

11202  
136



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL  
DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:

ANESTESIOLOGIA MEDICA

## ALFENTANIL EN CIRUGIA ORTOPEDICA

# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A:

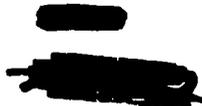
*Dr. José Benjamín Pérez Cairo*



S.N.D.D.F.

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



2002



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 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.

**DEDICATORIAS**

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DOCTOR FERNANDO GARCIA ROJAS:**  
**DIRECTOR GENERAL DE LA DIRECCION**  
**GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL**  
**D.D.F.**

**DOCTOR RAUL MIRAMONTES ORTEGA:**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**DE LA DIRECCION GENERAL DE SERVI-**  
**CIOS MEDICOS DEL D.D.F.**

**DOCTOR LEONEL CANTO SANCHEZ :**  
**JEFE DEL CURSO DE POST-GRADO DE LA**  
**DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS ME-**  
**DICOS DEL D.D.F.**  
**MAESTRO Y TUTOR DE TESIS.**

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**

A MI PADRE ( Q.E.P.D. ) :

...LO MAXIMO !

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A MI MADRE :**

**ESTIMULO, TEZON Y AMOR  
SIN LOS CUALES, NO HUBIERA SIDO  
POSIBLE ESTA REALIDAD.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

A MI ESPOSA :

...CON AMOR ETERNO.

A MIS HIJAS:

VANESSA CAROLINA

Y

FATIMA PAOLA,

ESTIMULOS DE SUPERACION

**A MIS HERMANOS :**

**RODOLFO**

**RAFAEL**

**MILAGROS**

**DANILO**

**GEORGINA**

**EDDY .....GRACIAS**

A MIS FAMILIARES POLITICOS.

A MIS MAESTROS, COMPAÑEROS Y AMIGOS.

GRACIAS A TODOS AQUELLOS QUE ME HAN  
COMPRENDIDO Y QUE SABEN COMO SOY.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E.

- 1.-INTRODUCCION.
- 2.-HISTORIA DE LOS OPIACEOS.
- 3.-GENERALIDADES DE ANALGESICOS NARCOTICOS.
- 4.-RECEPTORES OPIACEOS, ENDORFINAS, ENCEFALINAS Y ANTAGONISTAS.
- 5.-ETOMIDATO.
- 6.-FLUNITHAZEPAM.
- 7.-ALFENTANIL.
- 8.-HIPOTESIS-OBJETIVOS DEL ESTUDIO.
- 9.-MATERIAL Y METODOS.
- 10.-RESULTADOS.
- 11.-COMENTARIO.
- 12.-CONCLUSIONES.
- 13.-RESUMEN.
- 14.-BIBLIOGRAFIA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

En la actualidad, la búsqueda incesante del analgésico narcótico ideal, ha llevado a los investigadores al conocimiento y práctica de muchos derivados de la Morfina.

Aun, con excelentes perspectivas al futuro, no se ha -- conseguido el objetivo ideal.

Para el Anestesiólogo, el descubrimiento de cada agente nuevo es una esperanza, con menos efectos colaterales indeseables que combatir y que repercuten en la cada día mas segura anestesia.

Desde la salida al mercado del Fentanyl, el Anestesiólogo, no había contado con una arma terapéutica, del tipo de analgésico narcótico, de acción mas breve, efectiva, segura y con tan pocos efectos secundarios indeseables que combatir, como su relacionado el Alfentanil.

Son éstas características inigualables del Alfentanil, las que me han motivado a la investigación clínica del mismo, basado en estudios y conocimientos bibliográficos recientes y altamente confiables de ésta realidad terapéutica, que viene a formar parte insustituible del staff medicamentoso del Anestesiólogo.

En momentos en que la verdad médico-quirúrgica, impone el uso de la cirugía ambulatoria, la recuperación casi inmediata del estado de alerta y la seguridad del paciente; es el instante adecuado, en el que ha hecho su aparición el Alfentanil.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### HISTORIA DE LOS OPIACEOS.

El Opio era conocido desde los antiguos Sumerios, pero la primera referencia indudable al "jugo de Amapola", se encuentra en los escritos de Teofrasto, en el siglo III a. c. La palabra Opio, deriva del griego "jugo", pues la droga se obtiene del jugo de Amapola, *Papaver Somniferum*.

Los médicos árabes, conocían bien los usos del Opio, - los mercaderes de ésa raza introdujeron la droga en Oriente, donde se empleó principalmente para combatir la Disentería.

A Paracelso (1493-1541), se atribuye el uso nuevamente en Europa del Opio, donde estaba desacreditado por su toxicidad.

En el siglo XVI, los usos del Opio, que siguen teniendo validéz, ya se conocían bastante bien; y en 1680 Sydenham escribió: "Entre los remedios que Dios Todopoderoso, se ha dirigido dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el Opio". En el siglo XVIII, se hizo popular fumar Opio en oriente.

El Opio contiene mas de 20 alcaloides diferentes.

En 1803, Serturmer, aisló y describió un alcaloide del opio, al que llamó Morfina, por Morfeo, el dios griego del sueño. A éste le continuaron otros descubrimientos de alcaloides del Opio; como la Cafeína por Robiquet en 1832, la Papaverina por Merck en 1848 y otros.

En el siglo XIX, el uso de alcaloides puros, en lugar de preparados de Opio crudo comenzó a difundirse en el mundo Médico.

La invención de la jeringa hipodérmica y el uso parenteral de la Morfina, dieron origen a una variedad mas grave de adicción.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El problema de la adicción de los opiáceos, estimuló la búsqueda de analgésicos potentes, que tuvieran libres del potencial para producir adicción.

En 1915, Pohl, observó que la N-allylnorcodeína, impedía o abolía la depresión respiratoria inducida por la Morfina o Heroína.

La búsqueda de compuestos útiles, llevó al descubrimiento de la Nalorfina por Unna, Hart y McCawley; así como después al de la Naloxona y la Pentazocina, antagonista puro y antagonista agonista, respectivamente.

Estos agentes a parte de ampliar los límites de entidades terapéuticas disponibles, han llevado a cabo el descubrimiento de receptores opiáceos y de péptidos endógenos, que se unen a ellos.

#### TERMINOLOGIA.

El término Opiáceo, que se usó antes para las drogas derivadas del Opio : Morfina, Codeína, y muchos análogos semi sintéticos de la Morfina. Dicha palabra designa, en sentido genérico, a todas las drogas, naturales y sintéticas de acciones semejantes a la Morfina.

#### ORIGEN Y COMPOSICION DEL OPIO.

El Opio se obtiene del exudado lechoso de las cápsulas incididas e inmaduras de la planta de Amapala, Papaver -- Somniferum, originaria del Asia Menor, hoy cultivada legal e ilegalmente en muchas partes del mundo.

El polvo que se obtiene, contiene numerosos alcaloides, siendo algunos de ellos la Morfina, la Codeína y la Papaverina.

Los alcaloides constituyen aproximadamente, el 25% en peso del Opio y pueden dividirse en dos clases químicas definidas, los Fenantrenos y los Benzilisoquinoleínas. (1,2).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GENERALIDADES DE ANALGESICOS NARCOTICOS.

La Morfina sigue siendo la norma que se utiliza para medir a los nuevos analgésicos narcóticos, por lo que me referiré a sus propiedades en forma individual, siendo éstas aplicables a sus derivados con algunas excepciones.

Los morfínomiméticos se pueden dividir químicamente de la siguiente manera :

I.-DERIVADOS DEL OPIO O ANALGESICOS NARCOTICOS.

a) Naturales : Morfina, Codeína, Pantopón.

b) Semi-sintéticos : Heroína, Dilaudid, Metopón, Oximorfona, Diodina y Eucodal.

c) Sintéticos : -Derivados del Morfinano : Levorfanol, Dextrometorfán,

-Derivados de la Fenilpiperidina : Meperidina, Alfaprodina, Anileridina, Piminodina, Fenoperidina y Fentanyl.

-Derivados del Difetilheptano : Metadona; Isometadona, Dextrometoramida, Dipipanona y Fenadoxona.

-Derivados del Benzomorfolano : Fenazocina, Pentazocina y Ciclazocina.

-Hipnoanalgésicos "puente" : Etoheptacina y Dextropropoxifeno.

II.-ANALGESICOS NO NARCOTICOS O ANTITERMICOS.

a) Derivados del ácido Salicílico.

b) Derivados del Paraaminofenol.

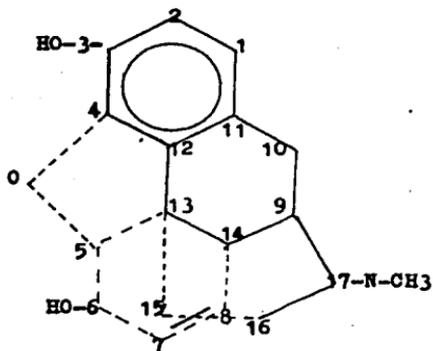
c) Derivados de la Pirazolona.

III.-ANALGESICOS NO INCLUIBLES EN NINGUNO DE LOS GRUPOS ANTERIORES.

Acido Mefenámico, Indometacina, Carbamacepina y otros.

MORFINA Y OPIACEOS AFINES.

La estructura de la Morfina, propuesta originalmente por Gulland y Robinson en 1925, es la siguiente :



Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.  
Goodman y Gilman, Editorial Panamericana, 6ta. Edic, 1981.

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La Morfina y los opiáceos afines, producen sus principales efectos, sobre el Sistema Nervioso Central y el Intestino; siendo éstos muy diversos e incluyen : Analgesia, Somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, menor motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteraciones de los sistemas Endócrino y nervioso Autónomo.

#### MECANISMO DE ACCION.

Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión o receptores estereoespecíficos y saturables en el Encéfalo y otros tejidos.

Estos sitios de unión, tienen una distribución amplia, pero irregular en todo el sistema Nervioso Central; están presentes en concentraciones máximas en el Sistema Límbico (Corteza Frontal y Temporal, Amígdala e Hipocampo), Tálamo, Cuerpo Estriado, Hipotálamo, Mesencéfalo y Médula Espinal.

#### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En el hombre produce analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo, embotamiento, siendo un rasgo significativo, que la analgesia se obtiene sin pérdida de la conciencia.

#### PUPILA.

Produce constricción pupilar, debiéndose ésta miosis a una acción excitadora sobre el segmento Autonómico del Núcleo del nervio Oculomotor.

#### APARATO RESPIRATORIO.

La Morfina es un depresor respiratorio primario, por efecto directo sobre centros respiratorios del Tronco Cerebral.

#### EFFECTOS NAUSEOSOS Y EMETICOS.

Son desagradables efectos colaterales causados por la estimulación directa de la zona receptora Gatillo para la e

mesis en el área postrema del Bulbo Raquídeo.

#### SISTEMA CARDIOVASCULAR.

En posición supina y a dosis terapéuticas de Morfina u opiáceos sintéticos, no tenemos mayor efecto sobre la presión arterial, ni sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco.

La Morfina y los opiáceos agonistas afines, dilatan los vasos de resistencia o capacitancia, por lo que disminuye la capacidad del sistema cardiovascular para los desplazamientos gravitacionales, ésta dilatación se produce por varios mecanismos, siendo el principal la liberación de Histamina, que tiene un papel importante en la hipotensión.

#### TRACTO GASTROINTESTINAL.

Estómago : disminuye la secreción de ácido clorhídrico y la motilidad y aumenta el tono en la región Antral y en la primera porción del Duodeno. Intestino Delgado: disminuye las secreciones biliares y aumenta el tono de la válvula Ileocecal, disminuyendo las contracciones propulsivas. Intestino Grueso : disminuye las ondas propulsivas del Colon y aumenta el tono del esfínter anal. Tracto Biliar : aumenta la presión en todo el tracto.

#### MUSCULO LISO :

En el uréter y vejiga urinaria : aumenta el tono y la amplitud de las contracciones. En Utero: prolonga el trabajo de parto en la gestante. Musculatura Bronquial : produce broncoconstricción a grandes dosis.

#### PIEL.

Produce dilatación de los vasos cutáneos, que producen un enrojecimiento y aumento de la temperatura, cambios que se deben en parte a la liberación de Histamina y es responsable del prurito y la sudoración.

### TOLERANCIA, DEPENDENCIA FISICA Y PELIGRO DE ABUSO.

La tolerancia y la dependencia física, la traen el repetido uso de todas las drogas opiáceas y la posibilidad de la dependencia psicológica, es una de las principales limitaciones en el uso clínico.

### ABSORCION, DISTRIBUCION, DESTINO Y EXCRECION.

Los opiáceos se absorben en el tracto gastrointestinal, mucosa nasal, el pulmón y por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa.

Un tercio de la droga se une a las proteínas plasmáticas y la Morfina libre sale de la sangre y se acumula en los tejidos parenquimatosos del Riñón, Pulmón, Hígado y Bazo. El músculoesquelético, tiene niveles menores de Morfina, pero debido a su masa representa la fracción principal de la droga en el organismo.

La vía principal de desintoxicación, es su conjugación con el ácido Glucorónico. Su vida media plasmática, en adultos jóvenes, es de 2,5 a 3 horas. Se sugiere la N-desmetilación, pero no como vía principal de desintoxicación en el hombre.

La mayor parte de la droga se excreta por orina, siendo el 90% en las primeras 24 horas. La principal vía de eliminación de los metabolitos, es la filtración glomerular.

El 7 al 10% de la Morfina, aparece en las heces y proviene de la bilis en forma de Morfina conjugada.

### INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS.

Los efectos depresores, pueden exagerarse y prolongarse con fenotiacinas, Inhibidores de la Monoaminooxidasa y de los antidepressivos tricíclicos, proponiéndose como modo de acción, alteración en la velocidad de transformación metabólica del opiáceo, alteración de los neurotransmisores que participan en la acción de los opiáceos. (1,2,3).

RECEPTORES OPIACEOS, ENDORFINAS, ENCEFALINAS Y ANTAGONISTAS.

La utilización de los analgésicos narcóticos, se ha impuesto últimamente en el campo de la Anestesiología; ésta utilización no se ha debido, ni al capricho ni al azar.

El uso de los analgésicos narcóticos para la supresión del dolor, da como resultado, la aparición de efectos colaterales que se deben suprimir o combatir. De éstas acciones, es sin dudas, la depresión respiratoria la más temida; depresión que no tiene importancia en el acto quirúrgico, puesto que tenemos al paciente sometido a ventilación mecánica controlada, presentándose el problema al final de éste, momento en que todavía el organismo no ha metabolizado totalmente los morfínomiméticos utilizados.

La depresión de los centros respiratorios Bulbares, producida por los morfínomiméticos, se lleva a cabo mediante la fijación de éstos fármacos a nivel de los lugares específicos, conocidos con el nombre de receptores.

La existencia de éstos receptores donde van a interactuar los fármacos, se apoya en una serie de conceptos de receptor, a decir como que todos los opiáceos, que tienen una acción analgésica, presentan una serie de semejanzas básicas en su estructura molecular, que la mayoría de los opiáceos existen en dos formas posibles como isómeros Ópticos; forma L o D, siendo la forma L, la más activa farmacológicamente, es decir la de mayor acción analgésica, ésta estereoespecificidad, apoya el concepto de receptor altamente específico; por otra parte ciertas modificaciones moleculares ligeras, pueden transformar a los analgésicos narcóticos en antinarcóticos.

Se han descubierto receptores opiáceos en el Cerebro,

1951

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Médula, Sustancia Gelatinosa, sobretodo a nivel de la sustancia Gris, en el Hipotálamo, Núcleo Caudado, Sistema - Límbico y en menor cantidad en el Intestino.

Cuando las sustancias morfínicas, se combinan con los receptores, provocan un cambio, que actualmente se piensa se trata de la actividad enzimática de la Adenilciclase inhibida.

Su especificidad sugiere, que su funcionamiento real sea fijar ciertas sustancias endógenas. ( 3 ).

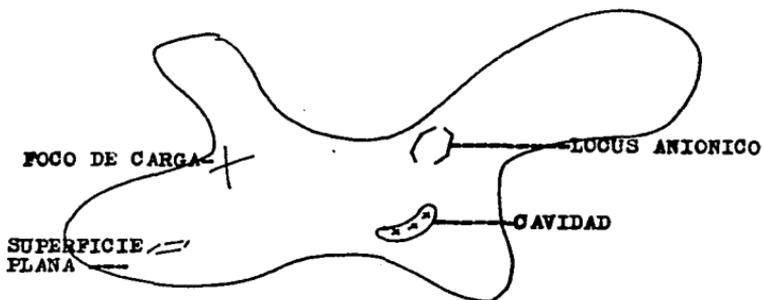
Estos receptores tienen una configuración especial esquemática, que consta de las siguientes partes :

a) Locus Aniónico: mide de 6.5 a 8.5 Angstrom, con el que va a reaccionar la porción básica de los morfínomiméticos.

b) Superficie Plana : lugar en que reacciona la porción Aromática.

c) Cavidad : Se une mediante fuerzas de Van Der Waals a la porción aromática.

d) Foco de Carga : ( 4,6 )



Nelda F., M ( 6 ).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las características de éstos receptores, no son totalmente conocidas; pero existen electrolitos, como el sodio, que favorecen la fijación de los antagonistas y como el magnesio de los agonistas.

Se han encontrado sustancias endógenas, conocidas con el nombre de Encefalinas, que poseen propiedades biológicas idénticas a la de la Morfina; ésta está formada por una mezcla de dos pentapéptidos, llamados Metionina-Encefalina y Leucil-Encefalina.

La inversión de las acciones analgésicas, por medio de la administración de la Naloxona, prueba que la Encefalinas poseen acciones analgésicas, que interaccionan con los receptores opiáceos a nivel central y funcionan como neurotransmisores, capaces de modular las sensaciones dolorosas.

También se han descubierto péptidos hipofisarios, derivados de una neurohormona: La Beta-Lipotropina, de los que se derivan las Endorfinas y las Encefalinas, de las cuales se han encontrado 4 tipos fundamentales: Alfa, Beta, Gamma y Sigma.

Estas Endorfinas son sustancias muy próximas a la ACTH, con la que tienen péptidos precursores en común y son liberadas a la sangre en ocasiones de stress. Otros autores han descrito Endorfinas antagonistas, con acción semejante a la Naloxona y Antendorfinas.

Cuando se administra un morfínomimético, se encuentra ocupación de los receptores a nivel de los centros respiratorios, dicha ocupación en cantidad depende de la dosis.

Debida a ésta ocupación de los receptores opiáceos y la depresión de ellos, aparece la apnea, que se puede prolongar en el post-operatorio inmediato, por lo que se sintetizan los antidotos, o sea un fármaco que suprime éstas acciones indeseables.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El mecanismo de acción de los antimorfinicos, se ha intentado explicar por diversas hipótesis; de las que expondré , al parecer las mas verosímil, en la que se relata que se debe a una interacción química directa del morfínico con el antagonista , una capacidad anticolinesterásica del antidoto-antagonista competitivo con los morfínicos a nivel de los receptores celulares o de sus enzimas.

Los antidotos morfínicos atraviesan muy bien la barrera placentaria y hematoencefálica.

Los se pueden clasificar de acuerdo a su potencia , duración de la acción y su mecanismo.

En cuanto a su mecanismo pueden ser : Antagonistas puros y antagonistas parciales.

En 1915, Pohl, sintetiza la N-allylnorcodeína, que se opone a los efectos depresores del centro respiratorio de la codeína y Morfina.

Hart, introduce en 1941, la N-allylnormorfina, dotada de acción antinarcótica, como demuestra Unna en 1943 y utilizada en clínica por Eckenkoff en 1951 ; y por último en el año de 1961, Lewenstein, sintetiza la Naloxona , que se introduce en la clínica por Foldes en 1963.

Martin en 1967, propuso la clasificación de los antidotos de la Morfina en dos grandes grupos :

a) Antagonistas -Agonistas : Ciclazocina, Lorfen, Nalbuprina, Nalmexona y Pentazocina.

b) Antagonistas puros : Naltrexona, Naloxona y Oxilorfén

Los tres incluidos en el segundo grupo, no tienen ninguna acción analgésica propia, no producen depresión respiratoria independientemente de la psicología, teniendo una acción antidótica mucho mas prolongada que los del primer grupo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Siendo la Naloxona un antídoto altamente específico, me referiré en particular a ella.

NALOXONA.

La Naloxona es un derivado de la Oximorfona, que se obtiene sustituyendo, un grupo metilo del nitrógeno, del grupo morfínico por un grupo alilo.

Realiza su antagonismo morfínico, mediante una serie de mecanismos entre los que destacan :

- a) Interacción química directa entre los morfínicos y la Naloxona.
- b) Actividad anticolinérgica, que explica la acción competitiva de la Naloxona con los Morfínicos a nivel de los receptores ocupados por la Acetilcolina.
- c) Antagonismo con los morfínicos a nivel de receptores celulares o de sus enzimas.
- d) Antagonismo competitivo con los efectos depresores de los morfínicos y una sinergia con sus efectos excitantes.

Se ha demostrado una relación estructura-actividad de la Naloxona, parece que hay un paralelismo, entre la potencia analgésica de la sustancia madre y la potencia antagonista del antídoto ; parece que a mayor potencia analgésica de la sustancia madre, menor es la depresión respiratoria producida por el antídoto.

Cuando la "naloxona se administre intravenosa, los primeros signos de antagonismo aparecen entre los 30 y 120 segundos ; pero por vía intramuscular o subcutánea aparecen a los 3 minutos.

La duración de acción de la "naloxona, está influenciada por el grupo farmacológico del morfínico utilizado, los productos administrados durante la anestesia y la condición general del enfermo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Su vida media plasmática es de 45 minutos.

Los estudios actuales confirman, que la difusión y excreción cerebral de la Naloxona, son los principales factores de su gran potencia y corta duración de acción.

En su paso transplacentario, se puede decir que las concentraciones sanguíneas, entre la madre y el feto se alcanzan rápidamente. Se une a proteínas plasmáticas y tisulares.

Su degradación es por medio de conjugación glucorónica, dealquilación con reducción del grupo 6 ceto.

El 82% se metaboliza en forma conjugada y el 17% no se metaboliza y se elimina por la orina sin conjugar.

Sus Metabolitos son :

- a) Naloxona 3 glucorónido.
- b) 7-8-dihidro-14-hidroximorfina. Glucorónido.
- c) N-alil-7-8-dihidroxinormorfina.

Todos son inactivos.

#### ACCIONES PROPIAS DE LA NALOXONA.

Está desprovista de acción analgésica, sin efectos importantes sobre órganos o sistemas.

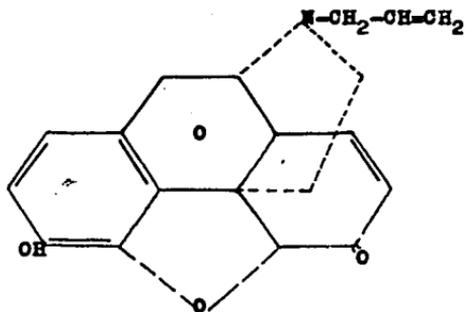
Los efectos abstinoides son semejantes al de abstinencia por morfínicos. No produce acostumbamiento o efectos tóxicos; así como tampoco dependencia física o psíquica.

#### FORMA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.

- a) 0.1 mg. intravenoso.
- b) 0.4 mg. intravenoso.
- c) 0.4 mg. intramuscular.

En trabajos reciente Holaday y Faden, especulan sobre la posibilidad de revertir con Naloxona, la hipotensión del shock séptico, basándose en la teoría de que durante los estados de shock, se liberan Beta-Endorfinas, que se -

rían las responsables de la hipotensión y de algunos otros aspectos fisiopatológicos del shock. (4,5,6,7).

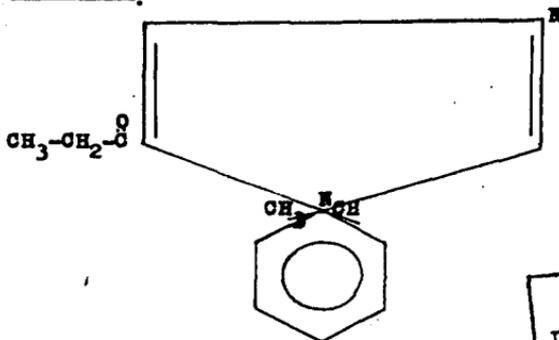


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

NALOXONA.

NALDA F,M - QUIMICA DE LOS MORFINOMIMETICOS- DE LA NEURO  
LEPTOANALGESIA A LA ANESTESIA ANALGESICA\_EDIT. SALVAT.

( 3 ).

ETOMIDATO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

NALDA F.M.- ( 6 )

Su estructura química corresponde al R-(+)-1-1-(Fenil etil)-1-H-imidazol-5 carboxilato.

Se comporta como una base débil, con pKa de 4.24 y -- propiedades moderadamente lipofílicas, con un pH de 6.65 y un peso molecular de 342.26.

Los estudios iniciales de su cinética fueron hechos en ratas por Lewi y cols, ( 9 ) en 1976; en otros animales y humanos por Meuldermans y Heykents ( 10,11 ) en 1977.

En su unión a las proteínas plasmáticas, la Albúmina es capaz de fijar el 72.5% del Etomidato inyectado, en tanto que las globulinas solo el 3%. Se ha encontrado que la fi ja ci ó n del "tomidato a las proteínas plasmáticas se reduce a medida que aumenta la edad de los pacientes. En pacien tes con Cirrosis hepática disminuye su fijación a las proteínas plasmáticas, lo que supone un aumento de la fracción

libre en el plasma, que está en relación inversa con las cifras de Albúmina plasmática, existiendo por el contrario una relación directa con las cifras elevadas de Gamma Gl<sub>2</sub> bulinas existentes en éste tipo de pacientes. En pacientes urémicos, se observa también un considerable aumento de la fracción libre del Etomidato.

Tiene una vida media plasmática de 75 minutos aproximadamente, durante el período en que el paciente permanece dormido la concentración sanguínea del Etomidato es de 0.23 microgramos por mililitro.

Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Para producir efectos farmacológicos, se consideran necesarios 1.5 microgramos por gramo de tejido cerebral.

Su biotransformación sigue la vía de la hidrólisis del éster éflico teniendo lugar en el hígado. También sufre un proceso de N-desalquilación oxidativa, que finalmente da ácido Mandélico y Estireno.

Se elimina el 75% por vía urinaria ( 2% puro y 73% como metabolitos), encontrándose en las heces 12.9% en las primeras 24 horas .

#### ACCIONES FARMACOLOGICAS.

La principal es la producción de sueño, hipnosis, acompañado de una ligera afectación de los sistemas cardiocirculatorios y respiratorios.

#### SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Sueño clínico de aparición rápida, que coincide con el tiempo de circulación brazo-cerebro. Es de corta duración entre 5 y 10 minutos. El despertar es completo ,rápido y no se acompaña de sensaciones desagradables.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ELECTROENCEFALOGRAMA.

Muestra en los primeros 10 a 15 segundos una amplificación del ritmo alpha. No produce analgesia, por lo que la estimulación dolorosa puede desencadenar reacciones de excitación muscular que produce el Etomidato, debidas quizás a una persistencia del potencial del músculo durante la hipnosis,.

REFLEJO OCULOPALPEBRAL.

Esta abolido durante la hipnosis , aun ue persisten los reflejos faringolaríngeos y el corneal.

APARATO CARDIOVASCULAR.

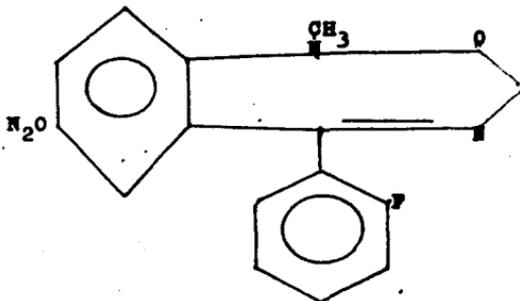
Kettler y cols. ( 7 ), encontraron disminución ligera de la presión aórtica media, de la presión telediastólica ventricular izquierda y de las resistencias periféricas, con aumento discreto del índice cardiaco, de la frecuencia y del volumen minuto, pero ninguna de éstas alteraciones alcanza significación estadística.

APARATO RESPIRATORIO.

Existe una depresión global de la respiración, con disminución transitoria y reversible del volumen corriente , sin aumento compensador de la amplitud, lo que provoca descenso del volumen minuto y aumento de la  $P_{aCO_2}$ , con disminución del pH y de la  $P_{aO_2}$  por la disminución de la compliance dinámica pulmonar. Pero el aporte de  $O_2$  a los tejidos no se ve comprometido durante el tiempo de hipnosis y la oxigenación tisular es correcta al no aumentar la diferencia arterio-venosa y porque el flujo de  $O_2$  ofertado a nivel periférico disminuye. ( 8,9,10 ).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FLUNITRAZEPAM.



HALDA F,M- ( 5 ).

Es un hipnótico benzodiazepínico de acción prolongada cuya estructura química es 5(0-fluorofenil)-1-3 dehidro-1-metil-7-nitro-a-h-1,4 benzodiazepina.

Se recomienda una dosis de 31 microgramos por kilo - de peso, que supone una dosis media entre 1 y 2 miligramos por paciente adulto.

Su acción es muy larga, incluso demasiado prolongada en ancianos y pacientes frágiles.

Su acción hipnótica, es el resultado de una reducción en la actividad emocional provocada de forma primitiva por depresión del Núcleo Amigdalino del Hipocampo. Esta acción es unas mil veces superior a la del Diazepam y - unas mil quinientas a las del Tiopental Sódico. .

Desde su introducción en clínica humana, hacia 1974, se comprobó, que éste potente efecto hipnótico se presenta para dosis que oscilan entre los 2 y 3 miligramos.

La hipnosis se completa en tiempos que oscilan, según los autores y quizás también en razón a la velocidad de administración, entre los 60 y 180 segundos.

La duración del sueño es variable, pero Rifat y Gemperle ( 35 ), que cuentan con amplia experiencia en el uso del Flunitrazepam, consideran que el período de sueño profundo dura unas dos horas y se continúa con un estado de somnolencia y bradipsiquia de unas 6 a 8 horas.

Si se administra por vía oral, el máximo de sedación y de hipnosis se sitúa entre los 60 y 75 minutos.

Sea intravenoso u oral, la vía empleada, el despertar es lento, progresivo y agradable, además de tranquilo, siendo importante considerar la amnesia total y absoluta que presentan los pacientes.

Mientras que se inyecta por vía intravenosa, se comprueba la desaparición de los reflejos en el orden siguiente : Palpebral, corneal y por último la reacción a estímulos dolorosos; ya que se puede considerar desprovisto de acción analgésica.

En cuanto a su actividad miorelajante, se ha comprobado que los reflejos polisinápticos son retrasados durante cierto tiempo, pero no ocurre lo mismo con los monosinápticos.

Parece ser que el Flunitrazepam, ejerce su acción a nivel de la membrana pre-sináptica, limitando la liberación de Acetilcolina. Se ha comprobado que potencializa el bloqueo neuromuscular de los relajantes despolarizantes y disminuye el de los no despolarizantes. Algunos autores sugieren que ésta acción bis a bis de los curarizantes, puede ser debida al solvente del Flunitrazepam que actúa con un efecto semejante al de la Prostigmina,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

inhibiendo la Colinesterasa, mas que al propio fármaco.

Podemos considerar, como indiscutible acción potencializadora ejercida por el Flunitrazepam sobre los moj finomiméticos, hecho de fundamental y enorme interés pa ra el Anestesiólogo.

#### BIOTRANSFORMACION.

Permanece inalterado en el plasma por un período, entre 1 y 8 horas. Su vida media plasmática es de 19 horas y la eliminación, luego de la administración via oral es entre 29 y 37 horas.

Se elimina esencialmente a través del Riñón, encontrándose en orina un 81% y un 11% en heces. Para analgesia y anestesia Obstétrica, se ha podido determinar, en la sangre del recién nacido niveles de Flunitrazepam sin metabolizar, hasta 7 días después del nacimiento del pro ducto.

#### ACCIONES SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO.

Administrado a dosis de 30 microgramos por kilo de pe so corporal y respetando la lentitud de la inyección ( - nunca empleando menos de dos minutos ), el Flunitrazepam no produce depresión respiratoria.

#### ACCION SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR.

Es aplicable, lo dicho en el aparato respiratorio, pe ro podemos encontrar un descenso progresivo de los valores medios, en las presiones sistólica y diastólica, que pueden alcanzar el 21 y 16 % respectivamente, éste descenso es mas notorio, en pacientes previamente nerviosos o preocupados y sin premedicación anestésica. La frecuencia cardiaca se mantiene estable.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ELECTROENCEFALOGRAMA.

Se inicia el sueño con aparición de ritmo rápido, que confirma que su mecanismo de acción, se realiza deprimiendo inicialmente la Formación Reticular y posteriormente la Corteza cerebral. Su potente acción anticonvulsivante ha sido comprobada, lo que hace del Flunitrazepam un agente hipnótico selectivo para la inducción anestésica de pacientes con cuadros Epileptoides o en situaciones de crisis agudas.

### INDICACIONES.

El Flunitrazepam, es un valioso agente inductor, potencializador de técnicas anestésicas intravenosas realizadas con morfínicos, así como un eficaz desaferentador amnésiante, para completar técnicas locorreregionales. Es útil en pacientes con intoxicación etílica aguda o crónica, como terapéutica de sueño prolongado, curas de sueño y como fármaco eficaz para prevenir o evitar fenómenos post-anestésicos producidos por la Ketamina.

### CONTRAINDICACIONES.

No existen contraindicaciones absolutas, se recomienda prudencia en pacientes débiles, ancianos, con insuficiencia Hepática o Renal, recién nacidos, analgesia Obstétrica y pacientes tratados con inhibidores de la Monoaminoxidasa, Neurolépticos y antihipertensores. Nalda (5), considera que no debe emplearse en Miasténicos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ALFENTANIL.

Es un analgésico narcótico de acción ultracorta para uso intravenoso.

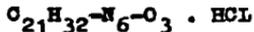
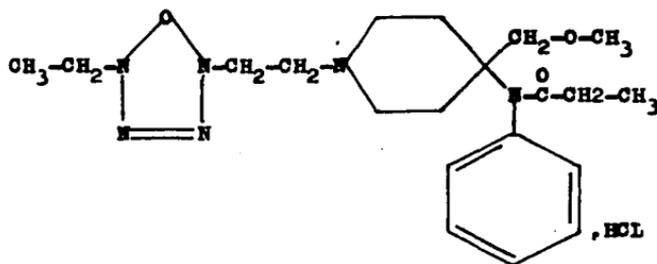
Descripción:

Cada mililitro contiene:

Hidroclorhidrato de Alfentanil 0.5mg.

Cloruro de Sodio..... 9.0mg.

Agua inyectable.....Ad 1.0ml.

FORMULA ESTRUCTURAL:Nombre Químico :

N- { 1- [ 2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1 H-Tetrazol-1-yl) ethyl ] -4-(Metoxymethyl)-4-Piperidiny1 } -N-Phenylpropanami de mono hidroclorhidrato.

ACCIONES.

El Alfentanil es un potente analgésico narcótico, químicamente relacionado con el Fentanyl, con una rápida y --

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

corte acción.

Su potencia analgésica es 3 a 4 veces menor que la -- del Fentanyl.

El principio de acción del Alfentanil es 3 veces mas rápido, en dosis equianalgésica, que el Fentanyl; y el efecto analgésico máximo, así como los efectos de depre-sión respiratoria ocurren en 1 a 2 minutos.

La duración de acción es también 3 veces mas corta en dosis equianalgésica, que la del Fentanyl y está en relación con el aclaramiento de la dosis.

#### APARATO CARDIOVASCULAR Y EFECTOS HEMODINAMICOS.

La frecuencia cardiaca y las presiones arteriales diastólica y sistólica, no tienen cambios significativos - después de la administración del Alfentanil; la estabilidad cardiovascular observada luego de su empleo es muy - marcada. Las resistencias periféricas decaen, el volumen latido se incrementa y el gasto cardiaco permanece casi - sin cambios, el índice de la demanda de oxígeno por el - miocardio decrece de 4 a 5 minutos después de su administración.

#### APARATO RESPIRATORIO.

Bajas dosis no tienen efecto sobre la ventilación. Pero a partir de 6.4 microgramos por Kilo de peso se observa una depresión respiratoria de corta duración. Los e-fectos de depresión respiratoria y ventilación alveolar, son mas cortos que con Fentanyl y en la mayoría de los - casos, los últimos efectos analgésicos duran mas que la - depresión respiratoria.

La combinación de Alfentanil y Etomidato, induce una - depresión respiratoria final corta cuando se administra - intravenoso durante una narcosis superficial; éste efec-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

to inducido por el Alfentanil es potencializado por el E tomidato y puede ser antagonizado por la Nalozona. Con ésta combinación se necesita apoyo ventilatorio (12).

#### EFFECTOS PSIQUICOS.

El Alfentanil posee marcados efectos tranquilizantes, donde la ansiedad, agitación, desorientación y efectos psicóticos nunca han sido observados.

#### ELECTROENCEFALOGRAMA.

El Alfentanil como la morfina, el Sufentanil y el -- Fentanyl, aumenta la amplitud del electroencefalograma, disminuye su frecuencia y produce pérdida del reflejo de la corrección; un estado que no se asemeja a la fase narcótica-hipnótica. A pesar de las similitudes, el análisis espectral de poder cuantificado, permite unas diferencias significativas entre los compuestos a definirse específicamente, considerando los cambios en varias bandas de frecuencia.

#### EFFECTOS METABOLICOS.

Efectos en catecolaminas y Dopamina: a dosis de 125 microgramos por Kilo por hora, suprime la liberación de catecolaminas durante la intubación, incisión y manipulación quirúrgica. Los niveles de Epinefrina, Norepinefrina y Dopamina en plasma de incrementan ligeramente durante los períodos de stress, elevación que se atribuye a disminución de la dosis del Alfentanil.

Efectos sobre actividad Tiroidea, AMPc y GMPc : Hay una disminución en la actividad tiroidea. El incremento en las Tiroglobulinas es sugestivo de modificación u ocupación de el locus de las Globulinas beta por otra droga. El resultado con Alfentanil, confirma la acción de drogas opiáceas en el AMP cíclico decreciendo y deprimiendo los niveles de adenilciclasa e inhibiendo la estimulación hormonal.

Efectos sobre la actividad uterina y en la Embarazada:

El Alfentanil no altera la actividad uterina, ni el bienestar del feto a dosis recomendadas, mas puede ser de ayuda a la madre como analgésico para disminuir el consumo de oxígeno e incrementar los niveles de reserva energéticas.

Efectos sobre la Hormona antidiurética: A dosis anestésicas puede bloquear la respuesta hormonal al stress durante la cirugía.

MUSCULOESQUELETICO.

Puede causar rigidez muscular, sobre todo en los músculos de la pared torácica.

INTERACCION DE DROGAS.

Benzodiazepinas (Flunitrazepam), Neurolépticos (Droperidol), Barbitúricos (Metohexital), Hipnóticos no barbitúricos (Etomidato) analgésicos (Fentanyl) y anestésicos generales (N2O), potencializan al Alfentanil, no solo en sus acciones analgésicas; si no que pueden prolongar sus efectos depresores respiratorios y de vigilia.

USO DE ANTAGONISTAS.

Cuando la depresión respiratoria ocurre luego del uso del Alfentanil es corta y breve generalmente, pero en caso de persistir puede utilizarse la Naloxona en dosis pequeñas y fraccionadas, con lo que se obtendrá un rápido antagonismo, ya sea por vía intramuscular o intravenosa.

FARMACOCINETICA.

La distribución y eliminación de la cinética del Alfentanil es aceptada con tres compartimientos modelos abiertos de distribución.

La desaparición de la droga del plasma, es rápida con 96.4% de la droga eliminada del mismo en una hora, indi-

cando una transferencia extensiva, al remoto compartimiento periférico, ésto fue seguido por una fase lenta. El vo lumen total de distribución fue de 456+-155 ml/minuto. Es te corto efecto analgésico del Alfentanil refuerza el a - tributo de desplazamiento rápido del compartimiento cen - tral e intermedio al remoto compartimiento periférico.

Aproximadamente el 25% de la dosis inyectada, está pre - sente en el compartimiento periférico entre los 30 y 60 - minutos después de la administración del alfentanil. Como el retorno de la droga desde el compartimiento periférico, es mas lento que la frecuencia de eliminación de la droga podría ser el paso en la eliminación de ésta del cuerpo. (12).

#### INDICACIONES.

El Alfentanil está indicado:

- a) Como analgésico narcótico en anestesia general o re - gional, para procedimientos quirurgicos cortos (Bolos) y - largos (incrementando los bolos o en infusión).
- b) Como agente inductor en anestesiología.

Por su rápida y corta duración está indicado y particu - larmente situado como un analgésico narcótico para proce - dimientos quirúrgicos cortos y en cirugía ambulatoria, -- con despertar tranquilo y baja incidencia de náuseas y vó - mitos postoperatorio.

#### CONTRAINDICACIONES.

El Alfentanil está contraindicado en pacientes en los - que se conoce intolerancia a la droga.

#### DOSIS.

La dosis puede ser adaptada individualmente.

Algunos de los factores a determinar, en consideración para la dosis son: a-Edad

- b-Peso corporal.
- c-Estado físico.
- d-Condiciones patológicas.
- e-Uso de otras drogas.
- f-Tipo de anestesia a usar.
- g-Naturaleza y duración del procedimiento quirúrgico.

#### I.- USO EN PROCEDIMIENTOS CORTOS Y EN PACIENTES AMBULATORIOS.

El Alfentanil en pequeñas dosis es más útil para cirugía menor y corta, en procedimientos quirúrgicos dolorosos y en pacientes ambulatorios.

En operaciones menores de 10 minutos, la inyección en bolos intravenosos de 15 a 25 microgramos por Kilo de peso (0.015-0.025mg/Kg), deben aplicarse. Cuando la duración del acto excede los 10 minutos, incrementos adicionales de 15 microgramos por kilo deben darse cada 10 ó 15 minutos.

La premedicación debe consistir preferiblemente en Atropina y Diazepam. El Droperidol puede usarse para prevenir las náuseas; aunque en pacientes ambulatorios es preferible no utilizarlo, al igual que las benzodiazepinas, por su lento período de recuperación.

La mejor inducción en éstos casos consiste en Tiopental o Etomidato y el mantenimiento con Alfentanil-N20-02.

#### II.- USO EN PROCEDIMIENTOS DE MEDIANA DURACION.

Dosis mayores son requeridas para cirugía mayor. La dosis de los bolos para la inducción, puede ser adaptada dependiendo de la duración del acto:

<u>DURACION X</u>	<u>MICROGRAMOS/KG</u>	<u>ML/70KG.</u>
10-30'	30-50	4-7
30-60'	50-100	4-14
mayor 60'	150	21

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

v puede ser seguida por inyecciones de 15 microgramos por cada 10 ó 15 minutos o una infusión de Alfentanil a u recuencia de 1-3 microgramos/Kg/minuto, hasta 15 minu antes del final del procedimiento.

### III.- USO EN PROCEDIMIENTOS DE LARGA DURACION.

También en operaciones largas, el Alfentanil puede ser usado como analgésico principal, sobre todo cuando una rá pida exturbación está indicada, luego de una larga operación.

En cirugías largas, para una analgesia óptima y condiciones Autonómicas estables, puede adaptarse la dosis en base a reacciones clínicas del paciente.

El Alfentanil es también indicado, como suplemento a - nalgésico, cuando la estimulación dolorosa ocurre durante una operación debido a su rapidez de acción, donde puede abolir casi inmediatamente la respuesta al stress y al es tímulo nocivo.

### IV.- USO DEL ALFENTANIL COMO ANESTESICO INDUCTOR.

Cuando el Alfentanil es dado en bolos a dosis igual o mayor de 120 microgramos por Kilo de peso corporal, induce una analgesia total. Esta técnica puede asegurar, una buena estabilidad cardiovascular y puede ser usado aun en pacientes de poco riesgo.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

I.- El Alfentanil puede inducir rigidez muscular durante la inducción. Esto puede ser peligroso en pacientes de riesgo. La rigidez puede ser abolida por las siguientes - medidas:

a-Inyección lenta intravenosa: podría ser adecuado por bajas dosis de Alfentanil.

b-Benzodicepinas: pueden reducir la rigidez.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

c-Relajantes musculares: pueden eliminar completamente la rigidez. Cuando se dan altas dosis de Alfentanil para inducción, el Bromuro de Pancuronium puede ser administrado justamente antes del Alfentanil.

II.- Cuando la Atropina es administrada insuficientemente, la bradicardia puede ocurrir; por lo tanto la inducción con Alfentanil debe ser conducida con monitoreo.

III.- La duración de la depresión respiratoria, asociada con Alfentanil, es dosis dependiente, pero corta y puede ser antagonizada con Naloxona. La administración de Benzodiazepinas puede prolongar los efectos depresores respiratorios.

#### REACCIONES ADVERSAS.

Como los analgésicos narcóticos, el Alfentanil, tiene como reacciones adversas mas comunes: la depresión respiratoria, apnea, rigidez muscular y bradicardia; otras reacciones adversas que han sido reportadas son: hipotensión ligera, vértigo, náuseas, vómitos y laringoespasmo.

#### SOBREDOSIS.

Las manifestaciones de sobredosis con Alfentanil, son una extensión de sus acciones farmacológicas.

#### TRATAMIENTO.

En presencia de hipoventilación o apnea la asistencia-ventilatoria con oxígeno se impone, si ésta viene aunada con rigidez muscular debe usarse una de las medidas con signadas.

Si ocurre hipotensión severa o persistencia de la misma, la posibilidad de hipovolemia puede ser considerada y corregida mediante fluidoterapia apropiada. Si lo que persiste es la depresión respiratoria, debe usarse un antagonista específico de narcóticos como: Nalorfina, Levorfanol o Naloxona.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

PROPIEDADES CLINICAS DEL ALFENTANIL COMPARADA CON  
FENTANYL EN ANESTESIA ANALGESIA PURA.

	FENTANYL	ALFENTANIL
Inicio de analgesia quirúrgica, luego de administración I.V.	1'	1'
Potencia analgésica relativa.	1	0.2-0.3
Duración de analgesia quirúrgica.	1 hora	1/3-1/2 hora.
Producto de potencia por duración.	1	0.1 (0.07-0.15)
Dosis necesaria para analgesia quirúrgica pura (70 Kg).	2-3 mg.	8-12 mg.
Dosis para mantener analgesia quirúrgica pura (70Kg)hora, después de la primera hora.	0.2-0.3 mg	20-30 mg

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

POTENCIAS RELATIVASPOTENCIA EN RELACION  
A LA MORFINA.

Petidina	1/3
Piritramida	2/3
Morfina	1
Fenoperidina	10
ALFENTANIL	30
Fentanyl	125
Sufentanil	625

(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,  
30, 31, 32, 33, 34)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### HIPOTESIS.

Es el Alfentanil droga de elección, en cirugía Ortopédica de corta duración.

### OBJETIVOS.

Principal : Demostrar al final del estudio, que el Alfentanil, es un analgésico narcótico útil para cirugía - Ortopédica de corta duración.

Secundario : Observar las modificaciones en la farmacodinamia del Alfentanil, cuando se utiliza ésta droga - con inductores del tipo Etomidato y Flunitrazepam.

### MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos y se dividieron en dos grupos de 15 personas cada uno, requiriéndose una clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología ( ASA ) I-II, que fueran ha ser intervenidos desde el punto de vista Ortopédico y que la duración del acto, no fuera mayor de una hora.

La dosis del Alfentanil se individualizará, teniendo como inicio 20 microgramos por kilo de peso y hasta 40 microgramos por kilo.

Los pacientes se premedicarán con Diazepam, a razón - de 200 ug/kg, via intramuscular, 45 minutos antes de la cirugía.

No se atropinizarán, para valorar el efecto bradicardizante del analgésico narcótico, en éste caso Alfentanil.

Los pacientes del grupo I, utilizarán como inductor al Etomidato a razón de 300 ug/Kg y los del grupo II, al Flunitrazepam a 30 ug/Kg, ambos por vía intravenosa.

El transtestésico se mantendrá con Alfentanil-02.

Se mantendrá en reservas la Naloxona, para en caso de necesitar revertidor por efectos de depresión respiratoria.

Los parámetros y monitoreo, llevados a cabo, serán los siguientes :a) Edad ( Mayores de 18 años ).

b) Tensión arterial.

c) Frecuencia Cardiaca.

d) Frecuencia Respiratoria.

e) Pulso.

f) Biometría hemática, Química Sanguínea y -  
General de Orina.

g) Peso corporal.

h) Patología agregada.

i) Duración de la intervención.

j) Medición del volumen corriente por espirometría, al inicio de la anestesia, al final, a los 10,30, 60 y 90 minutos del final de la misma.

k) Esquema de Aldrete, al término del acto y al salir de sala de quirófano.

### RESULTADOS.

La aparición de la analgesia, fue rápida en ambos grupos, tanto en el del Etomidato, como en el del Flunitrazepam, usando como analgésico único el Alfentanil.

En el grupo I, las edades fluctuaron entre 18 y 51 años teniendo una media de 31.3 años.

Fueron 9 pacientes del sexo masculino (60%) y 6 femeninos (40%), con promedio de 48.6 Kg de peso; a todos se premedicaron con Diazepam a razón de 200ug/Kg, via intramuscular, 45 minutos antes de la cirugía.

El Etomidato se usó a 300ug/Kg y el Alfentanil a 30 ug/Kg de peso como promedio general, ambos intravenosos.

El Alfentanil, se usó en bolos de 20 ug/Kg de peso en un paciente, no obteniéndose analgesia satisfactoria, por lo que se continuó a dosis de 30 ug/Kg de peso.

La duración del acto operatorio, fue en promedio de 13.4 minutos en los 15 pacientes de éste grupo.

Durante la inducción, se obtuvieron, como efectos colaterales, en un 40% (6 pacientes) Mioclonías ligeras, que se atribuyeron a efecto del Etomidato; en un 80% (12 pacientes) hipoventilación, que tuvo una duración entre 1 y 3 minutos, basándose éste concepto en una disminución del 25% sobre el volumen corriente medido al inicio de la cirugía, según esquema de Aldrete, se presentó bradicardia e hipotensión no sostenidas en el 6.6% (1 paciente).

En el mantenimiento del acto anestésico, se presentó miosis en 3 pacientes, como único efecto colateral.

Durante el post-operatorio, un paciente presentó náuseas de corta duración, que cedieron espontáneamente al minuto, Utilizando el esquema de Aldrete, para la recuperación, al término del acto y al salir de sala de quirófano,

se obtuvo un promedio de 9 al término y de 9.9 al salir de sala.

La analgesia post-operatoria, se catalogó de excelente en el 93% de los casos (14 pacientes), y en un 7% (1 caso), se dió como buena, siendo éste caso con uso del Alfentanil a 20ug/Kg.

Los resultados de la anestesia, fueron excelentes en el 93.3% de los casos (14 pacientes), y como malo en el 6.7% (1 paciente), basándose esto en que el paciente de mal resultado, relató parte del procedimiento quirúrgico en el interrogatorio durante el post-operatorio inmediato y recibió dosis de Alfentanil a 20ug/kg de peso.

No.CASO	TIPO DE INTERVENCION	ETOHIDATO DOSIS	ALFENTANIL DOSIS
1	Fx. de C6bito y Radio Reduccion Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
2	Fx.Supracondilia de M.S.Izq.(R.E.).	300ug/Kg	30ug/Kg.
3	Fx. de C6bito y Radio Reduccion Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
4	Fx. Luxacion de tobi- llo. Red. Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
5	Luxacion de hombro Reduccion externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
6	Fx. Cadera Reduccion externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
7	Fx. de C6bito y Radio Fx.Tibia y Perone Reduccion Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
8	Luxacion Gleno-Humeral Reduccion Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
9	Luxacion postero-late- ral de codo.Red.Exter.	300ug/Kg	30ug/Kg.
10	Fx.Bimaleolar de M.I. Izq. Red. Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
11	Luxacion Gleno-Humeral Reduccion Externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
12	Fx. Luxacion de Cadera Reduccion externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
13	Fx. de C6bito y Radio Reduccion externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
14	Fx. de Tibia y Perone Reduccion externa	300ug/Kg	30ug/Kg.
15	Fx. de Tibia y Perone Expuesta.Cura descon- taminadora.	300ug/Kg	20ug/Kg.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el grupo número II, utilizando el Flunitrazepam como inductor y el Alfentanil como anestésico único, la edad media fue de 28 años, siendo el 73.3% de los pacientes del sexo masculino (11 pacientes) y el 26.7% del sexo femenino. El promedio de peso fue de 52.6 Kg de peso.

El Diazepam se utilizó como medicación preanestésica a dosis y vía descritas y estipuladas.

El Flunitrazepam, se administró a dosis de 30 ug/Kg. de peso y el Alfentanil en promedio a la misma dosis.

En la inducción, se presentó hiperventilación en 1 paciente e hipoventilación de dos minutos de duración en 6 pacientes.

Durante el mantenimiento del acto, se presentó taquicardia, hipertensión, lagrimeo, cambios en la temperatura corporal en dos pacientes, a los cuales se le administró el Alfentanil a 20 ug/Kg.; efectos que desaparecieron, al aumentar la dosis en bolos a 30 y 40ug/Kg.

En el post-operatorio inmediato, dos pacientes presentaron náuseas de corta duración, que cedieron al minuto y de manera espontánea.

La duración de la anestesia, en promedio fue de 14 minutos.

El esquema de Aldrete, al término y salir de sala de quirófano, fue de 9 en el primero y de 10 en el segundo.

La analgesia post-operatoria, fue excelente en todos los pacientes de éste grupo.

Los resultados se catalogaron, como excelentes en el 86.6% de los casos (13 pacientes) y buena en el 13.4% (dos pacientes), siendo éstos últimos en los que se utilizó Alfentanil a 20ug/Kg.

No existieron variaciones significativas en la presión

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y pulso en ninguno de los dos grupos, exceptuando los pacientes en que se utilizó dosis de 20ug/kg de Alfentanil.

En los dos grupos se les dió ventilación manual controlada por mascarilla, éste tipo de ventilación duró el -- tiempo de hipoventilación de los pacientes.

La medición del volumen corriente por espirometría, no arrojó datos significativos de disminución del mismo, efecto que se reflejó en la valoración de Aldrete.

La recuperación fue rápida para el grupo del Etomidato y en el grupo del Flunitrazepam se continuó con lento despertar y bradipsiquia, no se atropinizó, ni se utilizó en tagonista en los 30 pacientes, por no ser necesario tomar tales medidas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

No.CASO	TIPO DE INTERVENCIÓN	FLUNITRAZEPAM DOSIS	ALFENTANIL DOSIS
1	Fx. de Tibia y Peroné exp. Cura descontami.	30ug/kg	20ug/Kg.
2	Fx. de Tibia y Peroné Reducción externa	30ug/Kg	20ug/Kg.
3	Fx. de Cúbito y Radio Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
4	Luxación de Codo Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
5	Fx. de Cúbito y Radio Reducción externa	30ug/kg	30ug/Kg.
6	Extracción clavo-placa, Fx. consolidad de Radio.	30ug/kg	40ug/Kg.
7	Fx. de Codo Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
8	Extracción clavo intramedular, Fx. fémur	30ug/Kg	40ug/Kg.
9	Fx. de Tibia y Peroné exp.-Cura descontaminador.	30ug/kg	30ug/Kg.
10	Fx. Fémur Osteosíntesis	30ug/kg	40ug/kg.
11	Luxación Gleno-Humeral Reducción externa	30ug/kg	30ug/Kg.
12	Fx. Bimaleolar Tobillo Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
13	Fx. de Cúbito y Radio Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
14	Luxación Gleno-Humeral Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.
15	Fx. Maleolo externo Reducción externa	30ug/Kg	30ug/Kg.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

COMENTARIO.

La utilización del Alfentanil, en cirugía ortopédica de corte duración, ha demostrado en el presente estudio de investigación clínica, ser de gran utilidad para el Anestesiólogo.

La asociación del Alfentanil, con dos diferentes inductores, en éste caso Etomidato y Flunitrazepam, nos muestra y permite comparar, las ventajas y desventajas clínicas de éstas combinaciones en procedimientos de corto tiempo.

El uso de Flunitrazepam-Alfentanil, dió como resultado, en los pacientes en quienes se empleó, un estado de sueño prolongado, bradipsiquia y lenta recuperación del estado de alerta, presentándose éstos efectos, por el lento metabolismo y excreción del Flunitrazepam; que tiene una vida media plasmática de 19 horas, motivo por el cual no se recomienda su uso en éste tipo de procedimientos quirúrgicos.

Cuando se utilizó Etomidato-Alfentanil, mostró ser una combinación ideal, para el procedimiento escogido, observan dose los mejores resultados, debido al rápido metabolismo del Etomidato, que permite cuantificar y cualificar, la duración del efecto del Alfentanil y la recuperación de los pacientes luego del uso de éste analgésico narcótico. Duran ésta técnica anestésica, fue necesaria la asistencia ventilatoria, ya que la depresión respiratoria que se observó, aunque breve, tiene una incidencia mas alta con el Etomidato, que con el Flunitrazepam.

Las dosis de Alfentanil que se utilizaron en el estudio, fluctuaron entre 20 y 40 ug/Kg. El Flunitrazepam se adminis tró a 30 ug/kg y el Etomidato a 300ug/Kg. Todos los pacientes se premedicaron con Diazepam, a razón de 200 ug/kg, 45 minutos antes de la intervención.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los extraordinarios resultados obtenidos, con el empleo del Alfentanil, utilizado en bolos, se verifican en la buena calidad de la analgesia trans y post-operatoria, su gran estabilidad cardiovascular, poca depresión respiratoria, reflejada en la medición del volumen corriente, que no aportó variaciones significativas en comparación con el que se determinó al inicio.

Para valorar la recuperación de los pacientes, se empleó el esquema de Aldrete, el cual mostró valores de 9 y 10, así como el recobro del estado de vigilia en un breve lapso de tiempo.

Por lo anteriormente expuesto, considero que la asociación del Etomidato con el Alfentanil, es una fantástica técnica anestésica para cirugía de corta duración en la Ortopedia.

### CONCLUSIONES.

El Alfentanil, utilizado en bolos, es un analgésico narcótico a considerar como electivo, por las ventajas que ofrece, respecto a su relacionado químico el Fentanyl, en cirugía Ortopédica de corta duración.

Ventajas que se traducen, en acción corta y rápida, despertar tranquilo y recobro del estado de vigilia eficaz en corto tiempo, breve depresión respiratoria, gran estabilidad cardiovascular y efectos colaterales que se presentan con poca frecuencia y de no difícil solución.

Su dosificación nos permite un amplio margen, pero con la misma seguridad. La sobredosificación con Alfentanil no es mas que una extensión de sus efectos como analgésico narcótico.

Por las razones anteriormente expuestas, considero al Alfentanil, un fármaco ideal para la cirugía Ortopédica de corta duración; además de ésta indicación hoy precisa, es aconsejable en otros procedimientos breves y en cirugía ambulatoria, ésto basado en su rápida eliminación, eficacia como analgésico y pocos efectos colaterales significativos.

El Anestesiólogo, cuenta con una nueva arma terapéutica para luchar, con amplia seguridad, frente a pacientes no siempre de evolución pre, trans y post-operatoria estables y satisfactoria.

RESUMEN.

Los resultados de éste estudio, demuestran que el Alfentanil, nuevo analgésico narcótico, químicamente relacionado con el Fentanyl, de acción ultracorta, es de elección en cirugía ortopédica de corta duración.

Se estudiaron 30 pacientes, divididos en dos grupos de 15 cada uno, utilizando en el grupo I, el Etomidato como inductor a dosis de 300ug/kg, y en el grupo II, el Flunitrazepam como lo mismo a dosis de 30ug/kg, el mantenimiento anestésico se efectuó a base de Alfentanil-02, a dosis que variaron entre 20 y 40 ug/kg, encontrándose una media de 30ug/kg, como óptima en éste tipo de procedimientos, administrándose en bolos intravenoso.

Se observó excelente y rápida analgesia en ambos grupos, con poca y breve depresión respiratoria y gran estabilidad cardiovascular.

Los fenómenos o efectos colaterales que se presentaron, fueron : hipoventilación, miosis, náuseas y otros - que no alcanzaron ninguno de ellos significación estadística y son prevenibles.

La ventaja de contar con antagonista específico, del tipo de la Naloxona, nos permite contrarrestar la depresión respiratoria, propia de los analgésicos -- narcóticos.

La monitorización de la presión arterial, pulso, frecuencias cardíaca y respiratoria, duración de la analgesia, así como del volumen corriente, arrojó una analgesia eficiente para la cirugía que duraron aproximadamente unos 13 minutos. El Alfentanil se utilizó en bolos a dosis y vía descritas, sin presentar cambios importantes en dichos parámetros.

El despertar de los pacientes, sometidos a actos quirúrgicos con Alfentanil, fue rápido, tranquilo y con una analgesia post-operatoria excelente en 27 casos, buena en dos casos y mala en un paciente, siendo éste último caso, en uno de los que se utilizó el Alfentanil en dosis de 20ug/Kg.

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

- 1.-JAFÉ, J-MARTIN, W.  
Analgésicos y Antagonistas Opiáceos.  
Las Bases farmacológicas de la Terapéutica  
Edit. Panamericana, Cap.22, pags.494-532, Edic.1981.
- 2.-NALDA F, M.  
Farmacología de los analgésicos Centrales  
De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica  
Edit. Salvat, cap II , pags.41-68, 2da, Edición.1981.
- 3.-NALDA F, M.  
Química de los Morfinomiméticos  
De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica  
Edit. Salvat, cap I, pags.9-40, 2da, Edición, 1981.
- 4.-DONALD FINCK, M.  
Opiate and Receptors and Endorphins.  
American Society of Anesthesiologists Annual Meeting  
p. 135 (bis), 1981.
- 5.-NALDA F, M.  
Nuevos fármacos y sus posibilidades.  
De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica.  
Edit. Salvat, cap IX, pags.165-252, 2da Edición, 1981.
- 6.-NALDA F, M.  
Utilización de los nuevos antidotos Morfínicos..  
De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica.  
Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.  
Editorial Salvat, pags. 15-22, 1979.
- 7.-BROWN, J- PLEUVRY, B.  
Antagonism of the Respiratory effects of Alfentanil and  
Fentanyl by Naloxone in the conscious Rabbit.  
Anaesthesia , pags.1033-37, Oct., 1981.

## 8.-DORNIER, R y cols.

Notre experience de L'utilisation du RO-5-4200 au cours d'une Neuroleptanalgesie realisee pour Endoscopie Digestiv.  
Com.4to. Congr. Europ.Anest.Madrid,1974.

## 9.-ECKENHOFF, J.

Phenazocine, a new Benzomorphan narcotic analgesic.  
Anesthesiol. 20, 355, 1959.

## 10.-FERRARI, H

Neuroleptoanalgesia y Analisis de sangre arterial  
Com.VIII Congr. Latinoamericano Anest.Caracas,1966.

## 11.-FERRARI, H.

Variations in arterial blood values, during and Afetr  
Neuroleptoanalgesia.  
South,Med,J, 61, 947 ,1968.

## 12.-NAUTA, J. et al.

Anaesthetic induction with Alfentanil: Comparison with  
Etomidato.  
ASA Abstract, 1981.

## 13.-KAY, B.

Postoperative Pain Relief. Use of an on-demand Analgesia  
computer and Comparison of the rate of use Alfentanil and  
Fentanyl.  
Anaesthesia ,pags.949-51, Oct.1981.

## 14.-VAN-LEEUVEN, L-DEEN, L.

A comparison of Alfentanil and Fentanyl in short operation.  
with special reference to their duration of action and post  
operative respiratory depression.  
Anesthesia,pags,397-99, Agosto,1961.

## 15.-GILLESPIE, T-GARDOLFI, A.

Gas Chromatografic determination of Fentanyl and its  
analogues in human plasma.  
Anal-Toxicol. pags.133-37, Mayo-Junio,1981.

## 16.-WOSTENBORGH, R- MICHELSEN, R.

Rapid and sensitive gas chromatografic method for the de-  
termination of Alfentanil and Sufentanil in Biological  
samples.  
Chromatografic, pags.122-27, Junio, 1981.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 17.-VAN LEEUVEN, L.  
Alfentanil, a new, potent and very short acting morphinomimetic for minor operative procedures. Apilt study. Anaesthetist. pag.115-17, Marzo, 1981.
- 18.-KAY, B.-PLEUVRY, B.  
Alfentanil : initial clinical experience with a new narcotic analgesic.  
Anaesthesia, pag.1197-1201, Dic. 1980
- 19.-KAY, B.-STEPHENSON, D.  
Human volunteer studies of Alfentanil, a new short acting narcotics analgesic.  
Anaesthesia, pages.952-56, Oct. 1980.
- 20.-BROWN, J.-PLEUVRY, B.  
Respiratory effects of a new opiate analgesic, R-39209, in the Rabbit: Comparison with Fentanyl.  
Br. Journal Anaesthesia, page1101-06, Nov., 1980.
- 21.-CAMU, F.- GEPTS, E.  
Pharmacokinetics of Alfentanil in Man.  
Anesthesia and Analgesia, Vol.61, No.8, page657-61, August, 1982.
- 22.-BOVILL, J.-BENTLEY, J.  
Kinetics of Alfentanil and Sufentanil: A Comparison.  
ASA Abstract: Anesthesiology, vol.55, No.3 pages:A-174, 1981.
- 23.-BOREL, J.-BENTLEY, J.  
Pharmacokinetics of high and low dose Alfentanil.  
ASA Abstract, Anesthesiology, vol.55 No.3, pag:A-256, Sept.1981.
- 24.-DE CASTRO, J.-VAN DER WATER, A.  
Comparative study of cardiovascular, Neurological and Metabolic side effects of eight narcotics in dogs.  
Acta Anaest, Belg. 30: 5-99, 1979.
- 25.-SPIERDIJKS, J.-VAN KLEEF, J.  
Alfentanil, a new narcotic induction agent.  
Anesthesiology, 53 : 532, 1980.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 26.-NIEMEGEREERS,C-JANSSEN,P.  
Alfentanil, a particularly short acting intravenous narcotic analgesic.  
Drug Development and Research, 1981 (In press).
- 27.-MICHIELS,M-HANDRICKS,R.  
Asensitive radioimmunoassay for Fentanyl. Plasma levels in dogs and man.  
Eur, J.Clin Pharmacol 12, :153-58, 1977.
- 28.-GIBALDI,M-PERRIER,D.  
Pharmacokinetics.  
Anaesthesiology, pages, 89-94, 1975.
- 29.-HUG,C- MURPHY,M.  
Pharmacokinetics of Morphine inject intravenously into the anesthetized dog.  
Anaesthesiology, 54: 38-47, 1981.
- 30.-STOCKMAN,A.-et al.  
Alfentanil: initial clinical experience with a new narcotic analgesic.  
Acta Anaesth. ,Belgica, 1981.(En prensa).
- 31.-ROYER,F-et al.  
The use of Alfentanil for short procedures in spontaneously breathing patients.  
En preparación.
- 32.-H.LMERS,J-et al.  
Double-blind comparison of the postoperative respiratory depressant effects of Alfentanil and Fentanyl En preparación.
- 33.-STOCKMAN,A-et al.  
Alfentanil as an analgesic for operations of varying duration.  
Submitted Acta Anaesth. Belgica.
- 34.-DE LANGE,S-et al.  
ALFENTANIL-Oxygen anaesthesia for coronary artery surgery  
7th. World congress of Anaesthesiologists.Hamburgo.  
Excerpta Médica., Abstract 269, pag, 165.
- 35.-RIFAT,K-GEMPERLE,M.  
Effects cardiocirculatoires du Flunitrazepam utilisé pour L'induction anesthésique.  
Com.VI.Congr. Mundial Anest. México, 1976.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN