

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Regional Gral. "Ignacio Zaragoza"
I.S.S.S.T.E.

73
rej.

"EXPERIENCIA CLINICA CON EL EMPLEO DEL CLORHIDRATO
DE BUPRENORFINA EN LA ANESTESIA GENERAL BALANCEADA"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de

MEDICO ANESTESIOLOGO

P r e s e n t a

DRA. SUSANA SIMAN MORALES

Asesor: Dr. Víctor Manuel Esquivel
Rodríguez.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



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.

I N D I C E

Introducción	1
Justificación	6
Objetivos	8
Marco Histórico	10
Marco Teórico	17
Morfínicos	24
Buprenorfina	37
Material y Método	49
Resultados	52
Conclusiones	71
Bibliografía	75

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

Durante muchos años, el único y primordial objetivo de la anestesia general lo constituía la pérdida de la conciencia, con una disminución de la percepción del dolor, así como una relajación muscular que solo se obtenían mediante planos anestésicos peligrosamente profundos.

Posteriormente, hacia los años 30's, ya se había popularizado el uso de la anestesia intravenosa, con el advenimiento de la familia de los barbitúricos, cuyo uso permitió acortar el tiempo necesario para la pérdida de la conciencia en el enfermo, suprimiendo la desagradable fase de excitación que era la regla en la inducción con los agentes volátiles utilizados. A partir de entonces, se inició para la Anestesiología un período vigente hasta nuestros días, caracterizado por la búsqueda y asociación de varios agentes para la consecución de una anestesia general (1, 2).

Más tarde, con la aparición del curare, surgieron -- nuevos conceptos que separaron "la pérdida de la conciencia" y "la relajación muscular", como dos componentes diferentes de una anestesia general (2,3,4).

No obstante, a pesar de mantener al paciente inconsciente y relajado, las manifestaciones clínicas tales como hipertensión, taquicardia y otros signos de hiperactividad simpática, hicieron que surgiera la idea de añadir un factor analgésico, iniciándose entonces la era de los morfínicos y, en 1937, la noción de anestesia general se basó en los que parecían ser sus tres componentes principales:

- pérdida de la conciencia.
- disminución del tono muscular.
- supresión de la percepción dolorosa y en consecuencia de las reacciones neurovegetativas. (1).

Sin embargo, el concepto actual de la anestesia general obtenida por el empleo simultáneo de diferentes sustancias que poseen una acción principal, de máxima especificidad, no fue realmente establecido hasta mucho tiempo después.

La idea de la importancia de la analgesia se fue extendiendo y la necesidad de evitar gracias a ella repercusiones neurovegetativas, llevó a una nueva definición de anestesia general que surgió en Francia en 1951, creada -- por Laborit y Huguenard, introduciendo el concepto de protección neurovegetativa como elemento aislado e independiente de la anestesia. A partir de entonces la anestesia gene

ral se define como un todo compuesto de cuatro elementos:

- NARCOSIS O HIPKOSIS.
- RELAJACION MUSCULAR.
- ANALGESIA.
- PROTECCION NEUROVEGETATIVA (1).

Derivado de lo anterior, se llegó posteriormente al desempeño de la anestesia general balanceada, la cual puede definirse como aquella anestesia producida por una combinación de fármacos y técnicas cada una con finalidad - - principal y efecto específico, pero con reacciones secundarias superpuestas. Este estado de anestesia para cirugía, es producido por agentes que se administran por vías diferentes con lo que se disminuye la cantidad empleada de éstos, y no se depende de los efectos de grandes dosis de un solo fármaco y los mismos pueden detoxificarse y excretarse por varias vías y, en esta forma, no sobrecargar una sola vía. En consecuencia, los componentes de la anestesia general, como observó Woodbridge, se logran individualmente por un fármaco específico, ya que estos pueden presentar interacción en sus efectos y ser interdependientes en parte - (5, 6, 7).

En forma paralela a la síntesis de agentes intravenosos, fueron apareciendo nuevos anestésicos volátiles, cuyos principales progresos consistieron en disminuir notablemen-

te su irritabilidad para las vías respiratorias, incremento de su potencia y la seguridad que tanto para el paciente como para el personal médico implicaba el abandonar el empleo de sustancias inflamables y su relativa "baja toxicidad" (8).

En la actualidad, por fortuna, contamos con un amplio arsenal de drogas que nos permiten racionalizar el uso de los anestésicos volátiles, así como una tendencia hacia el empleo de analgésicos potentes, debido en parte, a la constante preocupación por la excesiva contaminación por gases tanto en el quirófano como en la sala de recuperación con sus repercusiones obvias (8, 9).

El uso más frecuente de analgésicos narcóticos en la práctica anestésica se enfoca básicamente a brindar una -- analgesia profunda transoperatoria que permita disminuir -- en forma efectiva los requerimientos de anestésicos inhalatorios (halogenados), así como también de vital importancia, el control del dolor agudo postoperatorio. Los analgésicos narcóticos son empleados con frecuencia durante la anestesia, como parte de una técnica balanceada. Disminuyen o previenen nervios reflejos o respuestas hormonales, bloqueando la transmisión de estímulos aferentes nocivos en la sustancia gelatinosa del cordón espinal y mesencéfalo. -

Sus efectos corticales también contribuyen a mantener el estado de inconsciencia. Utilizados en la etapa previa inmediata a una operación, los narcóticos son primariamente beneficiosos en el tratamiento del dolor, pero sus calidades hipnóticas y euforizantes favorecen la sedación en el período preoperatorio y reducen el temor (10, 11, 12).

El fármaco cuyo comportamiento clínico observamos en este trabajo, es la buprenorfina, un analgésico opioide, derivado de la tebaína, de reciente aparición en nuestro - - País, que tiene gran afinidad por los receptores opiáceos - en el hombre, y que, según estudios previamente efectuados, posee una potencia hasta treinta veces más alta que la de - la morfina, mientras que la calidad de la analgesia que induce es la misma que para ésta, pero con una duración más - prolongada que las dosis equianalgésicas de la morfina, petidina y pentazocina. Tiene además la propiedad de ser un antagonista eficaz de la morfina y los estudios llevado a - cabo sobre la adicción, han demostrado que el nivel proba-ble de dependencia o abuso es de naturaleza remota (10, 12, 13, 14).

J U S T I F I C A C I O N

Recientemente se ha observado un incremento en el interés de las técnicas que utilicen drogas endovenosas, de bido a la aparición y disponibilidad de nuevos fármacos - eficaces (8).

El conocimiento de drogas que actúen sobre el dolor en forma efectiva y con buen margen de seguridad, es una - preocupación médica constante y, para aquellos anestesiólogos que aún estamos en formación, es un compromiso familia rizarnos con el comportamiento clínico de las nuevas dro - gas que se encuentran disponibles en nuestro medio, a fin de seleccionar en casos concretos aquellas que nos brindan mayor efectividad, seguridad y menos efectos colaterales - en deterioro del equilibrio fisiológico de nuestros pacientes.

Bajo este contexto, el estudio del comportamiento clínico de la buprenorfina, un analgésico opioide de reciente aparición en nuestro País (cuatro meses aproximadamente), nos permitirá valorar su efectividad como analgésico complementario en técnicas balanceadas con agentes inhalatorios halogenados, con el objeto de minimizar los requerimientos

de concentraciones en los mismos, valiendo la pena recalcar lo benéfico que esto resultaría por la consecuente -- disminución de la contaminación por gases en el quirófano y en la sala de recuperación, debido a la toxicidad que se ha atribuido a éstos, por lo cual no está por demás recordar sus principales consecuencias.

Exposición Crónica.

- a) Teratogenicidad, aborto.
- b) Enfermedad neurológica.
- c) Depresión de la médula ósea.
- d) Necrosis hepática.

Exposición Aguda.

- a) Insuficiencia renal.
- b) Necrosis hepática.
- c) Inmunosupresión. (8).

Otra ventaja que se evalúa con el empleo de la bupre norfina, es el prolongado efecto analgésico que provee, -- evitando intenso dolor agudo postoperatorio y la conse -- cuente necesidad de administrar analgésicos en las prime -- ras horas del postoperatorio, permitiendo al paciente en -- contrarse en una situación más confortable.

Cabe hacer notar que la venta de este producto no re quiere recetario especial de narcóticos, lo cual hace más accesible su adquisición en el medio privado.

O B J E T I V O S

1. Familiarizarse con el uso clínico de la buprenorfina como analgésico complementario en la anestesia general balanceada.
2. Observar los cambios que la administración intravenosa de buprenorfina origina en el patrón ventilatorio durante los primeros minutos posteriores a su administración.
3. Observar las modificaciones en la tensión arterial y frecuencia cardíaca, durante los primeros minutos posteriores a la administración de buprenorfina.
4. Determinar si la administración de buprenorfina influye en la respuesta del paciente a la intubación endotraqueal, mediante la observación de cambios en la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
5. Conocer el grado de analgesia producida por la buprenorfina y valorar si su intensidad permite disminuir los requerimientos de halogenados, mediante la observación del comportamiento clínico del paciente en el período transanestésico.

6. Observar el restablecimiento del estado de conciencia y emersión del paciente.
7. Valorar el grado y duración de la sedación que produce la buprenorfina en el período postoperatorio, mediante la aplicación de escalas específicas.
8. Conocer la duración y la intensidad de la analgesia - en el período postoperatorio inmediato.
9. Observar la frecuencia de aparición de efectos colaterales inducidos por la administración de buprenorfina.

M A R C O H I S T O R I C O

El fuego, el frío (hielo) y la presión, fueron algunos de los recursos de los habitantes primitivos para - - obliterar la sensación de dolor (4).

Los antiguos sumerios (4,000 años a.C.) debieron conocer los efectos psicológicos del opio, pues su ideograma para la adormidera era hul ("gozo") más gil ("plantas"), - pero sin duda, la primera referencia acerca del jugo de la adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto en el Siglo III a.C. Ya en tiempos bíblicos, los derivados del zumo de la amapola, la mandrágora y varios productos de -- fermentación que contienen alcohol fueron ingeridos. Posteriormente se aplicaba una esponja impregnada en una solución que produce una forma de anestesia inhalatoria muy superficial, conteniendo opio, beleño y mandrágora, a la - - cual se llamó "esponja soporífera" y que aparentemente fue usada por Hipócrates y Galeno (15).

La palabra opio proviene del nombre griego que significa jugo. La sustancia se obtiene del jugo de las cápsulas de adormidera. Los médicos árabes conocían los usos - del opio, y los mercaderes árabes llevaron la droga al - -

Oriente y a China donde se empleó principalmente para controlar la disentería (3, 15).

Se atribuye a Paracelso (1493-1541) la elaboración del "láudano" que aún se usa en nuestros días.

En el siglo XVIII, fumar opio se hizo popular en el Oriente. En este tiempo el uso de los opiáceos era más aceptado por sus efectos subjetivos que en la actualidad. En Europa, la facilidad de adquirir opio hizo que se le usara con algún grado de abuso, pero el problema de la ingestión de opio (en realidad de beber láudano) nunca fue tan profunda ni tan socialmente destructivo como el abuso del alcohol (15).

En 1805, un joven farmacéutico alemán Serturner, aisló y describió el alcaloide del opio al que llamó morfina refiriéndose a Morfeo, Dios griego del sueño. Poco después se descubrieron otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848) y a mitad del siglo XIX, había comenzado a extenderse en el mundo médico el uso de alcaloides puros en lugar de los preparados crudos del opio (7, 15).

En 1836 Lafarge en Francia, diseñó el primer trocar para inyectar morfina (4, 6).

En 1851 Charles Gabriel Pravaz inventó la jeringa hipodérmica en Francia, cuyo diseño fue mejorado por Alexander Wood en 1853, mencionándolo en su libro "el nuevo método para el tratamiento de las neuralgias, aplicando directamente opiáceos a los puntos dolorosos" (4, 15).

En 1869 Bernard observó que si se daba morfina a un perro antes de anestesiarlo con cloroforme, el plano anestésico se alcanzaba con mayor rapidez, más suavemente y -- con menor dosis de cloroforme (1).

El invento de la aguja hipodérmica y el uso parenteral de la morfina y no del opio crudo, dieron origen a una variedad más grave de adicción (vicio). En Estados Unidos, el problema de adicción se hizo más agudo por la influencia de los trabajadores chinos fumadores de opio, el uso extendido de la morfina entre los soldados de la Guerra Civil y la -- disponibilidad ilimitada del opio. El grave riesgo que implica la morfina estimuló la búsqueda de analgésicos potentes que no causaran adicción, exploración aún no terminada (1).

En 1911 George Crile propuso el concepto de anociasociación, que incluía pequeñas dosis de varias drogas para -- evitar sus efectos secundarios, agregando además anestesia local, creó así un método precursor de la anestesia balanceada, término que introdujo John Lundy en 1926.

Rees y Gray proponen en 1950, el concepto de narcosis-relajación-analgésica como técnica anestésica. En 1959, De Castro utiliza drogas sintetizadas por Janssen e introduce la neuroleptoanalgésica, combinando fentanil con dehidrobenzoperidol (1, 2, 4).

En 1952, Laborit introduce el concepto de combinar un analgésico potente con dos tranquilizantes (coctel lítico) con el objeto de producir la hibernación artificial, incluyendo prometazina, clorpromacina y meperidina (petidina) - (1, 2, 4).

En 1956, J.W. Dundee y cols., llevan a cabo estudios extensos sobre todos los fármacos empleados con anestesia endovenosa y racionalizan su administración.

La anestesia con macrodosis de fentanil es reportada en 1975 por Francisco García López de México, quien primero ideó el concepto de esta técnica en pacientes pediátricos.

En 1951, Eckenhoff utiliza la nalorfina como antídoto de la morfina y, su acción analgésica fue puesta en evidencia en 1954 por Lasagna y Beecher. (4, 16).

En 1963, la ketamina es sintetizada por Stevens, después de la experiencia inicial con su precursora, la fenzi

clidina, y Grifenstein en 1959. G. Gorssen y E.F. Domino, produjeron anestesia disociativa en humanos en 1966.

En un intento por explicar la falta de relación estímulo-dolor, Melzack y Wall propusieron en 1965 la Teoría de la Doble Compuerta, señalando que la percepción del dolor se modulaba en dos niveles: la médula espinal y el encéfalo. Aunque su proposición fue teórica, hallazgos posteriores demostraron la existencia de un sistema de analgesia endógeno, que en determinadas circunstancias era capaz de activarse produciendo un aumento del umbral y de la tolerancia al dolor (15).

En 1969, Reynolds publicó que la estimulación del cerebro de ratas producía una analgesia tan importante que éstas podían ser sometidas a cirugía. Posteriormente, Mayer reprodujo estas observaciones y propuso que la estimulación cerebral inhibía el dolor al activar el sustrato -- neural que funcionaba cuando se suprimía el dolor con morfina u otro analgésico. Otros autores observaron que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal en seres humanos, produce analgesia que se revierte con naloxona (16).

Los péptidos endógenos con actividad opioide, se descubrieron en su mayor parte en la década de los 70's, bus-

cando el modo de acción de la morfina. En 1973, Snyder y cols., usando métodos radioactivos, detectan receptores - específicos a los opiáceos en el SNC, principalmente en - la Sustancia Gris Periacueductal. Poco después el mismo investigador y otros encuentran los receptores específicos en otras áreas del SNC y otros órganos. Estos receptores se combinan en forma estereoespecífica con todos los opiáceos conocidos y antagonistas de los mismos (17).

En 1975, Hughes y Kosterlitz aislaron ligandos endógenos para los receptores opiáceos reportados previamente, - las encefalinas, y éstas también se aislaron en los sitios que procesan sensaciones de dolor. En el mismo año, Goldstein y cols., demostraron por primera vez actividad opioide en extractos pituitarios, atribuyéndola a beta endorfina, - pero un componente de estos extractos tenía propiedades distintas. Este componente fue finalmente aislado y parcialmente caracterizado por Goldstein y cols., en 1979, denominándolo dinorfina, tomado de la raíz griega "Din" que denota dinamismo y potencia, seguida de la palabra "orfina" que habla de su parentesco con la morfina (16, 17).

En 1976 y 1978, Hayes estudió sistemáticamente algunos estímulos ambientales que activaban el sistema inhibitorio de dolor, como choque eléctrico en las patas, rotación cen-

trífuga, e inyección salina intraperitoneal, estos estímulo los producían analgesia potente que no se bloqueaba con naloxona (17, 18).

