

11202  
28/ 64



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Centro Hospitalario "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez"

**" REVERSION DE FENTANIL CON  
NALBUFINA. EFECTOS ANALGESICOS  
POSTOPERATORIOS "**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE :

ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A

Dra. Blanca Armida Vargas Rivera

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D F.

1986



## **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

|                   |    |
|-------------------|----|
| Introducción      | 2  |
| Historia          | 6  |
| Farmacología      | 13 |
| Material y Método | 20 |
| Resultados        | 23 |
| Conclusiones      | 25 |
| Discusión         | 26 |
| Resumen           | 27 |
| Bibliografía      | 29 |

## INTRODUCCION

Durante muchos años, la anestesia general se realizó recurriendo a un anestésico volátil que se empleaba como agente único; con esto el fin único y último era asegurar la pérdida de la conciencia, conseguir una relativa supresión de la percepción dolorosa y alcanzar algo así como un esbozo de relajación muscular.

En intervenciones quirúrgicas muy dolorosas se puso de manifiesto que el barbitúrico y el protóxido de nitrógeno no eran suficientes para realizar anestésias sin incidentes.

En idea de aumentar el factor analgésico de la anestesia, se comenzó a utilizar la morfina. En razón de sus numerosos efectos secundarios y de su largo tiempo de acción, que acarrea despertares muy tardíos e importantes depresiones respiratorias al final de la intervención, su empleo fué muy limitado.

Hoy en día disponemos, en efecto, de productos cuya acción analgésica, considerablemente más potente que la de la morfina es suficiente para permitir la realización de intervenciones quirúrgicas por muy importantes que estas sean, o por muy mala que sea la situación de los pacientes.

Pero todos ellos, en mayor o menor grado, tienen acciones secundarias, en general del mismo tipo que la morfina, que es necesario contrarrestar o paliar recurriendo a otros fármacos.

Los compuestos antagonistas de la morfina han sido clasificados, según Martín en: Los grupos antagonistas no agonistas (puros) y los antagonistas agonistas.

Inicialmente se sabía de la existencia de tres tipos de receptores opiáceos (4) conociéndose actualmente cinco tipos: Los receptores Mu participan en la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física; los receptores Kappa están involucrados en la analgesia espinal, miosis, sedación y catatonia; la estimulación de los Sigma produce disforia, midriasis y estimulación respiratoria; existen además los receptores Epsilon y Delta (4, 6). En base a estos conocimientos, disponemos ahora de potentes agonistas para los receptores Mu, como el Fentanyl y el Subfentanyl. La dinorfina, que son una mezcla de agonistas parciales y antagonistas de los receptores Mu y Kappa, mostrando menores posibilidades de adicción y depresión respiratoria (5, 6).

El modo de actuar de la nalbufina nos hace pensar que, con respecto a los receptores se trata de un analgésico potente primariamente Kappa y Epsilon agonista y Mu antagonista.

Su uso puede ser como agente base durante el transanestésico con buenos resultados (8, 9) con una estabilidad cardiovascular satisfactoria. No produce depresión respiratoria y deja una analgesia residual excelente.

## HISTORIA

Los primeros agentes anestésicos tales como el cloroformo y el éter tenían en efecto suficiente potencia para que con ellos se pudiese alcanzar algo a lo que se dio en llamar "plano suficiente de anestesia". Y este era en realidad, algo que hoy nos produce terror, pues se llegaba a él a través de una depresión que se extendía desde el cortex a los distintos niveles de Sistema Nervioso Central, para afectar en definitiva profundamente a un cierto número de funciones vitales tales como la respiración y la circulación, al precio de una intoxicación difícilmente controlable.

Cuando más adelante hicieron su aparición los barbitúricos, se les encomendó principalmente la misión de asegurar la inducción de la anestesia lo cual permitía como ventaja máxima, acortar el tiempo necesario para la pérdida de la conciencia del enfermo suprimiendo la desagradable fase de excitación que era la regla en la inducción con los agentes volátiles entonces utilizados.

El siguiente paso fué el dado al asociar a los barbitúricos los agentes gaseosos, y rápidamente se demostró que las asociaciones de los diversos agentes resultaban beneficiosas en el sentido de permitir una disminución de las dosis totales que de cada uno de ellos habrían sido necesarios en el caso de emplearlos solos como agentes únicos.

La técnica se enriquece con un nuevo producto, que enseguida ocupa un lugar de -- excepción. Efectivamente hasta entonces la relajación muscular, resultaba más o menos satisfactoria cuando se empleaba éter o ciclopropano, pero dejaba mucho que desear con el pentotal y con el protóxido de nitrógeno. Era pues necesario separar los conceptos, y comenzó a hablarse como de dos casos diferentes de "pérdida de conciencia" y de "supresión del tono muscular".

Este producto, que permitió esta nueva progresión, fué el Curare.

La noción de que paralelamente a la pérdida de la conciencia y a la hipotonía muscular, era necesario regular la profundidad de la anestesia, surgió inmediatamente después como consecuencia de los fracasos del método.

En la idea de aumentar el factor analgésico de la anestesia, se comenzó a utilizar la morfina.

A partir de 1937, la noción de la anestesia general se escinde en los que parecían ser sus tres elementos principales:

- Pérdida de la conciencia.
- Disminución del tono muscular.
- Supresión de la percepción dolorosa, y en consecuencia de las reacciones neuro-vegetativas por ellos producidos.

Paradójicamente, la supresión del dolor, razón de ser de la anestesia, se colocó en último lugar, a pesar de que los productos necesarios para obtener esta supresión, eran conocidos y empleados como complemento de la anestesia local desde hacía muchos años.

Así, en 1939, Christophe, publicó una importante revisión de los diversos métodos de anestesia y no menciona en ningún momento el empleo de analgésicos durante el período operatorio.

Sin embargo, la idea de la importancia de la analgesia se fué extendiendo, y la necesidad de evitar gracias a ello la repercusión neuro-vegetativa del dolor se incrementó; ello llevó a una nueva definición de anestesia general que surgió en Francia en 1951 tras los trabajos de LABORIT y HUGUE NARD.

Estos autores introdujeron una noción, entonces muy audaz y hoy generalmente admitida, la de protección neuro-vegetativa como capítulo aislado, separandola de su servidumbre a la analgesia .

A partir de entonces la anestesia general se define como un todo compuesto de cuatro elementos:

- Narcosis o hipnosis.
- Relajación muscular.
- Analgesia.
- Protección neuro-vegetativa.

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

Gracias a los trabajos de Mme Courvoisier, pudieron disponer de un grupo de sustancias nuevas, las Fenotiacinas, al frente de las cuales figuraba la Clorpromazina, poseedora de propiedades que correspondían a los postulados, hasta entonces teóricos de LABORIT.

En 1959, DE CASTRO, MUNDELEER, DELIGNE, SABATHIE, KAPFERER, NALDA y otros consiguen la supresión total de los anestésicos generales clásicos en el curso de las intervenciones quirúrgicas. Aún siendo una técnica satisfactoria le encontraban el problema de la polifarmacia.

Casi diez años después, DE CASTRO y MUNDELEER, dieron un paso más en ese mismo camino que habían iniciado LABORIT y HUGUENARD, y describieron una -- técnica muy semejante, que parecía tener ventajas sobre la precedente ya que, entre otras cosas sólo utilizaba dos fármacos, un neuroléptico de la familia de las butirofenonas, y un analgésico morfínomimético, muy potente. A esta técnica se le denominó Neuroleptoanalgesia tipo I: en la que se utilizaba la asociación de haloperidol con fenoperidina o con dextromoramida. Posteriormente buscando perfeccionar dicha técnica los mismos DE CASTRO Y MUNDELEER, evolucionaron hacia otra asociación la formada por Dehidrobenzoperidol y el Fentanil a la que denominaron Neuroleptoanalgesia tipo II.

Por fin DE CASTRO describe la anestesia analgesia secuencial (AAS) y la anestesia analgésica (AA) en la que la simplicidad a llegado al máximo, al utilizar exclusivamente un producto para conseguir la analgesia, la protección neuro-vegetativa, e - incluso en los primeros momentos del acto anestésico- quirúrgico, la hipnosis.

## FARMACOLOGIA

NALBUFINA. - Un paso muy importante en la búsqueda de un mejor analgésico - ocurrió con el desarrollo de los analgésicos agonistas-antagonistas. En 1954 se demostró que una droga con actividad antagonista de los narcóticos podía también mostrar una potente actividad analgésica . (10).

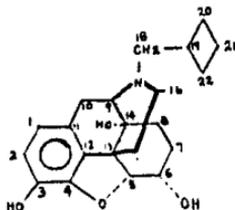
El bajo potencial de adicción de tales fármacos fue evidente; no podían sustituir a la morfina en los pacientes adictos y, más aún, precipitaban un síndrome de abstinencia narcótica cuando se les administraba a los adictos a los narcóticos. (11).

En 1956 se iniciaron las investigaciones que condujeron al desarrollo de nalbufina, mediante modificaciones en la estructura química de un potente analgésico, el clorhidrato de oximorfona, se sintetizó el primer antagonista puro de los narcóticos, la naloxona, en 1960.

Las investigaciones continuaron hacia el desarrollo de un fármaco que poseyera la actividad agonista (analgésico de la oximorfona, como la antagonista de la naloxona) En 1965 se llegó a este objetivo, la síntesis de CLORHIDRATO DE NALBUFINA.

La potencia analgésica del clorhidrato de nalbufina es comparable a la de la morfina miligramo a miligramo. Diez miligramos de nalbufina proporcionan una analgesia equivalente a la producida por diez miligramos de morfina.

DESCRIPCION QUIMICA: El clorhidrato de nalbufina es un analgésico sintético, narcótico agonista-antagonista de la serie Fenantreno, químicamente está relacionado tanto con la naloxona, un antagonista de los narcóticos de amplio uso, como con la oximorfona, un potente analgésico narcótico.



Clorhidrato de (-) - 17 - (ciclobutil metil) - 4, 5 epoximorfino - 36 - 14-triol.

#### FARMACOCINETICA Y METABOLISMO:

En el hombre, después de una dosis de 10 mg. de clorhidrato de nalbufina, por vía IM, los niveles plasmáticos máximos fueron de 48 ng/ml. y se presentaron -- media hora después de su administración. La vida media plasmática del clorhidrato de nalbufina en humanos es aproximadamente de 5 horas.

El 7% aproximadamente, de clorhidrato de nalbufina administrado se recolectó en la orina sin alteraciones y el resto en forma de metabolitos ( conjugados); -- estos dos metabolitos se identificaron como: 14 hidroxí-7, 8-dehidronormofina (12) y 14-hidroxí-7, 8-dehidro-N-ciclobutilmetilnormorfina. (10).

#### MECANISMO DE ACCION:

El mecanismo preciso por medio del cual los analgésicos ejercen su efecto no se ha determinado. Se ha formulado la teoría que los analgésicos agonistas, tales como la morfina y la oximorfona, actúan mediante ligaduras de sitios receptores, específicos de los opiáceos, dentro del sistema nervioso central.

Recientemente se ha demostrado que concentraciones relativamente altas de estos receptores opiáceos se encuentran en áreas del cerebro localizados dentro o en la - vecindad del sistema límbico. (13, 14). El inicio de su acción se establece a los 2 6 - 3 min. de su administración IV y en menos de 15 min después de su administración por vía subcutánea o IM.

La vida plasmática media de la nalbufina es de 5 horas y se ha reportado, en estudios clínicos, que la duración de su actividad analgésica varía de 3 a 6 horas.

#### EFECTOS HEMODINAMICOS:

(10)

Se administraron 10 mg. de clorhidrato de nalbufina y 10 mg. de morfina a -- pacientes sometidos a cateterización cardíaca, todos los pacientes excepto uno, habían tenido una importante pero estable oclusión coronaria. El medicamento se inyectó dentro de la arteria pulmonar y se observaron los cambios que se presentaron durante los siguientes 30 min. no se observaron cambios importantes en ninguna variable hemodinámica, medible, después de una y otra droga. Un paciente de cada grupo desarrolló fibrilación auricular durante la cateterización -- cardíaca. (15).

#### EFECTOS CARDIOVASCULARES:

En pacientes con enfermedad coronaria estable no se observaron cambios importantes en la fase cardíaca.

En pacientes con infarto agudo del miocardio, la presión arterial, la presión de la arteria pulmonar, la presión de llenado del ventrículo izquierdo, el índice de carga, y el índice de gasto cardíaco permanecieron estables después de la administración IV de 10 mg. de nalbufina o morfina.

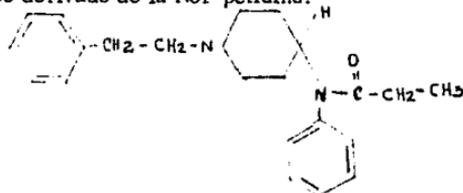
La nalbufina puede prevenir mayor isquemia miocárdica en pacientes con infarto.

#### EFECTOS INDESEABLES:

Sudoración, náusea y vómito, mareo y vértigo, resequedad bucal, cefalea.

## FENTANIL:

Es un analgésico derivado de la Nor-petidina.



1: N-2-fenil-4-propionilpiperidina.

Administrado en clínica humana, bien en perfusión IV ( 0.0001 - 0.0006 gr/hr. para un adulto), bien en inyecciones repetidas, se comprobó que posee:

- a). Propiedades analgésicas y
- b). Propiedades colinérgicas.

Propiedades Analgésicas: Se confirman los resultados de la experimentación animal, comprobando que en el hombre desaparece el dolor somático con dosis intravenosas únicas de 0.0001 - 0.0002 gr. esta dosis produce analgesia cutánea, con analgesia de los músculos y de las articulaciones.

Con dosis de 0.0003 - 0.0004 gr. se neutraliza el dolor profundo y abolimos las reacciones neuro-vegetativas del sufrimiento (transpiración, acrocianosis, taquicardia hipertensión).

La analgesia producida aparece 2 a 3 min. después de la inyección, manteniendose un buen nivel durante 20 a 30 minutos.

El fentanil actúa elevando el dintel de la sensibilidad al dolor por su acción talámica y reticular y por su importante acción colinérgica. Se acompaña de una indiferencia al dolor, por su acción cortical.

Los neurolépticos potencializan y prolongan la analgesia.

Propiedades Colinérgicas: Todas las propiedades del fentanil, traducen una -- colinérgica intensa y proporcional a su potencia analgésica. Todavía no se puede precisar si esta actividad resulta de una inhibición reversible de las colinesterasas de una afinidad competitiva con la acetilcolina por sus efectos celulares, o de una actividad combinada de ambos mecanismos.

Sistema Cardiovascular: Sobre el corazón; la inyección intravenosa rápida, en sujetos no atropinizados, puede producir hipotensión discreta, sobretudo para la tensión diastólica con bradicardia muy marcada.

Sobre el circulatorio periférico: Disminuye las resistencias periféricas, apareciendo intensa vasodilatación arterial y venosa, en la mayoría de los casos. Hay -- por consecuencia enrojecimiento de la cara, torax y extremidades, y aumento de la temperatura cutánea. Estos fenómenos se ven raramente o disminuyen notablemente en pacientes atropinizados y con correcta reposición de sus pérdidas en sangre y líquidos, lográndose una gran estabilidad cardiovascular incluso en ancianos y cardiacos. Y notándose, incluso en algunos cardiópatas, una mejora del electrocardiograma en la onda ST.

Sistema Respiratorio: Una pequeña dosis de fentanil (0.0001 gr.) puede inicialmente, estimular la respiración, pero rápida e inmediatamente aparece depresión respiratoria.

Si se hace una inyección intravenosa inicial de fentanil a dosis muy elevadas -- (0.005 gr) aparece, casi sistemáticamente una bronquiolito y bronco-constricción con la consiguiente imposibilidad de insuflar los pulmones, pues hay además rigidez de los músculos intercostales y diafragma, como veremos más adelante.

En pacientes despiertos, este fármaco ocasiona, olvido respiratorio y permanece en apnea en tanto no se le ordene que respire.

Sistema Nervioso Central: Electroencefalograma. La inyección intravenosa del fentanil provoca en unos segundos, un aumento, una lentificación importante y una sincronización de las ondas corticales. Efecto máximo en 2 a 4 min. y disminución rápida después de 10 a 12 min. con aparición entonces, de ritmos rápidos. Recobre el electroencefalograma su aspecto inicial tras 60 a 90 min. de la inyección.

La perfusión intravenosa de fentanil, o bien las inyecciones repetidas prolongan la presencia de ondas lentas, amplias e hipersincronizadas; este período de ondas lentas corresponde a un estado anestésico que permite el acto quirúrgico sin necesidad de otras drogas.

Sistema Nervioso Periférico: Con una correcta analgesia quirúrgica (incluso con apnea) obtenida con fentanil los reflejos corneales, palpebral y patelar están conservados.

La desaparición del reflejo palpebral (sin curarización) es signo de sobredosis.

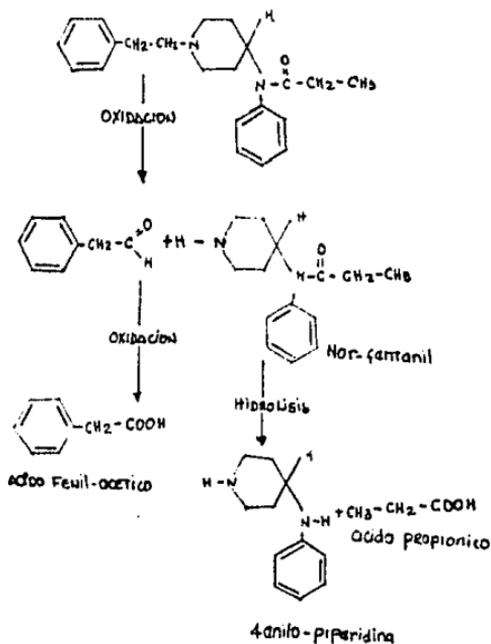
Sistema Nervioso Autónomo: Provoca un importante predominio vagal que se manifiesta por diversos efectos muscarínicos; los parasimpaticolíticos previenen o neutralizan estos efectos pero no bloquean los efectos nicotínicos del fármaco - por lo que se recurre a los neurolépticos para asegurar al paciente una protección neuro-vegetativa más completa y más reversible.

Sistema Gastrointestinal: Estimula los músculos lisos. Las secreciones gástricas y biliar pueden estar aumentadas. El lagrimeo es frecuente. La transpiración aparece sólo cuando la analgesia es insuficiente.

Músculos Estriados: El fentanil inyectado solo y rápidamente, excita la placa motriz y puede producir tensiones musculares (rigidez torácica, contracturas de los miembros).

**Metabolismo:** El fentanil reduce fuertemente el consumo de O<sub>2</sub> de los tejidos. Debe su actividad al hecho de que inhibe o inactiva de forma reversible ciertas -enzimas. Por lo que la edad, peso, temperatura, función hepática se deben tener en cuenta a la dosificación.

**Biotransformación y Eliminación:** Aproximadamente el 10% del fentanil se excreta como tal en la orina. El 90% restante se metaboliza en el hígado.



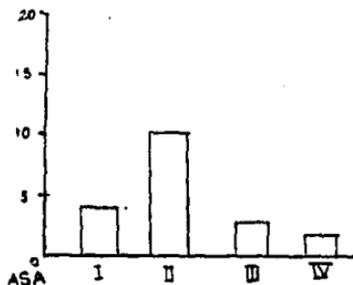
## MATERIAL Y METODOS.

Para la realización del presente estudio se seleccionaron 20 pacientes, sin importar para ello, el tipo de cirugía, clasificación del estado físico, según la Sociedad Americana de Anestesia (ASA), sexo y edad. Se excluyeron únicamente a los pacientes -- portadores de procesos obstructivos crónicos respiratorios.

De estos 20 pacientes seleccionados fueron 14 del sexo femenino con edad promedio de 54.6, con una mínima de 18 y máxima de 76 años; y 6 pacientes de sexo masculino con una edad promedio de 47.8, con una mínima de 27 y máxima de 63 años.

### Tipo de cirugía y clasificación del estado físico según la Sociedad Americana de Anestesia.

| RQA<br>ASA | TIPO DE CIRUGIA |          |           |          |
|------------|-----------------|----------|-----------|----------|
|            | Extraabdominal  |          | Abdominal |          |
|            | Urgencia        | Electiva | Urgencia  | Electiva |
| I          |                 | 2        |           | 2        |
| II         |                 | 4        | 3         | 4        |
| III        |                 |          |           | 3        |
| IV         |                 |          | 2         |          |



(14)

## MATERIAL FARMACOLOGICO:

Como analgésico de base se utilizó citrato de Fentanyl; para relajación muscular el bromuro de pancuronio. Buscando su acción antagonista para los morfínicos y su analgésia residual postoperatoria se utilizó clorhidrato de Nalbufina. Como revertidor de relajante muscular Neostigmina más Atropina. Gases Halotano/Oxígeno.

Los 20 pacientes seleccionados se dividieron en 2 lotes:

Lote I: Formado por 10 pacientes los cuales fueron manejados con técnica endovenosa (Ataranalgesia); y el Lote II formado por 10 pacientes, que se manejaron con anestesia general balanceada.

La premedicación en los dos grupos de pacientes fue la misma; la cual consistió en aplicación I.M. de diazepam 5 - 10 mgr. y atropina 0.5 - 1 mgr.; la dosificación de estos fármacos se individualizó de acuerdo a la edad y condiciones generales del paciente. Realizándose una hora antes, en los pacientes de cirugía electiva y 5 min. antes de la inducción, en los pacientes de cirugía de urgencia. Con lo que se obtuvo una adecuada sedación preanestésica y estabilidad hemodinámica.

### LOTE I:

En este lote de pacientes la inducción se llevó a cabo con 2 mgr. de Flunitrazepan y 1 mg./Kg. de peso de Succinilcolina. Apreciándose la siguiente respuesta respecto a signos vitales previos.

#### CAMBIOS DE LAS CONSTANTES VITALES CON LA INDUCCION.

|    | Sin cambios | Aumento             | Disminución        |
|----|-------------|---------------------|--------------------|
| TA | 5 pcte      |                     | 5 pcte (10 mmhg)   |
| FC | 3 pcte      |                     | 7 pcte (5 lat/min) |
| FR | 2 pcte      | 8 pcte (2 resp/min) |                    |

Durante el transanestésico los pacientes se mantuvieron con intubación orotraqueal ventilación controlada manualmente, con una frecuencia de acuerdo a su edad y peso; y oxígeno al 100%.

El mantenimiento se llevó a cabo a base de citrato de Fentanyl; la dosis se individualizó en cada paciente de acuerdo a sus condiciones hemodinámicas; con dosis máxima de 4 mcg/Kg/15 - 25 min. aplicando lentamente intravenoso.

El fármaco utilizado como relajante muscular fué de tipo no despolarizante Bromuro de pancuronio; utilizándose dosis máxima de 60 mcg/Kg/ 45-60 min. y mínima de -- 40 mcg/Kg/45-60 min.

Durante el transanestésico en el 70% de los pacientes los signos vitales se mantuvieron sin modificaciones significativas a las constantes de inicio. En el 30% de los -- pacientes se apreció disminución de la TA de 10 a 20 mmHg tanto sistólica como diastólica la cual no se vio compensada por incremento de la frecuencia cardíaca.

Esta disminución de la T.A. se presentó posterior a la aplicación de una dosis de Fentanyl sin guardar un patrón específico en el horario ni número de dosis, estableciéndose dentro de parámetros normales a los 15 a 25 minutos posteriores; por lo - cual se decidió disminuir las dosis subsiguientes, lograndose con ello estabilidad, tomándose en cuenta el control de los líquidos.

El tiempo promedio total transanestésico fué de 129 minutos; con mínimo de 35 min y máximo de 240 minutos.

El Fentanyl se aplicó con intervalos de cada 15 a 25 min. variando el número de dosis entre 2 a 9 , por lo cual la dosis promedio fué de 1310 mcg. , con una mínima de 400 mcg. y una máxima de 1950 mcg.

La dosis total promedio de Bromuro de Pancuronio fué de 2.7 mg. , con una máxima de 5 mg. y mínima 2 mg.

Se revierte relajante muscular ( Bromuro de pancuronio) 10 min. antes de terminar acto quirúrgico, con neostigmina 1 mg. y atropina 1 mg.; apreciándose lo siguiente:

En el 70% de los casos las cifras de tensión arterial se incrementaron entre 10 - 20 mmHg; y en el 30% restante no se modificó. La frecuencia cardíaca no se modificó en el 60% de los pacientes y en el 40% restante se incrementó en un promedio de 11 latidos/min.

En el 100% de los pacientes de ventilación controlada paso a ventilación asistida en un promedio de tiempo de 3.1 minutos, mínimo de 1 min. y máximo de 6 min.

La reversión de Citrato de Fentanyl se realiza con Clorhidrato de Nalbufina 100 - mcg/Kg por via intravenosa lenta dosis unica.

En el 90% de los pacientes la ventilación espontanea adecuada se presento al minuto; con un promedio de respiraciones por minuto de 17.8 de tipo toracoabdominal.

En el 10% restante se presentó a los 5 minutos con un promedio de respiraciones/ minuto de 18, toracoabdominal sin modificaciones en la T. A ni F.C.

A los 5 minutos se registra en el 100% de los pacientes un promedio de 18.4 resp/ min. toracoabdominal y TA y FC sin modificaciones respecto a la toma del primer minuto.

A los 10 minutos en el 100% de los pacientes se presenta un promedio de 18.4 resp/min. toracoabdominal. En el 90% de los pacientes la TA y la FC. no sufrieron modificaciones con respecto a la toma previa, y en el 10% restante la tension arterial se incrementa 20mmHg de la TA sistólica, y 10 latidos/min en la FC.

A los 15 minutos en el 100% de los pacientes el promedio de respiraciones es 18.4 por minuto de predominio toracico. En el 90% no sufre modificaciones de los signos vitales con respecto a la toma anterior. En el 10% restante hay un incremento de la TA de 10 mmHg tanto en la sistólica como en la diastólica, sin modificaciones en la frecuencia cardíaca.

A los 30 minutos en el 100% de los pacientes se presenta un promedio de 18.4 resp/mín. de predominio torácica. Sin modificaciones de los signos vitales respecto a la toma anterior.

El tiempo entre aplicación de Nalbufina y extubación fué en un promedio de tiempo de 2.7 minutos. Entre aplicación de Nalbufina y poder constestar preguntas referente al dolor y obedecer ordenes verbales fué en un promedio de tiempo de 3 mín.

En el 90% de los pacientes hubo cambios pupilares de miosis a midriasis inmediatamente posterior a la aplicación del clorhidrato de nalbufina.

Se valoró según el método de Aldrete, la recuperación del acto anestésico logrando un promedio de 8.8 a los 10 minutos posteriores a la aplicación del clorhidrato de nalbufina.

El 100% de los pacientes presentó sedación superficial; lograndose una analgesia residual con un promedio de horas de 4.7. En ninguno de los casos hubo necesidad de remorfinización, como tampoco ningún paciente presento nausea o vómito.

#### LOTE II:

En este lote la inducción se realizó con Tiopental 5-7 mg/Kg. y Succinilcolina 1 mg/Kg. apreciandose las siguientes respuesta respecto a los signos vitales -- previos:

#### CAMBIOS DE LAS CONSTANTES VITALES CON LA INDUCCION

|    | Sin cambios | Aumento             | Disminución        |
|----|-------------|---------------------|--------------------|
| TA | 6 pcte      |                     | 4 pcte (10 mmHg)   |
| FC | 8 pcte      |                     | 2 pcte (5 lat/mín) |
| FR | 7 pcte      | 3 pcte (2 resp/mín) |                    |

Durante el transanestésico los pacientes se mantuvieron con intubación orotraqueal, ventilación controlada, oxígeno al 100%, halotano cuya concentración vario entre .6 y 1.

Se utilizó Citrato de Fentanyl a dosis de 1.5 mcg/Kg/cada 20 a 25 min. via intravenosa lenta. Para la relajación muscular transoperatoria se utilizó Bromuro de pancuronio a dosis de 40 mcg/Kg/cada 45 a 60 min.

Durante el transanestésico se observó en el 70% de los pacientes una disminución de TA sistólica y diastólica entre 10 a 20 mmHg, pero manteniéndose dentro de los parametros normales; la frecuencia cardiaca no se modificó significativamente. En el 30% restante no hubo variaciones importantes de la TA y FC.

El tiempo promedio total transanestésico fué de 103 minutos; con mínimo de 45 min. y máxima de 200 min.

La concentración de halotano vario entre .6 y 1%. En número de dosis de Fentanyl vario entre 3 y 11 dosis a intervalos de 20 a 25 minutos, siendo la dosis promedio de 575 mcg. con mínima de 300 mcg. y máxima de 1000 mcg.

La dosis total promedio de Bromuro de Pancuronio fué de 2.5 mg. con una mínima de 1 mg. y una máxima de 4 mg.

Se revierte el relajante muscular (Bromuro de pancuronio); 10 minutos antes de terminar el acto quirúrgico con neostigmina 1 mg y atropina 1 mg.

No se apreció modificación de TA y FC. En el 100% de los pacientes de ventilación controlada pasa a ventilación, asistida en un promedio de tiempo de 4.7 minutos con una mínima de 2 y una máxima de 8 minutos.

La reversión de citrato de Fentanyl se realizó con Clorhidrato de Nalbufina 100 mcg/Kg via intravenosa lenta, como dosis unica.

La ventilación espontanea adecuada se presento en un promedio de tiempo de 5.4 minutos con una frecuencia respiratoria por minuto de 16.1 en promedio; de tipo toracoabdominal.

A los 10 minutos en el 100% de los pacientes el promedio de respiraciones por minuto era de 17 resp/min. de tipo toracoabdominal y sin modificaciones de los

de los signos vitales.

A los 15 minutos se incrementa el promedio de resp/min. a 18 de tipo toraco-abdominal, sin variaciones en los signos vitales.

A los 30 minutos en el 100% de los pacientes existe un promedio de resp/min. de 18 de predominio toracico, y con signos vitales estables respecto a tomas anteriores.

El tiempo promedio entre aplicación de Nalbufina y extubación fué de 7.4 minutos

Entre la aplicación de Nalbufina y poder contestar preguntas referentes al dolor y obedecer ordenes fue de 8.8 minutos en promedio.

En el 40% de los pacientes hubo cambios pupilares de miosis a midriasis inmediatamente. En el 60% restante no hubo cambios hasta los 30 minutos posteriores.

A los 10 minutos se valoró la recuperación del acto anestésico con el método de Aldrete lograndose un promedio de 8.6.

El 80% de los pacientes presentó sedación superficial, lograndose una analgesia residual con un tiempo promedio de 4.2 horas. En ninguno de los casos hubo necesidad de remorfización, ni presentaron nausea o vómito.

## RESULTADOS

Diez minutos antes de terminar el acto quirúrgico se antagoniza el relajante muscular Bromuro de Pancuronio con Neostigmina y Atropina. Observando que en los dos lotes de pacientes se presentó ventilación asistida en un promedio de tiempo de 3.9 minutos.

Al terminar el acto quirúrgico se inicia la reversión de los efectos morfínicos del Citrato de Fentanyl con Clorhidrato de Nalbufina a 100 mcg/Kg. por vía intravenosa lenta como dosis única, buscando su efecto antagonista y de analgesia residual.

La tensión arterial media, la frecuencia cardiaca y la temperatura, no sufrieron cambios significativos, manteniéndose dentro de los parámetros normales.

La frecuencia respiratoria fue normal en los primeros 5.4 minutos, siendo de características toracoabdominal; con una frecuencia promedio de 18 resp./min. : tomándose como basal esta frecuencia respiratoria para cambios a los 10 , 15 y 30 minutos, existiendo dichos cambios por incremento de 2 - 4 resp./min.

En 14 pacientes se presentaron cambios en la pupila inmediatamente posterior a la aplicación del Clorhidrato de Nalbufina, consistentes en la conversión de la miosis provocada por el citrato de Fentanyl, a la normalización del diámetro pupilar. En 6 pacientes, los cambios antes mencionados no se presentaron.

La recuperación del acto anestésico se valoró según la clasificación de Aldrete, nos mostró a los 10 minutos, una calificación promedio de 8.7.

18 pacientes presentaron sedación superficial; con respuesta adecuada a órdenes verbales, tales como abrir y cerrar ojos y boca, toser, respirar profundamente; e incluso descripción de cualquier molestia.

El 100% presentó recuerdos de los momentos anteriores a la Pre-inducción; y --neco recuerdos desagradables posteriores a la emergencia de la anestesia; ayudando

a pasarse de la mesa de operaciones a la camilla.

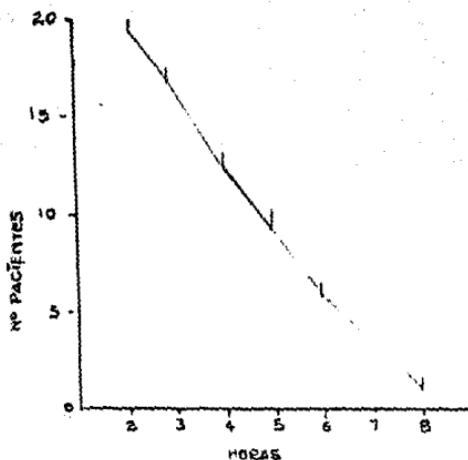
En ninguno de los casos requirió utilizar naloxona.

Valoramos la analgesia residual proporcionada por el Clorhidrato de Nalbupina: según calificación por cruces, y tomado en cuenta además los siguientes parámetros: Frecuencia Respiratoria; Habilidad para toser; respirar profundamente, además de la descripción hecha por el paciente acerca de su molestia. Esto se consiguió observando al paciente en la sala de recuperación, y en su cama durante las primeras 24 horas.

En todos los casos la analgesia postoperatoria fue satisfactoria ya que el 100% - manifiesta ausencia de dolor, durante su estancia en la sala de recuperación que fue de 2 a 3 horas, dándose de alta con calificación de Aldrete superior a 8.

#### ANALGESIA RESIDUAL.

| Horas:     | Nºde Pacientes | Calidad de Analgésia. |       |         |       |
|------------|----------------|-----------------------|-------|---------|-------|
|            |                | Exc.                  | Buena | Regular | Nula. |
| 0 - 60 min | 20             | 20                    |       |         |       |
| 1 - 2 hr.  | 20             | 20                    |       |         |       |
| 2 - 3 hr.  | 20             | 17                    |       | 3       |       |
| 3 - 4 hr.  | 20             | 13                    | 4     | 3       |       |
| 4 - 5 hr.  | 20             | 9                     |       | 8       | 3     |
| 5 - 6 hr.  | 20             | 6                     | 3     | 4       | 7     |
| 6 o más    | 20             | 1                     | 2     | 4       | 13    |



Bajo notablemente es este grupo de pacientes la necesidad de administrar medicamentos adicionales para el dolor durante las primeras 24 horas postoperatorias.

El 100% de los pacientes no presentaron nausea ni vómitos en el postoperatorio.

## CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que llegó con el presente trabajo, coinciden en su mayoría de los puntos con otros estudios los cuales tenían el mismo interés nuestro; el demostrar la acción antagonista de la depresión respiratoria causada por el Citrato de Fentanyl y la acción agonista en cuanto a la analgesia residual postquirúrgica que logra el Clorhidrato de Nalbufina.

Por todo lo siguiente concluimos que utilizar el Clorhidrato de Nalbufina como revertidor de los efectos morfinicos del Fentanyl es una gran ventaja.

1. - La utilización del Clorhidrato de Nalbufina para reversión de los efectos morfinicos, depresión respiratoria en los pacientes manejados durante el transoperatorio a base de ataranalgesia y anestesia general balanceada, con altas dosis de narcóticos es un método seguro; permitiendo una ventilación adecuada.
2. - Se logra reversión y analgesia postoperatoria con dosis única intravenosa lenta de 100 mcg/Kg. no observandose ninguna complicación.
3. - No se observaron cambios hemodinamicos importantes a la aplicación lenta intravenosa de Clorhidrato de Nalbufina.
4. - La reversión con Nalbufina nos ofrece estabilidad cardiovascular y ausencia de depresión respiratoria en pacientes de edad avanzada.
5. - La calificación Aldrete mínima a los 10 minutos fué de 8.
6. - Disminuye el umbral a la percepción al dolor, por lo que se obtiene analgesia postoperatoria prolongada, disminuyendose la aplicación de analgésicos en las primeras 24 horas, pudiendose repetir la dosis en cuanto se presenten manifestaciones clinicas de dolor.
7. - Es una ventaja que el paciente pase bajo sedación superficial a la sala de recuperación, ya que, se encuentra tranquilo, sin dolor, reactivo, respondiendo y

y obedeciendo ordenes sencillas; sobre todo en el postoperatorio de cierto tipo de cirugía en las que se necesita la cooperación del paciente.

8. - Evita la remorfinitización por la duración de su vida media plasmática que es de 5 horas.
9. - En caso que por introgénia se administrara sobredosis de Clorhidrato de Nalbupina, se puede revertir este efecto con naloxona, sin disminuir la analgésia (19).
10. - El vómito y la náusea acción secundaria de los morfínicos potentes; se controlan con Dehidrobenzoperidol. (19).

## DISCUCION

La nalbufina como ya hemos descrito es un narcótico agonista - antagonista químicamente relacionado con la naloxona, un antagonista puro de los narcóticos y con la oximorfona, un potente analgésico narcótico; por lo cual es colocada como un narcótico que provoca analgesia y cierto grado de depresión respiratoria leve, sin llegar a la apnea.

En nuestro grupo de pacientes estudiados (20 en total) no observamos apnea, ni depresión respiratoria en el postoperatorio inmediato y tardío; al igual que cambios hemodinámicos significativos tomando en cuenta los siguientes parametros: tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y llenado capilar.

La analgesia prolongada no se puede explicar solamente por una vida media prolongada, ya que se ha demostrado que su vida media plasmática es aproximadamente de 5 - horas. Tal vez un metabolito de la nalbufina con actividad analgésica y vida media prolongada se produce a niveles clínicamente efectivos.

Otra teoría para la analgesia prolongada obtenida con dosis altas de nalbufina, es la de que esta se almacena en tejido adiposo; con la subsecuente liberación lenta en concentraciones plasmáticas pero efectivas.

La solubilidad de la nalbufina es 24 veces mayor que la de la morfina (18) .

Nuestro estudio se realizó con dosis de 100 mcg/Kg. de peso; produciendonos definitivamente analgesia satisfactoria en las primeras 24 horas postoperatoria.

## RESUMEN

El presente estudio se llevo a cabo en 20 pacientes que se dividieron en dos lotes de 10 pacientes cada uno; sin importar sexo, edad, tipo de cirugía, excluyendose unicamente pacientes con procesos obstructivos cronicos respiratorios.

Los primeros 10 manejados con tecnica endovenosa ataranalgesia a base de Fentanyl 3 a 4 mcg/Kg y bromuro de pancuronio.

El segundo grupo el mantenimiento transanestesico a base de Fentanyl 1.5 mcg/Kg bromuro de pancuronio y halotano.

A los 10 minutos previos a la terminación del acto quirúrgico, se revierte el relajante muscular con neostigmina 1 mg y atropina 1 mg.; iniciandose la ventilación asistida posteriormente al término de la cirugía, revirtiendose el efecto del Fentanyl con Clorhidrato de Nalbufina a 100 mcg/Kg. intravenosa lenta.

No se apreciaron variaciones importantes en los parametros de TA y FC; iniciandose ventilación espontanea en un promedio de tiempo de 5.4 minutos, con extubación posterior sin problemas, y obedeciendo ordenes verbales a los 8.8 minutos. Y con una -- calificación de Aldrete a los 10 minutos de 8.7.

Se vigilo el postoperatorio en las primeras 24 horas, y no se apreciaron cambios importantes en los parametros convencionales, y dejando una analgesia residual muy satisfactoria.

## BIBLIOGRAFIA.

1. - Nalda M. A. de la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgesica.
2. - Roberto Lozano Nortega y cols: Reversión del Citrato de Fentanyl con clorhidrato de nalbufina.
3. - Fco. G Butron Lopez, Santiago Ramirez Ramirez: Estudio comparativo entre el clorhidrato de nalbufina y la naloxona, como antagonista de la depresión respiratoria provocada por el fentanyl.
4. - Martín W. R History and development of mixed opioïd agonist, partial agonist-ant agonist. Brit. J. Clin. Pharmacol 1979-7 (Suppl 3): 273- 279.
5. - Villarejo MD: Endorfinas, receptores opiaceos y anestesia. Rev. Mex. Anest. - 1983; 6:49-50.
6. - Allen PD: How do humoral agents impact on anesthesia. Endorphins. ASA. Annual Refresher Course Lectures 1983; 211 - A - 1-2.
7. - Elliot HW. Navarro G. Nornal N: a double blind controlled study of the pharmacologic effects of nelbuphine. J. Med. 1970; 1: 72-89.
8. - Fahamy NR. Nalbuphine in balanced anesthesia. Anesthesiology 1980 (Suppl) 53: 66-72.
9. - Magruder MR. Deloney RD. Di Fazio CA. Reversal an narcotic respiratory -- depression with nalbuphine hydrochloride. Anesthesiology 1982. 9: 34-37.
10. - Lasogna L, Beecher HK: analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. J. Pharmacol. Exp. Ther. 112:356-363, 1954.
11. - Wikler A, Froser HF, Isbellh: N-allynormorphine: Effects of single doses and precipitation of acute "abstinence syndromes" during addiction to morphine, - methadone, on heroin in man (postaddicts) J. Pharmacol exp ther. 109: 8-20, 1953
12. - Jaffe JH, Martin WR: Narcotic analgesicos and antagonists, chap 15, in the - pharmacological Ensis of therapeutics, ed 5 edited by Goodman LS and Gilman A, New York, Macmillan publishing Co, Inc, 1975.
13. - Snyder SH: The opiate receptor and morphine like peptides in the brain. Am. J Psychiatry, 135: 645-652, 1978.
14. - Siman EJ. Hiller JM: The opiate receptors. Ann Rev. Pharmacol Toxicol, 18: 371-394, 1978.

15. - Romagnoli A, Keots AS: Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. Bull tex Heart Inst: 5: - 19-24, 1978.
16. - Beaver ET and Flise GA: A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. J. Pharmacol ther 23:281. 1978. 204: 496, 1978.
17. - Fragerm RJ and Caldweel N: Acute intravenous premedication with nalbuphine. Anesth and analg. 56; 808, 1977.
18. - Magruder MR and Christofforetti P: Balancead anesthesia with nalbuphine hidro clorido. Anesthesiology VII: N 9, 25, 1980.
19. - Rodrefo Vega Ramos, Victor Manuel Meza Mijangos. Nalbufina en anestesia balanceada.