

11202
149



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES AL SERVICIO DEL ESTADO.**

SUBDIRECCION MEDICA

HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA.

**Estudio Comparativo Entre el Clorhidrato de Nalbufina
y la Naloxona como Antagonistas de la Depresión
Respiratoria Ocasionada por el Fentanyl.**

TESIS PROFESIONAL
Que para obtener el título de
A N E S T E S I O L O G O
P R E S E N T A
DR. SANTIAGO RAMIREZ RAMIREZ

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

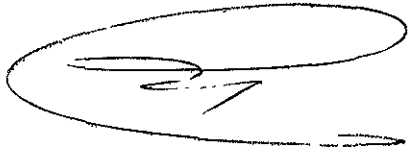
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

CURSO: ANESTESIOLOGIA

SEDE: H.G. DR. GONZALO CASTAÑEDA. I.S.S.S.T.E.

FECHA: 1º DE MARZO DE 1980 AL 28 DE FEBRERO DE 1982.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:



DR. RICARDO LOPEZ BARAJAS

**JEFE DEL DEPTO. DE ANESTESIOLOGIA H.G. DR. GONZALO CASTAÑEDA
DEL I.S.S.S.T.E.**

COORDINADORA DEL CURSO:

DRA. CONCEPCION ALCANTARA ALTAMIRANO.

**COORDINADORA DEL DEPTO. DE ANESTESIOLOGIA DEL H.G. DR.
GONZALO CASTAÑEDA DEL I.S.S.S.T.E.**

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES.

FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

TESIS RECEPCIONAL ANESTESIOLOGIA

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CLORHIDRATO DE NALBUFINA
Y LA NALOXONA COMO ANTAGONISTAS DE LA DEPRESION --
RESPIRATORIA OCASIONADA POR EL FENTANYL.

AUTOR: DR. SANTIAGO RAMIREZ RAMIREZ.

ASESOR DE TESIS Y

BIOESTADISTICA. DR. FRANCISCO BUTRON L.

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
DR. GONZALO CASTAÑEDA.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA 3A.- -
DEL I.M.S.S.

COLABORADORES: DR. EMILIO SANTOS TREJO

ANESTESIOLOGO ADSCRITO DEL HOSPITAL GE-
NERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.

DRA. CONCEPCION ALCANTARA A. --
COORDINADORA DEL DEPTO. DE ANESTESIOLOGIA
DEL HOSPITAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MI ESPOSA E HIJA.

POR SU AMOR, CARIÑO Y RESPETO
A LA CONTINUIDAD DE MI FORMA-
CION COMO ESPECIALISTA.

A MIS PADRES Y HERMANOS.

POR SU IMPULSO Y APOYO A LAS METAS
QUE COMO MEDICO ME HE TRAZADO.

AL DR. FRANCISCO BUIRON L.

POR SU GRAN INTERES Y APOYO
A LA REALIZACION DEL PRESENTE
ESTUDIO, ASI COMO POR TODO EL
CUMULO DE ENSEÑANZAS QUE HA -
VERTIDO.

A MIS MAESTROS.

POR EL ENTUSIASMO Y LA DEDICACION
QUE TUVIERON EN MI FORMACION COMO
ANESTESIOLOGO.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- MATERIAL Y METODOS
- III.- RESULTADOS
- IV.- DISCUSION
- V.- BIBLIOGRAFIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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

El estado post-operatorio mediato de los pacientes cuya intervención quirúrgica se llevo a cabo bajo los efectos de la Neuroleptoanalgesia (Fentanyl-Dehidrobenzoperiodol) tiene como rasgos principales;

- 1) Depresión respiratoria, y
- 2) Analgesia.

De estos rasgos el efecto analgésico es un efecto desea---ble, pero se acompaña de depresión respiratoria lo cual --conduce al anestesioologo a utilizar drogas antagonistas --(Naloxona), de los narcóticos para aliviar la depresión --respiratoria, este tipo de drogas antagonizan todos los --efectos de los narcóticos incluyendo la analgesia; por lo--tanto es deseable contar con una droga que alivie la depresión respiratoria de estos pacientes y que a su vez ofrezca analgesia. En la actualidad contamos con drogas catalo--gadas como Antago-agonistas de los narcóticos, como es el Clorhidrato de Nalbufina; hipotéticamente la nalbufina al--ser administrada a pacientes que presentan depresión respiriratoria profunda provocada por el fentanyl, debería por --sus rasgos farmacológicos aliviar esa depresión respirato--ria y además provocar analgesia por si misma.

La nalbufina es un narcótico del tipo agonista-antagonista- cuya actividad antagonista para los narcóticos había sido -- demostrada en animales de experimentación tales como: ratones, ratas, conejos y monos, pero no en hombres. Esta actividad se ha comparado con la de otros antagonistas-agonistas y con la de antagonistas puros; y se ha visto que la -- nalbufina es en este aspecto 11 veces más potente que la -- pentazocina. Tiene 0.26 veces la potencia de la Nalorfina, -- y 0.04 veces la potencia de la Naloxona.¹

En base a lo anterior decidimos probar la eficacia de la -- nalbufina para antagonizar la depresión respiratoria provocada por el fentanyl y valorar el efecto analgésico que produce ella misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Para esta investigación se estudiaron 2 grupos de pacientes cuyas características fueron las siguientes:

Grupo 1; incluyó 25 pacientes de ambos sexos, con edad promedio de 36 ± 12 años, peso de 60 ± 8 Kgs., y el riesgo anestésico quirúrgico (ASA) de I a II, (cuadro 1) - que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas en las áreas de:

- a) Cirugía General,
- b) Cirugía Obstétrica,
- c) Cirugía de Otorrinolaringología,
- d) Cirugía Urológica. (cuadro 2)

El manejo anestésico de estos pacientes fue con técnicas convencionales de Neuroleptoanalgesia, la cual se llevo a cabo de la siguiente manera: Medicación preanestésica 10 mgs. de diazepam y 2 mgs. de aminoxido de atropina por vía intramuscular, la inducción se llevó a cabo con Tiopental sódico y a dosis promedio de 349 ± 131 mgs. por paciente, se empleo 1 mgs. por Kg. de peso de succinil colina para facilitar la intubación endotraqueal, la dosis total de fentanyl por paciente fue de 1444 ± 58 mcgs. y de dehidrobenzoperidol 7 ± 1 mgs. para mantener la relajación muscular durante la ciru-

gía se empleo Bromuro de Pancuronio a dosis total por paciente de 4 ± 1 mgs, la ventilación se realizo manualmente con una mezcla de Oxigeno y Oxido nitroso al 50% al terminar la cirugía se antagonizó el bromuro de pancuronio con Neostigmina a una dosis total por paciente de 0.66 ± 0.24 mgs., asociada a 0.52 ± 0.19 mgs de sulfato de atropina por paciente. El tiempo quirúrgico en minutos de este grupo fue de 104 ± 55 min. Después de antagonizar el relajante muscular se registró la incidencia de ausencia de ventilación (cuadro 4) de estos pacientes, y se registró en estos momentos la presión arterial media (cuadro 5) mediante la fórmula; $2 \text{ diastólicas} + 1 \text{ sistólica} / 3$, despues de lo cual a cada paciente se le administraron 10 mgs. de Clorhidrato de Nalbufina por vía intravenosa, después de lo cual se anoto el tiempo transcurrido (en minutos), para que los pacientes pudieran responder a preguntas sencillas (cuadro 6) entre las cuales estuvieron las referentes a dolor, el cual podía estar ausente, o bien ser leve, moderado o intenso (Gráfica 1) 10 minutos después de haber aplicado la nalbufina se registro la Frecuencia respiratoria por minuto de los pacientes así como la presión arterial media (cuadro 5).

El Grupo 2; que incluyo 10 pacientes sirvio como con--

trol e incluyó pacientes de ambos sexos con edad promedio de 33 ± 12 años, peso de 62 ± 7 Kgs., riesgo anestésicoquirúrgico (ASA) I a III (cuadro 1). Estos pacientes fueron sometidos a tipos de cirugía similares, y con tiempos quirúrgicos semejantes a los del grupo 1 (cuadro 2). El manejo anestésico fue similar al grupo anterior como se observa en los cuadros respectivos, siendo la diferencia fundamental de este grupo el antagonismo del fentanyl que se hizo con Naloxona a dosis total por paciente de 440 ± 126 mcgs. por vía intravenosa. En este grupo se midieron los mismos parámetros que en el anterior y los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico (t-de Student) para buscar diferencias estadísticamente significativas o no, en cuanto al dolor, la presión arterial media, la frecuencia respiratoria y el tiempo en minutos transcurrido para que los pacientes respondieran a preguntas sencillas después de antagonizar el fentanyl ya fuera con nalbufina o naloxona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

R E S U L T A D O S

Después de haber antagonizado el relajante muscular con la neostigmina observamos en el grupo 1 que el 96% de los pacientes tenían arnea y en el grupo 2 la apnea persistía en el 80% de los casos (cuadro 4), la presión arterial media (torr) en el grupo 1 antes de aplicar nalbufina fue de 89 ± 8 torr y en el grupo 2 antes de aplicar naloxona fue de 87 ± 9 torr ($P > 0.20$ NS); 10 minutos después de haber aplicado la nalbufina en el grupo 1 la presión arterial, media fue de 100 ± 4 torr, y en el grupo 2, 10 minutos después de haber aplicado naloxona esta presión arterial media era de 96 ± 14 torr ($P > 0.20$ NS); la frecuencia respiratoria 10 minutos después de haber aplicado nalbufina en el grupo 1 era de 19 ± 3 , y en el grupo 2, 10 minutos después de haber aplicado la naloxona era de 19 ± 5 ($P > 0.20$ NS). El tiempo en minutos que transcurrió para que los pacientes respondieran a preguntas después de haber antagonizado el fentanyl fue en el grupo 1 de 25 ± 4 , y en el grupo 2 de 25 ± 5 ($P > 0.20$ NS).

La escala para valorar el dolor post-operatorio la diseñamos de la siguiente manera:

- 1.- Dolor Intenso
- 2.- Dolor moderado
- 3.- Dolor leve

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.- Ausencia de dolor.

En la gráfica I observamos que en esta escala del dolor los pacientes que recibieron nalbufina tuvieron un promedio de 3.56 ± 0.65 , y de los que recibieron naloxona tuvieron un promedio de 2.50 ± 1.18 ($P < 0.001$ MS).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D I S C U S I O N

Las características agonistas antagonistas de la nalbufina, la constituyen como un narcótico que provoca analgesia y un cierto grado de depresión respiratoria, pero este último de una manera leve y sin llegar a la apnea, aún administrando dosis tóxicas en el hombre. Estos resultados están de -- acuerdo con experiencias obtenidas previamente en animales, 1,9 en los casos estudiados no observamos apnea, sin embargo en 2 casos (8%) observamos depresión respiratoria que -- nos condujo a administrarle a esos pacientes una dosis de -- 400 mcgs de naloxona.

Previamente se había observado en el hombre que la nalbufina no produce cambios significativos de los parámetros hemodinámicos, cosa que nosotros confirmamos, al menos con el registro de la presión arterial. Por otro lado existen algunos narcóticos agonistas antagonistas (Butorfanol, pentazocina) que aumentan la presión de la arteria pulmonar y la carga de trabajo del corazón. 3,4

Aunque la subjetividad es el rasgo que caracteriza al dolor, creemos que nuestro método para valorarlo es sencillo y por lo tanto comprensible para la mayoría de los pacientes, y definitivamente la nalbufina nos produjo una analgesia postoperatoria muy satisfactoria ($P < 0.001$ MS)

La buena analgesia que obtuvimos con la nalbufina está de acuerdo con experiencias previas ^{5,6,7,8,10}. El antagonismo de la depresión respiratoria en pacientes anestesiados con fentanyl es dosis dependiente para la naloxona ¹¹ y probablemente lo sea para la nalbufina, aunque esto último no lo investigamos, en el presente estudio.

El clorhidrato de nalbufina ha sido empleado como un agente anestésico en técnicas de anestesia balanceada ¹² al parecer con buenos resultados, y aunque nosotros no tenemos estudios completos al respecto, tenemos la impresión de que la analgesia quirúrgica no es satisfactoria con la nalbufina.

La nalbufina también ha sido empleada con buenos resultados en pacientes en trabajo de parto (vía intramuscular) para aliviar el dolor del mismo ¹³ como quiera que sea el tiempo será el que decida el papel que jugará la nalbufina en el campo de la anestesiología.

Por ahora los autores estamos satisfechos con la efectividad de la nalbufina para antagonizar la depresión respiratoria postoperatoria que se presenta en los pacientes anestesiados con Fentanyl.

NAIBUFINA COMO ANTAGONISTA DEI FENTANYL

	n=25 GRUPO 1	n=10 GRUPO 2
EDAD años	36 ± 12	33 ± 12
PESO-kgs	60 ± 8	62 ± 7
RAQ-(ASA)	12 - I 13 - II	4 - I 5 - II 1 - III

NAIBUFINA COMO ANTAGONISTA DEI FENTANYL

Tipo De Cirugia	n=25 GRUPO 1	GRUPO 2
Ginecológica	10 = 40%	2 = 20%
General	9 = 36%	4 = 40%
ORL	5 = 20%	4 = 40%
Urológica	1 = 4%	

NALBUFINA COMO ANTAGONISTA DEL FENTANYL

12

DOSIS TOTAL POR-PACIENTE	n=25		n=10
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 2
FENTANYL mcgs	1444±589	1345±458	
DHBP mgs	7±1	7±016	
TIOPENTAL-mgs	349±131	357±126	
PANCURONIO ..	4±1 mgs	5±2 mgs	
NEOSTIGMINA ..	0.66±0.24	0.5±0	
ATROPINA ..	0.52±0.19	0.5±0	

NALBUFINA COMO ANTAGONISTA
DEL FENTANYL

	n=25 GRUPO 1	n=10 GRUPO 2
TIEMPO QUIRURGICO	104 ± 55 min.	112 ± 48 min.
AUSENCIA-DE VENTILACION	9.6%	80%
DOSIS DE NALBUFINA	10 mgs.	—
DOSIS DE NALOXONA	400 mcgs.	440 ± 126mcgs

NALBUFINA COMO ANTAGONISTA

DEL FENTANYL.

PRESION ARTERIAL MEDIA (torr)

FRECUENCIA RESPIRATORIA.

	n=25 GRUPO 1	n=10 GRUPO 2	
PAM t1	89±8	87±9	P>0.20NS
PAM t2	100±4	96±14	P>0.20NS
E.R. t2	19±3	19±5	P>0.20NS

t1 - Antes de Nalbufina o Naloxona.
 t2 - 10 min. despues de aplicar Nalbufina
 o Naloxona.

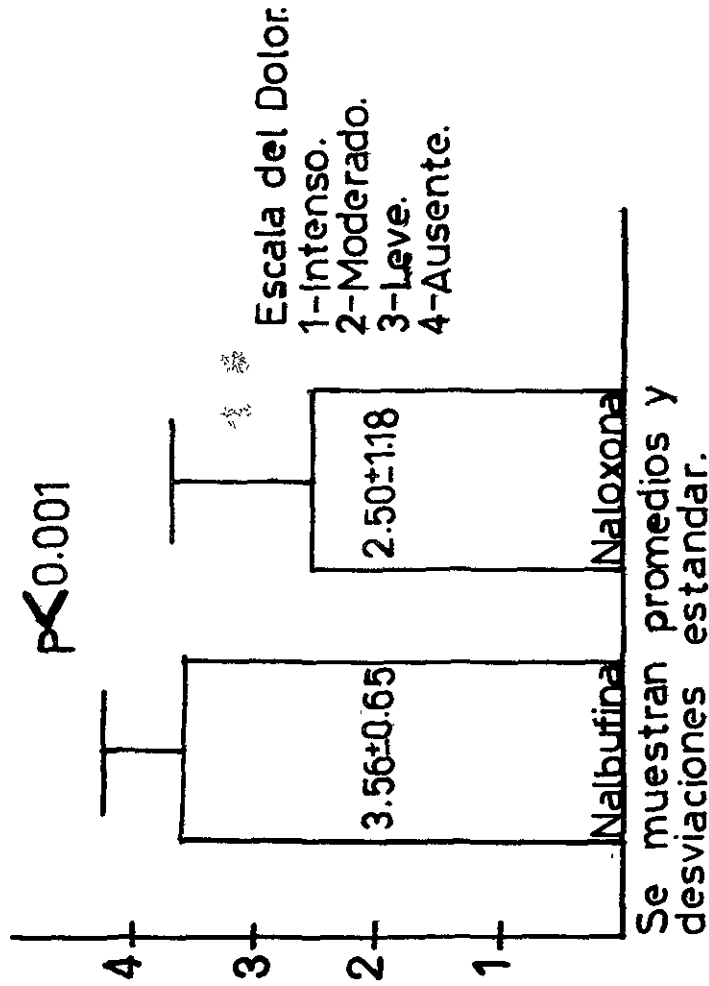
NALBUFINA COMO ANTAGONISTA DEL FENTANYL

Tiempo en minutos para que respondan a preguntas después de antagonizar el Fentanyl con Nalbufina o Naloxona.

n=25 GRUPO 1	n=10 GRUPO 2	
25±4	25±5	P>0.20 NS

NALBUFINA COMO ANTAGONISTA DEL FENTANYL

Respuesta al dolor despues de administrar Nalbufina o Naloxona.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

R E F E R E N C I A S

- 1.- Physicians Monograph. Nubain^R. Nalbuphine HCL.
Endo Laboratories, Inc. Subsidiary of the Du Pont Co.
Garden City, New York 11530 P. 5, 10.
- 2.- Romagnoli A. Keats AS.: Comparative hemodynamic effects
of nalbuphine and morphine in patients with coronary
artery disease. Bull. Tex. Heart Inst. 5:19 1978
- 3.- AMA Drug Evaluation, ed. 3 Littleton M.A. PSG Publis--
hing Company, Inc. 1977. P. 336
- 4.- Popio KA, Jackson DH, Ross AM, Schreiner BP, Yu PN: --
Hemodynamic and respiratory effects of morphine and --
Butorphanol
Clin. Pharmacol. Ther. 23:281 1978
- 5.- Beaver ET, and Feise G.A.: A comparison of the analge--
sic effects of intramuscular nalbuphine and morphine -
in patients with postoperative pain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 204:487, 1978.
- 6.- Houde R.W., Wallenstein S.L., Rogers A.: Analgesic stu--
dies in cancer patients: S.U. 1971 3B, Nalbuphine, --
propiram and buterphanol.: Probl Drug Depend. 162-177-
1975.

- 7.- Houde R.W., Wallenstrein S.L., Rogers A., Kaika R.F.:
Annual report of the analgesic studies section of the
Memorial Sloan-Ketering Cancer Center. Probl. Drug. -
Depend. 149-168 1976.
- 8.- Tammisto T., Tigerstedt I.,: Comparison of the analge-
sic effect of intravenous nalbuphine and pentazocine -
in patients with postoperative pain. Acta anaesth. ---
Scand. 21:390-394 1977.
- 9.- Fragen R.J., Caldwell N.: Acute intravenous premedica-
tion with nalbuphine. Anesth Analg. 56:808-812 1977.
- 10.- Miller R.R.: Evaluation of nalbuphine hydrochloride.
Am. J. Hosp. Pharm. 37:942-949. 1980.
- 11.- Drummond G.B., Davie I.T. and Scott D.B.: Naloxone:
Dose-dependent antagonismo of respiratory depression
by fentanyl in anaesthetized patients.
Br. J. Anaesth. 49:151-154 1977.
- 12.- Michael R. Magruder, Capt. USAF, MC: Russel Christo--
fforetti, Capt. USAF, MC. Cosmo A. Difazio, MD., Ph.D.
Balanced Anesthesia With Nalbuphine Hydrochloride.
Anesthesiology Review. Vol. VII, No. 9, Page 25-29 --
sept. 1980.
- 13.- Elizabeth H. Newkom, M.D.

Evaluation of the safety and efficacy of Nalbuphine-
in the management of pain associated with labor.
EN GALERAS.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA