

58
2ej 11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL GRAL. "IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

"EXPERIENCIA CLINICA CON SUFENTANYL
EN CIRUGIA GENERAL"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A :
DR. JAVIER VALDIVIA CARDENAS

ASESORES DE TESIS:

Dr. José Luis Ugalde Navarro
Dr. Miguel Angel Alcalá Valderrama



ISSSTE

México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Página
Introducción	5
Justificación	7
Marco Histórico	8
Morfínicos (generalidades)	10
Sufentanyl (estructura química)	12
Clasificación	13
Farmacocinética y farmacodinamia	14
Receptores opiáceos	18
Vías de administración	19
Vías de eliminación	20
Efectos en aparatos y sistemas	21
Empleo clínico	25
Toxicidad, hipersensibilidad y efectos secundarios	27
Sufentanyl (particularidades)	29
Enflurano (generalidades)	31
Gráficas	33
Material y métodos	48
Resultados	50
Discusión	53
Conclusiones	55
Bibliografía	57

INTRODUCCION

Desde épocas muy remotas, se han empleado los narcóticos para el control del dolor, y a través de la historia, los médicos se han enfrentado a los fenómenos ocasionados por la sobredosificación, la tolerancia y la dependencia.

Con el paso del tiempo se ha investigado el comportamiento de estas sustancias hasta darle un empleo o uso específico a cada uno de los fármacos de este grupo, teniendo su máxima aplicación en el campo de la anestesiología, así como en el manejo del dolor crónico.

En la actualidad se cuenta con sustancias hasta ochocientas veces más potentes que la morfina, así como con una variedad de fármacos de diferente potencia, pero con otros efectos similares entre sí.

El temor a producir depresión respiratoria y a desarrollar adicción lleva a muchos médicos anestesiólogos a prescribir dosis insuficientes de estos fármacos y, consecuentemente, un control indebido del dolor, que es la principal queja en los pacientes post-quirúrgicos.

Con esta finalidad, se han investigado exhaustivamente las

propiedades farmacológicas y clínicas de los diferentes narcóticos, dando lugar a procedimientos anestésicos que brinden un máximo de seguridad y estabilidad a los pacientes, así como un excelente estado post-operatorio.

Así pues, la anestesia con sufentanyl es sólo un ejemplo de los logros que sobre el estudio de narcóticos se ha conseguido hasta la fecha.

En el presente trabajo se observó el comportamiento clínico de este nuevo opioide. Se analizan resultados, y se ofrecen conclusiones, así como otra alternativa de manejo anestesiológico.

JUSTIFICACION

La finalidad de este trabajo es demostrar el comportamiento clínico de un fármaco recientemente aplicado en anestesia. El sufentanyl es un morfínico que aún no se ha manejado en nuestro medio, debido a que no se ha introducido todavía al país, lo que lo convierte en una droga de gran interés para el anestesiólogo. Su manejo clínico nos permitirá familiarizarnos con su uso, así como descubrir o corroborar las ventajas y desventajas que pudieran presentarse en nuestros pacientes; debido a sus características farmacológicas, hará posible disminuir el uso de otros anestésicos como los halogenados, siempre que se utilicen con éstos, disminuyendo por ende la contaminación ambiental, tanto para el paciente como para el personal de quirófano, y así mismo poder brindar a nuestros pacientes mayor eficacia y seguridad.

MARCO HISTORICO

La palabra opio deriva del griego "jugo", por obtenerse del extracto de la amapola. El opio se obtiene de un exudado lechoso de las cápsulas incididas, inmaduras de la planta de amapola "papaver somniferum", originaria de Asia Menor; dicho jugo se seca al contacto con el aire, y forma una masa parda gomosa que se deshidrata y pulveriza para fabricar el opio.

Los opiáceos se utilizan desde hace cientos de años para aliviar el dolor y reducir la ansiedad. Aunque los efectos del opio ya eran conocidos entre los antiguos sumerios, la primera referencia se encuentra en los escritos de Teofrasto, en el siglo III A.C.

Los médicos árabes conocían bien los usos del opio, y fueron precisamente los mercaderes de esa raza quienes lo introdujeron en el Oriente.

Hacia el año de 1500, se le atribuye a Paracelso haber popularizado el uso del opio en Europa, donde estaba desacreditado por su toxicidad. A mediados del siglo XVI, los usos del opio ya se conocían bastante bien; en 1680, Sidenham escribe sobre la eficacia del opio. Posteriormente, por el siglo XVII, Elsholtz inyectó una solución de opio para producir insensibilidad al dolor. En 1805, Serturmer aisló y describió un alcaloide al que llamó morfina; es en este tiempo cuando Wood

introduce en la práctica clínica la jeringa y la aguja hueca, mejorando el diseño de Pravaz, y lo menciona como un nuevo método para el tratamiento de neuralgias, aplicando directamente opiáceos a los puntos dolorosos, y además la ventaja de poder administrar morfínicos intravenosos en dosis cuidadosamente medidas.

A partir de entonces la morfina se administra por vía intramuscular como premedicación para complementar la anestesia y en el post-operatorio para obtener analgesia. En 1847, surge la anestesia balanceada, al administrar un anestésico por inhalación, complementando la anestesia con un opioide endovenoso. A finales del siglo XIX, decayó el uso de los opiáceos, al observar una alta incidencia de morbilidad operatoria. En el año de 1911, George Crile propuso el manejo de varias drogas que incluía dosis pequeñas de morfínicos para evitar sus efectos secundarios⁽¹⁾

Hacia el año de 1959, De Castro utiliza drogas sintetizadas por Janssen. Para 1974, en Bélgica, De Castro y colaboradores introducen un nuevo morfínico sintético para uso endovenoso, el sufentanyl⁽²⁾. A partir de entonces, la literatura mundial ha reportado sus experiencias, no así la literatura nacional, donde es casi nulo el contacto con este fármaco.

MORFINICOS

GENERALIDADES.- A este grupo de farmacos se le conoce tambien como narcóticos u opiáceos. Todos los opiáceos actúan principalmente a nivel de sistema nervioso central. Estos efectos son muy diversos e incluyen analgesia, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo y depresión respiratoria. Su mecanismo de acción es funcionar como agonistas, interactuando con sitios de receptores específicamente localizados en el encefalo y otros tejidos, teniendo una distribución amplia en todo el sistema nervioso central.

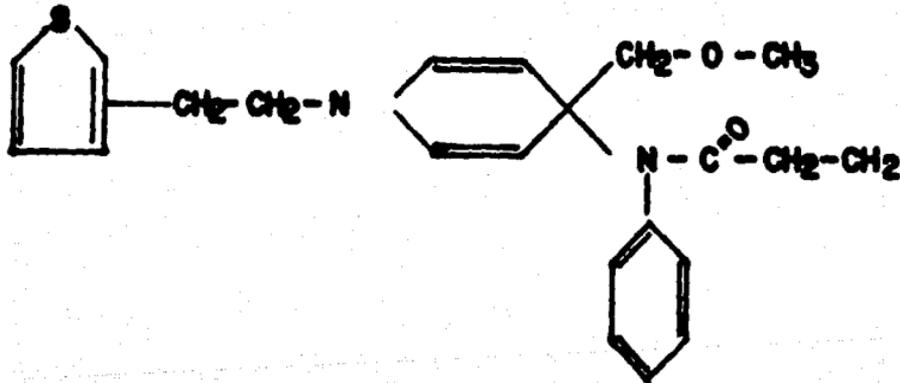
La característica fundamental de los opiáceos es suprimir el dolor, y esto está en relación con la dosis utilizada y la vía de administración, dado que si se incrementan estas, entonces se producirán otros efectos^(*). La analgesia producida es muy selectiva, y se debe a acciones en el sistema nervioso central e involucra varios sistemas de neurotransmisores, la presencia de receptores en la sustancia gelatinosa de la medula y en el núcleo espinal del nervio trigemino en el tallo encefálico; la transmisión del dolor a este nivel se ve disminuida por la aplicación de opiáceos. Se menciona además que los morfínicos alteran la liberación central de los neurotransmisores de los nervios aferentes sensibles a estímulos nocivos^(**).

Este es un aspecto general del comportamiento y mecanismo de

accion de los analgesicos narcóticos.

R-30730 SUFENTANYL

ESTRUCTURA QUIMICA DERIVADA DE LA ANILINA -
4- PIPERIDINA



CLASIFICACION

1. NATURALES: Se obtienen de la planta de la amapola conocida como PAPAVER SOMNIFERUM.

- A) FENANTRENOS - MORFINA
- CODEINA
- PANTOPON

- B) DERIVADOS DE LA BENZILISODUINOLEINA - PAPAVERINA
- TEBAINA

2. SEMISINTETICOS: Derivados de la morfina.

- HEROINA
- DEHIDROMORFINA
- DERIVADOS DE LA TEBAINA - ETORFINA
- OXIMORFONA
- OXICODONA

3. SINTETICOS: Serie morfínicos - LEVORFANDL, DEXTROMETORFAN

- Serie de la DIFENILPROPIRAMINA - METADONA
- DEXTROMORAMIDA

Serie de la BENZOMORFINA - FENAZOCINA

- PENTAZOCINA
- CICLAZOCINA

Serie de la FENILPIPERIDINA

- SUFENTANYL - R-30700 - MEPEPIDINA
- FENTANYL - ALFAPRODINA
- LOFENTANYL - ANILEPIDINA
- ALFENTANYL - IMINODINA

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

CAPTACION.- La existencia de multiples receptores opiáceos en el cerebro y en tejidos perifericos han sido bien documentados. Los diferentes subtipos de receptores opiáceos pueden ser detectados usando ligandos especificos. Sufentanyl fue propuesto como un fin selectivo para receptores opiáceos. Los factores que intervienen en la velocidad y grado de captacion incluyen:

- Liposolubilidad.- Los fármacos muy liposolubles se equilibran con rapidez a traves de las membranas. La corta duracion de los analgesicos narcoticos se correlaciona con su pronta salida del sistema nervioso central por su alta liposolubilidad.
- Ionizacion.- Los morfínicos tienen generalmente valores de pK que oscilan entre 7.5 y 9, lo que supone un grado de ionizacion del 84 al 99% al pH fisiológico.

La estructura de los opiáceos es compleja; son compuestos tridimensionales que suelen presentar dos isómeros ópticos y tienen la misma composicion química; generalmente el isómero levógiro es el unico capaz de producir analgesia^(11,12).

DISTRIBUCION.- Los receptores opiáceos están distribuidos en áreas del sistema nervioso central, que estan estrechamente

relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendócrino y otras funciones que son alteradas con la administración de narcóticos. La analgesia inducida por los opiáceos es en parte mediada a nivel supraespinal, y está relacionada con la alteración de la percepción al dolor. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal. La información del dolor se integra a nivel de la sustancia gelatinosa, en las capas I y II de la sustancia gris en las astas dorsales de la médula espinal. En este sitio se concentra una gran cantidad de receptores y de neuronas ricas en encefalinas, se han localizado receptores opiáceos en el tallo cerebral, en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigemino, en donde se localiza la percepción al dolor en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo tienen que ver los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática, e inhibición de la secreción gástrica. Los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náusea y vómito. En el locus ceruleus y en el sistema límbico, los narcóticos alteran el comportamiento emocional y producen euforia; a nivel del diencefalo, los opiáceos inducen la secreción de la hormona antidiurética. En el núcleo caudado, putamen, globus pallidus, son sitios donde se cree que los narcóticos generan el desarrollo de rigidez motora (*).

FIJACION.- Los narcóticos, cuando son inyectados al organismo, alcanzan su sitio de acción por difusión. Estas drogas llegan rápidamente a los receptores opiáceos, fijándose a estos, y ejerciendo su efectos en el tejido nervioso. Entre mas soluble en lipidos sea el compuesto, mayor será la diseminación y más rápida su eliminación.

Se han logrado progresos importantes como es la identificación de tres lugares en los receptores morfínicos. Primero, el sitio aniónico que recibe al radical N-alil que algunos morfínicos tienen, responsable del antagonismo competitivo; segundo, la superficie plana, la cual es ocupada por el anillo bencénico, tiene un sitio fenólico en donde es acogido el OH de dicho anillo, e influye en la capacidad de la molécula para producir farmacodependencia; tercero, la cavidad que interactúa con el carbono asimétrico de los morfínicos y que puede ocupar dos situaciones estereoquímicas (levógira o dextrógira). Cuando desplaza un haz de luz hacia la derecha (dextrógira), se considera no agonista; pero cuando este carbono desplaza un haz de luz a la izquierda (levógira), imprime a la molécula propiedades morfínicas, y por esta razón se le ha denominado agonista (7.º).

ABSORCIÓN.- Las diferencias en el índice de absorción dependen importantemente de la vía de administración. Los opiáceos se absorben en el aparato gastrointestinal, pero el fenómeno es impredecible. La absorción en los sitios subcutáneos es variable y depende del estado de la circulación. Se considera una vía segura de administración la endovenosa, por su eficaz absorción.

METABOLISMO.- Las neuronas que contienen péptidos opioides cuentan con enzimas que conducen a la inactivación de las encefalinas o endorfinas. Los péptidos opioides son biotransformados mediante hidrólisis enzimática, proceso en el cual participan dos tipos de enzimas: la aminopeptidasa y la carboxipeptidasa. El metabolismo de las endorfinas es más lento que el de las encefalinas. Dicho mecanismo de los péptidos opioides puede ser deprimido o aumentado por varias drogas, lo cual plantea la posibilidad de obtener efectos indirectos al modificar los procesos de síntesis y destrucción de las encefalinas y endorfinas en el sistema nervioso central (4.4.7.2).

RECEPTORES OPIACEOS

RECEPTOR	EFECTO	AGONISTA	AGONISTA
		<u>ENDOGENO</u>	<u>EXOGENO</u>
Mu, Mu 1 y 2	Analgesia	Met-enkefalina	Morfina
	Euforia		Dezocina
	Depresión Resp.		
	Miosis, bradicardia		
	<u>Dependencia Fisiol.</u>		
Delta	Analgesia	Leu-enkefalina	d-ala-2-D-leu-5-enkefalina
Kappa	Analgesia	Dimorfina	Etilketociclasocina
	Sedación		clascocina
	Foca depresión respiratoria		Nalbufina
	Miosis		Butorfanol
	<u>Pentazocina</u>		
Sigma 1 y 2	Alucinaciones	No identificado	Fenilciclidina
	Disforia		dina
	Taquicardia		tetamina
	Taquipnea		
	Hipertonia		
	<u>Sintomas excitatorios</u>		
Epsilon	Analgesia	B-endorfina	No identificado

VÍAS DE ADMINISTRACION

Existen diversas vías por medio de las cuales pueden ser administrados los narcóticos. Desde hace muchos años, la vía intramuscular, así como la vía oral, eran usadas como medicación preanestésica, aunque en la actualidad tienen poca aplicación clínica, dado que se observó que después de una dosis dada, su efecto era menor debido a un significativo metabolismo inicial hepático. Está demostrado que la forma de la curva tiempo-efecto varía según la vía de administración.

Cuando los opiáceos son administrados endovenosamente, éstos actúan rápidamente, además de que esta vía ofrece ciertas ventajas como son:

- 1.- Posibilidad de titular la dosis de acuerdo con la respuesta.
- 2.- Controlar sus efectos adversos mediante los antagonistas específicos.
- 3.- Producen analgesia con rapidez.
- 4.- Evita la molestia de la aguja de inyección.

La vía peridural, así como la subaracnoidea, es otra manera eficaz de administración de morfínicos, al interactuar con los receptores que se encuentran en esta estructura, aunque conlleva ciertos riesgos que ya son bien conocidos.

VÍAS DE ELIMINACION

Las principales vías de excreción de los analgésicos narcóticos y sus metabolitos se llevan a cabo fundamentalmente por vía renal. Aunque se han encontrado rastros a las 48 horas de su aplicación, aproximadamente el 90% de la excreción total se produce durante el primer día.

Un pequeño porcentaje aparecen eventualmente en las heces; se conocen otras vías de excreción, como lo es a través de la transpiración, saliva y pulmones^(1,4,7,8).

EFFECTOS EN APARATOS Y SISTEMAS

Los analgésicos morfínicos, debido a sus características estructurales, presentan alteraciones y manifestaciones en diversas áreas de la economía, siendo las principales y más importantes las siguientes:

A) ACCIONES CARDIOVASCULARES.- Los nuevos opiáceos, que son más potentes, suelen provocar cambios mínimos en la dinámica cardiovascular. Algunos autores han detectado efectos inotrópicos negativos; en ciertos pacientes se ha observado la aparición de hipotensión. Varios mecanismos pueden explicar algunos de estos casos; entre ellos, la bradicardia de origen vagal, la vasodilatación venosa y arterial, la velocidad de perfusión, así como la disminución del retorno venoso y acción directa sobre el músculo liso vascular. Otros efectos vistos son descenso de la frecuencia cardíaca, por acción directa sobre los receptores, el grado de bradicardia está en relación con la dosis y velocidad de inyección.

B) EFECTOS RESPIRATORIOS.- Todos los opiáceos que estimulan los receptores producen depresión respiratoria debido a acción directa sobre el centro respiratorio (bulbo). Los opiáceos aumentan el umbral de apnea e interfieren en los centros respiratorios protuberanciales y medulares que regulan el ritmo respiratorio. Los narcóticos, además, disminuyen la sensibilidad de los centros respiratorios al CO_2 . Todos estos cambios llevan consigo una frecuencia respiratoria lenta

y volúmenes corrientes reducidos; el grado de depresión respiratoria está en relación con el grado de liposolubilidad. Se ha comprobado que cuando se emplean analgésicos opiáceos, reaparece la depresión respiratoria durante la recuperación de la anestesia (remorfinización).

Los efectos depresores respiratorios de los opiáceos aumentan y/o se prolongan cuando se administran junto con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos los anestésicos inhalatorios, los barbitúricos, las benzodiacepinas y la mayoría de los sedantes e hipnóticos. La administración de altas dosis de opiáceos reduce la movilidad de los cilios bronquiales.

- C) ACCIONES NEUROFISIOLÓGICAS.- La administración de altas dosis de opiáceos produce una respuesta en el electroencefalograma caracterizada por ondas delta de alto voltaje; se observan además cambios insignificantes en el flujo sanguíneo cerebral y de la tasa metabólica.
- D) ACCIONES SOBRE EL APARATO MUSCULO-ESQUELÉTICO.- Los opiáceos tienen la capacidad de provocar rigidez muscular y aumentar el tono muscular. La rigidez suele comenzar cuando el paciente pierde la conciencia y aumenta con la inyección rápida, y va en relación con la dosis y la edad del paciente.
- Corsen, Grell y colaboradores encontraron una incidencia del 80%, y mencionan que se producía rigidez de la pared torácica durante un lapso aproximado de 60 a 90 segundos posteriores a la administración del narcótico.

Algunos otros autores señalan que esta rigidez se debe a altas concentraciones de dopamina en el núcleo estriado cerebral, o incluso por estimulación de los receptores que se encuentran en las interneuronas gaba-érgicas.

- E) ACCIONES SOBRE EL APARATO RENAL.- Se ha estudiado que la morfina puede tener propiedades antidiuréticas debido probablemente a liberación de hormona antidiurética y a una disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. La anestesia a base de morfínicos conserva la función renal.
- F) EFECTOS SOBRE EL OJO.- A nivel pupilar, después de la administración de morfínicos, se observa una miosis intensa por estimulación del centro oculo-motor. Los reflejos, así como la presión intraocular, se ven aumentados.
- G) EFECTOS SOBRE EL APARATO GASTROINTESTINAL.- Las dosis analgésicas, en cualquier aplicación de opiáceos, resultan ser muy eméticas, por estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo; también se pueden observar cambios como son aumento del peristaltismo, así como en la cantidad de secreciones.
- H) EFECTOS SOBRE GLANDULAS ENDOCRINAS.- A nivel hipofisiario, se observa un incremento de F.S.H. y L.H.; a nivel suprarrenal, se ve un aumento en la secreción de adrenalina, no así a nivel de tiroideas, donde se observa una disminución de hormonas tiroideas.
- I) EFECTOS SOBRE EL APARATO GENITAL.- En la mujer, disminuyen el tono y la distensión uterina, y el cuello se relaja. En el

utero grávido, se observa una aceleración de la primera parte del trabajo de parto. Es de tomar en cuenta que todos los morfínicos atraviesan la barrera placentaria, aunque no está bien dilucidado que éstos tengan acción teratogénica.

En el hombre, los cambios que se producen son notables aumentos en el tono de los ureteros, vejiga y esfínter vesical, por lo que puede llegar a observarse retención urinaria después de su aplicación^(1,3,4,10).

EMPLEO CLINICO

Todos los analgésicos narcóticos tienen un empleo clínico amplio. Dadas sus características farmacológicas, así como su farmacocinética y farmacodinamia, este tipo de drogas tiene una amplia aplicación clínica dentro del campo de la anestesiología, tanto como para la anestesia general balanceada, el bloqueo peridural, el bloqueo subaracnoideo, la neuroleptoanalgesia, etc. Es de tomarse en cuenta que estos fármacos deben ser utilizados con precaución y por un especialista en el manejo de morfínicos.

ASOCIACIONES. - Todos los opiáceos pueden utilizarse o asociarse prácticamente a una gran gama de medicamentos tales como barbitúricos, halogenados, hipnóticos, sedantes, benzodiazepinas, relajantes musculares, etc. Por lo anterior podemos confirmar que los morfínicos son un grupo de fármacos que ocupan un lugar muy especial en nuestra práctica anestesiológica por las grandes aplicaciones que tienen en esta área.

CONTRAINDICACIONES. - Las relativas contraindicaciones para el uso de los morfínicos hace que estas drogas sean de gran apoyo, tanto en el campo de la anestesiología, como para el manejo del dolor crónico. Dentro de las contraindicaciones podemos mencionar las siguientes: a) Paciente embarazada. Dado que este tipo de morfínicos atraviesan la barrera placentaria, pueden producir

alteraciones directas al producto, como es depresión respiratoria, hipotonía, etc. b) Pacientes con procesos asmáticos. En este grupo de pacientes, el uso de narcóticos queda restringido por la liberación de cantidades importantes de histamina, y que en un momento dado pueden desarrollar una crisis.

Asimismo, los pacientes que presenten volúmenes corrientes disminuidos que comprometan la ventilación, dado que a este nivel, los opiáceos producen broncoconstricción, lo que agravaría aún más el cuadro. c) Pacientes con daño hepático severo, dado que la biotransformación hepática es la responsable del efecto clínico de los morfínicos.

TOXICIDAD, HIPERSENSIBILIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

TOXICIDAD.- La toxicidad de los narcóticos solo ha sido determinada en animales. La dosis letal de sufentanyl (LD₅₀) es de 16.8 a 18.0 mg/kg en ratones, 11.8 a 13.0 en puercos y 10.1 a 19.1 en perros. Estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis 2.5 veces mayores que en humanos por un periodo de 10 a 30 días revelaron rangos altos de morbilidad materna debido a disminución en el consumo de alimentos y anoxia.

HIPERSENSIBILIDAD.- Está confirmado que existe una liberación de histamina debido fundamentalmente a dos factores: 1) Por la concentración de la solución; 2) La susceptibilidad de cada paciente. Se presentan efectos menores como pueden ser prurito, rubefacción, rash, y efectos mayores tales como crisis asmáticas, disnea y taquicardia.

EFECTOS SECUNDARIOS.- Es bien sabido que todos los opiáceos producen efectos colaterales importantes como depresión respiratoria (remorfinización) observada en el periodo post-operatorio; otro de los efectos adversos es la rigidez músculo-esquelética. En un estudio realizados con 320 pacientes, se observó en 7% hipotensión, en 3% hipertensión, en otro 3% rigidez de pared torácica y bradicardia, y en menos del 1%, a nivel cardiovascular, se observó taquicardia y arritmia; a nivel respiratoria, apnea, broncoespasmo y depresión respiratoria

post-operatoria: gastrointestinal, náusea y vómitos; dermatológico, prurito y eritema; y a nivel de sistema nervioso central, escalofríos.

Todos estos efectos adversos están influenciados por factores como estado físico del paciente, dosis aplicada, así como velocidad de inyección^(1,4,10,15,17).

SUFENTANYL (R-30730)PARTICULARIDADES

Se trata de un opiáceo sintético, aproximadamente 5 a 10 veces más potente que el fentanyl; se compara su potencia con este morfínico por ser con el que se cuenta en nuestro medio. El comienzo de la analgesia es rápido, en un tiempo aproximado de 60 a 90 segundos, un efecto máximo de 30 minutos, y una duración de 1 a 2 horas.

Se dice que es eficaz para bloquear la acción simpática durante la estimulación quirúrgica en pacientes que son susceptibles a presentar hipertensión. Otra de sus características es que no provoca cambios en la concentración plasmática de histamina; posee una estabilidad cardiovascular mayor que el fentanyl, y la toxicidad aguda es menor que este.

El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 92.5%, sobre todo la glucoproteína ácida-alfa. El volumen de distribución es 2.48 ml/kg, y su vida media de eliminación es de 148 minutos menor que el fentanyl, lo cual puede explicar en un momento dado la poca duración de la depresión respiratoria observada en el periodo post-operatorio.

El aclaramiento es de 11.8 ml/kg/min, y la proporción de extracción hepática es de 0.72 minutos. Los efectos observados a

nivel del sistema nervioso central son principalmente hipnóticos, sobre el sistema nervioso autónomo, predomina una hiperactividad simpática.

Los efectos colaterales que se pueden observar después de la administración de sufentanyl son: rigidez músculo-esquelética, depresión respiratoria, prurito, náusea y vómitos, estos últimos observados en el post-operatorio. Por otra parte, el sufentanyl es bastante lipofílico, y la curva de desaparición plasmática sigue un modelo tricompartmental.

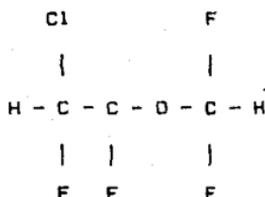
La biotransformación hepática es la responsable de la finalización del efecto clínico^(2,4,11,13).

Nota: El citrato de sufentanyl es elaborado por los Laboratorios Janssen Pharmaceutica. Su presentación es en ampollitas que contienen 50mcg/ml.

ENFLUORANO
GENERALIDADES

Presentado por formar parte importante en este estudio de anestesia balanceada. El enflurano fue sintetizado por Terrer en 1963. Se trata de un líquido incoloro, volátil, no inflamable ni explosivo; entre sus propiedades encontramos que no requiere estabilizadores químicos, no reacciona con la cal sodada, es muy soluble en el hule y en los plásticos, y no corroe los metales. Su fórmula química estructural es la siguiente:

2-cloro-1-1-1, trifluoretilafluorometileter



El enflurano tiene un peso molecular de 184, una temperatura de ebullición de 56.2°C, y una presión de vapor de 180 - 20°C; posee un coeficiente de partición sangre/gas de 1.91, un coeficiente de partición aire/sangre de 1.9, un coeficiente de partición aceite/gas de 98.5, y una concentración alveolar mínima de 1.68.

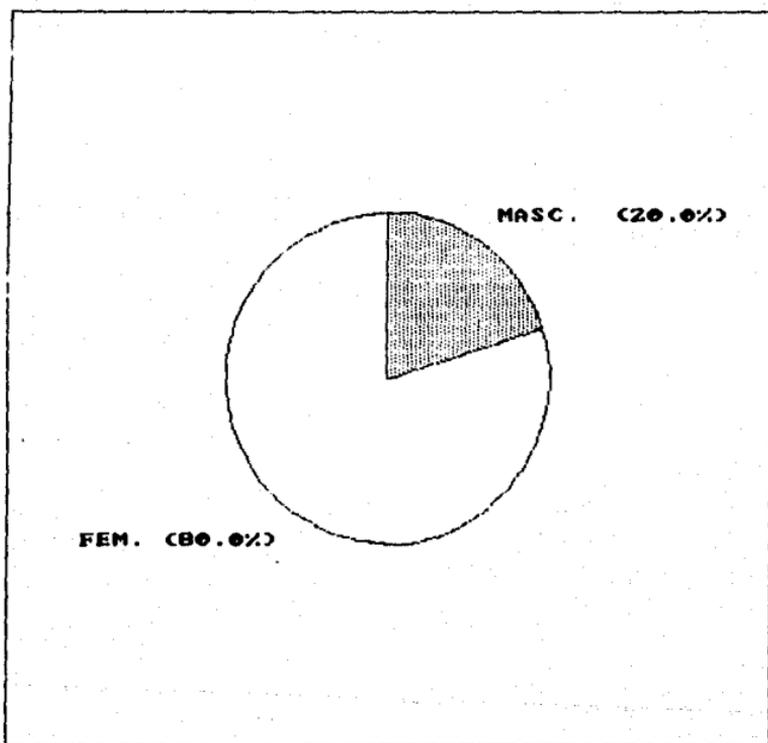
Cuando se aplica enflurano para la inducción anestésica, ésta

es rápida y el plano quirúrgico se mantiene con concentraciones que varían entre 1.5 y 3%, aunque estas pueden verse disminuidas si se añaden fármacos del tipo de los morfínicos; además, la relajación muscular producida es muy satisfactoria y se ve potencializada con la aplicación de relajantes musculares, en especial los no despolarizantes.

Otra de las características que posee el enflorano es que a nivel cardiovascular disminuye la energía de contracción del miocardio y hace descender la presión arterial por disminución de las resistencias periféricas. Los cambios que se observan a nivel del electroencefalograma son trazos de tipo convulsivo.

El enflorano es metabolizado en el hígado por desfluorinación, aproximadamente el 2.4% se elimina en forma de metabolitos fluorados no volátiles, de los cuales el 0.5% se excreta como fluoruro inorgánico, y el 1.9%, en forma de flúor orgánico. Mas del 90% del enflorano se elimina en forma inalterada por los pulmones. Es posible asociarlo a morfínicos; y usado a dosis bajas, nos permitira mantener una anestesia general balanceada (1,3,4,10).

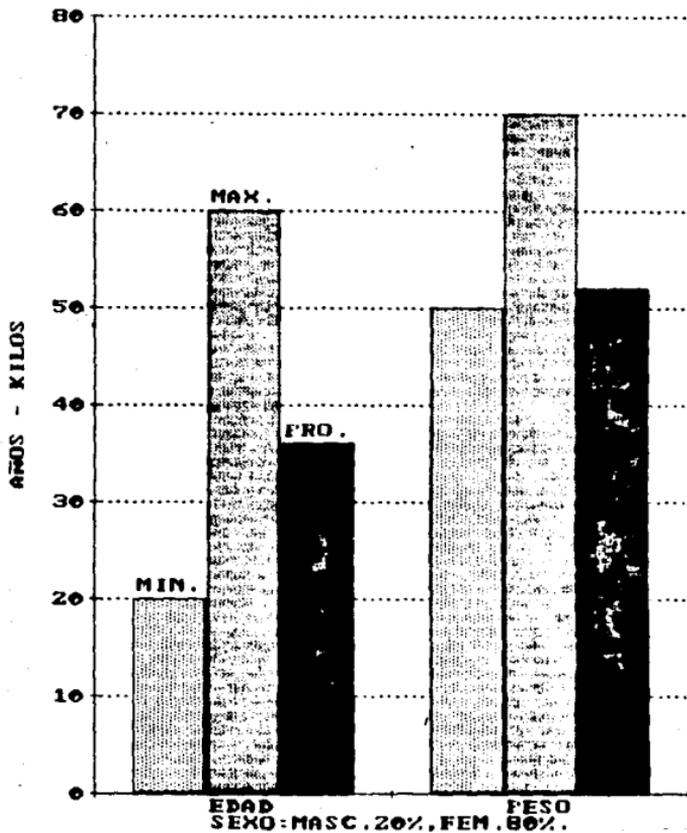
**EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
DISTRIBUCION POR SEXO.**



