

11202
201 43



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

INFUSION DE FENTANYL MAS KETAMINA EN PACIENTES CON
CARDIOPATIA PROGRAMADOS PARA CIRUGIA DE CORAZON,
CON DERIVACION CARDIO-PULMONAR.

TESIS DE POSTGRADO

en la Especialidad de:

A N E S T E S I O L O G I A

presenta: **Dr. Héctor Alberto Muñoz Quintero**

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

México, D. F.

**TESIS CON
FALSA FE CRISTAL**

1983-1985



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.

I N D I C E .

I)	INTRODUCCION (Historia).....	1
II)	MATERIAL Y METODOS.....	8
III)	RESULTADOS.....	9
IV)	DISCUSION	11
V)	CONCLUSION	12
VI)	BIBLIOGRAFIA.....	14

INFUSION DE PENTANYL MAS KETAMINA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA PROGRAMADOS PARA CIRUGIA DE CORAZON CON DERIVACION CARDIO-PULMONAR.

I.- INTRODUCCION:

Historia.- Aunque los efectos psicológicos del opio ya eran conocidos entre los antiguos Sumerios, la primera referencia indudable se encuentra en los escritos de Teofrasto, en el siglo III a.de C. La palabra opio deriva del nombre griego de "Jugo", ya que la droga se obtiene del jugo de la awapola, "Papaver Somniferum". Los Médicos arabes introdujeron la droga en el oriente (1).

En 1680, Sydenham escribio: "Entre los remedios que Dios todo poderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos ninguno es tan eficaz y tan universal como el opio".

El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes. En 1803, Serturmer, aisló y describió la morfina, Robiquet en 1832, la codeína, Merck en 1849 la papaverina (2).

En 1967, los investigadores llegarón a la conclusión de que las interacciones entre las drogas del tipo de la morfina, los antagonistas y los agonistas-antagonistas mixtos podían explicarse postulando la existencia de más de un tipo de receptores para los opiáceos y drogas afines (Martín, 1967), siguiendo un enfoque metodológico desarrollado por -----

Goldstein y col. (2).

Localización de los receptores opiáceos.-

Están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendocrino 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 al dolor. Experimentalmente 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 neuronas ricas en encefalina. En el tallo cerebral, se han localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. 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 las secreciones gástricas. Los receptores localizados en el área postrema, participan en el desarrollo de náuseas y vómito. El locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdalas, cuerpo estriado, 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 antidiu-

rética: La parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores opiáceos, en donde se integra también la percepción del dolor, en el telencéfalo se encuentra una alta concentración de receptores opiáceos en el núcleo acumbeus, sitio en los cuales se cree que los narcóticos, generan el desarrollo de rigidez motora. Se ha determinado que los receptores opiáceos se encuentran en la fracción sinaptosómica lo cual apoya su papel funcional como receptores. (3)

Después Hughes y Kesterlitz, describieron el aislamiento en el encefalo del cerdo de Guinea dos pentapeptidos que mostraban acción semejante a la morfina sobre el ileo del cobayo, acciones específicas antagonizadas por la naloxona. El mismo año Godstein y Col. Anunciaron la presencia de una sustancia de tipo peptidico, en la hipófisis bovina con actividad opiácea esta sustancia resulto ser un polipéptido de 31 residuos aminoácidos y acciones de tipo opiáceo antagonizados por la naloxona. (2)

Estudios más recientes han comprobado que existen endorfinas que producen cierta analgesia de corta duración en estados de estrés como son la BLPH-91 los cuales se encuentran en la pituitaria posteroanterior y pueden ser formados por un péptido precursor, de aproximadamente 31 000 dalton de peso molecular, llamado pre-opiocortin el cual es común para la BLPH-91 y la ACTH. El pentapeptido encefalina por otro lado, parece ser derivado de dos proteínas separadas que son aisladas del estroma, carne y cerebro del cerdo de Guinea y ratón. (4)

Por otra parte, se ha observado que las encefalinas y las endorfinas constituyen sistemas independientes el sistema encefalinérgico consta de muchos grupos celulares, con axones cortos repartidos en el cordón espinal y tallo cerebral. El sistema beta endorfina se localiza principalmente en la pituitaria, se sintetiza en grupos celulares localizados en el hipotálamo, cuyos axones largos inervan el cerebro medio y algunas estructuras del sistema límbico. (5)

Uno de los más recientemente identificados neurotransmisores es la sustancia P, que es una cadena de once aminoácidos, que existe en el cerebro, fibras sensoriales y nervios periféricos. Esta sustancia se ha relacionado con la transmisión del dolor, es parecida en conducta a la acetilcolina, ya que puede considerarse un neurotransmisor excitatorio. Se ha demostrado que las endorfinas y las drogas opioides son capaces de inhibir la liberación de su estancia.

Lo anterior quiere decir que existen neuronas encefalinérgicas capaces de liberar endorfinas que al ocupar los receptores morfínicos de la neurona rica en sustancia P, inhiben la liberación de este neurotransmisor excitatorio bloqueando así el estímulo del dolor. (5)

El fentanyl es un analgésico narcótico de corta duración, es el citrato de fentanil-4(n-propionil-anilino)-piperidina, está relacionado químicamente con la petidina, siendo un derivado de esta. (2,6)

El fentanyl produce depresión respiratoria disminución del consumo de oxígeno, decremento en la presión

arterial y resistencias vasculares sistémicas, el volumen latido se mantiene sin cambios. (7)

Altas dosis de fentanyl administradas a r pacientes con enfermedad severa coronaria han preservado la per fusión miocárdica durante la inducción anestésica y trauma quirúrgico. (7,8)

Con el fentanyl se observa frecuentemente aumento de la presión sanguínea por aumento de catecolaminas (9). Se han reportado incrementos secundarios de concentraciones de fentanyl en el plasma ocurridos de 2 a 5 horas después de la inyección del medicamento, al parecer son causadas estas concentraciones por la redistribución y los metabolitos del fentanyl los que hasta la fecha se han demostrado por medio de cromatografía. (10)

Goro, encontro en la orina de los pacientes tratados con fentanyl los metabolitos 1, 2, 4 y 6, no así el 3, 5 y 7, de los cuales el más activo fué el 1. (6)

Ketamina (clorhidrato de 2-(o-cloro fenil)-2 metilaminociclohexamina) es derivada de la fenilciclidina, al igual que esta a sido descrita como agente disociativo, se produce pérdida de la conciencia en el tiempo circulatorio brazo-cerebro, produce intensa analgesia, inconciencia, mantiene los re flejos faríngeos y laríngeos normales o levemente deprimidos, produce alucinaciones y tiene efecto inotrópico positivo. (2,11)

La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se elevan con la administración de ketamina (12, 13) Sin

embargo hipotensión arterial, bradicardia y arritmias han sido observadas en algunos pacientes (13).

Traber y Wilson, señalan que a altas dosis de ketamina se produce depreción cardiovascular en vivo y vitro, demostrarón que a la dosis utilizada por ellos encontraron depreción cardiovascular. (14)

Corssen, utilizo la ketamina como anestésico único y no encontro depreción del miocardio en seres humanos, refiriendo que cuando se llevo a presentar fué facilmente corregida. (15)

La ketamina eleva las demandas de oxígeno por el miocardio, así como la contractilidad, la depreción de la pared y la frecuencia cardiaca, aumenta la presión diastolica y se incrementa el flujo coronario potencialmente, esto puede no encontrarse por un incremento en la frecuencia cardiaca y consecuentemente una disminucón en el tiempo de la diastole. (16)

Los morfínicos bajan la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la precarga, así como las demandas de oxígeno, disminuyendo la presión diastolica lo que posiblemente pudiera bajar la entrega de oxígeno al miocardio. (7)

Se sugiere que la acción analgésica de la ketamina puede ser explicada en parte por la supresión lamino-especifica de la actividad del cordón espinal (16), hay evidencias que sugieren que la ketamina se adhiere estereoespecificamente a receptores opiáceos posiblemente compitiendo con analgésicos narcóticos y compuestos endogenos parecidos a los mor-

finicos para receptores del sistema nervioso central y cordón espinal. (17, 18, 19)

Se ha demostrado que pueden ser antagonizados los efectos analgesicos de la ketamina por los antagonistas de los narcoticos (naloxona), esto fué demostrado en receptores opiáceos del cerebro de ratón homogenizado y el plexo longitudinal del músculo mesenterico del cerdo de Guinea y encontro que tambien la ketamina como los narcoticos inhiben la contracción muscular (17, 20, 21). En vivo encontrarón que la ketamina desplaza la H-elorfina un potente narcotico de los receptores opiáceos en áreas regionales del cerebro de ratón especialmente en la región talámica pero no en la corteza, el resultado sugiere que este mecanismo es significativo en la inducción analgesica de la ketamina que es mediado por los receptores opiáceos.(5,17)

Se han efectuado trabajos de ketamina y fentanyl en bolos y por separado, contra goteo continuo de fentanyl y ketamina por separado (22, 23, 24, 25)

En base a lo anterior, decidimos buscar en la combinación de fentanyl y ketamina en infusión continua, una anestesia de buena calidad que nos diera una potencialización de los efectos deseables de ambos farmacos, con una disminucción de los indeseables, tratando de encontrar una anestesia de alto grado de estabilidad cardiovascular y seguridad para el paciente cardiópata, sometido a cirugía de corazón abierto.

II.- MATERIAL Y METODOS.

De los pacientes programados para cirugía de corazón abierto en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomo un grupo de 25 pacientes al azar con los diagnosticos siguientes: 9 de estenosis mitral, 5 de doble lesión mitral, 1 de estenosis mitral, 1 de insuficiencia mitral, 1 de reestenosis mitral más doble lesión aortica, 3 de insuficiencia aortica, 3 de comunicación interauricular y uno de estenosis mitral más endocarditis, con edades que fluctuarón entre los 15 y 66 años promedio 40.5 y con un peso entre los 40 y 70 kilos, promedio 55, su estado fisico era de II-III según la Sociedad Ameridana de Anestesiología.

Se les premedico con 0.3 miligramos/kilo de peso de diazepam, intramuscular, cuando menos 45 minutos antes de su llegada a los quirofanos.

Previo a la inducción anestésica se monitorizarón a los pacientes con brazaletes para toma de presión arterial indirecta, trazo electrocardiografico con monitor E and M Honeywell. Con infiltración de lidocaina al 2% se realizó canalización de arteria radial de mano izquierda con cateter número 18 y se conecto al transductor de presión arterial media

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 9 -

con monitoreo continuo, previa infiltración de lidocaina al 2% se punciona vena cefalica izquierda para colocación decateter central, tomando los parametros basales.

Inducción anestésica se efectuó con dehidrobenzoperidol a 200 microgramos por kilogramo de peso, se inicia la infusión de fentanyl mas ketamina a razón de ketamina 2 miligramos/kilogramos/hora y fentanyl 4 microgramos/kilogramos/hora, relajación con bromuro de pancuronio a 100 microgramos/kilogramo de peso, previa oxigenación con mascarilla y bajo laringoscopia directa se intubó a los pacientes con sonda RÜsch adecuada a la edad y sexo, se coloca sonda gastrica y estetoscopio esofagico.

El mantenimiento anestésico se realizó con infusión continua de ketamina-fentanyl de acuerdo a los requerimientos del paciente, la ventilación se realizó con ventilador volumetrico Ohio y oxigeno al 100%.

Los signos vitales se tomaron con intervalo de 10 minutos, promediando para el estudio estadístico.

Quando fué necesario el uso de inotropicos, se aplico dopamina a dosis beta.

Para el estudio estadístico se utilizo la T de Studens.

III.- RESULTADOS.

Los pacientes llegaron a quirofano en

condiciones satisfactorias bajo los efectos de la premedicación, para la inducción se utilizó el goteo continuo, teniendo los pacientes una inducción suave, sin excitación, no hubo problemas para la intubación, el trazo en el electrocardiograma no mostro cambios morfológicos.

Las dosis que se emplearon de ketamina fuerón un promedio aritmético de 1.32 ± 0.3858 miligramos por kilogramo por hora, la de fentanil un promedio aritmético de 4.21 ± 1.7606 microgramos por kilogramo por hora (Cuadro I).

La presión arterial media, varió de la manera siguiente; hubo un promedio aritmético preinducción de 80.04 ± 10.0269 mm de mercurio, un promedio aritmético pre-Derivación Cardio Pulmonar de 71.5 ± 8.3278 mm de mercurio, con una P¹ 0.25 en comparación con la basal. Un promedio aritmético en la post-Derivación Cardio Pulmonar de 74.2 ± 6.8956 mm de mercurio, con una P 0.5 en comparación con la basal (Grafica I, Cuadro II).

La frecuencia cardiaca varió de acuerdo a lo siguiente; el promedio aritmético preinducción fué de 89.6 ± 21.6448 latidos por minuto, un promedio aritmético en la pre-Derivación Cardio Pulmonar de 88.14 ± 16.3082 latidos por minuto, con una P 0.1 en comparación con la basal; un promedio aritmético en la post-Derivación Cardio Pulmonar de 88.62 ± 14.1564 latidos por minuto con una P 0.1 en comparación con la basal (Grafica 2, Cuadro III.)

La presión venosa central varió de la manera siguiente; el promedio aritmético preinducción 7.96 ± 3.96316 mmde agua, un promedio aritmético en la pre-Derivación Cardio Pulmonar de 7.33 ± 3.76327 mm de agua y una P 0.1 en comparación con la basal; un promedio aritmético en la post-Derivación Cardio Pulmonar de 10.12 ± 4.28035 mm de agua con una P .05 en comparación con la basal (Grafica 3, Cuadro IV).

IV.- DISCUSION.

Hemos constatado los resultados publicados por otros autores que han usado el goteo continuo o bolos de ketamina o fentanyl en cirugía (22, 23, 24)

El soporte cardiovascular que producen estos farmacos asociados (7, 8) es quizá superior al producido con estos farmacos en infusión pero por separado, esto es muy relevante para el anesthesiologo sobre todo cuando tenemos que manejar pacientes cardiopatas en malas condiciones o con un riesgo anestésico alto.

En el cuadro I mostramos las dosis de ambos farmacos, lo cual nos demuestra la disminución en la dosis de ambos farmacos en comparación con el trabajo efectuado por Paul F. (22)

En la figura i cuadro II, se muestran

	P. A.	D.S.	E.S.
Ketamina	1.32	0.3858	0.0771
Fentanyl	4.21	1.7606	0.3521

Cuadro I. Dosis de Fentanyl y Ketamina

	PA	DS	ES	P
Pre inducción	80.04	10.0269	2.0053	
Pre D. C. P.	71.5	8.3278	1.6655	< 0.25
Post D. C. P.	74.2	6.8956	1.3791	< 0.5

Cuadro II Tensión Arterial Media

	PA	DS	ES	P
Pre inducción	89.6	21. 6448	4.32897	
Pre D. C.P.	88.14	16. 3082	3.26164	> 0.1
Post D. C.P.	88.62	14. 1564	2.83129	> 0.1

Cuadro III Frecuencia Cardíaca

	P.A.	D.S.	E.S.	P
Pre inducción	7.96	3.96316	0.79263	
Pre D.C.P.	7.33	3.76327	0.75265	> 0.1
Post D.C.P.	10.12	4.28035	0.85607	> 0.5

Cuadro IV Presión Venosa Central

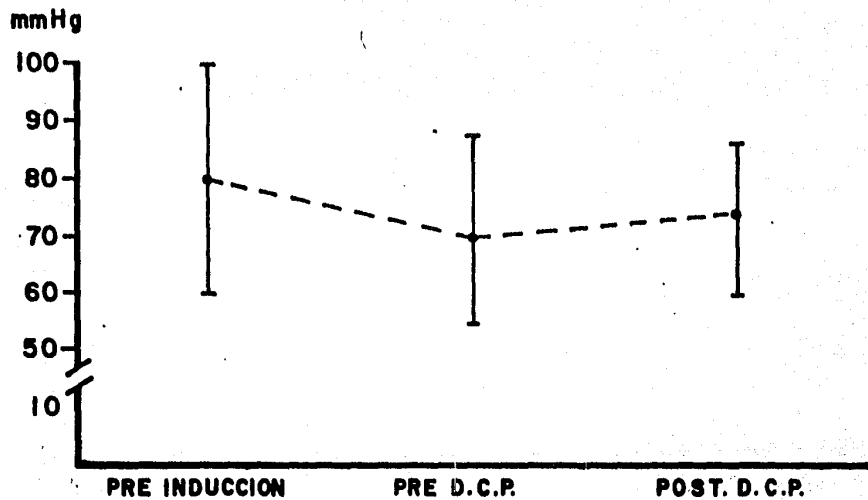


Figura 1. Tensión Arterial Media

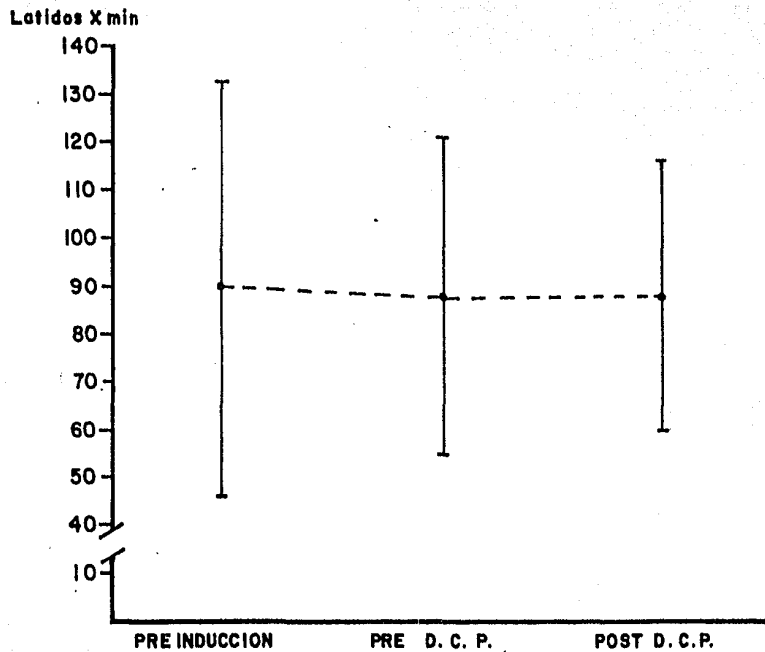


Figura 2. Frecuencia cardíaca

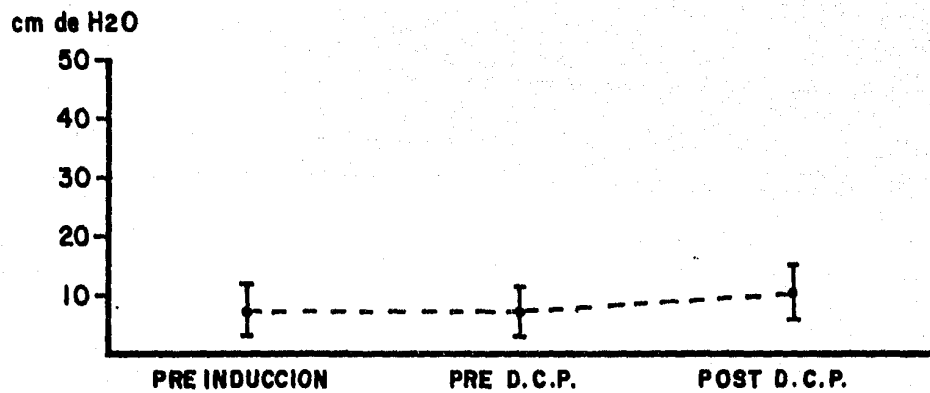


Figura 3. Presión Venosa Central

los cambios en la presión arterial media obtenidos de los pacientes en la preinducción comparandola con las cifras obtenidas en la pre y post Derivación Cardio Pulmonar en la cual se observa una disminución en la presión arterial media con significancia estadística, pensamos nosotros y apoyandonos en la bibliografía que esto es efecto tanto de los morfínicos como de la ketamina ya que la ketamina por si sola es capaz de producir depreción cardiovascular. (14) y creemos que esto favorese la disminución de la postcarga mejorando el trabajo cardiaco.

La frecuencia cardiaca (Figura 2, Cuadro III) no muestran cambios significativos con respecto a la basal.

La presión venosa central (Figura 3, Cuadro IV) la variación presentada en la pre-Derivación Cardio Pulmonar fué una disminución del 7.9% y en la post-Derivación Cardio Pulmonar tubó un incremento en un 27% en está face concideramos que es poco significativo este resultado ya que hay retorno de líquidos de la bomba extracorporea hacia el paciente en forma rápida.

En los 5 casos que fué necesaria la aplicación de Dopamina fué por falla en la contracción miocárdica.

V.- CONCLUSION.

Despues de haber efectuado el presente estu

dic y de acuerdo a los resultados, en el cual nuestro objetivo fué buscar una combinación que nos diera una estabilidad hemodinamica en pacientes programados para cirugía de corazón abierto, tanto en la inducción como en el transanestésico, la asociación de fentanyl-ketamina como agentes únicos, producen un estado anestésico suficiente para cubrir todos los requerimientos de la cirugía en el paciente con cardiopatía, con las ventajas siguientes:

1.- Se logra la disminución en forma importante de las dosis de ambos farmacos en comparación con los trabajos de la literatura mundial (22, 23, 24, 25).

2.- Mantiene una estabilidad cardiovascular de los pacientes incluyendo aquellos con alto riesgo anestésico-quirúrgico.

3.- La contaminación ambiental del quirófano es nula con este método.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Matc, D.L., The History of opium and some of its preparations and alkaloides. J.A.M.A. 1945, 64 : 477.
- 2) Goodman y Gilman, Bases farmacológicas de la terapeutica 6ª edición. Fentanyl 494-532, Ketamina 302.
- 3) M. Villarejo D., Receptores opiáceos y peptidos opioides primera parte, Rev. Méx. Anestesiología, 1982; 5 :97-106. Receptores opiáceos y peptidos opioides 2ª parte., Rev. Mex. Anest. 1982; 5; 165-171.
- 4) A. Donald Finck M.D. Opiate Receptores and Endorphins. Refresher Course Lectura, 1981; 135-1-3.
- 5) C. Moreno Alatorre, Morfinicos, Antimorfinicos, Endorfinas y sus receptores. Rev. Mexi. Anest. 1981; 4: 217-223.
- 6) M.D. Vickers, Fármacos en la anestesia 5ª edición Pag. 204-221
- 7) C.T. Skourtis M.D. The effect of High-Dose Fentanyl on Cardiac Metabolic Balance and Coronary Circulation in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. Anesthesiology..1984; 61: 3A-A6
- 8) F.O. Roßley, M.D. Prolonged Respiratory Depression in Cardiac Surgery Patients, the contribution of Fentanyl. Anesthesiology 1984; 61: 3A, A 80.
- 9) M.B. Howie, M.D. Hemodynamic and catecholamina Response Patterns with narcotic Anesthetic Dering and after cardiac surgery Anesthesiology 1984; 61: 3-A, A77.
- 10) D. Gulden M.D. Fentanyl Pharmacokinetics During renal Transplantation. Anesthesiology..1984: 3-A, A-243.

- 11) Vickers, M.D. *Farmacos en la anestesia* 5ª edición; 52-55.
- 12) Traber and Wilson, The effect of Alpha-Adrenergic Blockade the Cardiopulmonary Response the ketamina. *Anesthesia and Analgesia*, 1982; 50: 737-742.
- 13) Martinez A.E., introducción a la anestesia con ketamina. *Boletín Informativo*. 1978, Central University of Venezuela Faculty of Medicina Departamento of Anesthesiology.
- 14) Traber and Wilson.- Involvement of the Sympathetic Nervous System in the pressor response to ketamina. *Anesthesia and Analgesia* 1969; 48:248-252.
- 15) Guenter Corssen M D. ketamina as the sole anesthetic in open Heart surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 1970; 49: 1025-1031
- 16) Paul F..White M.D. Ketamina-Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology*. 1982; 56: 119-132.
- 17) A. Donald Finck M.D. Opiate Receptor Mediation of ketamina Analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-297.
- 18) David J. Smith; The interaction of ketamina With the opiate receptor. *Life sciences*..1980; 26: 789-795.
- 19) Stephen R. Zakin..Behavioral and biochemical stereoselectivity of sigma opiate/PCP receptors. *Brain Research* 1984; 294: 174-177.
- 20) James N. Wiley. Lack of Antagonism by Naloxona of the analgesic and locomotor stimulant actions of ketamina..*Life Sciences*. 1982; 31: 1071-1075.
- 21) D.J. Smith..Assessment of the Potential Agonistic and Antagonistic Properties of ketamina at opiate receptors in the Guinea-Pig Ileum. *Neuropharmacology*, 1982; 21: 605-611.

- 22) Paul F. White M.D. Continuous Infusión vs Intermittent bolus administration of fentanyl or ketamina for out patient anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: A 329.
- 23) E. Mankewitz M.D. Total Intravenous anesrthesis using Low-dose ketamina infución for caesarean. *SA Mediasc Tydskrif Dcel.* 1984. 65:246-250.
- 24) Pizarro S.H. ketamina a goteo continuo en cirugia abdominal de adultos. *Investigación Médica Internacional.* 1879; 6: III -115.
- 25) Salinas A.F. Ketalar en goteo intravenoso en cirugia abdominal *Rev. Mex. Anest.* 1978; 1:237-245.