

27

11202

24



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Secretaría de Salud  
Dirección General de Enseñanza en Salud  
Curso Universitario de Especialidad en Anestesiología**

**" ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA CON LIDOCAINA EN  
PERFUSION Y CITRATO DE FENTANYL "**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

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

**DRA. BEDA LARIOS PALMA**

**Director de Tesis :  
DR. E. LUIS AGUSTIN GUTIERREZ MEJIA**

**México, D. F.**

**1990**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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

CONTENIDO	PAGINA
Introducción. . . . .	1
Farmacología de los Anestésicos Locales . . . . .	2
Farmacología de los Analgésicos Opiáceos. . . . .	10
Objetivos . . . . .	24
Justificación . . . . .	25
Material y Métodos. . . . .	26
Resultados. . . . .	28
Discusión . . . . .	31
Conclusiones. . . . .	33
Bibliografía. . . . .	34

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

En estos días de auge en el aspecto quirúrgico con aumento de incidencia en las técnicas quirúrgicas concomitantes bajo el uso de anestesia general, así como de diversos procedimientos quirúrgicos de diagnóstico, la anestesiología se encuentra -- también ante un grupo de diversos procedimientos.

Igualmente se ha acentuado la importancia de la responsabilidad médica, ofreciendo técnicas seguras para llevar a cabo ci rugías en un ambiente óptimo descubriendo y poniendo en práctica nuevas técnicas.

La anestesia general se compone de 4 elementos:

- Narcosis o Hipnosis
- Relajación muscular
- Analgesia
- Protección neuro-vegetativa (I)

Cada uno de ellos se obtiene gracias a fármacos diferentes - que combinados adecuadamente proporcionan unas excelentes condiciones de operabilidad con intoxicación mínima y recuperaciones rápidas, pues al existir entre estos diferentes productos una interesante serie de interacciones, su posología se - ve francamente disminuida.

Actualmente se logran sintetizar analgésicos narcóticos estremadamente potentes, consiguiendo la supresión total de los -- anestésicos generales clásicos en el curso de las intervencio

nes quirúrgicas.

Han sido publicados reportes describiendo el uso de los agentes anestésicos locales, administrados intravenosamente para aliviar el dolor y aprovechando los efectos sobre el Sistema Nervioso Central y corazón, que la lidocaína tiene y a la vez obtener la analgesias y protección neurovegetativa del Citrato de Fentanyl. La asociación de lidocaína-fentanyl es capaz de proporcionar un estado anestésico para procedimientos quirúrgicos de todo tipo, obteniendo secundariamente los efectos deseables que cada droga por separado proporciona.

La combinación farmacológica de estos agentes mantendrá los requisitos antes mencionados (Pérdida de conciencia, analgesia, protección neurovegetativa y relajación muscular), lográndose la interacción de estos medicamentos y disminuyendo los requerimientos de cada uno por separado.

Estudios previos han informado la eficacia de este método.

Gilbert en 1951 propone el empleo de lidocaína IV para proporcionar anestesia general en procedimientos quirúrgicos de poca magnitud; en 1954 Decliva-lowie mencionan el empleo de lidocaína asociado a succinil colina y ambos empleados en perfusión IV. Steinhaus en 1958. Declive en 1958 y Mcwhriter en 1972. Phillips en 1960 menciona el empleo de lidocaína como complemento de la anestesia general a base de ether. Himes en 1977 da a conocer sus resultados, de la administración de Lidocaína en perfusión durante una anestesia a base de halotano y N2O. En 1964 Alcaraz y Herrera en comunicación inédita, mencionan empleo de la lidocaína asociada a citrato de fentanyl. Pineda en 1977 describe técnicas anestésicas a base de lidocaína y -

ketamina, diazepam, lidocaína, ketamina y flunitrazepan, flunitrazepan, lidocaína, droperidol y ketamina, lidocaína, droperidol y fentanyl, lidocaína y gamma OH. Cuenca en el año - de 1981 reporta el empleo de lidocaína asociada a citrato de fentanyl. (1,2,3,4,).

## FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

La breve historia de la enestesiología es ejemplo de una acelerada evolución que resplandece por unos cuantos descubrimientos de formidable importancia pues han marcado el principio de nuevas eras enclavadas en la estructura permanente de la especialidad y han contribuido a darle su valor científico. Entre estos hallazgos figuran los anestésicos locales.

DEFINICION.- Un anestésico local es aquel que aplicado al tejido nervioso puede causar un bloqueo reversible de los impulsos en cualquier parte de una neurona. La anestésia local se define como la pérdida de la sensibilidad y/o de la actividad motora en una área circunscrita del organismo, causada por la supresión de la excitación o de la conducción en las fibras nerviosas periféricas. Algunos agentes químicos también causan anestesia local aunque no en forma reversible, con el alcohol, el fenol y algunos otros. (5,6,7)

Química de los anestésicos locales.- Los anestésicos locales se clasifican en amidas y ésteres.

Amida. Es cualquiera de los derivados de la serie del amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) en el que el  $\text{XH}$  es reemplazado por un radical ácido orgánico, como en  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$  (acetamida) o un radical o grupo acilo.

Las amidas se forman, cuando la proción hidroxilo de un grupo carboxilo en un ácido orgánico, se reemplaza por un grupo amino.

Estér. Es cualquier compuesto formado por la combinación de un alcohol y un ácido, mediante la remoción de H<sub>2</sub>O; los ésteres se nombran como si fueran sales de los radiales alcohólicos.

Las moléculas de los anestésicos locales constan de grupos lipofílicos e hidrofílicos.

Generalmente la porción hidrofílica de la molécula es un grupo amino, menos frecuentemente es un grupo hidroxilo. La porción lipofílica consiste de un residuo de hidrocarburo.

Las modificaciones que pueden hacerse a la molécula en un caso dado producen cambios cuantitativos que se refieren a propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad en lípidos y unión a las proteínas, hechos que a su vez modifican el perfil farmacológico del compuesto.

La forma y la velocidad con que las drogas son metabolizadas, así como los metabolitos que en cada caso se produce, repercuten sobre la toxicidad orgánica generalizada tanto cuantitativa como cualitativamente. Los anestésicos de tipo éster son hidrolizados en el plasma por la pseudocolinesterasa en tanto que los de tipo amida son sometidos a biotransformación enzimática en el hígado.

Los principales factores que influyen sobre la actividad de un anestésico local son la solubilidad en lípidos, la unión a las proteínas, en PKa y la actividad vasodilatadora intrínseca de cada compuesto. (8)

Desde el punto de vista químico poseen una estructura molecular que consta de tres partes: la cabeza, que es la porción lipofílica aromática, la cadena intermedia en cuyo enlace se distingue el tipo éster o el tipo amida, y la porción hidrofílica amino o cola de la molécula, la mayoría de las veces una amina ter

ciaria. Cada uno de los componentes de la molécula proporciona al conjunto determinadas propiedades, mismas que pueden hacerse variar por diversas modificaciones o adiciones por síntesis y - los resultados consisten en cambios en la potencia, la toxicidad, la duración y la difusión. Se piensa que la porción lipofílica aromática es la responsable de la capacidad para penetrar al nervio que es rico en lípidos y la porción amino hidrofílica es la responsable de los cambios que ocurren en la membrana del axoplasma y que resulta en el efecto anestésico propiamente dicho. Los anestésicos más satisfactorios poseen un equilibrio aceptable entre sus propiedades lipofílica, hidrofílica, potencia y toxicidad de tal forma que se obtiene anestesia local relativamente sin peligro para el paciente.

Los agentes con unión éster se forman al combinar un ácido aromático y alcohol amino y los anestésicos con unión amida se logran al combinar una amina aromática y un aminácido.

La  $PK_a$  es una característica fisicoquímica que indica el  $PH$  a la cual la parte ionizada ( $BH$ ) y la no ionizada ( $B$ ), existen en iguales cantidades en una solución. La proporción entre las formas  $B$  y  $BH$  de un anestésico varía en función del  $PH$  de la solución anestésica, y a medida que desciende el  $PH$  habrá más formación de la base libre y a medida que disminuye la concentración de iones.

$H$ , habrá una mayor proporción del anestésico en forma de base. Las soluciones anestésicas alcalinas contienen mayor cantidad de base y con mayor rapidez efectúan su acción farmacológica supresora de la actividad eléctrica en las preparaciones de nervios con epineuro intacto. En cambio, en las preparaciones con ner-

vios al los que se ha desprovisto de sus vainas, las soluciones anestésicas acidas, actuan más fácilmente. De la forma básica depende la difusion a través de las vainas nerviosas y de la forma cationica depende el bloqueo de conducción. Mientras mas baja es la  $P_{Ka}$ , mas corto es el período de latencia. En solución la  $P_{Ka}$  existe en equilibrio como una amina terciaria sin carga electrica, o bien como una amina cuaternaria con carga positiva, lo que depende del PH de solución. Este equilibrio fluctua a medida que el PH de la solución cambio. El liquido tisular tiene la propiedad de cambiar el PH de la solución; los tejidos o el liquido tisular tienen un PH que fluctua entre 7.3 y 7.4; es decir, debilmente alcalino; en cambio, la solución anestésica tiene un PH ajustado a 6, o aun inferior.

La proporción cationica del anestésico local y la porción básica del mismo tienen propiedades singulares que se complementan y se equilibran mutuamente. El cation anestésico, o sea la amina cuaternaria con carga positiva, es la parte de la molecula que se liga a los receptores que justamente tienen una carga electrica opuesta en la membrana excitable del cilindro eje y bloquea los canales del sodio, hecho que suprime la excitabilidad de la membrana, el cation anestésico bloquea la conducción del impulso. Mientras más acida sea la solución anestésica, es decir, mientras mas bajo sea el PH, mayor es la concentración de cationes. Sin embargo, es imprescindible tomar en cuenta que el anestésico no se deposita dentro del nervio ni sobre el mismo, sino a cierta distancia de el; por lo tanto, la solución anestésica debe difundirse desde el sitio de la inyección hasta el tronco del nervio y en seguida debe atravesar las barreras fibro-

sas hasta llegar a la membrana. Una forma molecular catiónica no tiene la propiedad de difusión necesaria; la base, o sea la parte sin carga eléctrica, es decir, la amina terciaria del anestésico local es la que efectúa el transporte hasta la membrana y la cantidad de anestésico que llegue hasta la estructura membranaral depende de la concentración de la base.

La proporción relativa de la forma básica aumenta al elevar el PH de la solución, es decir, la alcalinización de la solución acidificada habrá un menor número de moléculas que lleguen a la membrana excitable del nervio pero tendrá mayor actividad catiónica. El anestésico local no produce (9) mecanismo de acción de los anestésicos. Es todavía controversial pero ha sido establecido que la efectividad de estos agentes depende primordialmente de su solubilidad en lípidos, de unión a las proteínas, PKa y actividad intrínseca vasodilatadora. La solubilidad lipídica determina la potencia intrínseca del anestésico. Las características de unión a las proteínas tienen influencia en la duración de acción. El PKa determina las cantidades de forma ionizada y no ionizada y es responsable de la difusión a través de la membrana nerviosa seguida por el inicio del bloqueo nervioso. Finalmente su respectiva acción vasodilatadora determina la potencia y la duración de acción.

El grado de absorción vascular del anestésico está relacionado con el flujo específico del órgano.

El mecanismo de acción de los anestésicos locales no está bien entendido, por lo cual se han presentado numerosas teorías, siendo el sitio principal de acción, en la membrana nerviosa la que causa cambios de acción transmembrana del nervio involucrado involucrado. Se ha postulado que los anestésicos locales como la

lidocaína actúan primordialmente en el canal de sodio e impiden la conductancia y bloquean la conducción nerviosa. Esencialmente los anestésicos locales parecen causar el bloqueo de la conducción, interfiriendo con la potencial de acción, de tal manera que la excitación nerviosa siguiente no alcanza el potencial de acción y por lo tanto no hay propagación del estímulo. Se cree que los iones de calcio juegan un papel regulador en la permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones de sodio, de ahí que la inhibición de la conducción del sodio por anestésicos locales pueda ser debida en parte a la interacción anestésicos locales pueda ser debida en parte a la interacción anestésicos local-calcio. Un antagonismo competitivo parece existir entre los agentes anestésicos y el calcio en los sitios de la membrana nerviosa que regula el movimiento de iones sodio que es esencial para el impulso de la conducción.

Algunos datos sugieren que la siguiente secuencia de eventos es responsable del mecanismo de acción de los agentes anestésicos locales:

- a) desplazamiento de los iones calcio del sitio receptor a la membrana celular y reemplazamiento por la mitad del anestésico local
- b) reducción en la permeabilidad de la membrana celular a los iones de sodio
- c) disminución en el grado de despolarización del potencial de acción
- d) insuficiente grado de despolarización para alcanzar el potencial de acción
- e) pérdida de la propagación del potencial de acción

f) bloqueo de la conducción.

Acciones Farmacológicas.- Estos agentes bloquean la conducción o transmisión de impulsos y por eso tienen importantes efectos sobre el sistema nervioso central, los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y todas las formas de fibras musculares.

Sistema nervioso central.- Los anestésicos locales nitrogenados pueden causar estimulación del SNC, produciendo inquietud y temblores que pueden llegar a las convulsiones clónicas (cuando el anestésico es más potente es más probable que se produzcan convulsiones). Desafortunadamente el EEG revela poca o ninguna alteración que permita anticipar una actividad convulsiva inminente. La aparente estimulación y ulterior depresión del sistema nervioso central que se produce al aplicar anestésicos locales, es debido a la depresión de la actividad neuronal. Deprimen los reflejos espinales monosinápticos y polisinápticos o de las respuestas eléctricas evocadas directamente en bloques aislados de la corteza cerebral; la fase excitatoria en vivo obedecería a una depresión selectiva de las neuronas inhibitorias, concordando esto con los efectos supresivos de los anestésicos locales frente a las convulsiones en animales experimentales y en pacientes epilépticos.

Aunque es posible suprimir las convulsiones con barbitúricos solo ofrece sedación psíquica, siendo el fármaco de elección el diazepam (10)

Los anestésicos locales estimulan el SNC. aunque la somnolencia es el síntoma más frecuente, la lidocaina puede producir disforia o euforia y contracciones musculares con una concentración

sanguínea de 5um/ml. también puede producir una pérdida de la conciencia precedida solo por sedación.

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar.- Estos agentes afectan la transmisión neuromuscular, no interfieren en la transmisión compitiendo simplemente con la acetilcolina por el receptor, sino parece ser que se forma un complejo entre el transmisor, el receptor y el anestésico cuya conductancia está disminuida.

Sistema cardiovascular. El sitio principal de acción es el miocardio, donde producen disminución de la excitabilidad eléctrica de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción, además causan dilatación arterial. Estos efectos se ven con altas dosis y después de que se ve afectado el SNC; dosis pequeñas en raras ocasiones y en anestesia por infiltración pueden causar colapso cardiovascular, pudiendo ser debido a la acción sobre el marcapaso y a la iniciación de fibrilación ventricular.

Destino de los anestésicos locales.- Los anestésicos locales con enlace amídico suelen ser degradados por el retículo endoplásmico hepático en reacciones iniciales en las que participan N-dealquilación y luego hidrólisis. Los pacientes con daño hepático son mas susceptibles a la toxicidad de los anestésicos locales, por lo cual se debe evitar el uso de éstos ya que se fijan a las proteínas plasmáticas.

En el hombre alrededor del 75% de la xilidina se excreta por la orina como el metabolito ulterior 4-hidroxi 2-6 dimetilánilina.

Toxicidad.- Los efectos excitatorios de los anestésicos locales sobre el sistema nervioso central, se deben al bloqueo selectivo

de varias vías en la corteza cerebral, como las neuronas inhibitorias corticales o las sinapsis que permiten una función opuesta de las neuronas facilitadoras. Una sobredosis de anestésicos locales puede bloquear ambas, la inhibitoria y la facilitadora, resultando en varios grados de depresión del sistema nervioso central, y culminando en paro respiratorio.

A nivel cardiovascular la sobredosis de lidocaina puede producir la muerte por fibrilación ventricular y paro cardiaco. (11)

## ANALGÉSICOS OPIACEOS

Anteriormente la anestesia general se realizaba con un anestésico volátil y el único fin era asegurar la pérdida de la conciencia, una relativa supresión de la sensación dolorosa y un poco de relajación muscular, apareciendo más adelante los barbitúricos cuya función fué primordialmente la de inducir la anestesia, surgiendo las asociaciones de los barbitúricos a los agentes agseosos reduciendo las dosis y los efectos tóxicos de cada uno por separado. Tratando de suprimir el tono muscular se utiliza el curare, poniendose en evidencia que en intervenciones quirúrgicas muy dolorosas no eran suficientes los agentes antes mencionados.

Tratando de aumentar el factor analgésico de la anestesia, se comenzó a utilizar la morfina, pero en razón de sus numerosos efectos secundarios y de su largo tiempo de acción, que acarrea despertares muy tardios e importantes depresiones respiratorias, se limitó su uso. Sin embargo con la administración de morfina se reducen las cantidades de anestésicos generales y se atenúan las reacciones neurovegetativas en el curso de la cirugía.

En Francia en 1951 con los trabajos de laborit y Huguenard introduciendo el término de protección neurovegetativa a partir del cual la anestesia general se compone de cuatro elementos:

hipnosis, relajación muscular, analgesia y protección neurovegetativa. Años después Janssen logra sintetizar analgésicos extremadamente potentes, incorporados a la clínica en 1959 por De Castro, Mundeeler, Nalda y otros, consiguiendo la supresión total en el curso de la anestesia de los anestésicos generales clásicos.

Actualmente se dispone de agentes analgésicos más potentes que la morfina que permiten la realización de cirugías por muy importantes que éstas sean, o por muy grave que se encuentre el paciente. Pero el fentanyl en menor grado tiene reacciones secundarias, en general del mismo tipo de la morfina, que es necesario contrarrestar recurriendo a otros fármacos.

El término opiáceo se usó antes para las drogas derivadas de la morfina, codeína y los análogos semisintéticos de la morfina así como de las drogas sintéticas con acciones semejantes a la morfina así como de las drogas sintéticas con acciones semejantes a la morfina y el término opioide para designar a los antagonistas de las drogas de tipo morfínico y los receptores o sitios de fijación que se combinan con tales agentes. Hasta ahora se identificaron tres familias de péptidos: Encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Estos comparten algunas propiedades de los receptores opiáceos, existiendo una estrecha relación entre la distribución de las encefalinas, receptores opiáceos y las vías del dolor.

Las neuronas que contienen encefalinas (neuronas encefalinérgicas) están ampliamente distribuidas en el cerebro y la médula espinal. Las concentraciones más altas de encefalinas se en-

cuentran en el globo pálido estriado, hipotálamo, cerebro medio y núcleos del tallo cerebral. En la médula espinal, las encefalinas se localizan en las interneuronas cortas de la sustancia gelatinosa y en las terminales de las neuronas aferentes primarias que transmiten el dolor de la periferia. Estas neuronas aferentes primarias se encuentran en las raíces dorsales de los ganglios y contienen sustancia P, comunicándose con las astas dorsales de la médula, proyectándose al haz espinotalámico lateral (vía del dolor). Las encefalinas inhiben la liberación de la sustancia P de las terminales de las neuronas aferentes. Otra vía en forma descendente viene desde el tallo cerebral y va desde el putamen-núcleo caudado al globo pálido, activando neuronas encefalérgicas. Estas y los receptores opiáceos en las amígdalas y en el sistema límbico puede explicar los efectos de los péptidos opiáceos y de los narcóticos sobre la conducta y el comportamiento emocional ante el dolor.

En general las encefalinas y los receptores opiáceos están localizados y distribuidos en altas concentraciones en el sistema nervioso relacionadas con la transmisión neuronal, sensorial, control endócrino, respiración actividad motora y conducta. La distribución de las endórfinas es moderada de tal forma que las neuronas que las contienen, como la Beta-endorfina se localizan en gran concentración en la hipófisis, en menor cantidad en el lóbulo anterior y en el hipotálamo. La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es, en parte, mediada a nivel supraespinal y está relacionada con-

la percepción del dolor.

Los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal.

La primera estación de relevo de la información del dolor, se integra a nivel de la sustancia gelatinosa, en la capa I y II de la sustancia gris en las astas dorsales de la médula espinal.

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 en la cara, cabeza y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisal y núcleo ambiguo tiene 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 la presentación de náuseas y vómito. (12,13) A nivel del infundíbulo en la hipófisis, los opiáceos inducen la secreción de hormona antidiurética. En el tálamo en la parte media y lateral se encuentran receptores opiáceos, en donde se integra la percepción del dolor.

Se encuentran receptores opiáceos en el núcleo caudado, putamen, globo pálido sitios en los cuales se cree los narcóticos generan el desarrollo de rigidez motor a. No hay duda de que las encefalinas y las beta-endorfinas interactúan con lo que puede llamarse el receptor opiáceo de los péptidos opioideos. En el SNC hay cuatro categorías principales de receptores, que se designan  $\mu$  (mu),  $K$  (Kappa),  $\delta$  (delta) y  $\sigma$  (sigma). Se relacionan los efectos farmacológicos con las interacciones y con una determinada constelación de receptores. Por ejemplo la a-

nalgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física; El receptor K, analgesia espinal miosis y sedación, el receptor O, disforia, alucinaciones y estimulación vasomotora y respiratoria. (11)

Los derivados del opio o analgésicos narcóticos pueden ser:

- a) Naturales
  - b) Semisintéticos
  - c) Sintéticos
- 1) Opiáceos naturales: Morfina, Codeína, Pantopón
  - 2) Opiáceos semisintéticos: Heroína, Oximorfano
  - 3) Opiáceos sintéticos:

Derivados del morfinano: Levorfanol, Dextrometorfán

Derivados de la Fenilpiperidina: Meporidina, Pentanil.

La morfina se encuentra en una proporción del 3 al 23% en el opio. Posee una forma pentacíclica en la cual se encuentra simultáneamente las estructuras fenantrénica e isoquileínica.

Es una base fuerte con un ciclo bencénico que lleva una función fenol, una función alcohol secundario, un doble enlace en 7-8, un puente oxidico y una función amino terciaria. Su poder rotatorio es levogiro.

Además de la morfina de la codeína y demás drogas afines de acciones farmacológicas similares a la morfina. Estos fármacos tienen la propiedad de producir analgesia, depresión respiratoria, espasmo gastrointestinal, y dependencia física del tipo de la morfina. Los compuestos clínicamente útiles incluyen los morfinanos, metonas, fenilpiperidinas y propionalidinas. (14)

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La morfina y los opiáceos afines producen efectos sobre el SNC y el intestino. Los cuales son: analgesia, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo depresión respiratoria, menor movilidad gastrointestinal, náuseas y vómitos y alteraciones de los sistemas endocrino y nervioso autónomo.

Sitios y Mecanismo de acción.- Los opiáceos actúan sobre receptores  $\mu$  (agonistas  $\mu$  y  $\delta$ ) pueden producir disminuciones naloxonasensibles en la actividad espontánea de las neuronas del plexo entérico del tracto gastrointestinal y en diversas áreas del SNC. La morfina en la sustancia gelatinosa suprime la descarga de las neuronas espinales de la lámina IV del asta dorsal suscitada por estímulos como el calor (15). La aplicación de opiáceos en neuronas del locus ceruleus reduce las descargas espontáneas y las respuestas suscitadas por los estímulos nocivos. También se suprime la excitación de las neuronas mediante estimulación y las drogas hiperpolarizan a las neuronas por una conductancia aumentada del potasio ó a corrientes disminuidas de calcio a nivel celular.

Sistema nervioso central.- Los opiáceos producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento. Los sitios de acción de los opiáceos son los receptores  $\mu$  en los axones aferentes de las láminas I y II (sustancia gelatinosa) de la médula espinal y en el núcleo espinal del nervio trigémino, reduciendo la liberación de sustancia P que media los impulsos dolorosos, deduciendo que en la médula espinal existen receptores  $\mu$  y  $\delta$ .

Dosis altas de opiáceos producen rigidez muscular lo cual se deduce por la existencia de receptores en el núcleo estriado y locus niger.

Los mecanismos por los cuales los morfínicos producen tranquilidad, euforia y otras alteraciones del estado de ánimo no estan bien claras.

A nivel del hipotálamo inhiben la secreción de l hormona liberadora de gonadotropina y de factor liberador de corticotropina, disminuyendo las concentraciones de hormona luteinizante y foliculoestimulante y beta-endorfinas, disminuyendo las concentraciones de testosterona de cortisol y en algunos casos TSH, aumentando la concentración de prolactina y hormona del crecimiento Fentanyl

EEG.- Los opiáceos producen un desplazamiento hacia el aumento de voltaje y la disminución de las frecuencias en el EEG. En los postadictos suprimen el sueño de movimientos oculares rápidos o sueño paradójico y el sueño de ondas lentas también se reduce, pero el sueño ligero y el tiempo de vigilia aumentan. Con la administración reiterada se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos.

Pupila. La morfina y la mayoría de agonistas opiodes u y K causan constricción en el hombre, la cual se debe a acción excitadora sobre el segmento autonómico del núcleo oculomotor. Con dosis tóxicas de estos medicamentos, la miosis es marcada; no obstante, se produce midriasis cuando viene la asfixia.

Respiración.- El mecanismo principal de la depresión respiratoria implica una reducción de la respuesta de los centros res-

piratorios del tronco cerebral, a los aumentos de tensión del anhídrico carbónico (PCO<sub>2</sub>). También deprimen los centros protuberanciales y bulbares que regulan la ritmicidad respiratoria y la respuesta de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

Tos.- La morfina y sus congéneres también deprimen el centro tusígeno por efectos directo sobre el centro de la tos del bulbo raquídeo.

Efectos nauseosos y eméticos.- Estos efectos indeseables son producidos por la estimulación directa sobre la zona quimiorreceptora desencadenante (CTZ) de la emesis en la área postrean del bulbo raquídeo.

Sistema Cardiovascular.- Con dosis terapéuticas y el paciente en decubito dorsal, la morfina y los derivados sintéticos no tienen mayor efecto sobre la presión arterial ni sobre la frecuencia cardíaca así como sobre el ritmo cardíaco. En cambio se produce vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores, ... lo tanto cuando los pacientes en decubito dorsal elevan la cabeza, puede producir hipotensión ortostática y desmayo. También provocan liberación de histamina que puede contribuir a la hipotensión. Los opiodes del tipo de la morfina deben utilizarse con cuidado en pacientes con volumen sanguíneo disminuido porque estos pueden agravar el shock hipovolémico.

Circulación Cerebral.- No se modifica con dosis terapéuticas pero la presión respiratoria y la retención de CO<sub>2</sub> provocan vasodilatación cerebral y aumento de la presión del LCR.

Tracto gastrointestinal.- Estas drogas causan disminución de la secreción del ácido clorhídrico, así como de las secreciones biliares y pancreáticas. En el tracto biliar producen marcado aumento de la presión en este tracto.

Uréter y Vejiga.- Aumentan el tono y amplitud de las contracciones y el tono del músculo detrusor de la vejiga aumenta con la morfina.

Piel.- Se produce dilatación de los vasos sanguíneos por lo cual la piel enrojece; el prurito y la sudoración se deben a la liberación de hiatmina.

Sistema inmune.- En los adictos se producen respuestas linfoproliferativas disminuidas a la administración de fitohemoaglutinina

Musculatura Bronquial.- La contricción se ve con dosis grandes de morfina y meperidina. Lo cual es raro con dosis terapéuticas.

#### FENTANIL

Es un opiáceo sintético emparentado con las fenilpiperidinas, como analgésico es 80 veces mas potente que la morfina, es un agonista y sus efectos de depresión respiratoria son menor que la de la meperidin, sus efectos analgésicos y euforizantes son antagonizados por la naloxona pero no se prolongan ni se intensifican con el droperido. Con este se combina en la NLA a dosis de .05 mg/kg de fentanil. (11)

La farmacodinamia del fentanil permitió diferenciar cuatro períodos sucesivos:

Primer Período.- Aproximadamente 60 min. después de la inyección se presenta: analgésia inmediata con efecto máximo a los

3 min. y acción que se prolonga ± 60m aproximadamente

Depresión respiratoria inmediata y absoluta con apnea total durante 60 min a 120 min.

Inconsciencia Absoluta a los 30 seg. que puede prolongarse hasta los 60 min.

Respuesta neurovegetativa estabilizada con reactividad normal excepto el dolor.

Segundo período ± 30 min. Aproximadamente, inmediato al anterior:

La analgesia y la inconsciencia disminuyen progresivamente

La depresión sigue siendo total.

aparecen discretas reacciones neurovegetativas

Tercer período sucesivo al precedente:

La profundidad analgésica no permite la cirugía

La depresión respiratoria ni es intensa y el paciente puede respirar si es estimulado intensamente

Si existen reacciones neurovegetativas, se hacen mas intensas

La conciencia permanece muy disminuida

Cuarto y último período

Persiste una analgesia muy importante durante varias horas, a lo largo de los cuales, se va superficializando.

Va desapareciendo la depresión respiratoria

Se normaliza el nivel de conciencia

El sistema neurovegetativo recobra su reactividad, frente a los estímulos nociceptivos.

Podemos considerar que las megadosis de fentanil producen las siguientes acciones:

1.- Sobre el aparato Cardiocirculatorio

A) Acciones Generales

No afecta el ritmo ni la excitabilidad

Disminuye la frecuencia en un 14%

Desciende la tensión arterial sistólica en un 6%

Desciende la tensión arterial diastólica en un 16%

Aumenta la tensión arterial en un 4%

Disminuye la tensión arterial media en un 8%

B) Acciones sobre la circulación periférica

Vasodilatación

Disminución de la resistencia periférica total

Diuresis normal si se conserva una volemia normal

C) Acciones sobre el corazón derecho:

Disminución de las presiones en el corazón derecho, en el sistema central venoso, y en la circulación menor

D) Acciones sobre el corazón izquierdo

Ausencia de cambios en la circulación arterial

E) Indices del rendimiento cardiaco

Ausencia de depresión miocárdica, e incluso en ciertos casos mejora de la fuerza contráctil del miocardio, del débito cardíaco y del débito sistólico

Existen dos ventajas ya del fentanil en relación con los morfomiméticos clásicos: ausencia de depresión miocárdica y el mantenimiento de una diuresis normal.

2.- Sobre el aparato respiratorio

La depresión respiratoria central de menor duración que la obtenida con dosis equianalgésicas de morfina

Con el fentanil se observa una ligera y pasajera mejoría de la perfusión alveolar y del aclaramiento del CO<sub>2</sub>. A los morfomiméticos se les considera productores de rigidez torácica, aumentan la resistencia en las vías aéreas y de espasticidad bronquial.

Aunque el relajante impida durante la AA la rigidez torácica debida hipertonia muscular, es obvio que no impide la broncoespasticidad.

De acuerdo con las observaciones De Castro el efecto bronco-lítico de la asociación del fentanil-pancuronio es constante y no contraindica el empleo de esta técnica en pacientes con estatus asmático grave.

### 3.- Repercusiones metabólicas:

El metabolismo basal desciende en un 5%

El bicarbonato desciende en un 1%

El CO<sub>2</sub> total desciende en un 1%

El PH desciende en un .5%

El Na desciende en un .1%

El K desciende en un 2.5% normal

El CL desciende en un .2% normal.

La glicemia desciende en un 3.1%

El ácido láctico desciende en un 11.8%

El ácido pirúvico se eleva en un 4.4%

La glicemia es inversamente proporcional al grado de bloqueo de los estímulos nociceptivos. El fentanil no produce hiperglucemia ni aumento del ácido láctico que es signo de hipoxia.

#### 4.- Acciones sobre el SNC

En el EEG podemos observar que tras la inyección I.V. de .003 a .004 g. de fentanil, provoca muy rápido y durante algunos segundos, una sincronización del trazado EEG, con aumento de la amplitud del ritmo alfa; el nivel de conciencia cae tras la inyección persistiendo la inconciencia hasta 60 min.

No hay alteraciones psíquicasposanestésicas

No existen vómitos postanestésicos

#### 5.- Acciones sobre el sistema neurovegetativo

La ausencia de estimulación del sistema nervioso vegetativo se ve con las dosis altas de fentanil. La protección por parte del fentanil resulta suficiente en cirugías.

#### 6.- Acciones sobre el sistema neuromuscular

Las megadosis de fentanil provocan rigidez toraxica, sin embargo como en la AA la curarización es inmediata, puede efectuarse una ventilación sin problemas. Este analgésico no sigue las reglas generales de las drogas que empleamos habitualmente en las que la toxicidad aumenta paralelamente a la dosis administrada y el margen de seguridad disminuye inversamente a la misma.

En el caso del fentanil el uso de megadosis hace desaparecer una serie de efectos secundarios indeseables, hasta poner de manifiesto acciones que reportan beneficios a nuestra especialidad.

Ventajas del fentanil sobre la morfina

Inducción mas rápida

analgesia mas profunda

duración de acción mas corta

menos histaminógeno

vasodilatación periférica menos importante

.05 mg/kg. no es una dosis límite como los 5 mgs/kg de la morfina.

La insuficiencia renal no supone una contraindicación

Soluciones más concentradas con menos aditivos

Efectos secundarios del fentanil en razón de su posología

	.005mgs por KG	.01mg/kg	.05mg/kg
Variaciones de la			
Frecuencia cardiaca ++		+	-
Variaciones de la TA ++		+	-
Extrasístoles ++		+	-
Hiperglucemia ++		+	-
Exceso del ácido láctico ++		+	-
Broncoespasticidad ++		+	-
Transpiración ++		+	-
Lagrimeo ++		+	-
Secreciones ++		+	-
Actividad antidiurética ++		+	-
Depresión del miocárdio --		-	-
Estado estuporoso --		-	+
Convulsiones --		-	-

(13-14)

## OBJETIVOS

El propósito de este estudio clínico es analizar la interacción medicamentosa, lidocaína en perfusión y dosis fraccionadas de citrato de fentanyl con el objeto de proporcionar un estado anestésico óptimo en pacientes intervenidos quirúrgicamente, comprobar el efecto potencializador de la asociación lidocaína con fentanyl reduciendo los requerimientos de estos, así como también sus probables inconvenientes relacionadas con sus reacciones secundarias. Finalmente, observar cambios hemodinámicos durante el transanestésico con la técnica desarrollada en este trabajo.

## JUSTIFICACION

El empleo de la lidocaína por vía intravenosa además del efecto ya conocido sobre la función cardiaca, produce un efecto que disminuye la actividad refleja durante las maniobras de intubación. Además de que no incrementa la presión intracraneana.

Este anestésico local, disminuye el consumo del anestésico base siendo capaz de potencializar los efectos anestésicos de varios fármacos. Empleando fentanyl como fármaco analgésico de base o de soporte, asociado a este efecto anestésico de la lidocaína lograr á los fenómenos farmacológicos de sumaación y potenciación de sus efectos deseados. (analgésia, hipnosis, relajación muscular y protección neurovegetativa)

Se hacen reportes de los efectos convulsivos de la lidocaína

na, sin embargo, debemos señalar que las convulsiones se presentan en pacientes con deterioro neurológico o bien cuando se administra el fármaco a velocidad rápida y sobre pasando los 5mg/kg hora en concentración plasmáticas, así como también la hipoxia asociada a lidocaína en dosis antes mencionada facilita la aparición de crisis convulsivas, pudiéndose prevenir la aparición de convulsiones administrando una benzodiazepina en la medicación preanestésica

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 24 pacientes de la población quirúrgica del Hospital General de Ticomán y sin contraindicaciones para la técnica realizada, previo análisis del expediente clínico, exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete. El ayuno - se indicó de acuerdo a la edad y medicación preanestésica. Medicándose con atropina a .010 mgs-Kg peso, diazepam a 100 mcg/kg, adultos y niños con peso variable de 30 a 70 kgs. con RAQ E ó U IA, IIA, IIB (ASA). Se monitorizó al paciente con estetoscopio, baumanómetro, cardioscopio D-II, con trazo continuo.

Se inició el goteo de la solución de lidocaína por perfusión (450 cc sol gluc. 5% + 50 lidocaína 2%) a un promedio de 12 a 15 mg/Kg/hr. en la primera hora, hasta observar pérdida de la conciencia, momento en que se aplicó citrato de fentanyl a 5 mcgs/Kg y el Bromuro de Pancuronio de 60 a 80 mcgs/Kg de peso, asistiendo bajo mascarilla con oxígeno a 100% a 4 litros por minuto en circuito semicerrado. A los 5 minutos de la administración de bromuro de pancuronio se efectuó laringoscopia y atomización de la lidocaína al 10% ventilando con mascarilla durante 3 a 5 min. más, procediendo a entubar con laringoscopia directa por vía bucotraqueal.

El mantenimiento se efectuó con el goteo de lidocaína, el fentanyl en su segunda dosis se administró a los 20 min. después

de la primera dosis, las fracciones subsecuentes se administraron según frecuencia cardiaca y tensión arterial, así como signos clínicos de dolor. El goteo de lidocaína se ajustó al cerrar el peritoneo y la dosis de fentanyl se suspendió según la necesidad de la analgesia. La ventilación durante el transanestésico fue con oxígeno al 100% y controlada haciéndose finalmente espontánea, entubándolo previa aspiración de secreciones. Se valoró según el método de Aldrete la recuperación del acto anestésico y se pasó a recuperación.

## RESULTADOS

Se integró un grupo de 24 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de cirugía general, gineco-obstetricia y ORL utilizando la técnica anestésica lidocaína en perfusión-fentanyl en todos los pacientes.

Los promedios de edad, el peso, la distribución de sexos, tiempo anestésico y tiempo quirúrgico se mencionan en el cuadro I

### CUADRO I

	Promedio
Edad	29.52 años
Peso	54.92 kgs.
Sexo masculino	29%
Sexo femenino	71%
Tiempo anestésico	92 min.
Tiempo quirúrgico	77 min.

La medicación preanestésica fué satisfactoria en la mayoría de los casos y se resume en el cuadro II

### CUADRO II

#### MEDICACION PREANESTESICA

Diacepán 200 mcgs/kg

24 Pacientes medicados

Sulfato de atropina 10 mcg/Kg

La inducción fue bien tolerada con estabilidad hemodinámica. Se obtuvo hipnosis y relajación adecuada para realizar la laringoscopia y la intubación endotraqueal sin incrementar las dosis iniciales.

valorando los parámetros de la función cardiovascular: la frecuencia cardiaca, presión arterial y el trazo electrocardiográfico. La frecuencia respiratoria se mantuvo en promedio de 16 por minuto. El promedio basal de la frecuencia cardiaca fue de 76.45 por minuto. Durante el transanestésico el promedio de la frecuencia cardiaca fue de 82.75 por min. indicándose gráficamente en la figura 1. Basados en lo anterior expresamos que existió estabilidad en la frecuencia cardiaca.

En lo que se refiere a la presión arterial basal el promedio fue de 112/84 mm Hg y en el transanestésico fue de 116.66/87 mmHg esquematizada en la figura 2

#### DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE EL TRANSANESTÉSICO

Primera hora	12 mgg/kg
--------------	-----------

Dosis de lidocaina/hora

Segunda hora	7 mgg/kg
--------------	----------

Dosis promedio de citrato de fentanyl por hora 450 mcg

Dosis promedio de citrato de fentanyl por kg/peso 6 mcg

Dosis promedio de bromuro de pancuronio por kg/peso 65 mcg

#### EFFECTO DE LOS MEDICAMENTOS

Pérdida de la conciencia en promedio	9 min.
--------------------------------------	--------

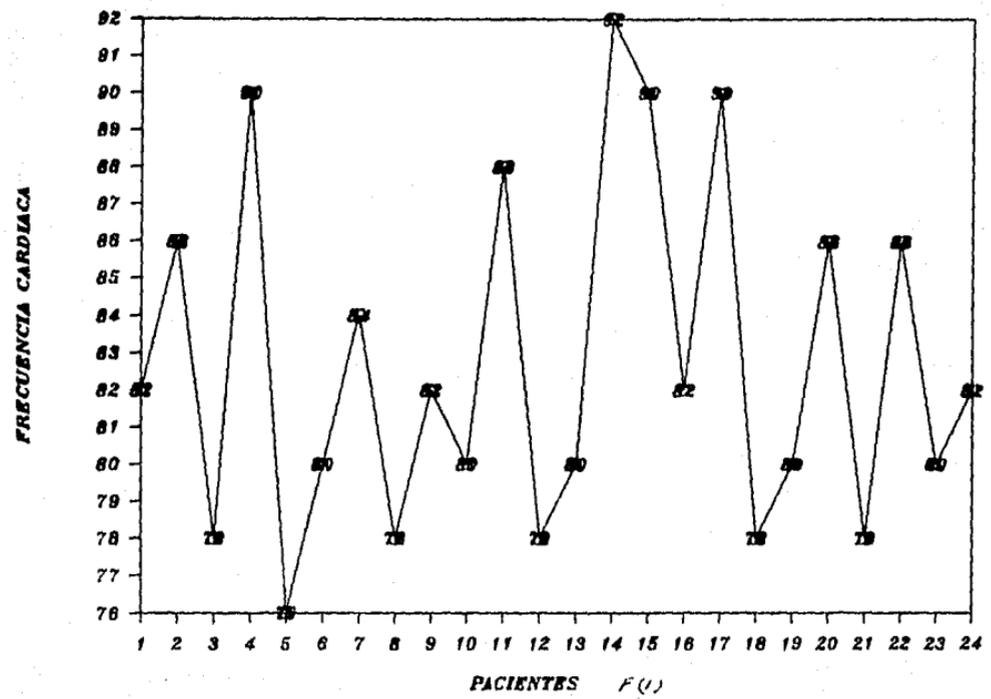
Pérdida de reflejo glosolaríngeo	8 min.
----------------------------------	--------

#### EFFECTOS INDESEABLES

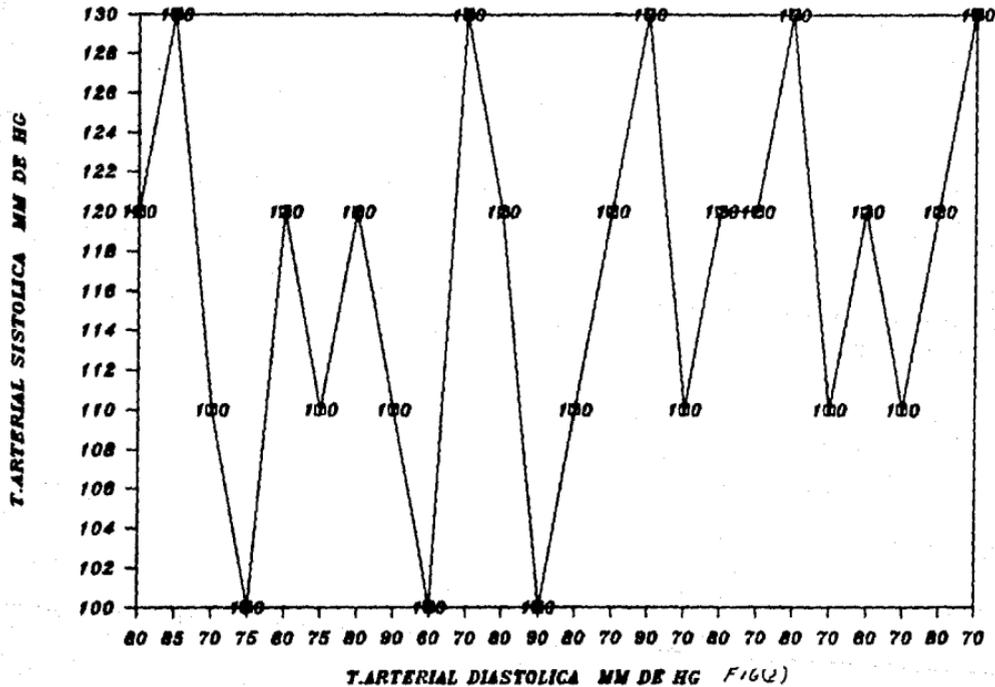
Hiperreflexia	0%
---------------	----

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### FRECUENCIA CARDIACA



# T. ARTERIAL DURANTE TRANSANESTESICO



Clonus de tobillo	0%
Aumento generalizado del tono muscular	0%
Crisis convulsivas	0%
Alucinaciones	0%
Recuerdo del acto anestésico	8.33%
Dolor transoperatorio	0%
Arritmias	0%

Analgésico narcótico %

Reversión

Relajante 16.6%

#### DISCUSION

Los datos obtenidos en nuestro estudio analítico de 24 casos, sabiendo de antemano tanto por literatura como por experiencia clínica que la administración de lidocaína sola administrada por I.V. produce una analgesia débil así como la administración de Fentanyl a menos de incrementar las dosis con peligro de intoxicación o alteraciones hemodinámicas o respiratorias. Sin embargo al combinar los dos medicamentos encontramos un comportamiento transanestésico estable permitiéndonos establecer un equilibrio hemodinámico, y cardiorrespiratorio cercano a los parámetros basales como lo hacemos saber en nuestros resultados. En nuestro estudio obtuvimos mayor estabilidad cardiovascular por la disminución de la dosis de lidocaína en perfusión así como también un narcótico agonista como el citrato de fentanyl. Asimismo en ningún momento existieron complicaciones por la administración de lidocaína en perfusión

o contracturas musculares en el transanestésico. Tampoco se presentaron arritmias. Con respecto al análisis cuantitativo de los parámetros de dosificación de la lidocaína en plasma durante el transanestésico y postanestésico no se efectuaron por no realizarlos el laboratorio del hospital. Aún considerando este factor la mayoría de los pacientes no presentaron datos de intoxicación. La recuperación postanestésica la consideramos aceptable ya que no se presentaron complicaciones,

## CONCLUSIONES

Concluimos que la técnica anestésica lidocaína-fentanyl puede utilizarse con buen margen de seguridad en pacientes sometidos a procesos de cirugía en O.R.L., cirugía general y ginecológica debido a la estabilidad cardiovascular que dicha técnica confiere en pacientes quirúrgicos, además de la analgesia residual en el postoperatorio y la mínima o nula depresión respiratoria observada al utilizar fentanyl a esta dosis. Se hace énfasis en la utilización de esta técnica en cirugías en que se utiliza epinefrina en las cuales existe riesgo de producir arritmias las que pueden ser graves como son las que se practican en O.R.L. y cirugía plástica.

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

1. Aldrete J. Antonio, Anestesiología teórica - práctica, ed. Salvat, 1986. pp. 419 - 441
2. Phillips Otto: Intravenous Lidocaine Asan Majunet to general anesthesia: a clinical evaluation. *anesthesia and analgesia*. 39 (4) 317 - 322, 1960
3. Zito - a Ruben: Variability of early lidocaine levels in patients. 94 (3) 292 - 296, 1977
4. Cuenca D, Aguilar R: Anestesia general endovenosa balanceada lidocaina - fentanyl. *anestesiología* 1981; 8:55-60
5. Covino B.6.: Clinical evaluation of local anaesthetic agents *BrF. anaesth* 47 (2) 289-296,1975
6. Goodman Alfred, Lous S. Goodman y Alfred Gilman, las bases farmacológicas de la terapeutica 6a Ed. Edo. Panamericana 1986/ pp 494-573.
7. Peere C.Lund, MD. Conceptos recientes de farmacología, farmacocinética y toxicidad de anestésicos locales. Peere C. Luna. M. D., Faca.
8. Complicaciones de la anestesia regional. incidencia, prevención y manejo.
9. B. Niaman: Plasma concentration of local anaesthetic agents in regard to absorption, distribution and elimination *brit. y. anaesth* 47. 231 - 235 - 1975
10. Ausinch, M. H. Malagoai: Dihzepam in the prophylaxis *brith journal. anaesth.* (1) 48, 309 - 313, 1978.
11. Bair M. R.: Cardiovascular Pharmacology of local anaesthetics *brith. Y anaesth* 47, 247 - 252, 19a5.
12. Nalda Felipe Miguel Angel, de la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgesica, 2a. Ed. Salvat. 1980 p.p. 165 - 252
13. Muler Ronald d., Anestesia, vol. 1, Ed. Dogma, 1988 p.p. - 95- 729.

14. Villarojo Diaz Mario; receptores opiaceros y péptidos opioides, revista mexicana de anestesiología, vol. 5, N. 3 1982 p.p. 165 168
15. Moreno Alatorre Carlos R. Dr: Morfinicos, antimorfinicos, endomorfina y sus receptores, revista mexicana de anestesiología, vol. N.4 1981 p.p. 217 - 223.
16. Montaña Escalona Galindo. Fentanyl fraccionado y lidocaina en perfusion en anestesia pediatrica. revista mexicana de anestesiología vol. 8: 213 - 217. 1982
17. Morkrski Kalinow Am; Gray WC: Topical nasopharyngeal anaesthesia with vasoconstriction. can j. anaesth nov; 35 (6): 641 - 3 1988.
18. Pauttv. J; Tvominen: acta anaesthesiol scand oct; 32 (7): 549-552 1988
19. Payne Ka, Murray.: S afr med. j. 21:73 (10): 584 - 586. 1988
20. Knight: comparison of cardiovascular responses to anaesthesia and operation when intravenous lidocaine or morphine sulfate is used as adjunct to diazepam - nitrous oxide anaesthesia for cardiac surgery. 49 (5) Anestesia y Analgesia / 1980