JVC

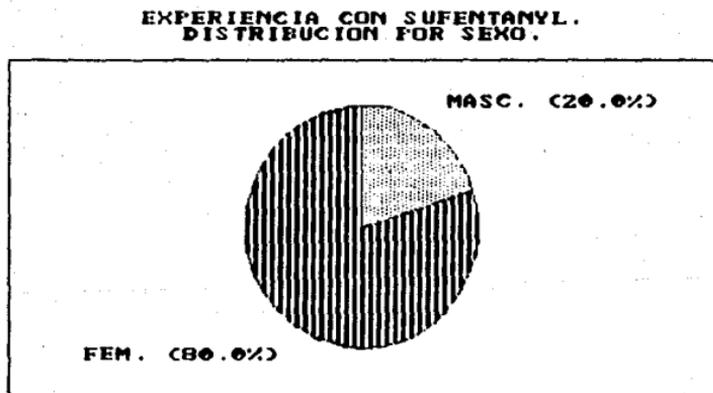
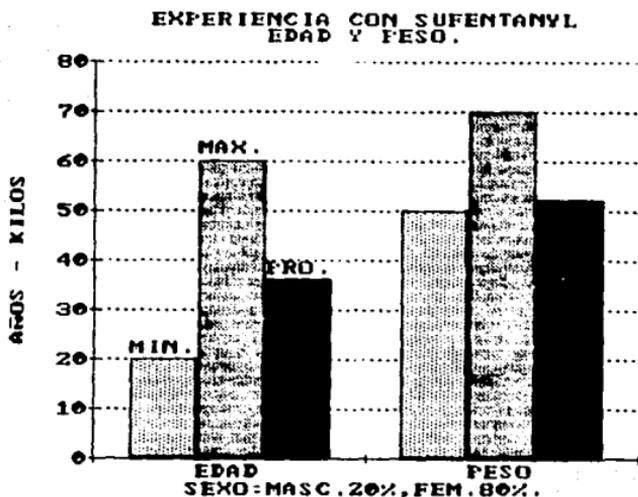
Fig. No. 1

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL
EDAD Y PESO.



JVC

Fig. No. 2



JVC

Fig. No. 3

EXPERIENCIA CON SUFENTANVL.
RIZGO ASA.

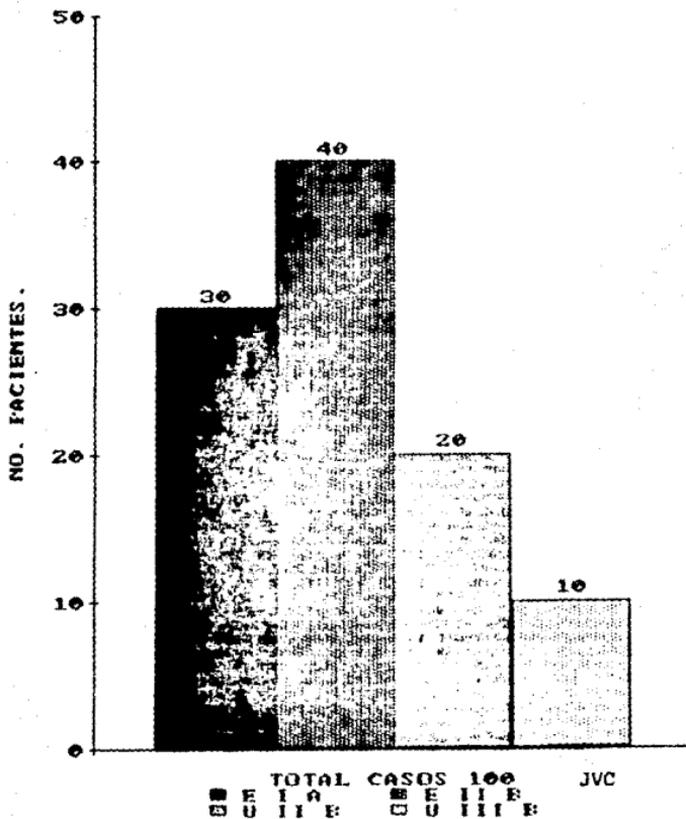


Fig. No. 4

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
VALORACION PIZARRO

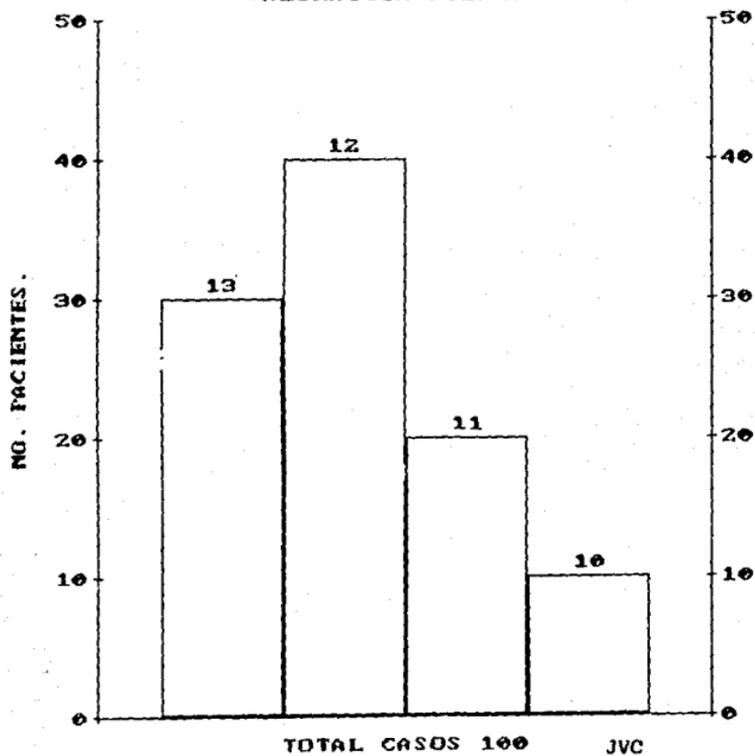


Fig. No. 5

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
DIAGNOSTICOS PREOP.

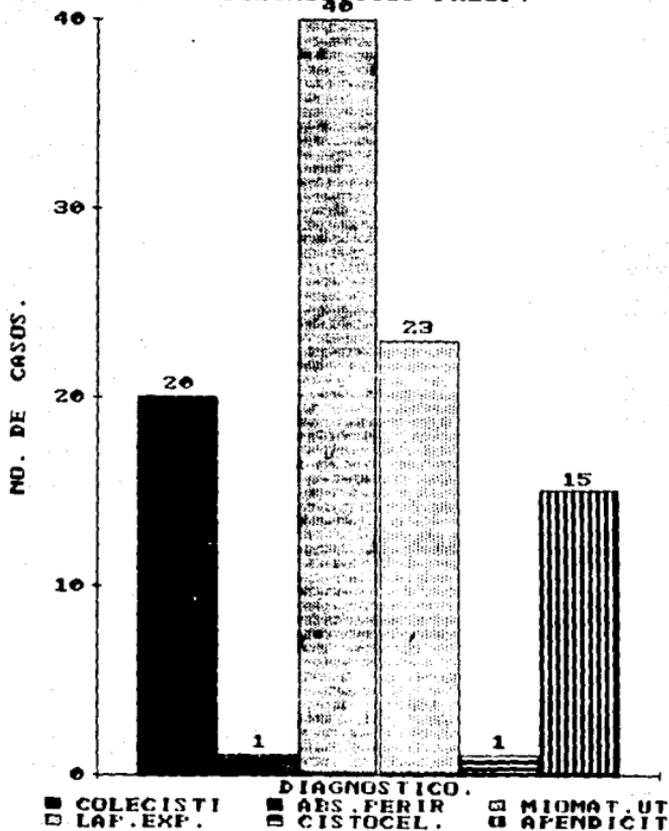


Fig. No. 6

JVC

EXPERIENCIA CLINICA CON SUFENTANYL
EN CIRUGIA GENERAL.
MEDICACION FREANESTESICA.

FARMACO.	DOSES.	HORA APLICACION.	VIA ADMINISTRACION.
DIAZEPAM.	100Mcg/kg	30 Min. ANTES.	INTRAVENOSA.
ATROPINA	10Mcg/Kg.	30 Min. ANTES.	INTRAVENOSA.

JVC.

Fig. No. 7

EXPERIENCIA CLINICA CON SUFENTANYL.

INDUCCION ANESTESICA.

TIOFENTAL.	SUCCINILCOLINA.
5 Mg/Kg.	1 Mg/Kg.

Fig. No. 8

JVC.

EXPERIENCIA CLINICA CON SUFENTANYL.

MANTENIMIENTO.

ENFLUORANO	%	OXIGENO.
INDUCCION-----	2.0%	
MANTENIMIENTO----	1.3%	
EMERSION-----	0.2%	
CONCENTRACION		
MINIMA-----	0.2%	4 LITROS POR MIN. 100%.
MAXIMA-----	2.5%	
CONCENTRACION		
PROMEDIO-----	0.4%	
BESYLATO DE ATRACURIO.		
300mcg/kg A REQ.		
SUFENTANYL.		
1Mcg/kg. 3 min. ANTES		
DE INICIO CIRUGIA.		
*Concentracion previa a la aplicacion del SUFENTANYL.		
PROMEDIOS DE CONCENTRACION EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL		
PROCEDIMIENTO ANESTESICO.		

JVC.

Fig. No. 9

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
TENSION ARTERIAL BASAL.

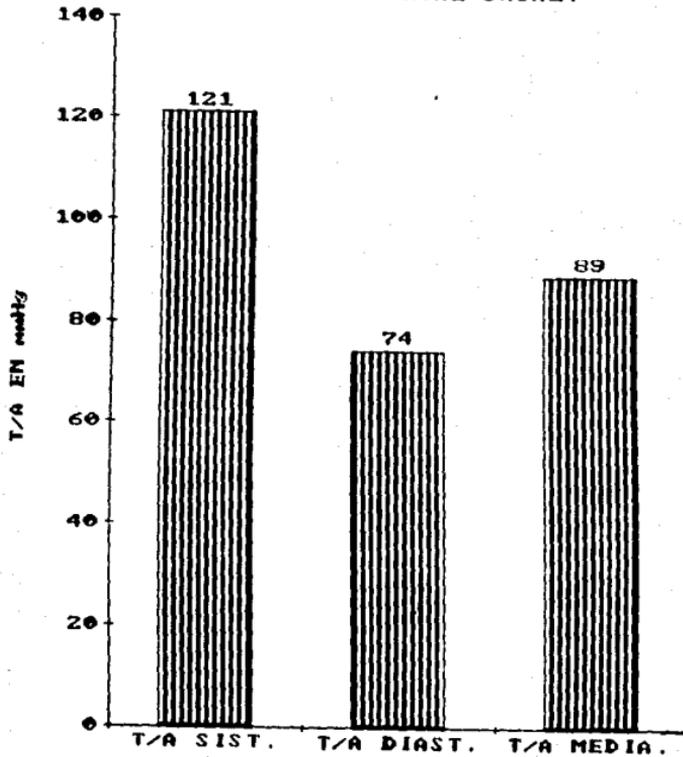
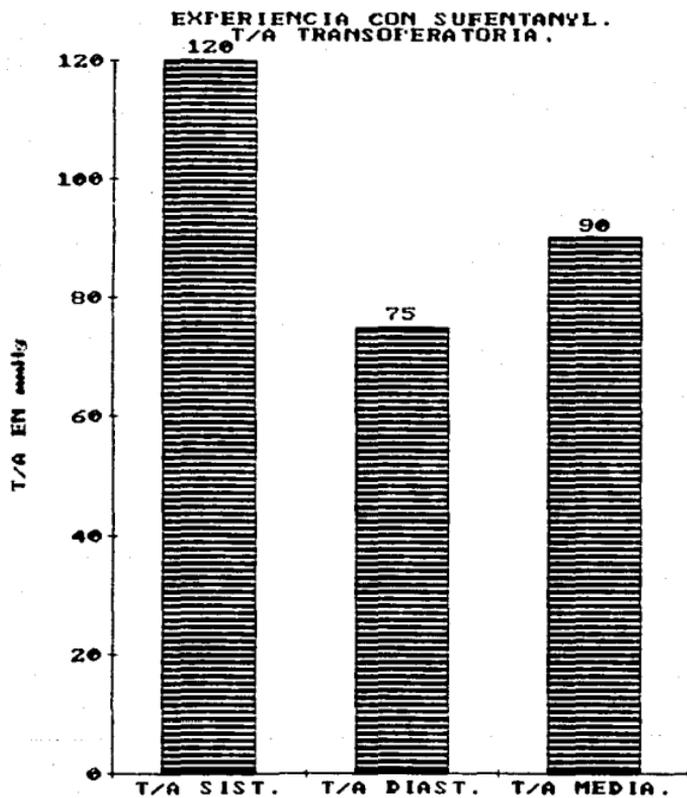


Fig. No. 10

JVC



JVC

Fig. No. 11

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
T/A POSTOPERATORIA.

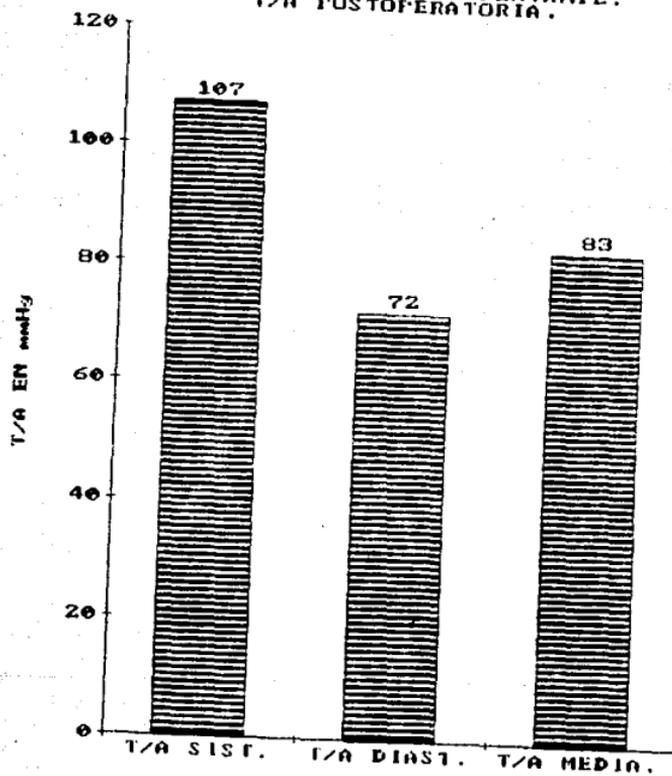


Fig. No. 12 JVC

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
VARIACION FRECUENCIA CARDIACA.

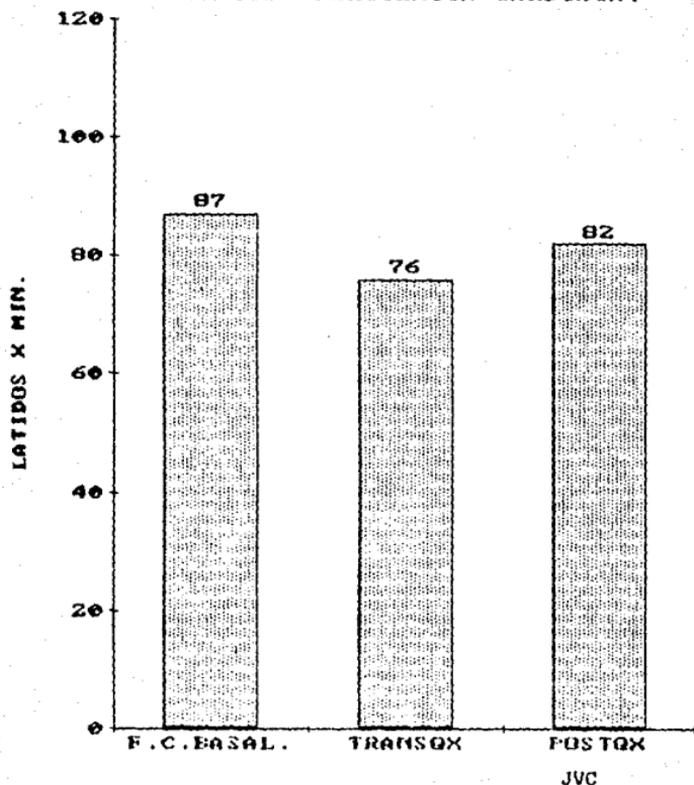


Fig. No. 13

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
ANESTESIA GRAL. BALANCEADA.

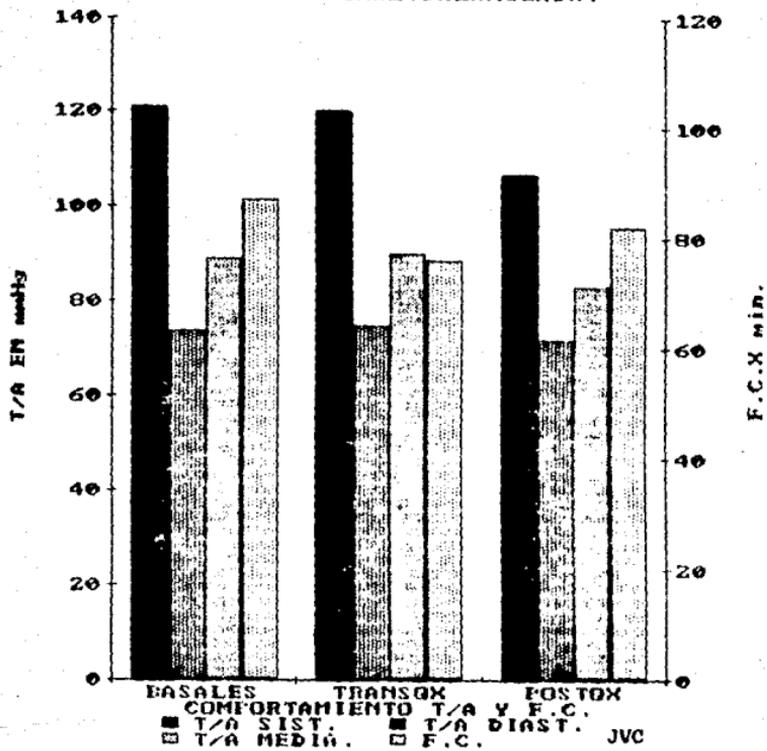
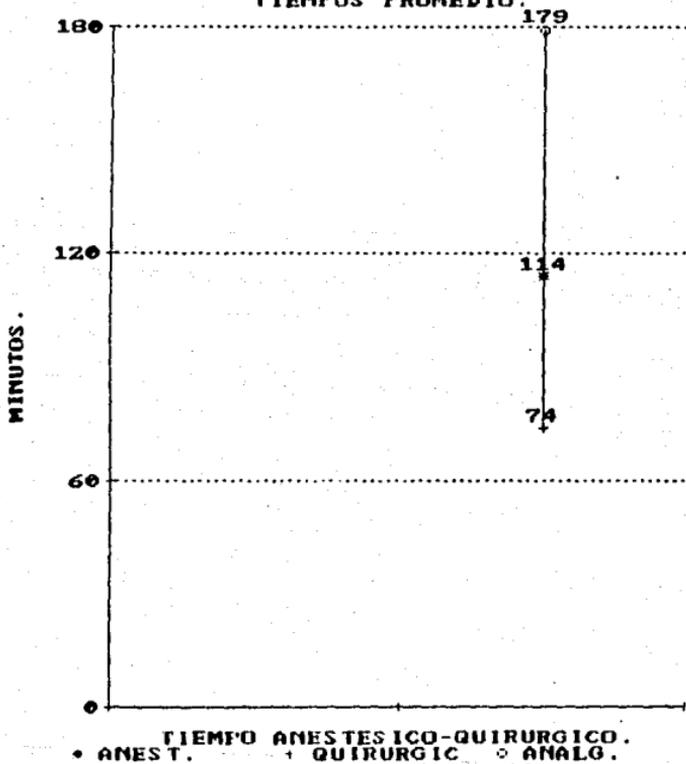


Fig. No. 14

EXPERIENCIA CON SUFENTANYL.
TIEMPOS PROMEDIO.



JVC

Fig. No. 15

MATERIAL Y METODOS

La presente investigación es un estudio clínico, longitudinal, prospectivo y abierto que se llevó a cabo en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza (ISSSTE), en el periodo comprendido del mes de abril al mes de diciembre de 1989. Se estudiaron un total de 100 pacientes, 80 del sexo femenino y 20 del sexo masculino (figura 1), con los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con edades entre 20 y 60 años.
- 2.- Pacientes que fueran sometidos a cirugía abdominal tanto electiva como de urgencia.
- 3.- Con una valoración ASA I, II, III A o B.

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes menores de 20 años y mayores de 60, pacientes asmáticos, con intolerancia al narcótico, aquellos cuya condición contraindicara la administración de anestésicos halogenados, y pacientes con valoración riesgo ASA IV y V. Asimismo, fueron eliminados los pacientes que presentaron intolerancia al narcótico en estudio, durante el transoperatorio.

La medicación pre-anestésica fue a base de diazepam 100 mcg/l y sulfato de atropina 10 mcg/kg, 30 minutos previos al inicio de la cirugía, por vía endovenosa (figura 7).

La inducción fue realizada con tiopental 5 mg/kg, succinilcolina

1 mg/l por vía endovenosa (figura 8). Las concentraciones de enflurano/O₂ se administraron de acuerdo con la respuesta obtenida. Para la relajación muscular se utilizó besylato de atracurio 300 mcg/k a requerimiento; posteriormente se administro citrato de sufentanyl 1 mcg/k tres minutos previos al inicio de la cirugía. A todos los pacientes se les practicó intubación orotraqueal, y se mantuvieron con ventilación controlada (figura 9).

El monitoreo fue realizado en forma pre-quirúrgica, trans-quirúrgica y post-quirúrgica con toma indirecta de presión diastólica, sistólica y media, con esfigmomanómetro de mercurio; la frecuencia cardíaca fue tomada con estetoscopio y cardioscopio en D-II. La valoración de la recuperación anestésica se llevó a cabo con el método de Aldrete.

RESULTADOS

La edad mínima encontrada fué de 20 años, la máxima, de 60, con un promedio de 37 años; el peso máximo fue de 70k, el mínimo, de 50k, y el promedio, de 52k (figura 2). En la figura 3 se observan estos mismos datos en forma global.

En cuanto a la valoración riesgo ASA, se encontró en rango EIA 30 pacientes, en EIIB, 40 pacientes, en UIIB, 20 pacientes, y en UIIIB, 10 pacientes (figura 4). En la figura 5 se muestra la valoración de Pizarro que obtuvieron los pacientes, tal como se indica a continuación: Pizarro de 13, 30 pacientes, de 12, 40 pacientes, de 11, 20 pacientes, y de 10, 10 pacientes.

Los diagnósticos preoperatorios en orden de frecuencia fueron los siguientes: miomatosis uterina, 40 pacientes, laparotomía exploradora, 23 pacientes, colecistitis, 20 pacientes, apendicitis, 15 pacientes, absceso perirrenal, 1 paciente, y cistocele grado II, 1 pacientes (figura 6).

Los cambios cardiovasculares atribuibles a los pacientes que son sometidos a procedimientos anestésicos manejados a base de citrato de sufentanyl son mínimos, lo cual es corroborado en este trabajo. Lo primero que se observa es que el consumo del halogenado utilizado (enflorano) se reduce ostensiblemente, lo que beneficia grandemente al paciente y al personal de quirófano

que queda expuesto a la contaminación, ya que las concentraciones pueden llegar a ser hasta de 0.2%, porcentaje muy inferior al de la concentración alveolar mínima de este gas (1.68%) (figura 9). Otro aspecto que es importante mencionar es que la utilización de poco anestésico halogenado beneficiaría económicamente tanto al paciente como a la institución.

En la figura 10, referente al total de pacientes, se pueden observar las cifras basales de tensión arterial, con una sistólica de 121 mmhg, una diastólica de 74mmhg y una tensión arterial media de 89 mmhg. Posteriormente, en el periodo transoperatorio, después de la aplicación de sufentanyl, se muestra en la figura 11 una tensión arterial sistólica de 120 mmhg, diastólica de 75 mmhg, y una media de 90 mmhg. Durante el periodo postoperatorio, los valores de tensión arterial fueron de 107 mmhg en el caso de la tensión arterial sistólica, de 72 mmhg en el de la diastólica, y una media de 83 mmhg (figura 12).

Con respecto de la frecuencia cardiaca, tenemos que la cifra promedio del total de los pacientes fue: basal, 87 latidos por minuto, durante el transoperatorio, de 76 latidos por minuto, y en el post-quirúrgico, 82 latidos por minuto (figura 13). En la figura 14 se esquematizan globalmente los resultados de los signos vitales arriba descritos.

La duración de la analgesia fue en promedio de 179 minutos, los tiempos anestésico y quirúrgico fueron 174 y 74 minutos respectivamente (figura 15)

Del total de los pacientes estudiados, hubo necesidad de administrar naloxona a 22 (22%), a razón de 1-2 mcg/k. En el periodo post-quirúrgico no se observó depresión respiratoria (remorfinización); de los efectos secundarios observados después de la administración de un morfínico, tales como náuseas, vómito prurito y retención urinaria, sólo se presentó esta última en 8 pacientes (8%).

La recuperación anestésica fue valorada con el método de Aldrete. Se observó que del total de pacientes estudiados, el 88% obtuvo una calificación de 9, y el resto (12%), calificación de 8 en el post-quirúrgico inmediato; a los 10 minutos posteriores, el 100% de los pacientes tenía una calificación de 9. Fue a los 30 minutos posteriores al término de la cirugía cuando el total de los pacientes estaban completamente recuperados (Aldrete de 10).

DISCUSION

La estabilidad en la dinámica cardiovascular, la relativa depresión respiratoria, así como un excelente estado analgésico post-quirúrgico, han sido confirmados en este estudio. La posibilidad de que dichos fenómenos estén presentes en los pacientes a los cuales se les administra un opiáceo de las características del citrato de sufentanyl, está en relación directa con la dosis y vía de administración. Los nuevos morfínicos sintéticos, que son más potentes, nos proporcionan un gran apoyo en el manejo del paciente que es sometido a un procedimiento anestésico-quirúrgico.

En el presente trabajo, la administración de sufentanyl asociado a enflorano-oxígeno redujo significativamente la administración de dicho halogenado, lo cual se traduce en una menor incidencia de contaminación tanto para el paciente como para el personal de quirófano. Fue evidente que el comportamiento del paciente, el cual es manejado con opiáceos, nos ofrece una alternativa de técnica anestésica segura.

Asimismo, la aparición de depresión respiratoria, que sin duda alguna es uno de los efectos secundarios más comúnmente vistos, estuvo en relación al tiempo quirúrgico, pero dado que afortunadamente en nuestro medio se cuenta con el antagonista específico, como es el clorhidrato de naloxona, nos proporciona

seguridad en el manejo de este tipo de narcóticos.

De cualquier manera, los resultados del presente trabajo sustentan la conveniencia de asociar un morfínico, como lo es el sufentanyl, por sus características ya conocidas en procedimientos quirúrgicos en los cuales se administre un halogenado, y nos permita disminuir importantemente dicho anestésico para proveer a nuestros pacientes técnicas de manejo más eficaces y seguras (11, 13, 15).

CONCLUSIONES

Después de familiarizarnos con el uso del citrato de sufentanyl, sabemos que es un opiáceo de gran apoyo para el manejo anestésico-quirúrgico de nuestros pacientes.

Analizando los resultados, nos damos cuenta que los cambios hemodinámicos vistos son mínimos; tomando en cuenta las cifras basales de los signos vitales, se corroboró lo que teóricamente se conoce en relación con la velocidad de inyección del sufentanyl, ya que si se hacía demasiado rápido por abajo de los 30 segundos, los parámetros de tensión arterial y frecuencia cardiaca podían descender en forma importante.

Ahora bien, es importante insistir en el hecho de que el manejo de dosis de 1mcg/k de sufentanyl puede ser suficiente, ya que las concentraciones de enflurano disminuyeron ostensiblemente, y el grado de analgesia fue excelente; hubo necesidad de aplicar dosis subsiguientes de sufentanyl en 34 pacientes (34%), y esto sucedió cuando el tiempo quirúrgico se alargó más allá de los 60 a 65 minutos.

Por otro lado, los efectos colaterales fueron mínimos, y el grado de analgesia, así como la duración de la misma, fueron óptimos. Además se observa que la recuperación anestésica es relativamente rápida (30 minutos posterior al término de la cirugía), por lo

cual se deduce que es poco el tiempo en el cual los pacientes están bajo los efectos del morfínico.

Esperamos que en un futuro no muy lejano se pueda contar en nuestro medio con el citrato de sufentanyl, opiáceo que nos ofrece mayores ventajas sobre los morfínicos que actualmente manejamos en nuestra institución, y así mismo ofrecer a nuestros pacientes procedimientos anestésicos más eficaces y seguros.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman Alfred, Louis S. Goodman y Alfred Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª Ed., Ed. Panamericana, 1982. pp. 494-573.
2. Nalda Felipe Miguel Angel, De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica, 2ª Ed., Ed. Salvat, 1980. pp. 165-252.
3. Aldrete J. Antonio, Anestesiología teórico-práctica, Ed. Salvat, 1986. pp. 419-441.
4. Miller Ronald D., Anestesia, Vol. I, Ed. Dogma, 1988. pp. 95-729.
5. Hermans B., W. Gommeren, W.P. de Potter and J.E. Leysen, "Interaction of Peptides and Morphine like Narcotic Analgesics with Specifically Labelled and Opiate Receptor Binding Sites", Arch. Int. Pharmacodyn, 1984. 263, 317-319.
6. Moreno Alatorre Carlos R. Dr., Dr. Felipe Figueroa Guerra, Dr. Sergio Ayala Sandoval, "Morfínicos, antimorfínicos, endomorfinas y sus receptores", Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 4, Num. 4, 1981. pp. 217-223.

7. Roberts C. Prys, Carl C. Hug, Jr., Farmacocinetica de los anestésicos, Ed. El Manual Moderno, 1986. pp. 163-202.
8. Villarejo Díaz Mario Dr., "Receptores opiáceos y péptidos opioides", Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 5. Núm.3, 1982. pp. 165-168.
9. Schedewie H.K., M.B. Bottorff, "Hepatic Clearance of Sufentanyl in Humans", Anesthesiology, Sept. 1987. 87, 3A-291.
10. Collins Vincent J., Anestesiología, 2ª Ed., Ed. Interamericana, 1980. pp. 35A-388 y 966-972.
11. Spielvogel C, MD, Caron I. MD, Levron J.C. MD, Lienhart A. MD, "Pharmacokinetics of Sufentanyl in the Elderly", Anesthesiology, 1987. 67, 3A-389.
12. Davis Peter J., MD, D. Ryan Cook, MD. Richard L. Stiller, "Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of High-Dose Sufentanyl in Infants and Children undergoing Cardiac Surgery", Anesthesia and Analgesia, 1987. 66. 205-208.
13. Flacke Joan W., M.D., Byron C. Bloor, Benjamin J. Krupke, M.D., "Comparison of Morphine, Meperidine, Fentanyl and Sufentanyl in Balanced Anesthesia", Anesthesia and Analgesia, 1985.

64, 897-910.

14. Mahendran B. M.B., P.H. Männinen, M.D., R.N. Merchant, M.D., "The Attenuation of the Stress Response with Low Dose Sufentanvl during Cerebral Aneurysm Surgery, Anesthesia and Analgesia, 1989. 68, 5-321.
15. Howie Michael B., M.D., Thomas D. McSweeney, B.S., Rao P. Lingam, M.D., and Stuart P. Maschke, M.D., "A Comparison of Fentanyl-O₂ and Sufentanyl-O₂ for Cardiac Anesthesia", Anesthesia and Analgesia, 1985. 64, 877-887.
16. Althaus John S., M.S., Edward D. Miller, Jr., M.D., Jeffrey Moscicky, M.S., "Analgetic Contribution of Sufentanyl during Halotane Anesthesia", Anesthesia and Analgesia, 1985. 64, 857-863.
17. Rosen Mark A., M.D., Patricia A. Dailey, M.D., Sol M. Shnider, M.D., "Epidural Sufentanyl for Postoperative Analgesia after Cesarean Section". Anesthesiology, 1988. 68, 448-454.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA