

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ANESTESIA BALANCEADA CON NALBUFINA

RESUMEN

Se manejaron 25 pacientes ASA I y II con una mezcla de nalbufina, droperidol, halotano y óxido nitroso para diferentes tipos de cirugía, principalmente para histerectomía y colecistectomía. Las dosis de las drogas fueron: 400 microgramos/kg de nalbufina, 100 microgramos de droperidol/ kg, un promedio de 0.78% de halotano y óxido nitroso al 60%. Se tomaron como parámetros las variaciones de la T.A. y la F.C. durante el transoperatorio, la duración analgésica del droperidol y los efectos secundarios indeseables. Se obtuvo una muy buena estabilidad cardiovascular, con variaciones mínimas en la T.A. sistólica, el despertar de los pacientes fué rápido y tranquilo por la ausencia de dolor y no se requirió el uso de antagonistas de narcóticos.

DEFINICION

Puede definirse como anestesia balanceada, a la anestesia producida por una combinación de técnicas y fármacos con una finalidad principal y efecto específico pero con efectos secundarios superpuestos. Entraña lo siguiente: el estado anestésico para cirugía es producido por agentes que se administran por vías diferentes con lo que disminuye la cantidad de cada agente empleado, pues no se requiere que la anestesia dependa de los efectos de grandes dosis de un sólo fármaco y los fármacos pueden destoxificarse y excretarse por varias vías. (22) (23)

HISTORIA

Aunque los efectos psicológicos del opio eran conocidos desde los antiguos Sumerios, la primera referencia indiscutible a el jugo de la amapola se encuentra en los escritos de Theophrastus en el siglo III a.c.

La palabra "opium" se deriva de el Griego jugo, jugo que se extrae de una planta denominada " Papaver somniferum".

Los árabes introdujeron el opio en oriente principalmente para el control de las disenterías. Paracelso en el siglo XVI repopularizó el uso del opio en Europa, el cual pronto cayó en desuso debido a su toxicidad.

En 1803 Bertürner aisló del opio una sustancia a la que llamó morfina, en honor a Morfeo, dios Griego del sueño, y para mediados del siglo pasado, ya se utilizaban con mas frecuencia los derivados del opio que el crudo mismo. En la actualidad se conocen mas de 20 diferentes alcaloides del opio.

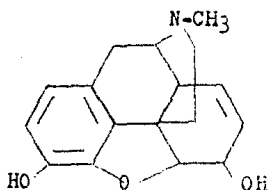
El problema de la adicción a los opiáceos ha estimulado la búsqueda de analgésicos potentes libres de producir adicción. En 1915 Pohl descubre el antagonista N- alilnorcodeina y poco mas de 25 años después Hart y McCawley independientemente descubren la nalorfina.

En 1956 se inician los estudios para producir un antagonista sintético. Modificando la estructura de el clorhidrato de oximorfona se logra en 1960 la producción del mas potente antagonista sintético, la naloxona, entonces se piensa en una droga que mezclara en proporciones adecuadas las acciones de agonista y antagonista, con las cualidades de analgesia potente, baja posibilidad de adicción y bajo potencial para producir efectos psicotomiméticos, obteniéndose drogas como la pentazocina, el butorphanol y la nalbufina en 1965.

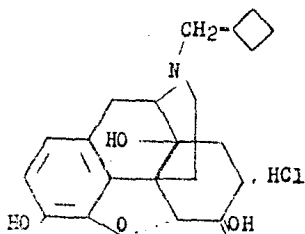
QUIMICA

La estructura de la nalbufina puede considerarse intermedia entre la del antagonista puro, la naloxona y el potente agonista, la morfina.

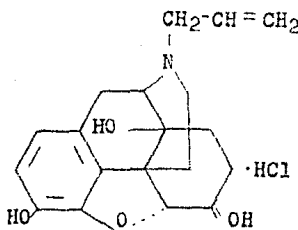
La nalbufina difiere de la morfina por la sustitución del ciclobutilmetilo en N, por la sustitución del OH en C(14) y por la hidrogenación de la doble ligadura de C(7) y C(8).



MORFINA



NALBUFINA



NALOXONA

Generalmente la substitución del grupo metilo por un grupo mas grande en N, produce una actividad antagonista y la presencia de OH en C(14) disminuye los efectos desorientadores colaterales.

Como la morfina, la nalbufina posee centros asimétricos en las posiciones 5,6,9,13 y 14 y las configuraciones absolutas como se observan en una vista estereoscópica, tanto de la morfina como de la nalbufina se comportan a ser la misma. (7) (3) (5) (6).

El nombre químico de la nalbufina es N-ciclobutilmetilo-7-8 dihidro-14 hidroxinormorfina clorhidrato.

FARMACOLOGIA

La nalbufina es un analgésico útil debido a su baja toxicidad, potente actividad analgésica y moderada actividad antagonista de narcóticos, además de su efecto depresor respiratorio "tope". (11). Por estudios clínicos realizados ha demostrado ser ligeramente mas potente que la morfina (8).

Los opiáceos actúan como agonistas en sitios de unión y estereo específicos: éstos sitios de unión están ampliamente distribuidos en todo el SNC. Se encuentran presentes en el

sistema límbico, corteza frontal y temporal, amígdala e hipocampo, tálamo, cerebro medio, núcleo estriado y médula espinal. Los sitios de unión para los opiáceos fueron encontrados particularmente en las fracciones sinaptosómicas del cerebro (3).

El concepto de acción agonista- antagonista es relativamente complejo. Existen probablemente muchas sub especies de receptores opiáceos en el SNC, cada uno con su propia afinidad para drogas exógenas y ligaduras endógenas, mediando diferentes efectos aparentes cuando son activados. No existe ninguna razón teórica para esperar que cualquier sustancia tenga actividades idénticas en éstos sitios de unión.

Entre los opiáceos ya estudiados, existen componentes que parecen exhibir una unión saturable y estereoespecífica en un subtipo de receptor, mientras ejerce una pequeña actividad agonista, también se puede unir y ejercer potentes actividades antagonistas en otros. La naloxona se aproxima a ser el antagonista competitivo relativamente mas puro, aunque también varía considerablemente en su capacidad para antagonizar las acciones agonistas de otras sustancias en diferentes sub especies de receptores.

En base a los efectos farmacológicos en el hombre y en animales, Martín et al han postulados la existencia de tres sub especies de receptores opiáceos, designados como micrón, kappa y sigma. De acuerdo con éste estudio el receptor micrón está involucrado en la producción de analgesia supraes-pinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. Algunas drogas tienen efecto sobre los receptores kappa los cuales cuando son activados, inducen analgesia espinal, migra-sis y sedación y sus efectos en la función respiratoria no han sido bien aclarados. El receptor sigma y su relación - con los otros receptores no ha sido aclarada. (3)

La nalbufina produce analgesia y débiles efectos antago-nistas, hipotéticamente por acción en los receptores micrón. Una dosis intramuscular de 10 mg de nalbufina produce una analgesia equivalente a la que se produce por 10 mg de mor-fina y el inicio y la duración de los efectos analgésicos son similares. La nalbufina deprime la ventilación tanto como dosis equianalgésicas de morfina, presentando la nal-bufina un efecto depresor "tope" de la ventilación en dosis superiores a los 30 mg. En contraste con la pentazocina y el butorphanol, 10 mg de nalbufina, aplicada a los pacientes

con enfermedad coronaria estable, no produce un aumento en el índice cardíaco, presión arterial pulmonar o gasto cardíaco y en la presión arterial sistémica no produce cambios significativos.

Los efectos gastrointestinales, a semejanza de la pentazocina, en dosis muy bajas disminuye significativamente el tiempo de vaciamiento gástrico y a dosis mayores aumenta el tiempo del tránsito intestinal y produce menor elevación de la presión biliar que la morfina. Los efectos colaterales mas comunes a dosis de 10 mg o menos son sedación, sudoración y cefalea.

La nalbufina se metaboliza en el hígado y tiene una vida plasmática media de 5 horas. La excreción fecal es la principal vía de eliminación debido a la secreción biliar. En estudios en el hombre se recuperó casi el 7% de la dosis de nalbufina (y sus conjugados) de la orina sin modificación alguna, así como dos productos metabólicos: el 14-hidroxi-7-8-dihidroxinormorfina y 14-hidroxi-7-8-dihidro N ciclobutil metilo normorfona.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes, 5 hombres y 20 mujeres con un riesgo de ASA I y ASA II, con edades entre los 18 y 47 años con una media de 37 ± 2 .

A todos los pacientes se les administró una medicación preanestésica de 10 mg de diazepam y 0.5 mg de atropina im. 30 a 60 minutos previos a su ingreso a la sala de operaciones. A su ingreso al quirófano se hace una toma de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y posteriormente se procede a administrárseles 400 microgramos de nalbuphina iv. durante un minuto y 5 minutos después se completa la inducción con 5mg/kg de propanidida y succinilcolina 1 mg/kg para relajación para intubación. Posteriormente se administran 100 microgramos de droperidol y se mantiene la anestesia con una mezcla de óxido nitroso al 60% y oxígeno al 40% además de halotano a dosis respuesta. En los casos en que la cirugía lo ameritaba se practicó relajación muscular ya sea con bromuro de pancuronio o bien con succinilcolina en infusión continua. Al final de la cirugía se ventiló a los pacientes con oxígeno al 100% y en los casos en que se utilizó pancuronio se antagonizó con neostigmina-atropina.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

En todos los pacientes se monitoriza la tensión arterial y la frecuencia cardíaca antes y después de la administración de la nalbufina, así como las experiencias inmediatas de los pacientes posteriores a la administración de la misma. Se valoró el porcentaje de halotano requerido para mantener el plano anestésico. La monitorización de la T.A se realizó con esfigmomanómetro de manguito y estetoscopio y la frecuencia cardíaca primero con el pulso y después de la intubación con estetoscopio esofágico. Se valoraron las condiciones de los pacientes al pasar a sala de recuperación y el tiempo requerido para egresar de la misma de acuerdo a los parámetros de Aldrete. Se efectúa una visita 24 horas después para investigar si existen recuerdos trans anestésicos y la incidencia de náuseas y vómitos.

RESULTADOS

En los 25 pacientes se obtuvo una buena anestesia con la asociación de nalbufina, droperidol, óxido nitroso y halotano.

Durante la administración de la nalbufina, en los 5 minutos previos a la inducción con la propanidida, todos los pacientes refirieron una muy agradable sensación de "calor" somnolencia y pérdida de el estado de ansiedad, sólo uno de

los pacientes refirió dificultad para la respiración. Todos los pacientes presentaron una elevación promedio de la T.A. sistólica de 15 mm de Hg sin una variación considerable de la presión diastólica ni de la frecuencia cardíaca.

Después de la intubación se les asistió manualmente la ventilación con una mezcla de óxido nitroso al 60% y oxígeno al 40% y halotano cuyas concentraciones promedio fueron de un 0.78% con una máxima de 1.0% y una mínima de 0.5% durante todas las cirugías, las cuales tuvieron un promedio de duración de 100 minutos con una máxima de 160 minutos y una mínima de 40 minutos.

Los pacientes presentaron una buena estabilidad cardiovascular, la cual se alteraba ligeramente al presentarse superficialidad anestésica y que se controlaba al aumentar las concentraciones de halotano en 0.1% a 0.2%.

La recuperación de los pacientes fué muy rápida, ya que a los 5 minutos de haberse descontinuado el halotano podían ser extubados y en ningún caso se requirió el uso de naloxona.

Se utilizó la valoración de Aldrete para estimar la recuperación, encontrándose un índice promedio de 7 al salir

de la sala de operaciones y de 9 a los 60 minutos. La analgesia post-operatoria duró un promedio de 4 horas después de la administración de la nalbufina.

24 horas después se visitó a los pacientes y ninguno refirió recuerdos trans-operatorios ni presentaron náuseas ni vómitos.

DISCUSION

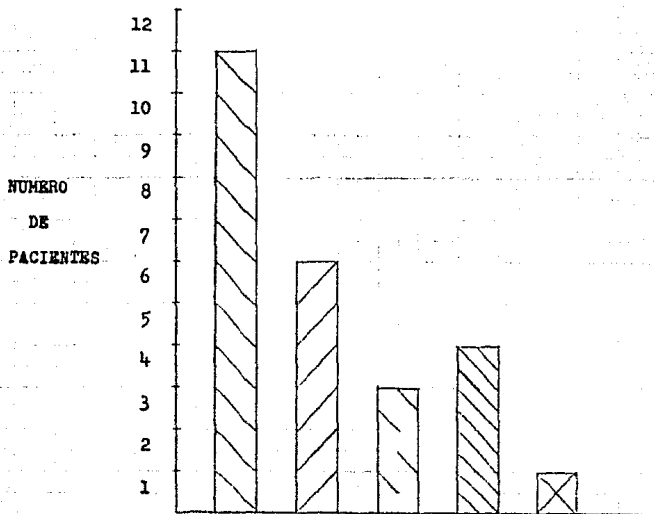
Los resultados del presente estudio, indican que la nalbufina es un complemento efectivo para el manejo de pacientes con anestesia balanceada, sin producción de alteraciones cardiovasculares y con una mínima depresión respiratoria, hallazgos que coinciden con los resultados obtenidos por los doctores N.R Fahamy y cols y M. Magruder y cols. Además se hace notar el hecho de no requerir el antagonizar el narcótico al final de la cirugía, por lo que los pacientes presentaban una recuperación tranquila y sin dolor, lo que nos confirma sus acciones de agonista-antagonista (19) (20). El hecho de que ninguno de los pacientes hubiese presentado náuseas puede ser atribuido a la asociación de droperidol.

CONCLUSIONES

La nalbufina es una droga adecuada para una anestesia balanceada, ya que proporciona estabilidad hemodinámica, despertar rápido y tranquilo, analgesia postoperatoria y menor incidencia de efectos colaterales postoperatorios. Se requiere mayor experiencia en el uso de dosis mayores de la droga y su conveniencia económica de uti-

lización en pacientes de riesgo quirúrgico bajo, ya que la técnica es mas cara que el costo de las cantidades de halotano que pudiesen consumirse si éste se utilizara sólo.

TIPOS DE CIRUGIA Y CANTIDAD DE PACIENTES MANEJADOS
CON ANESTESIA BALANCRADA CON NALBUFINA



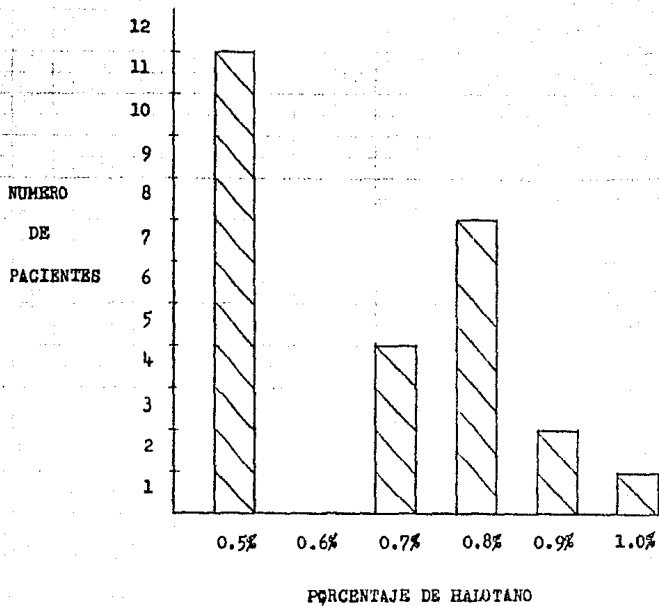
HISTERECTOMIA

COLECISTECTOMIA

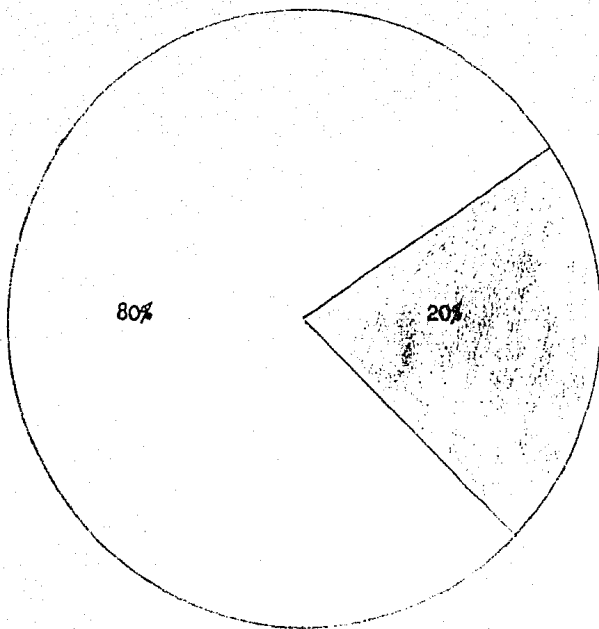
COLPOPERINEOPLASTIA

APENDICECTOMIA

EXTIRPACION DE TUMORACION SACRA



NUMERO DE PACIENTES Y PORCENTAJE DE HALOTANO
REQUERIDAS PARA MANTENER EL PLANO QUIRURGICO



PACIENTES FEMENINOS ○

PACIENTES MASCULINOS ●

PORCENTAJE DE PACIENTES POR EL SEXO, QUE SE MANEJARON
CON LA TECNICA DE ANESTESIA BALANCEADA CON NALBUFINA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mc Bride Blacklow. Signos y síntomas Edit. Interam.
5a edic. 3-44 1970.
- 2.- Harrison. Medicina interna. La prensa médica mexicana
4a edicion. cap. 9 p. 44-47.
- 3.- Jeroma H. Jaffe & Martin W.R. Opioid analgesics & anta-
gonists.
- 4.- Elliot, Navarro & Nomof. A double blind study of the
pharmacologic effects of nalbuphine. J. Pharm. Thr.
(1070) 1, 74-89.
- 5.- Sime R.L. Forehand R. & Sime (1975) Acta Cryst V 31,
2326-2330.
- 6.- McKay M. & Hodkin D.(1975) Chem Soc. 3261-3267.
- 7.- Sime R. Dobler M & Sime. The cristal structure of a
narcotic agonist-antagonist. Nalbufine HCl. Acta cryst.
(1976) B 32 809-812.
- 8.- Forrest W.R. (91972) Reports to the committee on pro-
blems of drug dependance, national research council.
- 9.- Jasinsky D.R. Evaluation of nalbuphine for abuse po-
tential. Clin. Pharmac. Ther. Vol 13 N1 P.78-90 (1972)
- 10.- Beaver W Feise & Robb D. Analgesic effect of intra-
muscular and oral nalbuphine in post operative pain.

Clin. Pharmac. Ther. 29(2) 174-80, feb 1981.

- 11.- Romagnoli A & Keats A. Clin Pharmac. & ther. v.27
p.478-485. april 1980. Ceilig effect for respirato-
ry depression by nalbuphine.
- 12.- Tammisto T & Tigerstedt I. Comparison of the analgesic
effects of iv. nalbuphine and pentazocine in patients
with post-operative pain. Acta anesth.scand 1977,21.
P.390-394.
- 13.- Bikhazzi G. Comparision of morfine & nalbuphine in post
operative pediatric patients. Anest. rev. vol 5 # 7
p. 34-36.
- 14.- Dundee J.R. Psicotomimetic effect of N allil opiates
used as premedication. Pain. London 1972 346-347.
- 15.- Martin W.R. Pharmac Rev. 19:463 (1967).
- 16.- Eger. Anesthetic uptake and adiction. Baltimore Williams
& Wilkins Co. 1974 p.14.
- 17.- Fragen R. Caldwell N. Acute Intravenous premedication
with nalbiphine. Anesth & analg.56:808-812 1977.
- 18.- Romagnoli A. Keats A. Cardiovascular diseases. Compa-
rative Hemodynamic effects of Nalbuphine and morphine
in patients with coronary artery disease. Tx heart
inst. 5:19-24. 1978.

- 19.- Fahamy N.R. Nalbuphine in balanced anesthesia: its analgesic efficacy and hemodynamic effects. Anesthesiology. v.53 n.3 sept 1980.
- 20.- Magruder M. Christofforeti R. & Difazio C. Balanced anesthesia with nalbuphine HCl.
- 21.- Houde R. Stanley L. Rogers A. Analgesic studies in cancer patients, nalbuphine, propiraw, and butorphanol. Annual report. memorial Sloan-Kettering center N.Y. 1971. p.162-177.
- 22.- Stephen H. Alteras M. & Janet Gaylord. Quantitative determination of nalbuphine in plasma using electron capture detection. Journal of pharm. sciences. V.67#4 april 1978. P.547-548.