

11202
29
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

S. S. A.

NALOXONA:

USOS TERAPEUTICOS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

ANESTESIOLOGIA

HOSPITAL GENERAL MEXICALI

PRESENTA: S. S. A.
MEXICALI, B. C.

DRA. PATRICIA FIGUEROA PRADO

No Bo
Figueras 1126

Dr. Jose Rizo Habuica
Dr. Jose Siquiera
Profesor
Feb 21, 1986

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

FEBRERO DE 1986

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

NALOXONA:

USOS TERAPEUTICOS.

INDICE :

INTRODUCCION	PAG. # 1
HISTORIA	5
FARMACOLOGIA	6
ACCIONES FARMACOLOGICAS:	
MECANISMO DE ACCION	7
EFECTOS EN AUSENCIA DE DROGAS OPIACEAS	10
EFECTOS POR ANTAGONISMO DE OPIOIDES ENDOGENOS	12
EFECTOS POR ANTAGONISMO DE OPIOIDES EXOGENOS	12
EFECTOS EN LA DEPENDENCIA FISICA	13
TOLERANCIA, DEPENDENCIA FISICA Y PELIGRO DE ABUSO	14
ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION	14
PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION	15
REACCIONES ADVERSAS	15
USOS TERAPEUTICOS	17
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N :

No sería lógico comenzar a hablar de una substancia farmacológica considerada como antídoto ó antagonista sin antes hacer un breve recuerdo de los fármacos a los que va a antagonizar.

Aunque los efectos psicológicos del opio ya eran conocidos entre los antiguos sumerios, la primera referencia indudable al jugo de la amapola se encuentra en los escritos de Teofrastro, en el siglo III A.C. La misma palabra opio deriva del nombre griego de "jugo", pues la droga se obtiene del jugo de la amapola, *Papaver Somniferum*. En 1680 Sydenham escribió: -- "Entre los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan Universal y eficaz como el -- opio". El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes. En 1803 Sertür--ner aisló y describió un alcaloide del opio al que llamo Morfina, por *Morfeo* el Dios griego del sueño. A mediados del siglo XIX, el uso de alcaloides puros en lugar de preparados de opio crudo comenzó a difundirse en todo el mundo. La invención de la jeringa hipodérmica y el uso parenteral -- de la Morfina dieron origen a una variedad más grave de adicción, y ésta estimuló la búsqueda de analgésicos potentes que estuvieran libres de potencial para producir adicción. En 1915, Pohl observó que la N-alilnorco--deína impedía ó abolía la depresión respiratoria inducida por la Morfina y la Heroína, pero no se utilizó hasta 1951 como antídoto del envenena---miento por Morfina en el hombre. Poco después se encontró que aunque la -- Nalorfina antagonizaba los efectos analgésicos de la Morfina, era de to--dos modos un buen analgésico, pero sus efectos secundarios disfóricos la hacen inapropiada para su uso clínico. La búsqueda de compuestos útiles -- llevó al descubrimiento de nuevas drogas, como la Naloxona, la cuál es un antagonista morfínico relativamente puro. Este medicamento ha gozado de -- un amplio uso para revertir los efectos de las sobredosis de opioides ⁽¹⁾. La Naloxona revierte la depresión respiratoria inducida por narcóticos na--turales y sintéticos ^(2,3), así como sus efectos colaterales indeseables, por ejemplo: retención urinaria ⁽⁴⁾ y aumento de la presión del tracto bi--liar ^(5,6).

La ausencia de actividad agonista de ésta droga y por consiguiente la

falta de inducción de depresión respiratoria en pacientes que previamente han recibido narcóticos, se ha traducido en una atractiva elección en las situaciones donde la etiología de la depresión respiratoria es cuestionable. De ésta forma, se ha reportado éxito en los servicios de Urgencias - Hospitalarios cuando a pacientes con depresión respiratoria por Intoxicación Alcohólica (7,8,9,10,11) se les manejó con Naloxona al sospecharse como primer diagnóstico sobredosis de narcóticos.

El conocimiento de los péptidos endógenos con propiedades de opiáceos ha aumentado el campo de acción terapéutico de la Naloxona. Las Encefalinas y las B-endorfinas, dos de los péptidos opioides más estudiados, parecen actuar como neurotransmisores, moduladores de la neurotransmisión ó - neurohormonas. Para las B-endorfinas se han encontrado receptores en el - Sistema Nervioso Central, Corazón, Hígado, Riñón e Intestino, con éste amplio espectro de sitios de acción, las endorfinas tienen un gran potencial para influenciar en una gran variedad de funciones fisiológicas en el organismo (12). Durante stress, las endorfinas pueden producir analgesia (13) que es bloqueada por la Naloxona. Estos péptidos tienen importantes efectos cardiovasculares, incluyendo la disminución de la presión arterial, frecuencia cardiaca y el consumo miocárdico de Oxígeno, produciendo también vasodilatación periférica (14). De aquí que la Naloxona se esté utilizando con éxito en estudios experimentales en animales en casos de Shock Hipovolémico (15) y Endotóxico (16,17), y bajo ésta base en pacientes con Hipotensión de otras etiologías (18). Los efectos respiratorios de las endorfinas incluyen reducción del volumen tidal, frecuencia respiratoria y ventilación por minuto que provocan retención de Bixido de Carbono, efectos que son antagonizados por la Naloxona, lo que ha justificado su uso en el manejo de la Insuficiencia Respiratoria (19).

Otros estudios sugieren que la Naloxona revierte el Deficit Neurológico Isquémico (20) y no es sorprendente ya su uso en casos de Anorexia Nerviosa (21), Constipación Crónica y en Síndrome Hipotalámico (22); así como la reversión de la analgesia producida por Acupuntura (23) y Estimulación Eléctrica Cerebral (24), encontrándose envueltas las B-endorfinas en la fisiopatología de éstas entidades.

Se ha propuesto la reversión con Naloxona de la Anestesia provocada -- por algunos Anestésicos Generales, como el Oxido Nitroso (25,26), Halotane

(27) y Ketamina⁽²⁸⁾, y de la depresión respiratoria por algunos sedantes como el Diazepan^(29,30), pero las dosis utilizadas son muy altas y los resultados obtenidos contradictorios.

Las desventajas con el uso de la Naloxona son muy variadas; van desde la precipitación de dolor severo, acompañado de excitación y activación del Sistema Nervioso Simpático, hasta causar un Síndrome de Deprivación Aguda, todo esto cuando se han utilizado opiáceos exógenos. Hay reportes recientes de Irritabilidad Ventricular⁽³¹⁾, Hipertensión^(32,33,34), Edema Agudo Pulmonar^(35,36,37) y Muerte Súbita⁽³⁸⁾ siguiendo la aplicación de Naloxona.

OBJETIVOS :

Recolectar y valorar la información disponible sobre los usos terapéuticos de la Naloxona.

HIPOTESIS :

Dar a conocer las aplicaciones actuales de la Naloxona dentro y fuera del campo de la Anestesiología.

H I S T O R I A

HISTORIA :

Los efectos antagonistas de la N-alilnorcodeina sobre la depresión respiratoria inducida por la Morfina, en conejos y perros, fué reportada -- por Pohl en 1915. Este importante hallazgo, de gran potencial clínico, no tuvo reconocimiento por más de 25 años. En 1941, McCawley y asociados, -- cuando buscaban un analgésico narcótico que no causara depresión respiratoria, sintetizarón la N-alil-O-alilnormorfina, y al año siguiente Weij--lard y Erickson lograrón la síntesis del hidrocloreuro de N-alilnormorfina (Nalline). La capacidad de éste compuesto para antagonizar los efectos -- respiratorios y otros de la Morfina fueron respotados en 1943 y 1944 por Unna, Hart y McCawley. En 1950 y 1951 se reportó que la Nalorfina antagonizaba los efectos farmacológicos de otros narcóticos además de la Morfina. Finalmente, en 1951, después de un rezago de 35 años desde el descu--brimiento de Pohl, Eckenhoff y asociados introdujeron al uso clínico a la Nalorfina para el tratamiento de la sobredosis de Morfina. Inmediatamente después, se demostró que la Nalorfina era un antídoto efectivo contra los envenenamientos por Metadona, Dihidromorfinona, Meperidina y Heroína. En--seguida, la Nalorfina y otro antagonista, el tartrato de Levalorfan, fue--ron usados para la prevención de la depresión respiratoria inducida por -- narcóticos en la madre y recién nacido en Obstetricia; para medicación -- preanestésica; para suplemento de anestesia; para el alivio del dolor --- postoperatorio; para el manejo del dolor intratable; y para el diagnósti--co de adicción narcótica. En un intento para encontrar los narcóticos que no causaran depresión respiratoria y no causaran adicción, la Nalorfina y otros antagonistas fueron usados como analgésicos, encontrando que la Na--lorfina era un analgésico efectivo en el hombre. Desafortunadamente su -- marcado efecto sedante y disfórico hicieron abandonar a la Na--lorfina en su uso clínico. Posteriormente se sintetizó la Pentazocina, -- un derivado de la fenazocina, la que parecía la esperanza largamente bus--cada al pensarse que sería el analgésico ideal para su uso clínico al no producir adicción (39). En 1961 Lewenstein sintetiza la Naloxona, y es in--troducida a la practica clínica por Foldes en 1963 (40).

FARMACOLOGIA

FARMACOLOGÍA:

La Naloxona es un derivado de la Oximorfona, y se obtiene substituyendo el grupo metilo del Nitrógeno, en el Carbono número 9, por un alil.

Antes de continuar aclararé, que opiáceo es una designación genérica para todas las sustancias exógenas ó endógenas que se unen específicamente a una de varias subespecies de receptores para opiáceos y producen algunas acciones agonistas. El termino agonista opiáceo agrupa a todo aquel compuesto que se une a subespecies de receptores, aunque sus acciones farmacológicas pueden ser diferentes de las de la Morfina, siendo desplazadas de dichos receptores por el antagonista Naloxona. Algunas sustancias como la Naloxona, parecen ligarse a receptores para opiáceos pero inician escasa actividad agonista y se llaman antagonistas opiáceos. Existe otra categoría con acción mixta que incluye a los agonistas-antagonistas.

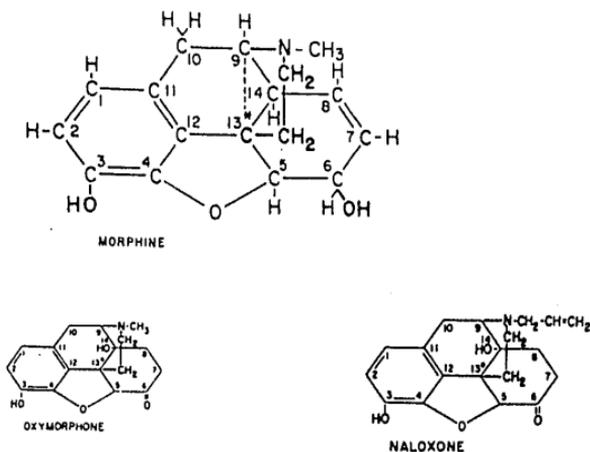


Figura 1. Fórmulas estructurales de la Morfina, Oximorfona y Naloxona; donde apreciamos en la Naloxona la substitución del grupo metil de la Oximorfona (Carbono número 9) por el grupo alil.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

ACCIONES FARMACOLOGICAS :

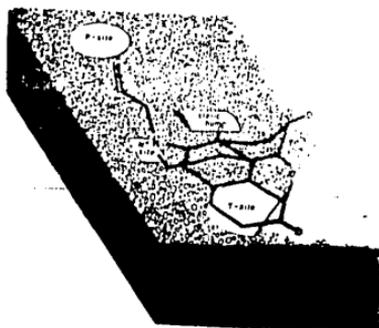
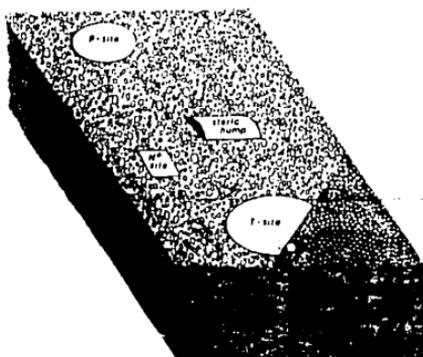
1) MECANISMO DE ACCION:

El antagonismo morfínico lo realiza la Naloxona al parecer mediante -- una serie de mecanismos, entre los que cabe destacar:

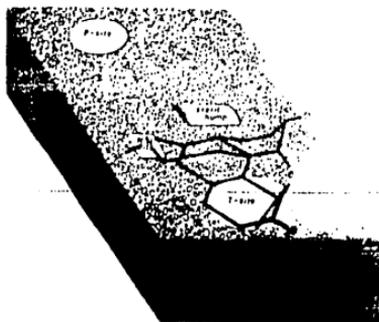
- a) Interacción química directa sobre los morfínicos.
- b) Actividad anticolinesterásica, que explicaría la acción competitiva de la Naloxona con los morfínicos a nivel de los receptores ocupados normalmente por la acetilcolina. (En el SNC, los opiáceos y los péptidos endógenos de tipo opioide, inhiben la liberación de Ach, adrenalina y sustancia P, y alteran la liberación de dopamina)
- c) Antagonismo de la Naloxona con los morfínicos a nivel de los receptores celulares ó de sus enzimas.

Los Opiáceos actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión ó receptores estereoespecíficos y saturables, en el encéfalo y otros tejidos. Están presentes en concentraciones máximas en el sistema límbico --- (corteza frontal y temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo, mesencéfalo y médula espinal⁽¹⁾. Los sitios de unión ó receptores opioideos se encuentran particularmente en las fracciones sinaptosomales del encéfalo. Se ha propuesto un modelo de receptor opiáceo⁽³⁴⁾ en el que se localizan 4 sitios de enlace: dos para los anillos aromáticos (sitios P y T), un abombamiento y el sitio N. El sitio P es utilizado para el enlace con el anillo aromático no hidroxilado. El sitio T une al anillo aromático hidroxilado. El sitio N es probablemente de naturaleza anionica y enlaza al ión Nitrógeno. Y el abombamiento interactúa con los substitutos que se encuentran en la posición del carbono número 14, para elevar el Nitrógeno del sitio anionico, dando así pureza antagónica (Figura 11).

Se han postulado, en base a las acciones farmacológicas de los antagonistas y agonistas-antagonistas opiáceos, la existencia de 3 subespecies de receptores opiáceos, llamados μ , κ y λ . Los receptores μ -- participan en la producción de analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. Los receptores κ al ser activados inducen analgesia espinal, miosis y sedación. La activación de los recep-



NALOXONE



MORPHINE

Figura 11. Representación esquemática del modelo propuesto para el receptor opiáceo, en donde se muestran las relaciones entre los sitios P, T, N y el abombamiento, y la relación que éstos guardarían en la presencia de Morfina y Naloxona.

Tomado de : Anesth-Analg, 1984; 63; 148 y 149.

tores lambda causa disforia y alucinaciones, así como efectos estimulantes de la respiración y vasomotores⁽¹⁾.

La unión de un agonista opiáceo ó de un "ligando endógeno" a su receptor, inicia los sucesos que eventualmente producen los efectos observados. Estos agonistas disminuyen la actividad de la adenilciclase en cultivos - especializados de células derivadas del SNC, y éste efecto es antagonizado por la Naloxona. Es poca la información existente sobre si los cambios de concentraciones del AMP cíclico en las neuronas tiene algo que ver con las acciones primarias de los opiáceos ó de su contrapartida endógena. La afinidad por los receptores in vitro guarda relación con las concentraciones del ión Sodio; su elevación reduce la unión de los agonistas y aumenta la de los antagonistas⁽¹⁶⁾. También se ha observado que la Morfina produce depleción del Calcio ionizado en el encéfalo y evita su captación, - así mismo, el ión Calcio antagoniza la analgesia producida por la Morfina (1).

Los receptores opiáceos fueron identificados en 1973 por 3 grupos de - autores simultaneamente: Pert y Snyder, Simon y Terenius. Estos receptores eran de gran especificidad no uniendose a ningún neurotransmisor clásico, lo cuál reforzó la interrogante: ¿Qué hacen en el cerebro receptores específicos para el alcaloide de una planta? Era evidente que éstos - receptores no se mantenían funcionales en espera de una hipotética dosis de Morfina proporcionada por un traficante callejero para que los activara, por consiguiente, debería existir un activador endógeno de éste receptor, "una Morfina endógena" producida por el mismo cerebro y con funciones fisiológicas. En 1975 la frenética búsqueda del "ligando" endógeno -- del receptor opioide cerebral alcanzó su objetivo cuando Hughes notificó su aislamiento. Eran péptidos y se trataba de dos sustancias a las que - denominó Leu y Met-enkefalina. Posteriormente, Guillemin aisló tres péptidos de mayor tamaño: alfa, beta y gamma-endorfinas. Goldstein aisló la Dinorfina, incorporandola a la familia de los péptidos. Buscando un producto se aisló todo un sistema.

Las enkefalinas tienen una acción muy breve debido a su rápida hidrólisis por peptidasas y debido a su localización, ultraestructural en sinaptosomas de terminales neuronales, se han considerado como neurotransmisores. De las endorfinas, solo las beta se consideran activas y tienen como

precursor a la pro-opiocortina (Figura 111), que también es precursora de la ACTH⁽⁴¹⁾. Las áreas de principal distribución en el SNC de las Beta-enkefalinas y de las encefalinas se esquematiza en la Figura 1V. Actúan indistintamente como neurotransmisores, neuromoduladores ó neurohormonas. - Se ha sugerido que la Dinorfina es un ligando endógeno de los abundantes receptores mu hipotalámicos, y que tal vez desempeñe un papel clave en la regulación neurohipofisiaria⁽¹⁵⁾.

2) EFECTOS EN AUSENCIA DE DROGAS OPIACEAS:

Hay un número creciente de reportes que indican que la Naloxona puede tener reacciones farmacológicas que no guardan relación con el bloqueo de receptores opiáceos. La Naloxona está casi desprovista de efectos agonistas. En el hombre, dosis subcutáneas de 12 mg. no producen efectos discernibles, y 24 mg. causan solo ligera somnolencia.

Al parecer, la Naloxona tiene una acción antilipolítica al actuar disminuyendo las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados y los niveles de beta-hidroxibutirato, probablemente por alteración del control simpático de la lipólisis y no mediado por vía del receptor opiáceo⁽²¹⁾.

La Naloxona disminuye la amplitud de los potenciales corticales y facilita la respuesta refleja flexora de los estímulos nocivos⁽⁴²⁾.

Hay numerosos estudios que indican que la Naloxona puede actuar como un antagonista GABA; a altas dosis aumenta las concentraciones cerebrales de GMP cíclico, y produce convulsiones, efectos semejantes a los de un antagonista GABA^(42,43).

A bajas concentraciones la Naloxona promueve el influjo de Calcio ionizado al encéfalo, y a altas dosis lo bloquea⁽¹⁾.

Hay reportes de que la Naloxona a dosis de 1 a 5 mg. en humanos, puede producir analgesia postoperatoria⁽⁴²⁾.

Sobre aparato respiratorio, a dosis de 5 a 100 mcg./Kg/PC no provoca alteraciones⁽⁴⁰⁾.

No tiene ningún efecto sobre el sistema cardiovascular a dosis de 4 mg. por 70 Kg., sin modificación del ritmo, frecuencia cardiaca y presión arterial⁽⁴⁰⁾.

Sobre otras estructuras: no modifica el diámetro pupilar, no ejerce -ninguna acción sobre el tracto gastrointestinal y urinario. Está desprovista de acción emetizante⁽⁴⁰⁾.

3) EFECTOS POR ANTAGONISMO DE OPIOIDES ENDOGENOS:

Se ha encontrado que la Naloxona reduce la prolactina sérica y las concentraciones plasmáticas de la Hormona del Crecimiento, aumenta la LH y -FSH séricas, pero tiene pocos efectos sobre las concentraciones de TSH. - Estas acciones al parecer, son el resultado del antagonismo del papel fisiológico de las B-endorfinas^(15,44).

La Naloxona disminuye el consumo alimenticio exacerbado por la administración central de los péptidos cerebrales⁽⁴⁵⁾.

Los efectos respiratorios de las endorfinas incluyen reducción del volumen tidal, frecuencia respiratoria y ventilación por minuto, con retención de CO₂, todos ellos revertidos por la infusión de Naloxona⁽¹⁷⁾.

En el sistema cardiovascular, las endorfinas disminuyen la presión arterial, frecuencia cardíaca y consumo miocárdico de Oxígeno, con vasodilatación periférica⁽¹⁴⁾. La Naloxona bloquea éstas acciones⁽⁴⁶⁾.

La estimulación eléctrica cerebral⁽²⁴⁾ y la Acupuntura en humanos, inducen analgesia mediada por B-endorfinas y antagonizada por Naloxona.

Los opioides endógenos actúan sobre la función gastrointestinal normal⁽⁴⁷⁾ y en exceso pueden ser causantes de hipomotilidad y constipación crónica, efectos que son revertidos por la Naloxona⁽⁴⁸⁾.

Ha sido propuesta la hipótesis de que la Naloxona revierte a los Anestésicos Generales, entre ellos el Halotano^(27,28), Oxido Nitroso^(25,26) y Ketamina, y a los sedantes como el Diazepan^(29,30), sugiriendo que éstos actúan activando a los receptores opiáceos para la producción de sus efectos, pero las dosis requeridas de Naloxona son altas y los resultados contradictorios⁽⁴³⁾.

4) EFECTOS POR ANTAGONISMO DE OPIOIDES EXOGENOS:

Pequeñas dosis (0.4-0.8 mg.) de Naloxona por vía IM ó IV, impiden ó re- vierten rápidamente en el hombre los efectos agonistas de los opiáceos --

del tipo de la Morfina. En pacientes con depresión respiratoria⁽⁵¹⁾ hay un aumento de la frecuencia respiratoria uno ó dos minutos después de su aplicación. Los efectos sedantes se revierten y la presión arterial, si estaba deprimida, vuelve a la normalidad. También puede revertir los efectos psicomiméticos y disfóricos de agonistas-antagonistas, pero se requieren dosis mayores (10 a 15 mg.). El antagonismo de los efectos opiáceos de la Naloxona se acompaña a menudo de fenómenos de "rebote excesivo". Esto tiene probablemente relación con el acto de "desenmascarar" la dependencia física.

La Naloxona revierte también otros efectos colaterales de los opioides como son la retención urinaria⁽⁴⁾, el espasmo del esfínter de Oddi⁽⁵⁾ y el aumento de la presión del tracto biliar⁽⁶⁾. No se ha demostrado que disminuya las náuseas y vómitos producidas por morfinomiméticos. La vasodilatación periférica inducida por la Morfina es revertida⁽⁴⁹⁾. También disminuye la depresión cardiovascular que se presenta con la administración de Fentanyl⁽⁵⁰⁾, aumentando la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Disminuye la miosis provocada por morfinomiméticos.

Es un excelente antídoto para la intoxicación morfinica y puede precipitar el síndrome de abstinencia.

Se ha demostrado que hay relación entre estructura de la Naloxona y actividad, parece que hay un paralelismo entre la potencia de la sustancia madre y la potencia antagónica del antídoto. La potencia analgésica va en aumento desde la Morfina, Levorfanol y Oximorfona, y la potencia del antagonismo de sus derivados va también en aumento, desde la Nalorfina, al Levalorfan y a la Naloxona, de ésta forma para revertir la depresión respiratoria inducida por narcóticos tienen el mismo efecto 150 mcg/Kg de Nalorfina, que 20 mcg/Kg de Levalorfan ó 5 mcg/Kg de Naloxona⁽³⁹⁾.

5) EFECTOS EN LA DEPENDENCIA FISICA:

En los sujetos que dependen de los opiáceos del tipo de la Morfina, dosis pequeñas de Naloxona (0.5 mg.), precipitan un síndrome de abstinencia de severo a moderado, muy semejante al que se vé después del retiro abrupto de opiáceos, excepto porque el síndrome aparece pocos minutos después de su aplicación y cede en unas horas⁽²⁶⁾.

Barbara A. Judson y col.⁽⁵¹⁾ en 1980, sugirieron iniciar la prueba con Naloxona para diagnosticar la dependencia física a narcóticos, con una dosis de 0.18 mg. IM, y si no se presentan signos de privación, continuar con una dosis de 0.18 mg. IV. Ya que encontraron que en su procedimiento, con 2 dosis pequeñas de Naloxona, además de ser efectivo, cuando provocaron síndrome de abstinencia las reacciones fueron rápidamente toleradas y la ansiedad y excitación fueron menores. Los síntomas y signos de privación son: estornudos y tos, bostezos, lagrimeo, rinorrea, escalofríos, inquietud, sudoración, vómitos, rubor y midriasis.

La Naloxona produce fenómenos de rebote excesivo que sugieren dependencia física precoz, aún 24 hrs después de una sola dosis elevada de Morfina, precipita síntomas de abstinencia 5 días después de una sola dosis de 40 mg. de Metadona⁽¹⁾.

6) TOLERANCIA, DEPENDENCIA FISICA Y PELIGRO DE ABUSO:

Aún después de la administración prolongada de dosis altas de Naloxona su suspensión no esta seguida de tolerancia ó de síndrome alguno de supresión⁽¹⁾.

7) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

Los efectos de la Naloxona se observan inmediatamente después de su aplicación parenteral (a los 30-120 seg. por vía IV y de 3-5 min. por vía IM ó SC). Tiene una duración de acción de 1-4 hrs.; la vida media plasmática es de 1 hr. aproximadamente. Se absorbe por vía oral, pero su potencia es 50 veces menor que la aplicada IV. La dosis para revertir la depresión respiratoria inducida por narcóticos es de 4-10 mcg./Kg/PC⁽⁴⁰⁾.

La Naloxona pasa rápidamente la barrera hematoencefálica y placentaria. Se une a proteínas plasmáticas y tisulares; se elimina rápidamente y es necesario administrar dosis repetidas para mantener una concentración constante.

Se degrada mediante glucorono conjugación, dealquilación con reducción del grupo 6-ceto. El 82% se elimina en forma conjugada y el 17% no se metaboliza y es excretada por orina. Se conocen 3 metabolitos de la Naloxo-

na; Naloxona 3 glucoronido, 7,8 dihidro-14hidroximorfona glucoronido y Nalil 7-8 dihidroximorfina.

8) PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

El Clorhidrato de Naloxona (Narcanti) se obtiene en ampollitas de 1 ml. en concentración de 0.4 mg./ml. Para uso parenteral.

9) REACCIONES ADVERSAS:

Las desventajas del uso de la Naloxona en pacientes en quienes se administró narcóticos va desde la precipitación de dolor severo acompañado de excitación hasta causar síndrome de privación aguda. Esto puede tener - consecuencias a nivel cardiocirculatorio, especialmente en pacientes cardiopatas.

Tratando de demostrar clínicamente la liberación de catecolaminas posterior a la aplicación de Naloxona, sin relacionar este efecto con la precipitación de dolor, Azar y col. (33) realizaron un estudio en pacientes - anestesiados con Enflurane, a los que se aplicó una dosis de 0.4 mg. de - Naloxona, corroborando aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca posterior a su aplicación.

De la misma forma Flacke y col. (50), tratando de probar que la depresión cardiovascular que seguía a la administración de Fentanyl era consecuencia de depresión del tono simpático central, aplicaron Naloxona a perros bajo anestesia general balanceada (Enflurane y Fentanyl), encontrando que después de la aplicación de Naloxona hubo aumento de frecuencia -- cardíaca, presión arterial, gasto cardíaco y de los niveles plasmáticos - de Epinefrina y Norepinefrina.

Tanaka (52) reporta un caso de Hipertensión severa en un paciente durante su postoperatorio de cirugía cardíaca, al que se le había aplicado Morfina, y que para revertir los efectos residuales de ésta, se usó Naloxona a dosis de 0.4 mg., desarrollando taquicardia auricular paroxística y aumento de la presión arterial hasta 340/150 mmHg, suponiendo una liberación inapropiada de catecolaminas estimulada por la Naloxona. Igualmente - Azar y Tundorf (32), reportan otro caso en el que después de la aplicación

de Naloxona (0.4 mg.), el paciente en el postoperatorio de cirugía cardíaca en donde se usó Fentanyl, desarrolló Hipertensión Arterial severa y extrasístoles ventriculares múltiples. Michaelis y col.⁽³¹⁾ reportan dos casos de pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca, a los que se les administró Morfina transoperatoriamente, y que al recibir Naloxona a dosis de 0.1 y 0.4 mg. respectivamente, desarrollaron taquicardia y fibrilación ventriculares. Estos autores sugieren que las alteraciones producidas por la Naloxona se deben a aumento de la disponibilidad de catecolaminas, y se manifiestan nocivamente dependiendo del estado cardiovascular previo del paciente.

Dentro de las reacciones adversas, Talf⁽³⁷⁾ comunica la precipitación de Edema Agudo Pulmonar por Naloxona en un paciente joven sin alteración cardíaca previa, a quien se le aplicó una dosis total de 0.3 mg., con el fin de eliminar los efectos residuales de una Neuroleptoanestesia. Prough y col.⁽³⁶⁾, reportan otros dos casos de adolescentes sanos en quienes dosis pequeñas de Naloxona (100 mcg.) para revertirlos de una anestesia general balanceada, desarrollaron Edema Agudo Pulmonar. Y Flacke y col.⁽³⁵⁾ informan de otro caso de Edema Agudo Pulmonar siguiendo a la administración de Naloxona (0.4 mg.), para revertir los efectos de altas dosis de Morfina en el postoperatorio. Andree⁽²⁸⁾ describe dos casos; el primero de ellos es un caso de Muerte Súbita posterior a la aplicación de Naloxona, una paciente joven, sana, a quien se le administró Neuroleptoanestesia para una cirugía menor de extremidades inferiores, al aplicarsele Naloxona 0.4 mg. IV presentó paro cardíaco irreversible a maniobras de resucitación; el otro caso es un paciente de 25 años a quien se le practicó Colectomía, premedicada con Meperidina y bajo anestesia general con Enflurane, que en el postoperatorio se aplicó Naloxona a dosis de 0.8 mg. IV, seguida de paro respiratorio e hipotensión, y una dosis subsecuente de Naloxona 0.2 mg., precipitó Edema Pulmonar Agudo.

Estos reportes suponen que la precipitación del dolor, por la reversión de agonistas opioides con Naloxona, activa una respuesta simpática masiva que puede llegar a producir, desde Hipertensión Arterial severa y arritmias cardíacas hasta Insuficiencia Ventricular Izquierda, Edema Pulmonar Agudo secundario y Muerte Súbita.

USOS TERAPEUTICOS

U S O S T E R A P E U T I C O S :

EN EL DIAGNOSTICO DE ADICCION NARCOTICA:

La Naloxona ha sido ampliamente usada en el diagnóstico de la adicción narcótica como medicamento de elección por su efectividad, su corta acción, y por lo tanto duración menor de los signos y síntomas de privación provocados. Así ha sido propuesto por Barbara A. Judson⁽⁵¹⁾, realizar la prueba diagnóstica con Naloxona en dos pasos, utilizando dosis bajas, aplicar 0.18 mg. IM y esperar respuesta por 20 min., si no hay signos y -- síntomas ó estos son leves, se continúa con una dosis IV de 0.18 mg. Con estas dosis se causó menor incomodidad en los adictos, las reacciones de privación fueron bien toleradas y se produjo menor ansiedad.

EN EL ENVENENAMIENTO POR NARCOTICOS:

En el tratamiento del envenenamiento por opiáceos, la Naloxona ha demostrado su efectividad, hay numerosos reportes que lo comprueban, como - el de una niña de 2 años que presentaba un envenenamiento por Propoxifeno y que siguiendo una dosis de 0.2 mg./Kg de Naloxona, recuperó el estado - de alerta y hubo reversión de la depresión respiratoria⁽⁵³⁾. Los antagonistas narcóticos revierten de 10 a 100 veces la dosis de un narcótico. A mayor ingesta de narcóticos, mayor es la dosis de antagonista necesaria - para revertir sus efectos.

EN LA REVERSION DE LA DEPRESION RESPIRATORIA POR NARCOTICOS:

El uso de la Naloxona para revertir la depresión respiratoria inducida por narcóticos es generalizado y aceptado⁽⁵⁴⁾. En el manejo del dolor pos operatorio, la aplicación de morfínicos goza de mucho éxito, y de - ésta forma se ha llegado a utilizar la Morfina en el espacio Peridural e Intratecal, justificado por la presencia de receptores opiáceos a nivel - espinal, pero la depresión respiratoria tardía agregada ha sido motivo de preocupación. Rawal y Wattwill⁽³⁾ realizaron un estudio experimental y -- clínico para valorar la relación existente entre la dosis de Morfina aplicada en el espacio Peridural y la presencia de depresión respiratoria, -- así como la dosis efectiva para revertirla; encontraron que a mayor dosis de Morfina, mayor es el grado de depresión respiratoria (compararon dosis de 2, 4 y 10 mg. Epidurales), y que dosis de Naloxona de 10 mcg./Kg/hr IV la previenen por completo, mientras que dosis de 5 mcg./Kg/hr IV solo par

cialmente, por otro lado en pacientes postquirúrgicos la depresión respiratoria por 4 mg. de Morfina Epidural fué semejante a la provocada por 10 mg. de Morfina en pacientes no quirúrgicos (estudio experimental). Jones y Jones ⁽²⁾ y otros autores reportan que la Naloxona revierte la depresión respiratoria pero no la analgesia producida por 4 mg. de Morfina intratecales.

Greenberg y col. ⁽⁵⁵⁾ probaron la utilidad de la Naloxona (0.4 mg.), -- aplicada por vía endotraqueal para revertir la depresión respiratoria inducida por 10 mg. de Morfina en conejos y la sugieren como una vía de fácil acceso y efectiva para casos de emergencia, en donde no sea accesible contar con una vía parenteral.

EN LA REVERSION DEL AUMENTO DE PRESION DEL TRACTO BILIAR Y DEL ESFINTER DE ODDI:

La presión del tracto biliar se eleva por acción de los narcóticos, pero puede ser revertida por la Naloxona. Radnay y col. ⁽⁶⁾ lo demostraron en su estudio para corroborar el aumento de la presión del tracto biliar siguiendo a la aplicación de Morfina (10 mg./70 Kg), Fentanyl (100 mcg./70 Kg) y Meperidina (75 mg./70 Kg), con su disminución posterior a la aplicación de Naloxona (5 mcg/Kg).

McCammon y col. ⁽⁵⁾ corroboran también el aumento de la presión del esfínter de Oddi producido por Fentanyl (1.5 mcg./Kg) y la reversión de éste efecto con 0.4 mg. de Naloxona.

EN EL TRATAMIENTO DE LA RETENCION URINARIA POR OPIACEOS:

El uso de morfínomiméticos por vía Epidural e Intratecal se asocia a otra complicación frecuente e importante; la retención urinaria, por relajación del músculo detrusor. Rawal y col. ⁽⁴⁾ encontraron que 2, 4 y 10 mg. de Morfina Epidural producen retención urinaria y que la dosis efectiva de Naloxona para su reversión era de 10 mcg/Kg/hr, en infusión continua, ó un bolo IV directo de 0.8 mg. No se obserbaron cambios urodinámicos posteriores a la aplicación de 10 mg. de Morfina IV ó IM.

EN LA REVERSION DE LOS ANESTESICOS GENERALES:

Las propiedades analgésicas de Oxido Nitroso están completamente demostradas, pero no el mecanismo por el cuál la producen. Se han propuesto

muchas hipótesis, incluyendo la activación del sistema de péptidos endógenos para explicar su acción. Yang y col.⁽²⁶⁾ comunicaron en 1980 que la Naloxona (0.4-0.8 mg. IV) parcialmente revierte la analgesia inducida por Oxido Nitroso (66% y O₂ 33%). Pero Willer y col.⁽²⁵⁾ en 1985 no encontraron reversión alguna de la analgesia inducida por Oxido Nitroso (33% y O₂ 66%). Estos resultados contradictorios sugieren que no es uno solo el mecanismo involucrado en la inducción de la analgesia por el Oxido Nitroso.

Ha sido también especulado que el Halotano produce analgesia por la vía de las endorfinas, y que éste efecto sea bloqueado por la Naloxona. Pero Artru y col.⁽²⁷⁾ realizaron un estudio en perros anestesiados con Halotano a dosis anestésicas y subanestésicas (1 y 0.3% respectivamente) y aplicaron Naloxona (1 y 10 mg./Kg) sin encontrar cambios en el flujo sanguíneo cerebral, consumo de Oxígeno cerebral y en el EEG, demostrando que no existe antagonismo directo entre el Halotano y Naloxona.

El principal efecto farmacológico del anestésico "disociativo" Ketamina, es la analgesia, y se ha sospechado que éste efecto pueda ser mediado por la liberación de péptidos endógenos opioides ó interactuar directamente con los receptores opiáceos y que ésta acción pueda ser antagonizada por la Naloxona. Finck y Ngai⁽⁵⁶⁾ encontraron que, in vitro, la Ketamina se une a los receptores opiáceos y que, in vivo, desplaza a los narcóticos marcados radioactivamente de éstos receptores. Hecho que viene a corroborar un posible efecto de la Ketamina por vía del receptor opiáceo. En un estudio experimental, Kraynack y Gintautas⁽²⁸⁾, encuentran que el "tiempo de sueño" en ratas anestesiadas con Ketamina intraperitoneal era disminuido en un 50% después de la aplicación de Naloxona intracerebroventricular, pero no después de su administración IV, y tampoco se produjo éste efecto con Naltroxene (antagonista narcótico potente), por lo que concluyen que sus resultados pueden ser debidos a una acción analéptica de la Naloxona⁽⁵⁷⁾ (probablemente mediado colinérgicamente, ya que es bloqueado por la Atropina) y no es una acción a nivel del receptor opioide. La literatura no permite aún concluir si hay ó no interacción entre los anestésicos generales y el sistema de opiáceos endógenos.

EN LA REVERSION DE LA DEPRESION RESPIRATORIA POR DROGAS NO OPIOIDES:

Donde la etiología de la depresión respiratoria es una incógnita, la Naloxona ha demostrado ser de gran utilidad. Lo corrobora el reporte de Moss⁽³⁰⁾ en el que obtuvieron reversión de la depresión respiratoria en una paciente con intoxicación mixta por drogas (barbitúricos y benzodiazepinas) con Naloxona (1.2 mg.). Pero de nuevo los hallazgos son inconstantes y Jordan y col.⁽²⁹⁾ encontraron que 15 mcg. de Naloxona IV no fueron capaces de revertir completamente la depresión respiratoria ocasionada -- por 15 mg. de Diazepan. Queda entonces la pregunta sin respuesta: ¿Puede la Naloxona revertir la depresión respiratoria inducida por drogas no opioides?

EN LA INTOXICACION ALCOHOLICA:

Se ha encontrado que la Morfina y el Ethanol disminuyen los niveles cerebrales del Calcio ionizado y que éste efecto es revertido por la Naloxona, lo que ha sugerido que éstas dos drogas tienen un mecanismo de acción comun sobre el SNC. Esto ha servido de pie para la introducción de la Naloxona en el tratamiento clínico de la Intoxicación Alcohólica existiendo ya en la actualidad varios reportes de éxito: como los de Sorensen y Mattisson en 1978⁽¹¹⁾, Mackenzie en 1979⁽¹⁰⁾, Barros y Rodríguez en 1981⁽⁷⁾ y Lyon y Antony en 1982⁽⁹⁾, todos ellos usaron dosis repetidas de Naloxona (0.4 mg. IV, en no más de tres ocasiones).

EN EL TRATAMIENTO DE PROBLEMAS DE HIPOVENTILACION:

Durante episodios de stress se ha demostrado el aumento en la liberación de B-endorfinas, que además de producir analgesia, disminuye el volumen tidal, la frecuencia respiratoria y la ventilación por minuto. Por estas acciones se ha sospechado que las B-endorfinas jueguen un papel importante en casos de Hipoventilación crónica, por lo que Orłowski y col.⁽⁵⁸⁾ decidieron probar la utilidad de la Naloxona en el tratamiento de una niña con Síndrome de Hipoventilación por obesidad y encontraron que después de 10 mcg./Kg de Naloxona hubo una mejoría significativa de la ventilación con disminución de la retención de Bixido de Carbono, manteniéndose -- éste efecto por 3-4 hrs. Ayres y col.⁽¹⁹⁾ corroboraron éste hallazgo al administrar Naloxona (0.4 mg.) a un paciente con Insuficiencia Respirato-

ria Aguda y obtener un aumento de la ventilación por minuto y de la saturación de Oxígeno arterial. Estos reportes sugieren que puede haber una - sobreproducción de ó una sensibilidad aumentada a B-endorfinas en los casos de hipoventilación aguda ó crónica, y que la Naloxona puede ser de -- gran apoyo en la terapéutica de éstos casos.

EN CASOS DE HIPOTENSION:

Se ha notificado que la Naloxona revierte la vasodilatación producida por la Morfina a nivel periférico, y que ésta acción puede estar localiza da a nivel del SNC y de ahí la respuesta mediada neural ó humoralmente a la periferia ⁽⁴⁹⁾. Anteriormente se pensaba que éste efecto de la Morfina era producido por la liberación de Histamina. También se ha encontrado - que las B-endorfinas inducen depresión de la frecuencia cardiaca e hipo-- tensión, acciones bloqueadas por la Naloxona y el anticuerpo anti-B-endor finas ⁽¹⁷⁾. De Jong y col. ⁽¹⁴⁾ indican que puede haber dos sistemas de o-pioides endógenos interviniendo en la regulación cardiovascular a nivel - del Núcleo del Tracto Solitario; las encefalinas actuando como presores y las B-endorfinas como vasodilatadores. Higgins y col. ⁽¹⁸⁾ utilizaron Nalo xona (0.4 mg. IV cada hora), en el manejo de un paciente con Hipotensión resistente al tratamiento convencional y lograron una mejoría notable de las cifras tensionales, demostrando que la Naloxona puede ser utilizada - con éxito en el tratamiento de la hipotensión actuando como antagonista - de los péptidos opiáceos endógenos.

EN EL TRATAMIENTO DE SHOCK HEMORRAGICO:

El stress induce liberación de opioides endógenos, y éstos son un factor que contribuye significativamente en la patogénesis del Shock, por -- contribuir en la hipotensión y en la cardiodepresión características (se ha sugerido la existencia de receptores opioides a nivel del músculo cardíaco ⁽⁵⁹⁾). Las B-endorfinas se liberan junto con la adrenocorticotropina durante el estado de stress ⁽⁴¹⁾. Las B-endorfinas son las responsables de la vasodilatación en la fase temprana del Shock y la habilidad de altas - dosis de corticoesteroides para prevenir el colapso vascular puede resul tar de la inhibición de la liberación de ACTH y B-endorfinas. Los efectos de las B-endorfinas son bloqueados por la Naloxona. Los efectos benéficos

de la Naloxona en el Shock son inutilizados por las altas dosis de corticoesteroides ⁽⁴⁶⁾. Experimentalmente, Albert y col. ⁽⁶⁰⁾, encontraron que con el uso de Naloxona (1 mg./Kg), en ratas, a las que se les provocó --- Shock Hemorrágico, mejoraba el estado hemodinámico y la perfusión tisular además de que se prevenía la disfunción celular que normalmente ocurre en esta patología.

EN EL TRATAMIENTO DE SHOCK SEPTICO:

Holaday y col. ⁽¹⁷⁾ provocaron Shock endotóxico a ratas con endotoxina de Escherichia Coli y reportan que la Naloxona (10 mg./Kg) mejora el estado hemodinámico. Pero De María y col. ⁽¹⁶⁾, en un estudio en humanos con Shock Séptico, no encontraron mejoría alguna al aplicar Naloxona a dosis de 0.4 mg.

Es de hacer notar que en los estudios de shock hemorrágico ó endotóxico donde los resultados fueron positivos, la Naloxona se aplicó en grandes dosis (1-10 mg./Kg/PC). En el estudio realizado en humanos, los resultados fueron negativos, muy probablemente debido a una dosis insuficiente (0.4 mg. en total) de Naloxona. El hecho de que se necesiten grandes dosis de Naloxona para producir un efecto terapéutico en el estado de shock experimental, sugiere que las acciones de la Naloxona sean mediadas por los receptores opiáceos kappa y lambda (ya que para bloquear estos receptores se necesita mayor dosis) ó por otra acción no mediada por los receptores opiáceos ⁽⁴⁶⁾.

EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES DEL SNC:

Durante la década pasada se descubrió que el daño isquémico ó traumático del SNC puede causar déficit neurológico mediante un mecanismo indirecto y otro secundario, así como la interrupción de las vías neuronales. El daño tardío guarda relación con la liberación de factores endógenos durante las primeras horas de la lesión. El antagonismo de éstos factores puede servir para limitar la extensión del daño. Los factores secundarios -- que contribuyen al daño neurológico incluyen a los radicales libres, catecolaminas, metabolitos del ácido araquidónico y cambios de la utilización de glucosa, Oxígeno y del flujo de Calcio. Se sugiere que los opioides endógenos son liberados siguiendo la lesión del SNC, y que contribuyen al -

daño tardío, en parte por la reducción de la microcirculación⁽⁴⁵⁾. Baskin y Hosobuch⁽²⁰⁾ reportan la reversión de la hemiparesia que presentaban 2 pacientes por un Déficit Neurológico Isquémico después de la aplicación de Naloxona (0.4 mg. IV); y la ausencia de efectos en un paciente con Infarto Cerebral. Las observaciones de éstos tres pacientes sugieren que el Déficit Neurológico secundario a Isquemia Cerebral puede revertirse con pequeñas dosis de Naloxona, y que en una área de muerte cerebral y pérdida de tejido no se puede esperar que recobre su función.

EN EL TRATAMIENTO DE UN SINDROME HIPOTALAMICO:

Dunger y col.⁽²²⁾ administraron Naloxona (0.4 mg. cada 4 hrs/7 días) a un paciente con un desorden de la función hipotalámica, incluyendo regulación anormal de la temperatura, apetito y sed, hiperprolactinemia y secreción inapropiada de hormona antidiurética. El paciente también era insensible al dolor y tenía alteraciones del sueño, respiración y concentración mental. La Naloxona revirtió la analgesia central, el gasto urinario y la excreción de electrolitos, modificó la respuesta a gonadotropinas y a la hormona liberadora de tiroides y mejoró la respuesta auditiva y visual. Los hallazgos que presentaba éste paciente con Síndrome Hipotalámico semejan las acciones de las B-endorfinas, y sospechando un exceso de ellas en su etiología, se utilizó con éxito la Naloxona en su tratamiento.

EN EL TRATAMIENTO DE ANOREXIA NERVIOSA:

Se ha encontrado que la Naloxona ejerce una acción antilipolítica, no mediada por receptores opiáceos. Moore y col.⁽²¹⁾, sobre ésta base, administraron Naloxona (3.2 a 6.4 mg./día/5 sem.) a pacientes con Anorexia Nerviosa, y obtuvieron aumento de peso y disminución del B-hidroxybutirato y de los ácidos grasos no esterificados plasmáticos.

EN LA CONSTIPACION CRONICA:

Los mecanismos fisiopatológicos de la constipación son desconocidos. Mary-Jeanne Kreek y col.⁽⁴⁸⁾ hipotetizaron que los desordenes de la motilidad que llevan a la Constipación Crónica pueden resultar en parte por exceso relativo ó absoluto de uno ó más de los opioides endógenos, por lo

que utilizaron Naloxona (29.2 mg./día, IV ó VO indistintamente) en el tratamiento de dos pacientes con Constipación Crónica, logrando un aumento del paso de las heces y del peso húmedo y seco fecal. Aunque la Naloxona no se absorbe por vía oral, puede actuar localmente a nivel de receptores opiáceos a nivel intestinal y ahí ejercer sus acciones.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES :

Desde la síntesis de la Naloxona en 1961 y su introducción a la práctica clínica en 1963, el creciente avance posterior en las investigaciones sobre los receptores opiáceos y de sus "ligandos", los péptidos opioides endógenos, la Naloxona ha ocupado un lugar primordial, ya que ha contribuido en gran parte a su identificación, localización y a conocer sus acciones. Pasó, entonces, la Naloxona de ser un medicamento que sólo se utilizaba como antagonista de opiáceos exógenos en el tratamiento de sobredosis, efectos colaterales y diagnóstico de adicción a éstos, a formar parte del manejo de aquellos estados en los que un exceso de B-endorfinas llega a alterar la fisiología normal del organismo y causar alteraciones patológicas.

Actualmente, la Naloxona ha dejado de ser parte exclusiva del arsenal del anestesiólogo, y su uso se ha diversificado fuera de las áreas de quirófano y recuperación, siendo sus aplicaciones más prometedoras las siguientes:

Hipotensión. En estados hipotensivos, donde el tratamiento convencional no ha sido eficaz, la Naloxona ha demostrado ser un medicamento de gran utilidad, ya que en éstos casos pueden encontrarse involucradas las B-endorfinas, responsables de depresión cardiovascular.

Shock Hemorrágico ó Séptico. En animales de experimentación, a los que se les ha provocado shock hemorrágico ó séptico, la Naloxona se ha utilizado con éxito, mejorando el estado hemodinámico en ellos. Esta acción está mediada por el bloqueo de las B-endorfinas y de la depresión cardiovascular que provocan, ya que las B-endorfinas se liberan durante stress, junto con la ACTH, de la hipófisis. El fracaso en el tratamiento con Naloxona en humanos, con shock séptico, muy probablemente guarde relación con las dosis empleadas, ya que en comparación, las utilizadas en animales de experimentación son muy grandes (0.005 mg/Kg en humanos y 1 mg./Kg en animales). Esta diferencia en la dosis de Naloxona, hace suponer que no solo los receptores conocidos (μ , κ y λ) son los que intervienen en ésta acción de las B-endorfinas en el estado de shock. Por otro lado, el éxito en el tratamiento del shock con altas dosis de corticoesteroides está estrechamente relacionado con el bloqueo de la liberación de ACTH di-

recta e indirectamente de las B-endorfinas, por un mecanismo de retroalimentación negativa. Con el empleo de altas dosis de corticoesteroides, la Naloxona ha fracasado en el tratamiento del shock, no así cuando se emplean dosis bajas.

Hipoventilación. En casos de Insuficiencia Respiratoria Aguda ó Crónica la Naloxona ha demostrado su eficacia en su tratamiento. En estas alteraciones se han encontrado involucradas las B-endorfinas en la fisiopatología, produciendo disminución de la frecuencia respiratoria, volúmen tidal y ventilación por minuto, y la Naloxona ha revertido éstos efectos.

Lesiones Isquémicas del SNC. Que la Naloxona revierte el Déficit Neurológico Isquémico es una novedosa observación con importantes implicaciones terapéuticas en las enfermedades cerebrovasculares, ya que se piensa que las B-endorfinas disminuyen la microcirculación en las áreas cerebrales afectadas.

Síndrome Hipotalámico. El exitoso tratamiento de un paciente con Síndrome Hipotalámico con Naloxona, además de corroborar el papel que juegan las B-endorfinas en la liberación de otras hormonas, amplía su campo terapéutico, y está en espera de mayores estudios que consoliden el papel global de los péptidos cerebrales en una infinidad de funciones endócrinas.

Anorexia Nerviosa. Se sugiere una acción antilipolítica de la Naloxona, por lo que se utilizó con resultados satisfactorios en diferentes pacientes con Anorexia Nerviosa. Esta acción antilipolítica de la Naloxona parece ser independiente de su acción con receptores opiáceos y debe ser más ampliamente estudiada.

Constipación Crónica. La Naloxona, antagonista opiáceo específico puede revertir los cambios inducidos por los opiáceos exógenos ó endógenos sobre la motilidad gastrointestinal, y en la Constipación Crónica demostró ser de utilidad en su tratamiento, sugiriendo que un exceso de B-endorfinas puede ser el causante de la hipomotilidad en estos casos.

Intoxicación Alcohólica. La Naloxona muestra su utilidad para revertir el estado de coma en pacientes con Intoxicación Alcohólica, y éste efecto parece relacionarse con la capacidad de la Naloxona de aumentar el Calcio ionizado a nivel cerebral. La Naloxona puede disminuir el tiempo intrahospitalario en éstos pacientes, al acortar el periodo de inconciencia y ayu

dar en el diagnóstico diferencial entre el estado de coma por Intoxicación Alcohólica y otras disfunciones cerebrales.

Reversión de Anestésicos Generales y Drogas no Opioides. El hecho de que la Naloxona no revierta en forma constante la analgesia y/o anestesia producida por los anestésicos generales como el Halotane, Ketamina y Oxido Nitroso, ni la depresión respiratoria inducida por drogas no opioides como las benzodiazepinas ó los barbitúricos, hace suponer que el mecanismo por el cual éstas drogas ejercen sus efectos no es el de los opiáceos endógenos ó que no es una sola vía la involucrada en éstas acciones. No se descarta la posibilidad, de que en estas situaciones, la Naloxona ejerza una acción analéptica independiente de su interacción con los receptores opiáceos.

Las reacciones adversas inherentes al uso de la Naloxona reportadas, han estado siempre ligadas a la administración previa de opiáceos exógenos y a la supresión brusca de la analgesia que estos producen. Estas guardan relación con una descarga simpática importante y una liberación masiva de catecolaminas, provocando, dependiendo del estado de salud previo del sujeto, desde Edema Agudo Pulmonar hasta Hipertensión Arterial Sistémica, Arritmias Ventriculares y Muerte Súbita. Estas reacciones adversas, reportadas recientemente, discrepan con la creencia añeja de que la Naloxona es un medicamento inocuo, y aunque en realidad Per Se es inofensiva, hay que estar alertas cuando la utilizamos en pacientes a los que previamente se les administró opiáceos exógenos.

Hoy en día, la Naloxona se encuentra ante un amplio horizonte y habrá que esperar aún para que su uso, justificado por reportes futuros que concluyan las especulaciones actuales, llegue a ser de utilidad en otros campos fuera de la Anestesiología, como las Neurociencias, Neumología, Gastroenterología y otras.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Goodman y Gilman: Analgésicos y Antagonistas Opiáceos. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Sexta edición. Editorial Medica Panamericana, México, D.F., 1982, pp 494-532.
- 2.- Jones R. D. M. y Jones J.G.: Intrathecal Morphine: Naloxone Reverses Respiratory Depression but not Analgesia. *Br. Med. J.*, 281; 645-646, 1980.
- 3.- Rawal N. y Wattwill M.: Respiratory Depression After Epidural Morphine - An Experimental and Clinical Study. *Anesth-Analg.*, 63; 8-14, 1984.
- 4.- Rawal N., Möllefors K., Axelsson K., Lingardh G. y Widman B.: An Experimental Study of Urodynamic Effects of Epidural Morphine and of Naloxone Reversal. *Anesth-Analg.*, 62; 641-647, 1983.
- 5.- McCammon R. L., Stoeling R. y Madura J. A.: Reversal of Fentanyl Induced Spasm of the Sphincter of Oddi. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 156; 329-333, 1983.
- 6.- Radnay P. A., Duncalf D., Novakovic M. y Lesser M. L.: Common Bile -- Duct Pressure Changes after Fentanyl, Morphine, Meperidine, Butorphanol, and Naloxone. *Anesth-Analg.*, 63; 441-444, 1984.
- 7.- Barros R. S. y Rodriguez J. G.: Naloxone as an Antagonist in Alcohol Intoxication. *Anesthesiology*, 54; 174, 1981.
- 8.- Editorial. Naloxone for Alcohol Poisoning? *Lancet*; 80, 1982.
- 9.- Lyon L. J. y Antony J.: Reversal of Alcoholic Coma by Naloxone. *Annals of Internal Medicine*, 96; 464, 1982.
- 10.- Alistair L. Mackenzie: Naloxone in Alcohol Intoxication. *Lancet*; 733 734, 1979.
- 11.- Sorensen S. C. y Mattisson K.: Naloxone as an Antagonist in Severe - Alcohol Intoxication. *Lancet*; 688-689, 1978.
- 12.- Dorothy T. Krieger y Martin J. B.: Brain Peptides (Second of two --- Parts). *The New England Journal of Medicine*, 304; 944-950, 1981.
- 13.- Oyama T., Jin T. y Yamaya R.: Profound Analgesic Effects of B-Endorphin in man. *Lancet*; 122-124, 1980.
- 14.- De Jong W., Margaret A. Petty y Sitsen J. M. A.: Role of Opioid Peptides in Brain Mechanisms Regulating Blood Pressure. *Chest*, 83; 306-308, 1983.
- 15.- Casanueva F.: Acciones Endocrinológicas de los Péptidos Opioides. *Revista Clínica Española*, 161; 275-285, 1981.
- 16.- De Maria A., Craven D. E., Heffernan J. J., McIntosh T. K., Grindlinger G. A. y McCabe W. R.: Naloxone versus Placebo in Treatment of Septic Shock. *Lancet*; 1363-1365, 1985.
- 17.- Holaday J. W. y Faden A. I.: Naloxone Reversal of Endotoxin Hypotension Suggests Role of Endorphine in Shock. *Nature*, 275; 450-451, 1978.
- 18.- Higgins T. L., Sivak E. D., O'neil D. M., Graves J. W. y Foutch D. G. Reversal of Hypotension by Continuous Naloxone Infusion in a Ventilator - Dependent Patient. *Annals of Internal Medicine*, 98; 47-48, 1983.
- 19.- Ayres J., Rees J., Lee T. y Cochrane G. M.: Intravenous Naloxone in Acute Respiratory Failure. *Br. Med. J.*, 284; 927-928, 1982.
- 20.- Baskin D. S. y Hosobuchi Y.: Naloxone Reversal of Ischaemic Neurological Deficits in Man. *Lancet*; 272-275, 1981.
- 21.- Moore R., Mills I. H. y Alison Forster.: Naloxone in the Treatment - of Anorexia Nervosa: Effect on Weight gain and Lipolysis. *J. Roy. Soc. -- Med.*, 74; 129-131, 1981.

- 22.- Dunger D. B., Leonard J. V., Wolf O. H. y Preece M. A.: Effect of Naloxone in a Previously Undescribed Hypothalamic Syndrome. *Lancet*; 1277-1281, 1980.
- 23.- Pomeranz C. y Chiu D.: Naloxone Blockade of Acupuncture Analgesia: Endorphin Implicated. *Life Sci*, 19: 1757-1762, 1976.
- 24.- John E. Adams: Naloxone Reversal of Analgesia Produced by Brain Stimulation in The Human. *Pain*, 2; 161-166, 1976.
- 25.- Willer J. C., Bergeret S., Gaudy J. H. y Dauthier C.: Failure of Naloxone to Reverse the Nitrous Oxide - Induced Depression of a Brain Stem Reflex: An Electrophysiologic and Double-blind Study in Humans. *Anesthesiology*, 63; 467-472, 1985.
- 26.- Yang J. C., Clark W. C. y Ngai S. H.: Antagonism of Nitrous Oxide -- Analgesia by Naloxone in Man. *Anesthesiology*, 52; 414-417, 1980.
- 27.- Artru A. A., Steen P. A. y Michenfelder J. D.: Cerebral Metabolic -- Effects of Naloxone Administered with Anesthetic and Subanesthetic Concentrations of Halothane in the Dog. *Anesthesiology*, 52; 217-220, 1980.
- 28.- Kraynack B. J. y Gintautas J. G.: Naloxone: Analeptic Action Unrelated to Opiate Receptor Antagonism? *Anesthesiology*, 56; 251-253, 1982.
- 29.- Tech J. B., Lehane J. R. y Jones J. G.: Respiratory Depression Following Diazepam: Reversal with High-dose Naloxone. *Anesthesiology*, 53; 293-298, 1980.
- 30.- Lewis M Moss: Naloxone Reversal of Non-Narcotic Induced Apnea. *J. Am Coll. Emerg. Phys.*, 1; 46-48, 1973.
- 31.- Michaelis L. L., Mickey P. R., Clark T. A. y Dixon W.M.: Ventricular Irritability Associated with the Use of Naloxone Hydrochloride. *Ann Thorac. Surg.*, 18; 608-614, 1974.
- 32.- Azar L. y Tundorf H.: Severe Hypertension and Multiple Atrial Premature Contractions following Naloxone Administration. *Anesth-Analg.*, 58; 524-525, 1979.
- 33.- Azar I., Patel A. K. y Phan C. Q.: Cardiovascular Response following Naloxone Administration during Enflurane Anesthesia. *Anesth-Analg.*, 60; 237-238, 1981.
- 34.- David H. Thorpe: Opiate Structure and Activity - A Guide to Understanding the Receptor. *Anesth-Analg.*, 63; 143-151, 1984.
- 35.- Flacke J. W., Flacke W. E. y Williams G. D.: Acute Pulmonary Edema - Following Naloxone Reversal of High-dose Morphine Anesthesia. *Anesthesiology*, 47; 376-378, 1977.
- 36.- Prough D. S., Roy R., Bumgarner J. y Shannon G.: Acute Pulmonary Edema in Healthy Teenagers Following Conservative Doses of Intravenous Naloxone. *Anesthesiology*, 60; 485-486, 1984.
- 37.- Ross H. Taff: Pulmonary Edema Following Naloxone Administration in a Patient Without Heart Disease. *Anesthesiology*, 59; 576-577, 1983.
- 38.- Ronald A. Andree: Sudden Death Following Naloxone Administration. -- *Anesth-Analg.*, 59; 782-784, 1980.
- 39.- Francis F. Foldes: The Human Pharmacology and Clinical Use of Narcotic Antagonists. *Med. Clin. North. Am.*, 48; 421-443, 1964.
- 40.- Nalda F. y Marisol Carrasco. Utilización de los nuevos Antídotos de los Morfínicos. Naloxona. Facultad de Medicina de Barcelona, Catedra de - Anestesiología y Reanimación.
- 41.- Dorothy T. Krieger y Martin J. B.: Brain Peptides (First of two ---- Parts). *The New England Journal of Medicine*, 304; 876-884, 1981.

- 42.- Sawynok J., Pinsky C. y LaBella F. S.: Minireview on the Specificity of Naloxone as an Opiate Antagonist. *Life Sci.*, 25; 1621-1632, 1979.
- 43.- Yaksh T. L. y Howe J. R.: Opiate Receptors and Their Definition by Antagonists. *Anesthesiology*, 56; 246-249, 1982.
- 44.- Bruni J. F., Van Vugt D., Marshall A. y Meites J.: Effects of Naloxone, Morphine and Methionine on Serum Prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone, Thyroid Stimulating Hormone and Growth Hormone. *Life Sci.*, 21; 461-466, 1977.
- 45.- Alan I. Faden: Opiate Antagonists and Thyrotropin-Releasing Hormone. 11. Potential Role in the Treatment of Central Nervous System Injury. -- *JAMA*, 252; 1452-1454, 1984.
- 46.- Alan I. Faden: Opiate Antagonists and Thyrotropin-Releasing Hormone 1. Potential Role in the Treatment of Shock. *JAMA*, 252; 1177-1180, 1984.
- 47.- Sun E. A., Snape W. J., Cohen S. y Renny A.: The Role of Opiate Receptors and Cholinergic Neurons in the Gastrocolonic Response. *Gastroenterology*, 82; 689-693, 1982.
- 48.- Mary-Jeanne Kreek, Schaefer R. A., Hahn E. F. y Fishman J.: Naloxone a Specific Opioid Antagonist, Reverses Chronic Idiopathic Constipation. *Lancet*; 261-262, 1983.
- 49.- Cohen R. A. y Coffman J. D.: Naloxone Reversal of Morphine-induced Peripheral Vasodilatation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28; 541-544, 1980.
- 50.- Flacke J. W., Flacke W. E., Bloor B. C. y Olewine S.: Effects of Fentanyl, Naloxone, and Clonidine on Hemodynamics and Plasma Catecholamine Levels in Dogs. *Anesth-Analg.*, 62; 305-313, 1983.
- 51.- Barbara A. Judson, Himmelberger D. U. y Goldstein A.: The Naloxone Test for Opiate Dependence. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27: 4: 492-501, 1980.
- 52.- Gerald Y. Tanaka: Hypertensive Reaction to Naloxone. *JAMA*, 228: 1; 25-26, 1974.
- 53.- Moore R. A., Rumack B. H., Conner C. S. y Peterson R. G.: Naloxone, Underdosage After Narcotic Poisoning. *Am. J. Dis. Child.*, 134; 156-158, 1980.
- 54.- Foldes F. F. y Torda T. A. G.: Comparative Studies with Narcotics and Narcotic Antagonists in Man. *Acta Anaesth. Scandinav.*, 9; 121-138, 1965.
- 55.- Greenberg M. I., Roberts J. R., Baskin S. I.: Endotracheal Naloxone Reversal of Morphine-Induced Respiratory Depression in Rabbits. *Ann Emerg Med.*, 9: 6; 289-292, 1980.
- 56.- Finck A. D. y Ngai S. H.: Opiate Receptor Mediation of Ketamine Analgesia. *Anesthesiology*, 56; 291-297, 1982.
- 57.- Gillman M. A. y Lightigfeld F. J.: Naloxone and its Analeptic Effect. *Anesthesiology*, 58; 287, 1983.
- 58.- Orłowski J. P., Herrell D. W. y Moodie D. S.: Narcotic Antagonist -- Therapy of the Obesity Hypoventilation Syndrome. *Critical Care Medicine*, 10; 604-607, 1982.
- 59.- James Burnie: Naloxone in Shock. *Lancet*; 942, 1981.
- 60.- Albert A. A., Shires G. T., Hana Illner y Shires T. G.: Effects of Naloxone in Hemorrhagic Shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 155; 326-332, 1982.