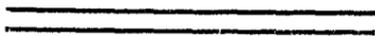


11202  
201-26

**Universidad Nacional Autónoma de  
México**

**FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores**



**Empleo Clínico de los Antimorfínicos  
en la Depresión Respiratoria Inducida  
por el Fentanyl**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de:**

**ANESTESIOLOGO**

**P r e s e n t a**

**DR. Héctor Hernández Becerril**

**Hospital General Dr. Manuel Gea  
González**

México, D. F.

1985





## **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 está 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.

## INDICE

	PAGS.
JUSTIFICACION	
GENERALIDADES	1
DESARROLLO HISTORICO DE LOS ANTIMORFINICOS	6
CLASIFICACION	8
FARMACOLOGIA BASICA Y CONFIGURACION MOLECULAR	11
EMPLEO CLINICO Y TOXICIDAD DE LOS ANTIMORFINICOS	24
MATERIAL CLINICO DE INVESTIGACION	31
METODO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO	32
RESULTADOS	36
GRAFICAS	38
DISCUSION	47
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFIA	51

## JUSTIFICACION.

El empleo de fármacos narcóticos en el campo de la anestesiología clínica, con el fin de complementar el acto anestésico con una analgesia más efectiva y adecuada, conlleva en mayor o menor grado la aparición de depresión respiratoria, - la cual puede persistir por mucho tiempo después de terminado el procedimiento anestésico-quirúrgico. La complicación de la función respiratoria, puede ser leve y pasar inadvertida, o - grave y provocar alteraciones tanto fisiológicas como metabólicas de gran importancia, las cuales junto con una hipóxia - severa podrian provocar la muerte del paciente.

Por esta razón se han desarrollado en recientes décadas - agentes que actúan en forma selectiva, en contra de los efectos indeseables de los fármacos morfínomiméticos.

El uso de antagonistas narcóticos, si bien resuelven la - depresión respiratoria, no estan exentos de efectos nocivos.

El estudio que a continuación se presenta, pretende comparar clínicamente la respuesta a los diferentes fármacos que se utilizan actualmente para combatir la depresión respiratoria residual, que es debida a morfínicos, en el postanestésico y conocer los principales efectos colaterales que producen en el paciente.

## GENERALIDADES.

A medida que han avanzado los años, se han ido modificando los conceptos teóricos y prácticos de la anestesia. Es indiscutible que una de las bases fundamentales y quizá la más importante de la Anestesiología es la analgesia.

Es preciso hacer un pequeño recordatorio de algunas características de los fármacos narcóticos, ya que no sería lógico hablar de una sustancia que se considera como antídoto, sin antes conocer las características de aquellos a los que se va a antagonizar.

Desde hace muchos años el opio fue una de las primeras substancias que el hombre utilizó, para poder quitar o atenuar el dolor. Sin embargo, la identificación química de los alcaloides del opio es reciente; Sertúner aisló la morfina en el año 1803; el primer analgésico semisintético fue la dehidromorfina (heroína); el clorhidrato de meperidina constituyó un gran progreso en la síntesis farmacológica, ya que fue el primer analgésico narcótico de síntesis total; a partir de éste se lograron otros morfinosímiles de síntesis total, entre los que se pueden citar por su destacado papel en anestesiología, al lactato de pentazocina y al citrato de fentanyl.

A pesar de que el conocimiento y uso del opio se remonta a la antigüedad, poco se conoce de sus mecanismos de acción; sin embargo, en los últimos años se han presentado dos acontecimientos trascendentales:

I. El descubrimiento de los receptores morfínicos.

II. El hallazgo de péptidos endógenos, con acción morfíno-mimética.

**Descubrimiento de receptores morfínicos.** Con base en los estudios de relación estructura-actividad y estereoespecificidad de los analgésicos narcóticos, durante muchos años los farmacólogos sospecharon la existencia de receptores específicos en el sistema nervioso y otros sitios para explicar los efectos de los opiáceos. Sin embargo, la existencia de ligandos endógenos (substancias que se unen a los receptores) para los receptores opiáceos no fue considerada por mucho tiempo.

Después de una serie de intentos por demostrar la existencia de tales receptores específicos en el organismo, no fue sino hasta 1973 cuando utilizando técnicas de autorradiografía y métodos de ensayo para medir la unión de los analgésicos marcados (con tritio) al receptor opiáceo, se han localizado las áreas del sistema nervioso que poseen receptores opiáceos. Los receptores opiáceos están presentes en todos los vertebrados, incluyendo el hombre. No se han encontrado receptores opiáceos en los invertebrados.

**Localización de los receptores.** Los receptores opiáceos están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuro-endócrino y otras funciones que son alteradas con la administración de narcóticos. La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es, en parte, mediada a nivel supraespinal y está relacionada con la alteración de la percepción del dolor. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal. De hecho, la primera estación de relevo de la información del dolor se integra a nivel de la sustancia gelatinosa, en las capas I y II de la sustancia gris en las astas dorsales de la médula espinal.

En este sitio se encuentra una gran cantidad de receptores opiáceos y de neuronas ricas en encefalinas. En el tallo cerebral, se han localizado receptores opiáceos en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino, en donde participan en la percepción del dolor localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo tienen que ver con los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica. Los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náusea y vómito. En el locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdala, cuerpo estriado e hipotálamo) es el área en la que, según parece, los narcóticos alteran el comportamiento emocional e inducen euforia. A nivel del diencefalo los receptores opiáceos están localizados en el infundíbulo de la hipófisis, en donde los opiáceos inducen la secreción de la hormona antidiurética. La parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores en donde se integran también la percepción del dolor. En telencefalo se encuentra una alta concentración de receptores opiáceos en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus y núcleo acumbens, sitios en los cuales se cree, que los narcóticos, generan el desarrollo de rigidez motora. Fuera del sistema nervioso, algunas especies poseen receptores opiáceos en el aparato gastrointestinal (como el íleo del cobayo) o en otros tejidos como el vas deferens del ratón.

**Probable modo de acción y especificidad.** Cuando las sustancias morfínicas se combinan con los receptores provocan un cambio de conformación desencadenando alteraciones bioquímicas en las neuronas portadoras de estos receptores.

Actualmente se piensa que se trata de la inhibición de la actividad enzimática de la adenilciclasa.

Los receptores son tan altamente específicos, que ni la serotonina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina pueden desplazar a los morfínomiméticos de ellos. La especificidad sugiere que su funcionamiento real sea fijar sustancias endógenas porque parece extraño que durante la evolución de las especies se haya ido desarrollando para reaccionar con el opio.

La existencia de estos receptores donde van a interactuar los fármacos se sospechó desde el momento en que había sustancias como drogas, hormonas y neurotransmisores que producían sus efectos altamente selectivos a concentraciones muy bajas. En el caso de los opiáceos hay una serie de pruebas que apoyan este concepto.

En primer lugar la mayoría de los opiáceos que tienen una acción analgésica presentan una serie de semejanzas básicas en la estructura molecular.

En segundo lugar la mayoría de los opiáceos existen en dos formas posibles como isómeros ópticos: forma L o D y es sin género de duda la forma L la más activa farmacológicamente, es decir la que ejerce una acción analgésica mayor, ésta estereoespecificidad apoya el concepto de receptor altamente específico.

Por otra parte, ciertas modificaciones moleculares ligeras pueden transformar a los analgésicos narcóticos en antinarcóticos.

Los péptidos opioides, (concepto). Son péptidos endógenos o sintéticos, con un espectro de actividad farmacológica similar a la morfina y a otros analgésicos narcóticos.

El término péptido opioide puede utilizarse genéricamente para referirse a los compuestos endógenos que muestran actividad parecida a la morfina, por lo que los términos "encefalinas

o endorfinas" debieran emplearse solamente cuando se trata de péptidos de cadena corta o larga respectivamente.

Los péptidos opioides pueden clasificarse de acuerdo con la longitud de la cadena de aminoácidos en dos grupos: péptidos de cadena corta (MET y LEU - encefalina) y péptidos de cadena larga (Alfa, Beta, Gamma y Delta - endorfina).

**Acción de los morfínicos en los centros respiratorios.** La acción de la morfina sobre los centros respiratorios se conoce desde Gscheidlen, 1869.

El valor exacto de esta depresión, ha sido establecido en una disminución del volumen minuto de 14% para una dosis de morfina de 0.010-0.015 grms., o su equivalente para otros fármacos.

El porqué de esta depresión respiratoria, de esto que en el paciente despierto se llamó "olvido de respirar" y que Nunn denomina "síndrome de Ondina", es debido, sin duda, a los siguientes hechos:

Acción directa del fármaco sobre los centros respiratorios manifestada por una clara depresión de la actividad, que corresponde a una disminución de la sensibilidad de estos centros al  $\text{CO}_2$ . Los estudios efectuados muestran que existe: Un desplazamiento hacia la derecha de la curva de  $\text{pCO}_2$  alveolar, el centro neumotáxico y apneústico, está, asimismo, deprimidos.

No toda la depresión respiratoria debe achacarse a acciones centrales, puesto que en la periferia, los morfínicos afectan a estructuras que intervienen de forma primordial en la regulación de la respiración eupneica.

Además se ha descrito: depresión del reflejo de la tos, -- acción laringotraqueopléjica, disminución de la "compliance", -- etc.

## DESARROLLO HISTORICO DE LOS ANTIMORFINICOS.

En 1915, Julius Pohl, de Breslau, demostró que los derivados N-alilo de la codeína antagonizaban los efectos depresores de la morfina y la heroína, observación que fue ignorada hasta 1941, en que Weijlard y Erickson, después de revalorar los hallazgos de Pohl, substituyeron el grupo metilo en el nitrógeno terciario de la morfina por el grupo alilo. En el mismo año Klaus Unna, por un lado, y Hart y Mc Cawley, por otro, presentan la clásica descripción de las características farmacológicas de la N-alil-morfina, y demostró que era un antagonista potente de éste opiáceo. Las propiedades clínicas de acción antagonista no se investigaron bien hasta 1951, año en que Eckenhoff y sus colaboradores comunicaron el empleo de la nalorfina como antídoto en el envenenamiento por la morfina en el hombre.

En 1953, Wikler y colaboradores informaron que la nalorfina desencadena síndromes agudos de abstinencia en los posadictos que habían recibido morfina, metadona o heroína por corto tiempo, y que en la mayoría de los no adictos la nalorfina en grandes dosis producía disforia y ansiedad y no euforia.

Más tarde Beecher y Lasagna combinaron la N-alil-normorfina con la morfina, y apreciaron que podía antagonizar la depresión respiratoria producida por la morfina. Los resultados no fueron predecibles, pero inesperadamente, la nalorfina resultó ser eficaz para aliviar el dolor. Posteriormente Isbell demostró que en humanos la nalorfina causaba mínimo enviciamiento. Por primera vez, pudo separarse la analgesia de la capacidad de un fármaco para producir adicción. Sin embargo, la administración del derivado alilo, en dosis analgésicas, producía alucinaciones.

Más tarde se demostró que otros derivados alilo de los opiáceos tenían acción antagonista con el compuesto original, y -- también con derivados narcóticos afines, "opíáceos" u opioides.

Más recientemente Nalda y De Castro, señalan que en su experiencia con la asociación naloxona-pentazocina al final de la anestesia-analgésica, es útil y promisorio.

La búsqueda de compuestos útiles como antagonistas de narcóticos condujo al descubrimiento de nuevos fármacos, como el propiram y la nalbufina, que aumentaron el armamentario del médico, modificaron las nociones de cómo actúan estos fármacos, - incluso cambiaron la nomenclatura utilizada para describirlos.

CLASIFICACION DE LOS ANTIMORFINICOS.

Los antiomorfinicos se pueden clasificar en relación con su potencia antidótica, la duración de su acción, su estructura química o según su potencia analgésica. Martin, elaboró en 1967 la clasificación más práctica de los antagonistas de la morfina, la cual los divide en: antagonistas-agonistas y antagonistas-no agonistas o "puros".

En los cuadros siguientes se muestran las características principales de los antiomorfinicos, según su clasificación.

CLASIFICACION DE LOS ANTIMORFINICOS SEGUN SU POTENCIA		
MUY GRANDE	MEDIANA	DEBIL
Naloxona	Oxilorfán	Nalbufina
	Ciclazocina	Pentazocina
	Levalorfán	
	Nalorfina	

CLASIFICACION DE LOS ANTIMORFINICOS SEGUN SU DURACION DE ACCION		
CCRTA	MEDIA	LARGA
Naloxona	Nalorfina	Ciclazocina
	Levalorfán	Naltrexona
	Pentazocina	Oxilorfán

CLASIFICACION DE LOS PRINCIPALES ANTINORFINICOS SEGUN  
SU ESTRUCTURA QUIMICA

I. Derivados de la morfina y de la oxomorfona	nalorfina	Janssen, UQUIPA Wellcome, M.S.D.
	naloxona	Endo
	naltrexona	Endo
	nalmexona	Endo
	nalbufina	Endo
II. Morfinanos	levorfen	Roche
	ciclorfán	Winthrop
	hidroxi-morfanos	Eristol
III. Benzomorfanos	ciclazocina	Winthrop
	pentazocina	Winthrop
	fenil-benzo morfanos	Boehringer Sohn, Ciba-Geigy
	diálil-benzo morfanos	Janssen
	homo-benzo morfanos	Tanabe Seinaku
IV. Derivados de la tebaina y de la oripavina	buprenorfina	Reckitt
V. Aminotetralinas con puentes	---	Wyeth

CLASIFICACION DE LOS ANTIMORFINICOS SEGUN SU POTENCIA ANALGESICA			
GRANDE	MEDIA	DEBIL	NULA
Ciclazocina	Nalorfina	Levalorfan	Oxilorfan
Nalbufina		Pentazocina	Naltrexona
		Nalmexona	Naloxona

CLASIFICACION DE LOS ANTIMORFINICOS SEGUN MARTIN (1967)	
ANTAGONISTAS AGONISTAS	ANTAGONISTAS NO AGONISTAS
Ciclazocina	Naltrexona
Levalorfan	Naloxona
Nalbufina	
Nalmexona	
Nalorfina	
Pentazocina	
Oxilorfan	

## FARMACOLOGIA BASICA Y CONFIGURACION MOLECULAR

Con el descubrimiento de fármacos que tienen efectos antagónicos de la morfina y efectos subjetivos semejantes a los de la morfina, el estudio de la relación entre estructura y actividad entre los opioides y sus antagonistas se tornó más complejo e interesante. Si bien la substitución del radical N-metilo por un radical alilo en codeína, morfina, levorfanol, oximorfona y fenzocina produce fármacos con acciones antagonistas, en la actualidad es patente que estas substituciones sencillas no garantizan obligadamente un análogo de efecto antagónico. Además, algunas substituciones producen congéneres que son antagonistas -- comparativamente puros, en tanto que otros producen fármacos -- que tienen acciones agonistas intensas además de sus efectos antagonistas.

**Mecanismo de acción.** Si se conociera mejor el mecanismo celular o molecular de acción de los narcóticos, se conocería también la acción de los antagonistas. No obstante, se han propuesto varias hipótesis para explicar la acción de los antagonistas, que mencionaremos en seguida:

- a) Interacción química directa con el narcótico.
- b) Actividad de anticolinesterasa del antagonista, que permite el refuerzo de la transmisión sináptica.
- c) Antagonismo de la acción depresora, y potenciación de los efectos excitatorios de los narcóticos (esta es una hipótesis meramente descriptiva).
- d) Acción competitiva con los narcóticos, respecto a sitios receptores en superficies celulares o en enzimas.

El dualismo competitivo es la hipótesis más razonable que ha recibido pruebas experimentales en apoyo. Se considera que -

los antagonistas ejercen su acción al desplazar los fármacos -- morfínicos de sitios receptores en las membranas celulares. Por ejemplo, la nalorfina compite con la morfina, por los receptores en la membrana celular, lo cual es un efecto de "llave y cerradura", o de correspondencia morfológica, y en la competencia el antagonista desplaza la morfina y persiste por tener una mayor afinidad por la substancia efectora. Por lo expuesto, es un inhibidor competitivo de la morfina.

Hay muchas pruebas de que los antagonistas establecen competencia con fármacos semejantes a morfina en cuanto a sitios - receptores y específicos de opioides, los cuales ocupan sin iniciar respuesta alguna. Goldstein y colaboradores han logrado extracción y purificación parcial de un proteolípido ligado a membrana del cerebro de ratonas que mostró conjugación muy selectiva y estereoespecífica del agonista levorfanol; la conjugación fue inhibida por competencia por la naloxona. Los autores enunciaron la hipótesis de que la combinación del receptor con el agonista, pero no con el antagonista, produce un cambio de forma que desencadena algunas respuestas farmacológicas.

Reconocieron la posible presencia de receptores adicionales de opioides donde pudieran actuar agonistas o agonistas parciales para producir otros efectos farmacológicos.

La noción de antagonismos sencillos por competencia de un sitio receptor único no explica fácilmente cierto número de interacciones entre opioides y fármacos con acciones antagonistas de opioides. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- 1) Algunos antagonistas (v. gr.: nalorfina, ciclazocina) - producen una clase de dependencia física que origina -- síndrome de abstinencia cualitativamente diferente del observado después de suprimir la morfina.

- 2) Los antagonistas del tipo nalorfina y ciclazocina producen efectos psicotomiméticos y otros subjetivos cualitativamente distintos de los causados por la morfina.
- 3) Los antagonistas del tipo de nalorfina son muy eficaces contra la depresión respiratoria producida por -- opioides pero no contra la producida por otros medicamentos.
- 4) Se necesitan progresivamente menos antagonistas para desencadenar síntomas de supresión o para antagonizar los efectos de la morfina al adquirirse dependencia -- física.
- 5) Los agonistas parciales del tipo de la nalorfina desencadenan el síndrome de supresión o abstinencia en sujetos que tienen dependencia de cifras altas de morfina, pero son sustitutivos de la morfina a niveles inferiores de esta dependencia física.

Para explicar estas observaciones, Martin (1967) ha propuesto que, además del receptor mayor de opioides, hay un receptor semejante pero diferente (el receptor de nalorfina) en el cual antagonistas de la índole de nalorfina y ciclazocina producen sus efectos agonistas. Dentro del marco de la hipótesis de receptores dobles o múltiples, un fármaco pudiera tener grado variable de actividad agonista en el receptor de la morfina, el receptor de la nalorfina, o ambos. Por ejemplo, se considera que la naloxona tiene afinidad hacia ambos receptores, pero carece de actividad sobre algunos de ellos. Se considera que la nalorfina y la ciclazocina tienen actividad agonista en el receptor de nalorfina y actúan como antagonistas por competencia en el receptor de morfina, donde se supone que --- tienen gran afinidad pero carecen de actividad.

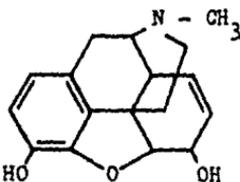
En parte se considera que un fármaco potente es desplazado por otro de acción más débil. En cierta medida, ello es verdadero, pues los antagonistas tienen una gran afinidad por los receptores, y esto se combina con una baja actividad farmacodinámica inherente. Se ha calificado como dualismo competitivo la interacción entre un narcótico y su antagonista.

Estos fármacos muestran especificidad de grupo, cada derivado antagoniza los efectos de su fármaco original, y los efectos de otros narcóticos. Por ello, un antagonista no muestra especificidad de acción por su compuesto de origen. El derivado alilo de un narcótico, por lo regular, es más eficaz contra el exceso de dosis de otros narcóticos.

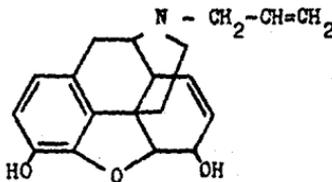
En seguida se hará mención de algunas características químicas y farmacológicas importantes de los principales antinarcóticos.

#### N - alil - Normorfina (Nalorfina).

Carácter químico. El grupo N-metilo en la morfina es sustituido por el grupo N-alilo.



MORFINA



NALORFINA

Farmacología. Los efectos principales de la nalorfina se manifiestan al administrarla a un sujeto narcotizado.

Las dosis empleadas van desde 10 a 30 mg; son eficaces -- contra el exceso de morfina en límites de 30 a 120 mg, y por --

ello la pronomción de dosis es aproximadamente 1 mg del antago-  
nista por 3 a 4 mg de morfina.

La nalorfina disminuye gran parte de los efectos de la mor-  
fina; corrige de modo importante la depresión respiratoria y --  
circulatoria; disminuye el nivel de analgesia. No obstante, la  
sedación no se altera notablemente, y el paciente queda algo es-  
tuporoso, pero puede despertarse fácilmente. La administración  
de Nalline a morfinómanos producirá síntomas graves de sutre---  
sión.

La administración de N-alil-morfina sola o en ausencia de  
morfina y fármacos semejantes, tiene acción cualitativamente se-  
mejantes, a la morfina, pero de menor intensidad. En esta forma,  
se producen sedación, analgesia y depresión respiratoria. La --  
acción sedante se acompaña de alucinaciones.

Administración y dosis. La administración parenteral es el  
método corriente. La absorción después de administrar nalorfina  
por vía bucal es insuficiente. La dosis subcutánea es de 5 a 15  
miligramos. La absorción en sitios subcutáneos es más rápida -  
que con la morfina, y se obtienen concentraciones máximas plas-  
máticas en 15 a 30 minutos. El paso por la barrera cerebro-san-  
gre es más rápido que con la morfina, y después de 30 minutos -  
de inyección subcutánea, la concentración en el cerebro es tres  
o cuatro veces mayor que con la dosis semejante de morfina. La  
duración de acción va de una a cuatro horas.

Biotransformación. A semejanza de la morfina, poca canti-  
dad del fármaco se excreta en la orina en forma original. La ma-  
yor parte del fármaco es metabolizado en el hígado, con forma-  
ción de productos conjugados con ácido glucorónico.

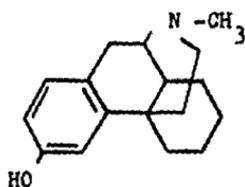
Preparados. La inyección de clorhidrato de nalorfina, (Na-  
lline), se expende en amp. de 1 ml con 0.2 mg; también se expen-  
de en ampolletas que poseen 5 mg/ml y tienen 1, 2 y 10 ml.

**Tartrato de levalorfán (Lorfán).**

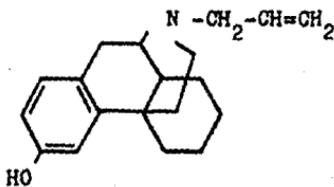
Caracteres químicos. Es el derivado N - alilo del levorfanol (1-3-hidroxil-N-metil morfinaeno).

Acción y dosis. La potencia del levalorfán es seis veces - la de la nalorfina. La dosis empleada en adultos para corregir - la depresión respiratoria por opiáceos es inicialmente un mili- gramo por vía intravenosa.

Pueden inyectarse a intervalos de tres minutos dosis ulte- riores de 0.5 de miligramo. Se recomienda un esquema de dosis - basado en 30 microgramos por Kg de peso corporal, si hay exceso de dosis de narcótico.



LEVORFAN



LEVALORFAN

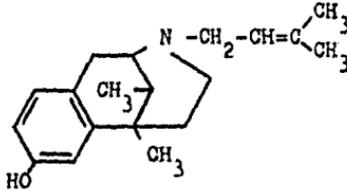
En término de uno a tres minutos después de la inyección - intravenosa, se observa el comienzo de acción, y el efecto ópti - mo puede observarse en tres a seis minutos, con neutralización - de los efectos depresores.

El fármaco pasa la barrera sangre-cerebro con más facili- dad que los analogos de narcóticos, y a semejanza de la nalor- fina, alcanza concentración cerebral tres a cuatro veces mayor - que la de la morfina.

La duración de acción es un poco mayor que la de la nalor- fina, y va de una hora treinta minutos a cinco horas.

### Pentazocina.

La pentazocina es uno de los muchos compuestos sintetizados en busca de un analgésico eficaz con poco o ningún potencial de abuso. La pentazocina, un derivado del benzomorfan, tiene las acciones agonistas de los opioides y una débil actividad antagonista.



PENTAZOCINA

Caracteres químicos. La actividad analgésica se debe principalmente al 1-isómero.

El patrón de los efectos en el SNC es en general semejante al de los opiáceos: analgesia, sedación y depresión respiratoria. Aumentar la dosis de pentazocina hasta exceder de 30 mg por lo regular no produce aumento proporcional en la depresión respiratoria. Sin embargo, en dosis de 60 a 90 mg pueden ocurrir efectos disfóricos y psicotomiméticos semejantes a los de la nalorfina que cabe antagonizar con naloxona pero no con nalorfina.

La respuesta cardiovascular a la pentazocina difiere algo de lo que se ve con los opioides, por cuanto las dosis altas elevan la presión sanguínea y la frecuencia del pulso. En sujetos normales, la pentazocina disminuye la corriente efectiva de plasma por el riñon, pero no hay reducción de la filtración glomerular. En pacientes de coronariopatía, la pentazocina por vía intravenosa aumenta la presión aórtica media, la presión -

telediastólica ventricular izquierda y la presión media en la - arteria pulmonar, y aumenta el trabajo cardiaco. La pentazocina causa aumento de la adrenalina y la noradrenalina plasmáticas, - y ello pudiera explicar sus efectos sobre la presión arterial.

La pentazocina también posee actividad antagonista débil - (aproximadamente la mitad de la potencia de la nalorfina). No - antagoniza adecuadamente la depresión respiratoria producida -- por morfina; sin embargo, cuando se administra a pacientes que - han estado recibiendo opioides con base regular, puede desencadenar síntomas de abstinencia de opioides. En pacientes tolerantes a los opioides, la pentazocina disminuye la analgesia producida por morfina, incluso cuando no se producen síntomas netosde abstinencia.

Absorción, destino y excreción. La pentazocina se absorbe - bien por el conducto gastrointestinal y por las vías subcutánea e intramuscular. Los niveles máximos se encuentran en 15 minu--tos a una hora de la administración intramuscular y en una a --tres horas de la administración bucal.

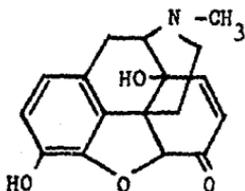
Aunque se excreta alguna pentazocina libre en la orina, la acción del medicamento acaba en gran parte por la biotransformación en el hígado; los metabolitos, productos de la oxidación - de radicales metilo terminales y conjugados glucorónidos, se excretan por los riñones y aproximadamente 60 por 100 de la dosis total se elimina en términos de 24 horas. La pentazocina pasa - la barrera placentaria en menor grado que la meperidina.

Preparados. Ampulas de 1 ml. con 30 mg.

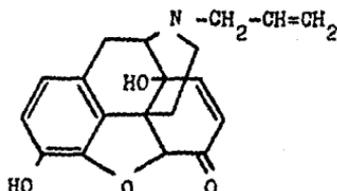
#### **Naloxona.**

Caracteres químicos. Es el antagonista semisintético más - nuevo de esta serie, y es el derivado alilo de la oximorfona.

Administración y dosis. La naloxona se administra por vía parenteral, a semejanza de otros antagonistas. La dosis intravenosa corriente de naloxona es de 5 a 10 microgramos/Kg (dosis total de 0.3 a 0.8 mg en el adulto). En dos o tres minutos aparece el efecto máximo. Es el antagonista de narcóticos más potente con que se cuenta hoy día. Con base molecular o de miligramo por kilogramo, la potencia de la N-alil-oxomorфона es seis veces mayor que la de levalorfan para antagonizar la depresión respiratoria producida por narcóticos.



OXIMORPONA



NALOXONA

Se ha estudiado el paso transplacentario encontrándose un paso rápido. Se encuentra a concentraciones sanguíneas idénticas en la madre y en el feto rápidamente.

Los antimorfinicos pasan más rápidamente la barrera hematoencefálica y la placentaria que las sustancias morfinicas - madre de las que derivan.

Se une a las proteínas plasmáticas y tisulares, se elimina rápidamente y es necesario administrar dosis repetidas para mantener una concentración constante a nivel plasmático y cerebral.

Absorción, metabolismo y excreción. Los efectos de la --

naloxona se observan casi inmediatamente después de la administración intravenosa. El fármaco se metaboliza en el hígado -- mediante una glucoronconjugación, desalquilación con reducción del grupo 6 ceto. Este metabolismo in vivo es rápido pero necesita un medio saturado en oxígeno al 95% y anhídrido carbónico al 0.5%. En estas condiciones el 87% de la naloxona es metabolizada en dos horas. El 82% se metaboliza bajo forma conjugada y el 17% no se metaboliza y se elimina por la orina sin - conjuguar.

Se han encontrado tres metabolitos de la naloxona:

- naloxona - 3 - glucorónido.
- 7, 8 - dihidro - 14 - hidroximorfinona glucoronido.
- N - alil 7 - 8 - dihidroxinormorfina.

Bajo forma reducida puede también tener una actividad farmacológica pero se eliminan la mayor parte en forma de metabolitos inactivos lo que acorta aún más la duración del producto.

Después de la administración parenteral, la duración de la acción de naloxona es de aproximadamente una a cuatro horas. El fármaco se absorbe después de la administración bucal, pero se metaboliza muy rápidamente en el primer paso por el hígado, por lo cual sólo tiene la mitad de la potencia que cuando se administra por vía parenteral.

Se presenta en ampollas de 1 ml que contienen 0.4 mg.

clorhidrato de naloxona: 0.4 mg

cloruro sódico: 8.6 mg

metilparaben - propilparaben: 2.0 mg

agua destilada: 1 ml

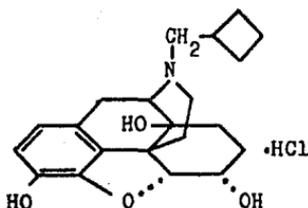
Nombre comercial: Narcanti

**Nubain (Clorhidrato de nalbufina).**

El nubain (HCl de nalbufina) fué designado a incorporarse por su caracter molecular importante de los analgésicos agonistas Numorfán (HCl-oximorfina) y antagonistas narcóticos Narcan ti (HCl naloxona). La combinación resultante de estos dos tipos de actividades proporciona a nubain estas propiedades únicas: analgesia potente con abuso potencial limitado y una baja incidencia de algunos otros efectos indeseables.

El nombre químico de nubain es:

(-)-17-(ciclobutilmetil)-4,5 -epoximorfina-3, 6 , 14 - triol, clorhidrato.



NUBAIN

El nubain produce un menor efecto depresor respiratorio. A la dosis usual para adulto de 10 mg/70 kg, el nubain causa depresión respiratoria aproximadamente igual a la que es producida por una dosis igual de morfina. Sin embargo, en contraste a la morfina, no es apreciable un incremento en la depresión respiratoria con grandes dosis de nubain. La depresión respiratoria inducida por nubain puede ser revertida por narcanti -- cuando esta indicado.

El nubain produce una menor incidencia de vómito que la morfina o meperidina.

El nubain produce significativamente menos efectos psicomiméticos que el lactato de pentazocina.

Farmacocinética y metabolismo. Estudios farmacocinéticos en ratas y perros indican que nubain es rápidamente absorbido después de la administración subcutánea. La vida media plasmática valorada en ratas y perros es 12 min y 8.3 hrs, respectivamente. La significativa vida media corta de nubain en la rata es debida predominantemente a un metabolismo más rápido en la rata que en el perro.

Las propiedades farmacocinéticas después de 5 dosis subcutáneas diarias en perros no fueron diferentes de aquellas observadas después de una dosis única, los niveles en plasma no difirieron grandemente. Estos resultados indican que nubain no se acumula en tejidos, no ocurre inducción enzimática o saturación.

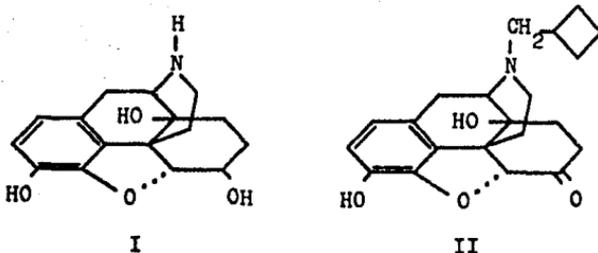
En sujetos humanos después de una dosis intramuscular de 10 mg de nubain, los niveles pico plasmáticos de 48 ng/ml ocurren 0.5 hrs después de la administración. La vida media plasmática de nubain en humanos fue establecida alrededor de 5 hr.

Experimentos en ratas y perros indican que nubain y sus metabolitos son excretados entre la orina y heces. La excreción fecal es la mejor ruta de eliminación y es resultado de una gran secreción por la bilis. En un estudio en sujetos humanos, casi el 7% del nubain administrado fué encontrado en la orina sin cambios y dos productos metabólicos (conjugados). Los dos metabolitos fueron identificados como:

14-hidroxi-7,8-dehidromorfina (I). y

14-hidroxi-7,8-dehidro-N-ciclobutilmetilnormorfina (II).

Cuyas fórmulas estructurales se muestran en la página siguiente.



### METABOLITOS URINARIOS

Dosis y administración. La dosis usual recomendada para el adulto es 10mg para cada 70 Kg, administrada subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente; esta dosis puede ser repetida cada 3 a 6 horas si es necesario. La dosis puede ser ajustada de acuerdo a la severidad del dolor, estado físico del paciente y tomando en cuenta otros medicamentos (depresores) que el paciente pueda recibir.

Presentaciones: Ampulas con 1 ml y 10 mg.

Ampulas con 2 ml y 10 mg.

## EMPLEO CLINICO Y TOXICIDAD DE LOS ANTIMORFINICOS.

El concepto de antiazonismo morfínico, cobra interés en anestesiología clínica, debido a que cada vez son más aceptadas las técnicas anestésicas en las cuales se emplean grandes dosis de analgésicos narcóticos. La depresión respiratoria postanestésica causada por medicamentos similares a la morfina en dosis elevadas durante la anestesia, puede requerir del empleo de ventiladores mecánicos o del uso de antagonistas morfínicos.

En informes de investigadores respecto a los dos tipos de antagonistas (antagonistas agonistas y antagonistas no agonistas), queda claramente señalado que ninguno de los dos llena totalmente los requisitos del antagonista "ideal" y que si bien resuelven la depresión respiratoria secundaria a morfínicos no están exentos de efectos indeseables.

Precisamente la producción de efectos nocivos tales como disforia, alucinaciones, náuseas, sensación de etilismo, etc., han sido el motivo para la exclusión de su uso en clínica y en la práctica anestesiológica de algunos antagonistas de los morfínicos. Por lo tanto, en este estudio se revisaran únicamente los fármacos que a dosis terapéuticas producen menores efectos colaterales. Estos son la Pentazocina, Naloxona y Nubain.

**Pentazocina.** El lactato de pentazocina (Sosizon, Talwin), se emplea principalmente como analgésico. Como puede usarse en circunstancias en las cuales hay dolor crónico intenso o el riesgo de dependencia farmacológica es mayor que el promedio (v. gr.: sujetos con antecedentes de alcoholismo o autoadministración excesiva de fármacos), es probable que actualmente ocurran casos de dependencia.

Los efectos secundarios de la pentazocina difieren algo de los de los opiáceos. Los más frecuentes son la sedación seguida por diaforesis y desvanecimiento o aturdimiento, también son de mencionar las náuseas, pero los vómitos son menos frecuentes que con la morfina. Se han referido efectos psicotomiméticos parecidos a los de la nalorfina: ansiedad, pesadillas, pensamientos fantasmagóricos y alucinaciones. Las dosis altas producen depresión respiratoria acentuada con aumento de la presión sanguínea y taquicardia. La depresión respiratoria se antagoniza por la naloxona, pero no con la nalorfina. Los pacientes que han estado recibiendo opioides pueden experimentar síntomas de depresión cuando se les da pentazocina.

Dado que no es substitutivo de los opioides para sostener la dependencia física a los mismos, y considerando que en la mayoría de los sujetos los aumentos de la dosis no producen euforia intensamente progresiva, se considera que el potencial de abuso de la pentazocina probablemente sea menos que el de la codeína y el propoxifeno.

A pesar de los muchos casos informados de abuso de pentazocina, la experiencia en los últimos años aún apoya esta valoración general; sin embargo, es patente que la pentazocina debe emplearse con prudencia.

Cuando es necesario aliviar los síntomas de abstinencia de pentazocina, la opinión más general es que ello debe hacerse con disminución gradual de la pentazocina misma, en lugar de sustituirla con dosis bajas de metadona.

En el siguiente cuadro se muestra la relación entre el índice terapéutico en el animal, y el índice de seguridad terapéutica en el hombre de la pentazocina y los morfínicos.

	Experimentación animal			Experimentación clínica	
	ED 50 rata	LD 50 rata	Indice terapéutico	Aparición efectos secundarios nocivos	Indice de seguridad terapéutica
	mg/Kg	mg/Kg	LD50/ED50	mg/Kg (80)	ED/TD
PENTAZOCINA	2	-	---	250	12.5
MORFINA	0.2	3.2	16	200	40
FENTANYL	.0046	.775	170	6	70

**Naloxona.** Lewenstein en 1961, sintetiza la naloxona y es introducida en clínica por Foldes en 1963.

La naloxona se ha descrito como un antídoto altamente específico. La duración de acción de la naloxona está influenciada por varios factores como son el grupo farmacológico del morfínico utilizado, los productos administrados al enfermo durante la anestesia, así como la condición general del enfermo.

Se caracteriza por una duración de los efectos muy corta precedida por un periodo de aparición de efectos también muy corto cuando se administra por vía intravenosa. Los estudios actuales parecen confirmar que la difusión y la excreción cerebral de la naloxona son los principales factores de su gran potencia y de su corta duración de acción.

La naloxona está totalmente desprovista de acción analgésica en el hombre, ni siquiera eleva el umbral de percepción dolorosa ni se observa ninguna disminución ni ningún retraso de las diversas reacciones que el organismo opone habitualmente al dolor. A dosis farmacológicamente activas, la naloxona no modifica el comportamiento en el hombre, no produce euforia

y no tiene ninguna acción propia sobre el electroencefalograma.

A dosis de 0.08 mg/Kg de peso es decir, 16 veces superiores a la dosis usual en clínica humana, no modifica la temperatura corporal. No provoca ansiedad, ni agitación, ni ningún efecto psicotomimético.

A dosis de 5 a 100 microgramos por Kg de peso no provoca ninguna depresión respiratoria. A dosis de 10 microgramos por Kg de peso en el recién nacido no produce ninguna modificación ni del volumen minuto ni del ritmo respiratorio.

No produce ningún efecto ni en el ritmo ni la frecuencia cardíaca.

Estudios realizados sobre el potencial de dependencia -- sólo han demostrado un ligero aumento del ritmo respiratorio -- cuando se interrumpe el tratamiento. Se puede concluir pues -- que la naloxona no tiene propiedades toxicomanógenas o de acostumbramiento y que no engendra fenómenos de dependencia física ni psíquica.

La naloxona es un potente antagonista de los morfínicos -- tanto en el hombre como en los animales. Se ha constatado el -- antagonismo de la analgesia morfínica al observar como la analgesia disminuye tras la administración de naloxona.

La administración brutal de naloxona intravenosa a dosis superiores de 0.4 a 0.6 por cada 70 Kg de peso, suprime toda -- la analgesia postoperatoria y da lugar a dolor, stress, vaso-- constricción, hipertensión, taquicardia y ventilación superficial seguida, a veces, de vómitos.

Con dosis i.v. débil de 0.1 mg hay normalización de la -- ventilación seguida de depresión ventilatoria secundaria (re-- morfización) con hipoventilación y bradipnea en razón de una dosificación baja y de la corta duración de acción.

Se ha estudiado el antagonismo en obstetricia donde parece ser el antídoto de elección. Cuando la madre ha recibido analgésicos narcóticos, se desencadena una depresión respiratoria en la madre y en el feto, que puede ser agravada por las complicaciones obstétricas. En estos casos el tratamiento de elección es la naloxona.

La naloxona no modifica en absoluto las depresiones respiratorias y cardíacas producidas en el hombre por los depresores centrales no morfínomiméticos como el fenobarbital o anestésicos inhalatorios.

Toxicidad en el ser humano. El clorhidrato de naloxona tiene un coeficiente terapéutico superior a 2000, cuando la dosis usual por vía parenteral es de 0.005 miligramos por Kg de peso.

Nubain. El clorhidrato de nalbufina es un analgésico sintético narcótico agonista-antagonista de la serie fenantreno.

Es un potente analgésico. Esta potencia analgésica es esencialmente equivalente miligramo a miligramo a la de la morfina. El comienzo de acción ocurre entre 2 a 3 minutos después de la administración intravenosa, y en menos de 15 minutos después de la inyección subcutánea o intramuscular. La vida media plasmática de la nalbufina es de 5 hrs y en estudios clínicos la duración de la actividad analgésica ha sido reportada en un rango de 3 a 6 hrs.

La actividad antagonista narcótica de nubain es uno a cuatro referente a la nalorfina y 10 veces al de pentazocina.

No se tiene aún la experiencia clínica necesaria que apoye el uso de nubain en menores de 18 años.

El uso inocuo de nubain en el embarazo no ha sido bien establecido. Algunos estudios en la reproducción animal no han

revelado efectos teratogénicos o embriotóxicos, el nubain únicamente podrá ser administrado en mujeres embarazadas cuando, de acuerdo con el criterio médico, los posibles beneficios sean mayores que los riesgos. El nubain puede producir depresión respiratoria en el neonato.

La posible depresión respiratoria producida por el analgésico eleva la presión del LCR (resultante de la vasodilatación debida a retención de  $\text{CO}_2$ ), puede ser marcadamente exagerada -- con la presencia previa de lesión intracraneal o un incremento de la presión.

Debido a que nubain es metabolizado en el hígado y excretado por los riñones, los pacientes con disfunción renal o hepática pueden sobreaccionar a dosis usuales. Por lo tanto en estos individuos nubain podría ser usado con precaución y administrarlo en cantidades reducidas.

Como todo analgésico potente, nubain puede ser usado con precaución en pacientes con infarto de miocardio que presenten náuseas o vómitos. Los efectos hemodinámicos de nubain son poco significantes, produciéndose en algunos pacientes taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión. Se ha visto que disminuye levemente la carga cardiaca.

Puede también ser usado con precaución en pacientes postoperados de cirugía biliar, ya que puede causar espasmo del esfínter de Oddi.

Como ya se mencionó, a la dosis usual de 10 mg/70 Kg, el nubain causa alguna depresión respiratoria es aproximadamente igual a la producida por una dosis igual de morfina.

Nubain podría ser administrado con precaución a bajas dosis en pacientes con deterioro respiratorio (debido a otros medicamentos, asma bronquial, infección severa, cianosis u obstrucción respiratoria).

Dependencia. Nubain ha demostrado tener bajo potencial de abuso, siendo aproximadamente igual al de la pentazocina, pero menos que el de la codeína y el propoxifeno. El abuso o mal uso de la nalbufina pueden producir dependencia psicológica y física, así como tolerancia, por lo que debe tenerse control al --prescribirlo a pacientes emocionalmente inestables o a individuos con historia de abuso de los narcóticos. Los pacientes --quienes han estado tomando narcóticos crónicamente pueden experimentar síntomas de abstinencia (calambres abdominales, nau--seas y vómito, rinorrea, lagrimeo, inquietud, ansiedad, hiper--termia y piloerección), después de la administración de nubain.

La reacción adversa más frecuente es la sedación y en menor proporción es: sudor pegajoso, náuseas o vómito, mareo o --vértigo, sequedad de boca y dolor de cabeza.

Toxicidad. Se han efectuado varios estudios de toxicidad --en animales, los cuales muestran que la toxicidad producida por una dosis única de nubain es relativamente baja; en cinco especies de animales la dosis letal aguda fue grande y múltiple de --la dosis analgésica clínica.

## MATERIAL CLINICO DE INVESTIGACION.

La población quirúrgica sometida a esta investigación -- consta de 60 pacientes, los cuales fueron seleccionados y valorados por el servicio de Anestesiología el día anterior a la cirugía.

El estado físico de los pacientes seleccionados fue I, según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (A.S.A.). La edad de los pacientes fluctúa entre 15 y 40 años de edad, el peso entre 40 y 70 Kg. Con respecto al sexo - 22 pacientes correspondieron al sexo femenino y 38 al masculino.

El tipo de cirugía practicada involucra únicamente la región nasal, efectuándose; 8 rinoplastías, 10 septumplastías y 42 rinoseptumplastías.

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes patológicos - respiratorios, alérgicos, psiquiátricos o de adicción a drogas, alcohol o fármacos.

### Fármacos y equipo utilizados.

- Lactato de pentazocina (Sosigón). amp. de 30 mg.
- Clorhidrato de naloxona (Narcanti). amp. de 0.4 mg.
- Clorhidrato de nalbufina (Nubain). amp. de 10 mg.
- Citrato de fentanyl amp. de 0.5 mg.
- Dehidrobenzperidol fco. amp. de 25 mg.
- Bromuro de pancuronio amp. de 4 mg.
- Respirómetro Wright's Pattern (Ohio).
- Circuito BAIN

El estudio se realizó en los quirófanos del Hospital General del Sur Dr. Manuel Gea González, SSA.

## METODO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.

Todos los pacientes fueron premedicados mediante la asociación de diazepam a 0.2 mg/Kg de peso, sin pasar de 10 mg, y sulfato de atropina 0.01 mg/Kg de peso. Aplicandose por vía intramuscular 30 minutos antes de la cirugía.

A su llegada a quirófano se instaló una venoclisis periférica con solución glucosada al 5 % y se registraron los signos vitales basales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y tensión arterial), con un respirómetro manual se midió el volumen corriente y volumen minuto.

La inducción se efectuó mediante la aplicación de Citrato de Fentanyl a dosis de 7 mcg/Kg de peso, Etomidato como hipnótico a dosis de 200 mg/Kg de peso y Succinil-colina a 1 mg/Kg de peso, como relajante muscular para facilitar la intubación orotraqueal.

La técnica anestésica aplicada es la Neuroleptoanestesia I, con Dehidrobenzperidol como neuroléptico a dosis única de 200 mcg/Kg de peso, Citrato de fentanyl como analgésico de base, -- aplicado en forma horaria cada 30 minutos o antes si es requerido, con dosis subsecuentes calculadas a 5 mcg/Kg de peso. Bromuro de pancuronio como relajante muscular a 60 mcg/Kg de peso iniciales y posteriormente en caso necesario se aplicará la mitad de la dosis inicial.

El transanestésico se mantiene utilizando un circuito BAIN con una proporción de flujos de N<sub>2</sub>O al 60% y O<sub>2</sub> al 40%. Quince minutos antes del término del acto quirúrgico se retiró del circuito el N<sub>2</sub>O, continuándose con O<sub>2</sub> al 100%.

Aproximadamente 5 minutos antes de terminar la cirugía se verificará la presencia de relajación muscular, en caso de que

persistiera se revertiría al bromuro de pancuronio con Neostigmina-atropina.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico y con el paciente fuera de todo estímulo, se registran nuevamente signos vitales y volúmenes respiratorios. En caso de comprobar la existencia de depresión respiratoria residual y que es debida a el morfínico utilizado, se procede a la administración del antimorfínico, a dosis recomendada para su caso:

- Lactato de pentazocina a 0.40 mg/Kg de peso I.V., sin pasar de 30 mg.
- Clorhidrato de Naloxona a dosis de 10 mcg/Kg de peso, fraccionando la dosis en la forma siguiente: dosis inicial calculada a 7 mcg/Kg de peso i.v., cinco minutos después se aplica la segunda dosis (refuerzo), calculada a 3 mcg/Kg de peso administrada por vía i.m., la dosis total no debe pasar de 0.8 mg
- Clorhidrato de nalbufina a 100 mcg/Kg de peso, sin pasar de 10 mg i.v.

La selección del antimorfínico es al azar, completando tres series de 20 pacientes cada una.

Se registró el tiempo de latencia del automatismo respiratorio, la reactividad a estímulos y se tomaron nuevamente las medidas volumétricas respiratorias, las cuales sirvieron como referencia para la extubación del paciente.

Criterio para la extubación del paciente:

- menos del 45% de su volumen minuto basal; debe permanecer intubado.
- más del 45% puede ser extubado.

Una vez extubado al paciente se efectuaron nuevamente las medidas volumétricas al minuto, a los 5, 15, 30, 60 y 90 minutos.



Nota aclaratoria. Para los casos donde se evalúa la taquicardia y la hipertensión postoperatoria de los pacientes incluidos en este estudio, se presenta en seguida las cifras equivalentes a los valores de la escala de evaluación utilizada.

**Taquicardia:**

Valores :	Cifras equivalentes :
0 = no existe	70 a 90 lat/min.
1 = existe apenas	90 a 100 lat/min.
2 = existe en forma moderada	100 a 120 lat/min.
3 = existe en forma intensa	más de 120 lat/min.

**Hipertensión:**

Valores :	Cifras equivalentes :
0 = no existe	70 - 120 mmHg.
1 = existe apenas	Diastólica de 90 mmHg ó Sistólica de 130 mmHg.
2 = existe en forma moderada	Diastólica de 95 mmHg. ó Sistólica de 140 mmHg.
3 = existe en forma intensa	Diastólica de 100 mmHg o más Sistólica de más de 140 mmHg

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el estudio clínico, con respecto a los cambios porcentuales en el volumen minuto, según periodo de tiempo y antagónista aplicado se resume en los siguientes cuadros.

CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO SEGUN PERIODO -- SERIE NUBAIN --			
A : Prev a extubación	Prom: 80%	Max: 108%	Min: 63%
B : Al minuto de extub.	Prom: 78%	Max: 90%	Min: 50%
C : A los 5 minutos	Prom: 57%	Max: 73%	Min: 45%
D : A los 15 minutos	Prom: 58%	Max: 82%	Min: 38%
E : A los 30 minutos	Prom: 63%	Max: 91%	Min: 46%
F : A los 60 minutos	Prom: 71%	Max: 83%	Min: 53%
G : A los 90 minutos	Prom: 84%	Max: 99%	Min: 66%

CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO SEGUN PERIODO -- SERIE NALOXONA --			
A : Prev. a extubación	Prom: 95%	Max: 112%	Min: 76%
B : Al minuto de extub.	Prom: 110%	Max: 120%	Min: 82%
C : A los 5 minutos	Prom: 82%	Max: 100%	Min: 63%
D : A los 15 minutos	Prom: 73%	Max: 100%	Min: 50%
E : A los 30 minutos	Prom: 69%	Max: 100%	Min: 50%
F : A los 60 minutos	Prom: 72%	Max: 100%	Min: 61%
G : A los 90 minutos	Prom: 91%	Max: 100%	Min: 79%

CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO SEGUN PERIODO --SERIE PENTAZOCINA--			
A : Prev. a extubación	Prom: 78%	Max: 103%	Min: 46%
B : Al minuto de extub.	Prom: 73%	Max: 94%	Min: 48%
C : A los 5 minutos	Prom: 69%	Max: 80%	Min: 50%
D : A los 15 minutos	Prom: 68%	Max: 84%	Min: 46%
E : A los 30 minutos	Prom: 65%	Max: 68%	Min: 53%
F : A los 60 minutos	Prom: 72%	Max: 87%	Min: 56%
G : A los 90 minutos	Prom: 85%	Max: 98%	Min: 77%

En las páginas siguientes se presentan las gráficas correspondientes a los resultados anteriores.

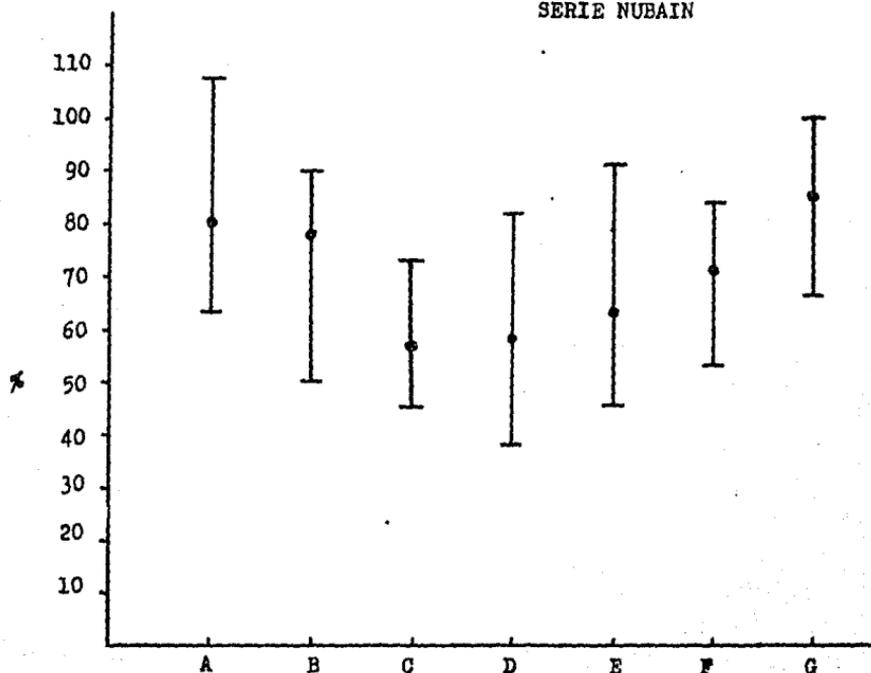
La sintomatología registrada durante la estancia de los pacientes en el servicio de recuperación, también fue registrada según su porcentaje y tiempo de presentación. Los valores proporcionados a los signos y síntomas no medibles fueron estimativos. Los resultados son graficados con el método de barras y se presentan en las páginas 42 - 46.

Los signos y síntomas cuya frecuencia fue nula no se graficaron.

Con respecto a la valoración de Aldrete, la cual se aplicó a todos los pacientes a su llegada a recuperación, se registró una calificación entre 8 y 10.

CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO  
SEGUN PERIODO

SERIE NUBAIN

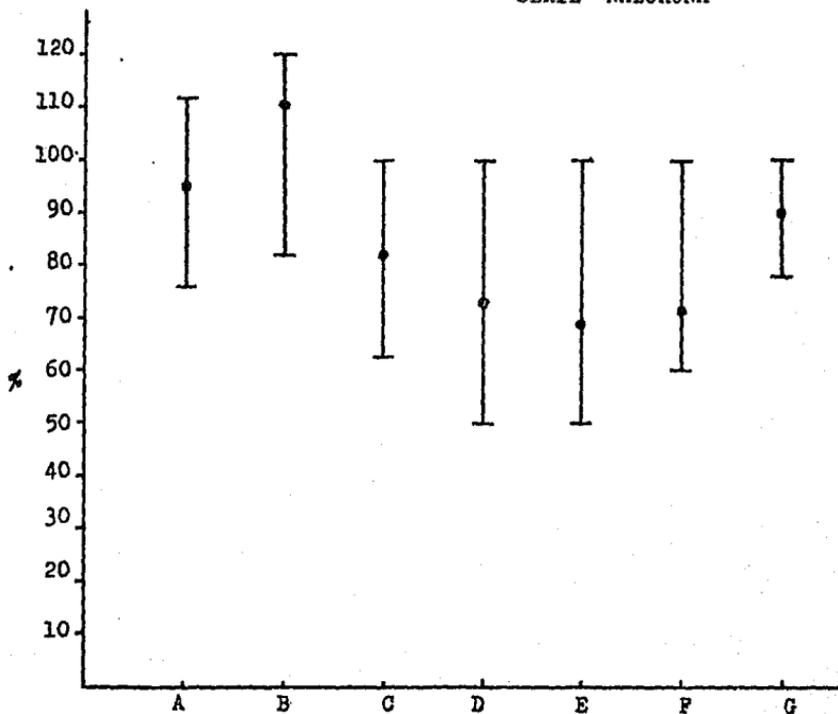


- A : Previos a la extubación
- B : Al minuto de ser extubado
- C : A los 5 minutos
- D : A los 15 minutos
- E : A los 30 minutos
- F : A los 60 minutos
- G : A los 90 minutos

HOSP. MANUEL GEA GLEZ.  
DEPTO. ANESTESIOLOGIA.

CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO  
SEGUN PERIODO

SERIE NALOXONA



A : Previos a la extubación

B : Al minuto de ser extubado

C : A los 5 minutos

D : A los 15 minutos

E : A los 30 minutos

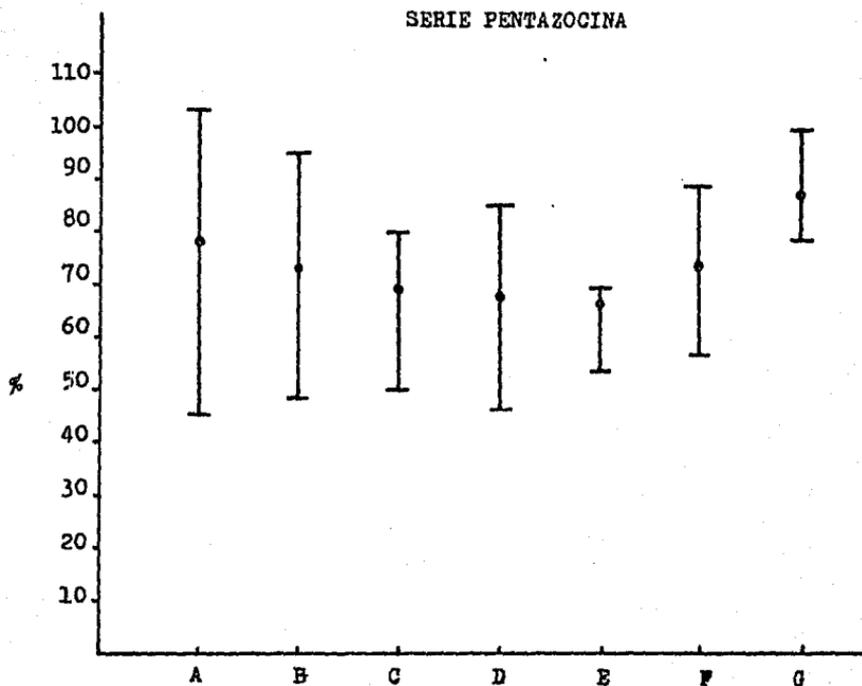
F : A los 60 minutos

G : A los 90 minutos

HOSP. MANUEL GEA GLEZ.

DEPTO. ANESTESIOLOGIA.

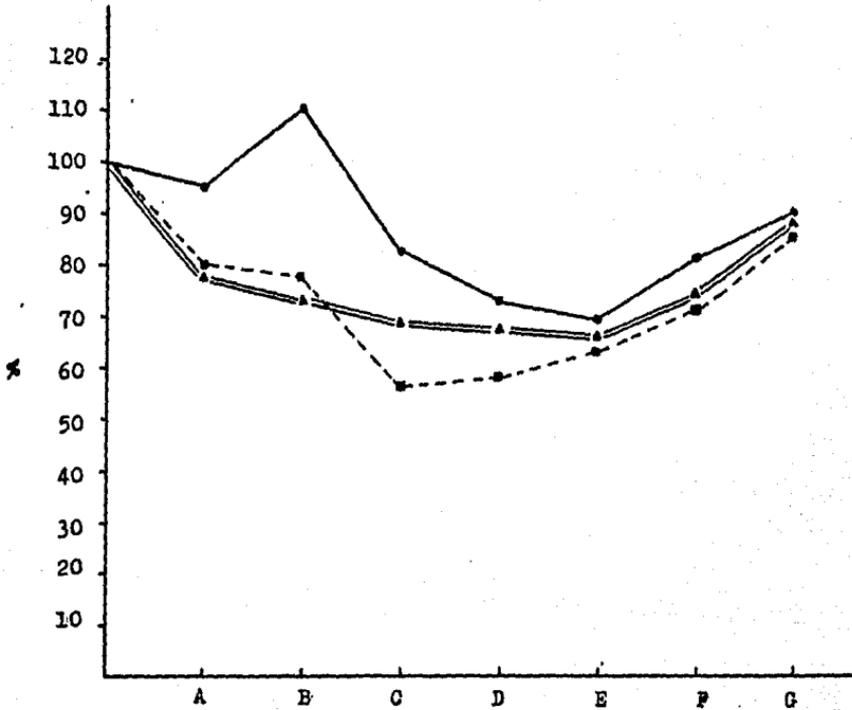
CAMBIOS PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO  
SEGUN PERIODO



- A : Previos a la extubación
- B : Al minuto de ser extubado
- C : A los 5 minutos
- D : A los 15 minutos
- E : A los 30 minutos
- F : A los 60 minutos
- G : A los 90 minutos

HOSP. MANUEL GEA GLEZ  
DEPTO. ANESTESIOLOGIA

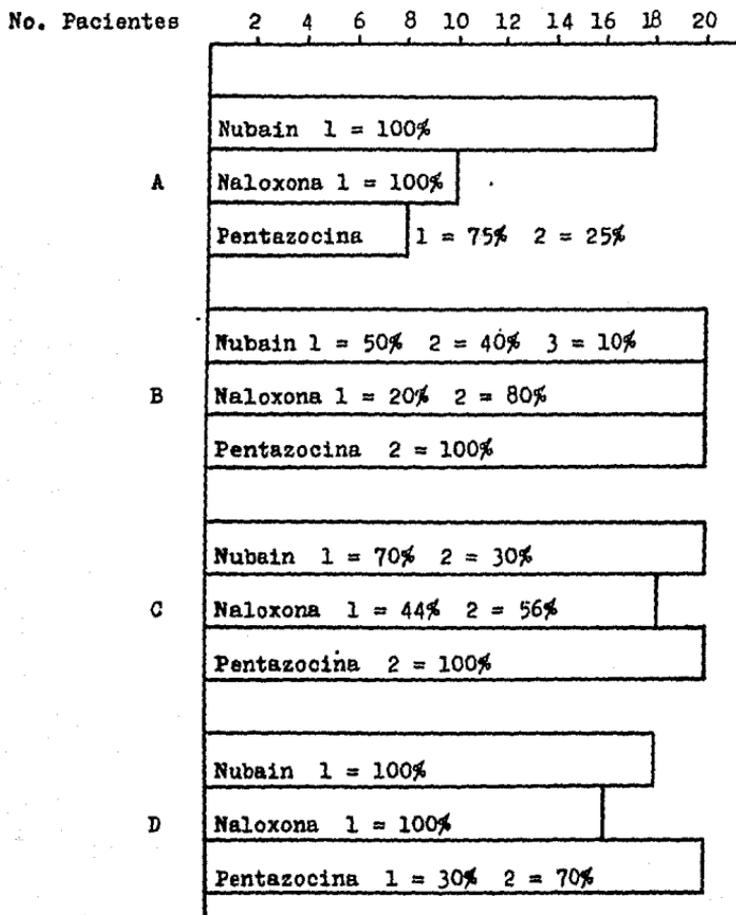
GRAFICA COMPARATIVA DE LOS CAMBIOS  
PORCENTUALES EN EL VOLUMEN MINUTO DE  
LOS ANTIMORFINICOS ESTUDIADOS



A : Previos a la extubacion  
B : Al minuto de ser extubado  
C : A los 5 minutos  
D : A los 15 minutos  
E : A los 30 minutos  
F : A los 60 minutos  
G : A los 90 minutos

Pentazocina : =====  
Naloxona : —————  
Nubain : - - - - -

EVOLUCION DE LA SOMNOLENCIA POSTOPERATORIA  
SU INTENSIDAD SEGUN TIEMPO Y PORCENTAJE DE  
PACIENTES. NUBAIN NALOXONA PENTAZOCINA



A : Llegando a recuperación

B : A los 30 minutos

C : A los 60 minutos

D : A los 90 minutos

Valores :

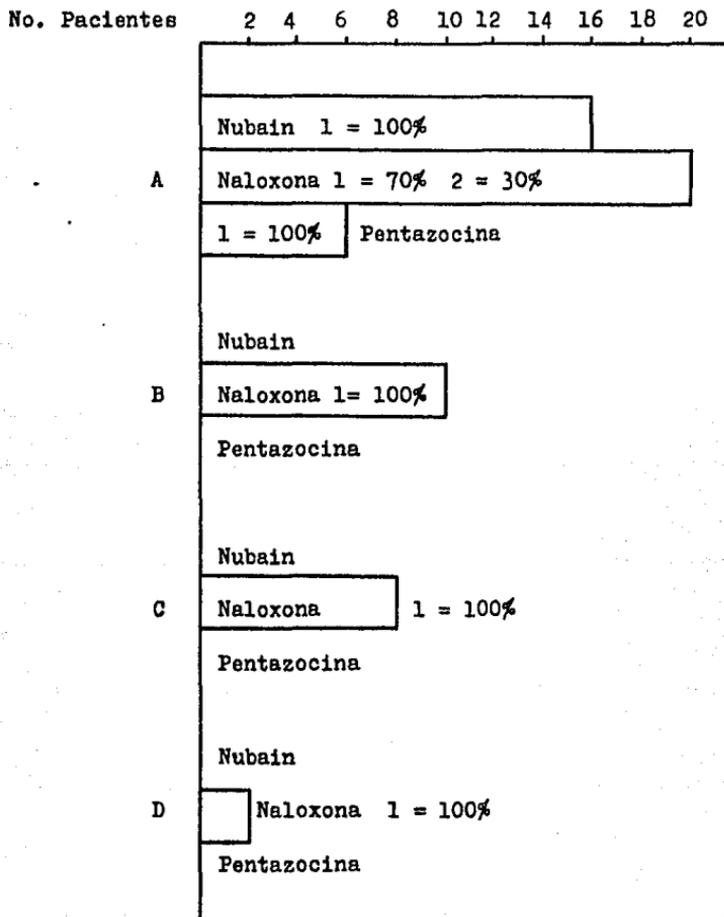
0 = no existe

1 = existe apenas

2 = existe en forma moderada

3 = existe en forma intensa

EVOLUCION DEL DOLOR POSTOPERATORIO  
SEGUN TIEMPO Y PORCENTAJE DE PACIENTES  
NUBAIN NALOXONA PENTAZOCINA



A : Llegando a recuperación

B : A los 30 minutos

C : A los 60 minutos

D : A los 90 minutos

Valores :

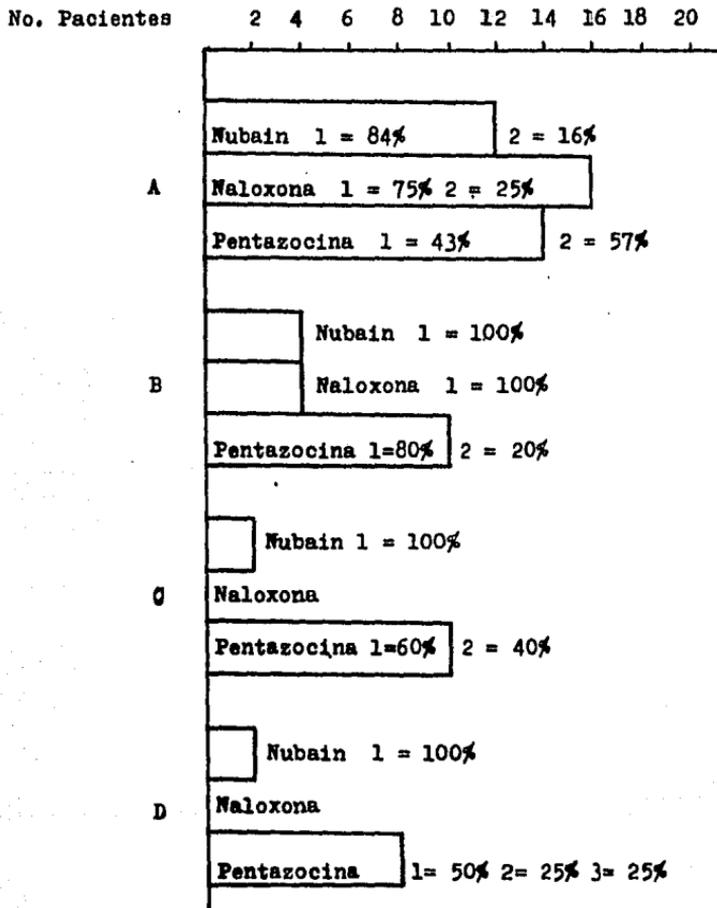
0 = no existe

1 = existe apenas

2 = existe en forma moderada

3 = existe en forma intensa

TAQUICARDIA - EVOLUCION POSTOPERATORIA  
SEGUN TIEMPO Y PORCENTAJE DE PACIENTES  
NUBAIN NALOXONA PENTAZOCINA



A : Llegando a recuperación

B : A los 30 minutos

C : A los 60 minutos

D : A los 90 minutos

Valores :

0 = no existe

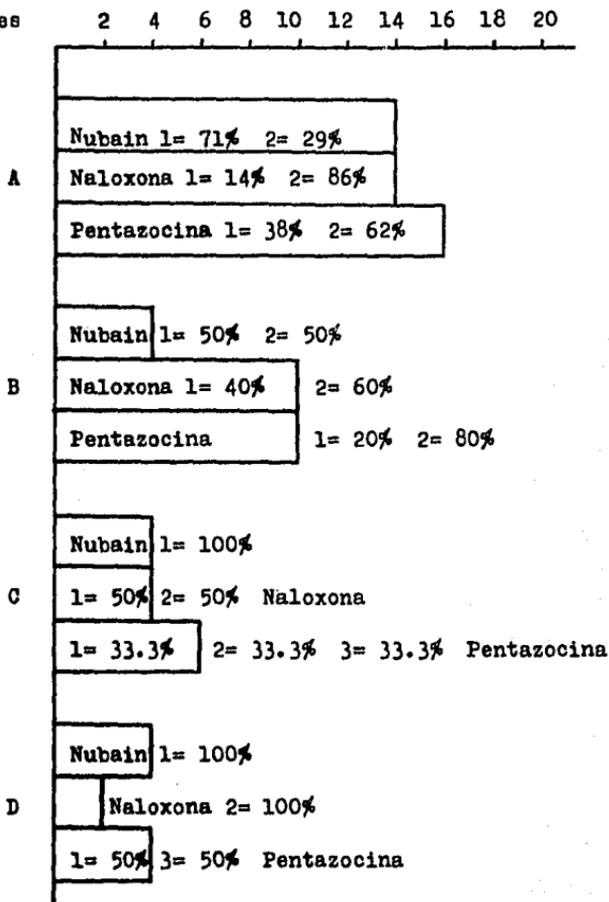
1 = existe apenas

2 = existe en forma moderada

3 = existe en forma intensa

HIPERTENSION - EVOLUCION POSTOPERATORIA  
SEGUN TIEMPO Y PORCENTAJE DE PACIENTES  
NUBAIN NALOXONA PENTAZOCINA

No. Pacientes



A : Llegando a recuperación

B : A los 30 minutos

C : A los 60 minutos

D : A los 90 minutos

Valores :

0 = no existe

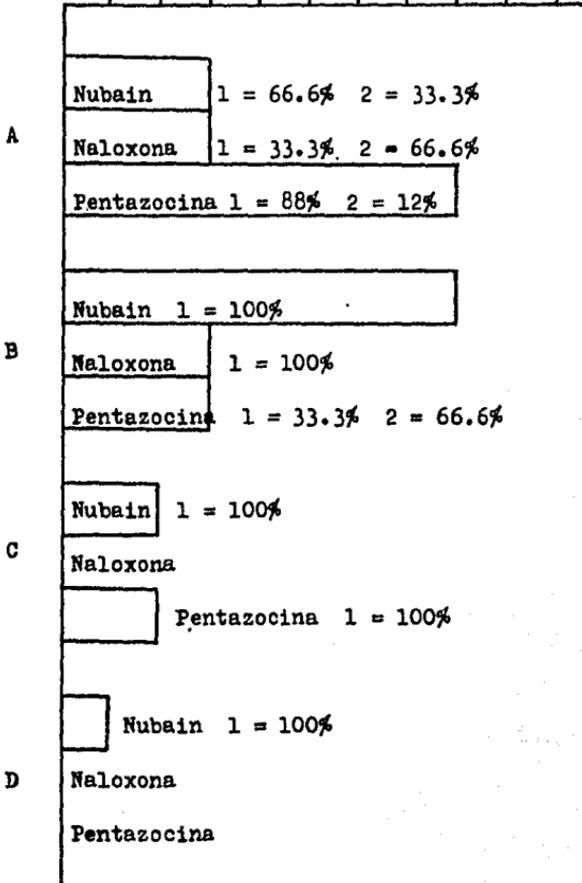
1 = existe apenas

2 = existe en forma moderada

3 = existe en forma intensa

**PALIDEZ - EVOLUCION POSTOPERATORIA  
SEGUN TIEMPO Y PORCENTAJE DE PACIENTES  
NUBAIN NALOXONA PENTAZOCINA**

No. Pacientes 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20



A : Llegando a recuperación

B : A los 30 minutos

C : A los 60 minutos

D : A los 90 minutos

Valores :

0 = no existe

1 = existe apenas

2 = existe en forma moderada

3 = existe en forma intensa

## DISCUSION.

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos, el empleo de antimorfinicos con el fin de combatir la depresión respiratoria residual debida al uso de grandes dosis de citrato de fentanyl, queda claramente restringido.

El uso de antimorfinicos con acción agonista como el clorhidrato de nalbufina o el lactato de pentazocina, nos muestran que por poseer características de acción morfinica, proporcionan al paciente un estado subvigil o de hipnosis marcada, cierto grado de analgesia y una función respiratoria que en ocasiones se acerca a los límites inferiores de insuficiencia y que por lo tanto requieren de un cuidado estrecho en la sala de recuperación, y que algunas veces puede prolongarse por mucho tiempo.

El estudio nos demuestra que después de haber sido administrado el antagonista ya sea nalbufina o pentazocina, ninguno de los pacientes recuperó en un 100% su volumen minuto respiratorio. No obstante, se nota claramente una adición del efecto depresor inherente al antagonista, que se manifiesta por periodos prolongados de una disminución importante tanto del volumen corriente como la frecuencia respiratoria.

En estas condiciones es difícil el diagnóstico diferencial entre una posible "remorfinización" y una depresión respiratoria secundaria al antagonista-agonista empleado.

Cuando utilizamos el clorhidrato de naloxona se encontró que efectivamente, se inicia casi de inmediato la función respiratoria, la cual se acerca al 100% de la basal. Sin embargo, cinco minutos después de su aplicación se denota una disminución importante y prolongada en el volumen minuto. Es de suma

importancia la estrecha vigilancia de estos pacientes, ya que el efecto de remorfinización es muy probable que se presente y provoque una considerable disminución en la función respiratoria, que incluso puede llegar a la asnea.

Con respecto a los signos y síntomas adversos que producen los antagonistas de los morfínicos utilizados en este estudio, se encontró lo siguiente: En el grupo de pacientes a los que se les administró clorhidrato de nalbufina o lactato de pentazocina, la somnolencia fue el síntoma que alcanzó una mayor proporción. Es marcadamente intensa de los 30 a 60 minutos después de la aplicación del antagonista.

En el grupo al que se le administró el clorhidrato de naloxona, se observó que después de su aplicación solo la mitad (50%) de los pacientes presentaban somnolencia calificada como "existe apenas", posteriormente se denota un aumento en la proporción e intensidad de este síntoma (lo que confirma la pobre duración del efecto de la naloxona).

Como era de esperarse, en la mayoría de los pacientes la presencia de dolor postoperatorio fue casi inmediata a la aplicación de la naloxona, no obstante y debido a su corta acción antagonica, la proporción e intensidad de este síntoma disminuyó considerablemente. A los pacientes que se les administró nalbufina o pentazocina, la presencia de dolor fué únicamente inicial, coincidiendo seguramente con el tiempo de latencia del efecto analgésico de los antagonistas aplicados.

La taquicardia y la hipertensión son otros de los síntomas indeseables que acompañan a la aplicación de los antimorfínicos. Es de notar que en este estudio, la proporción e intensidad de incremento en las cifras registradas en los pacientes estudiados, es casi igual para los grupos a los que se les aplicó nalbufina o pentazocina. Sin embargo, con la naloxona se observó -

una tendencia menor en frecuencia e intensidad.

Otro de los signos que se registraron con gran frecuencia fue la palidez en los pacientes. Llama la atención la gran frecuencia e intensidad de este signo en los pacientes, después de la administración de nalbufina o pentazocina, que con mucho fueron los antimorfinicos que más desarrollaron esta alteración. -

Es de suponer que la palidez en los pacientes se deba a una vasoconstricción periférica importante, originada por estimulación neurovegetativa.

La frecuencia e intensidad de los demás signos y síntomas buscados intencionalmente en este estudio, no fue significativa o no se presentaron.

## CONCLUSIONES.

La utilización clínica de fármacos antimorfinicos, con el fin de combatir la depresión respiratoria secundaria al uso de grandes dosis de fentanyl, debe ser cautelosa.

La experiencia clínica que obtuvimos con el uso de el clorhidrato de nalbufina y el lactato de pentazocina, nos demuestra que el efecto antagónico de estos fármacos es pobre. Aún más, el efecto depresor inherente de los antagonistas-agonistas se adiciona al efecto de los morfinicos que se intenta revertir, produciendo alteraciones importantes, tanto en la frecuencia respiratoria como en el volumen corriente.

Cuando se opta por la administración de un antimorfinico -- con acción no agonista o "puro" como la naloxona hay el riesgo de efectuar lo que De Castro denominó "reversión brutal", que se caracteriza por iniciación del automatismo respiratorio, estímulo neurovegetativo, dolor y estado de vigilia, signos y síntomas poco deseables durante el post-anestésico y que en pacientes en estado crítico pueden ser el motivo de fallecimiento.

De lo contrario el uso de la naloxona en dosis bajas o únicas puede precipitar el efecto de remorfinización, el cual puede poner en peligro la vida del paciente.

Por lo anterior, el criterio obtenido en este estudio con respecto al empleo de antimorfinicos, es restringir su uso en lo posible; esto se logra con el manejo racional de dosis elevadas de analgésicos narcóticos, pero cuando existe depresión respiratoria en el postanestésico y es secundario a morfinicos, deberá elegirse el antagonista que menores efectos indeseables o nocivos tenga para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Romagnoli, A. y Keats, A.S.: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin. Pharmacol & Ther. - 27(4): 478-485, 1980.
- 2.- Romagnoli, A. y Keats, A.S.: Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. Bull Tex Heart Int. 5(1): 19-24, -- 1978.
- 3.- Physicians Monograph. Nubain. Nalbuphine HCl. Endo Laboratories, Inc. Subsidiary of The Du Pont Co. Garden City, New York 11530 pp. 3-22.
- 4.- Magruder, M.R., Christofforetti, R. y Difazio, C.: Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. Anesthesiology Review. Vol VII, 9:25-29, 1980.
- 5.- Nalda, F.M. y De Castro, J.: Los antimorfinicos y la anestesia analgésica secuencial. Universidad de Salamanca 1976.
- 6.- Nalda, F.M.: De la neuroleptoanalgesia a la anestesia -- analgésica. 2a. ed., Salvat edit. México, 1980.
- 7.- Drummond, G.B., Davie, I.T. y Scott, D.B.: Naloxone: Dose-dependent antagonism of respiratory depression by fentanyl in anaesthetized patients. Br. J. Anaesth. 49: 151, 1977.
- 8.- Martin, W.R.: Clasificación de antimorfinicos. Pharmacol. Rev. 19:463, 1967.
- 9.- Goodman, L.S. y Gilman, A.: Analgésicos narcóticos y sus antagonistas. En: Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. Interamericana edit., México, 1978 pp. 207-237.
- 10.- Collins, V.J.: Antagonistas de narcóticos. En: Anestesiología. 2a. ed. , Interamericana Edit. México, 1981 - pp. 874-879.
- 11.- Moreno, A.C., Cazares, C.J., Ayala, S.S., Moreno, A.M.A. y García, G.R.: Evaluación clínica del antagonismo entre el fentanyl y la pentazocina. Rev. Mex. Anest. Epoca II 5:3, 1982.

- 12.- Moreno, A.C., Moreno, A.M.A., Ayala, S.S., García, G.R. y Caceres, C.J.: Antagonismo competitivo entre fentanyl y naloxona en el paciente pediátrico. Rev. Mex. Anest. --- Epoca II 4: 139, 1981.
- 13.- Moreno, A.C. y Paredes, R.J.: Antagonismo del lactado de pentazocina con el clorhidrato de meperidina en pediatría. Rev. Mex. Anest. 3:23, 1980.
- 14.- Moreno, A.C., Vidal, P.D.M., Cruz, S.R., Ayala, S.S. y -- González, G.P.: Antagonismo competitivo entre el fentanyl y la nalbufina en pediatría. Rev. Mex. Anest. Epoca II -- 6(3): 107-112, 1983.
- 15.- Lasagna, I. y Beecher, H.K.: The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. J. Pharmacol Exp. Ther. 112:356-363, 1954.
- 16.- Tammisto, T. y Tigerstedt, I.: Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain. Acta Anaesth. Scand. -- 21:390-394, 1977.
- 17.- Lozano, N.R. y Méndez, G.B.: Nalbufina en cirugía de corazón abierto. Reporte preliminar. Folleto Endo, 1982.
- 18.- Mier y Teran, V.M. y Lozano, N.R.: Nalbufina en anestesia pediátrica. Folleto Endo, 1982. DIF. Instituto Nacional de Pediatría.
- 19.- García, G.R., García, V.J., Chávez, C.R. y Moreno, A.C.: Asociación de nalbufina y naloxona como antagonistas del fentanyl. Rev. Mex. Anest. Epoca II 6(3):99-105, 1983.
- 20.- Nalda, F.M.: Morfínicos endógenos y exógenos. Rev. Mex. - Anest. Epoca II 3(1):45-58, 1980.
- 21.- Moreno, A.C., Figueroa, G.F. y Ayala, S.S.: Morfínicos, - antimorfínicos, endorfinas y sus receptores. Rev. Mex. -- Anest. Epoca II 4(4): 217-223, 1981.
- 22.- Villarejo, D.M.: Receptores opiáceos y péptidos opioides (primera parte). Rev. Mex. Anest. Epoca II 5(2):97-106, - 1982.
- 23.- Villarejo, D.M.: Receptores opiáceos y péptidos opioides (segunda parte). Rev. Mex. Anest. Epoca II 5(3): 165-171, 1982.