Enlazado al descubrimiento de los receptores opiáceos, los morfínicos revolucionaron la manera de concebir su efecto analgésico, finalmente señalamos que la buprenorfina, derivado de la tebaína, fue sintetizada en 1975 por Lewis y que durante la década de los 80's se ha empleado ampliamente en Estados Unidos, principalmente como analgésico potente en el período postoperatorio y para manejo de dolor crónico intratable.

M A R C O T E O R I C O

El estado anestésico se ha definido como una alteración reversible de la conducta neuronal inducida por medicamentos que conducen a una inactivación progresiva de -- los procesos facilitadores y/o inhibitorios en el sistema nervioso central (19).

La anestesia ha sido considerada como el resultado de una desorganización funcional, pero también como una excitación en varios niveles de actividad neuronal del sistema nervioso central. Esta inactivación progresiva de procesos facilitadores y/o inhibitorios en el SNC, produce el "estado anestésico" (20).

La anestesia general adecuada causa una depresión de -- la conciencia suficiente para permitir que un estímulo nocivo determinado (casi siempre terapéutico), sea aplicado hasta su terminación. Este estado incluye diferentes grados -- de amnesia, analgesia y relajación muscular esquelética (20).

El bloqueo mental se logra por medio de sedantes, hipnóticos y pequeñas concentraciones de anestésicos, el bloqueo sensitivo, que incluye analgesia, se obtiene por grandes dosis de sedantes, hipnóticos, anestésicos y analgésicos, la

relajación muscular, por relajantes periféricos y en forma secundaria por agentes anestésicos, el bloqueo autónomo, por ciertos anestésicos y fármacos de bloqueo simpático. El agente ideal sería aquel que lograra todas estas finalidades con poca toxicidad. El estado de anestesia balanceada logrado, de hecho no tiene base farmacológica o química, para que se produzca se presupone que hay un estado de equilibrio fisiológico (19).

El concepto de anestesia general balanceada podría definirse pues, como aquel estado producido por una combinación de fármacos y técnicas cada una con finalidad principal y efecto específico, pero con reacciones secundarias superpuestas, y como se mencionó anteriormente, es un todo compuesto de cuatro elementos:

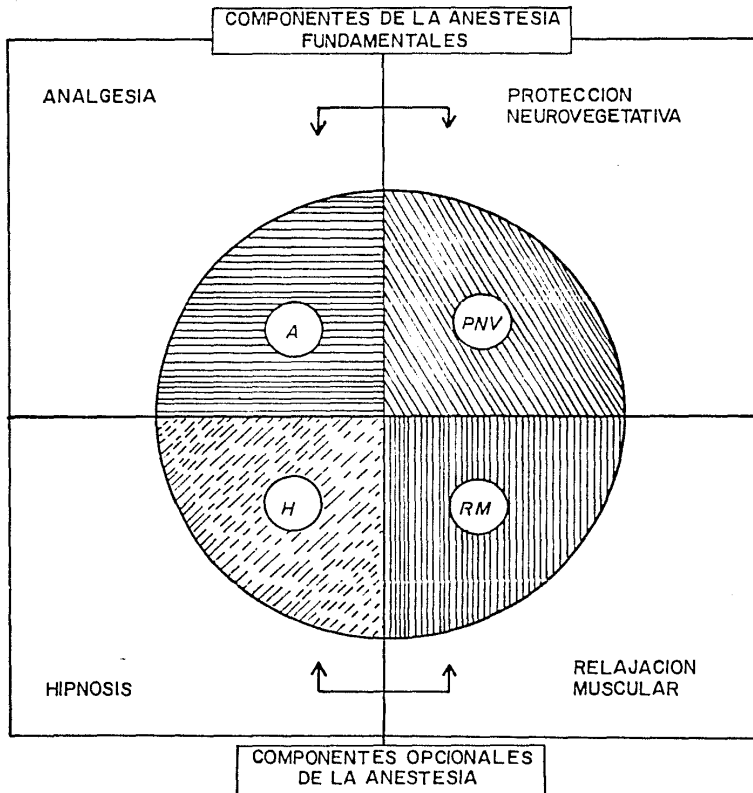
- Narcosis, o Hipnosis
- Relajación Muscular
- Analgesia
- Protección Neurovegetativa

considerándose, según Nalda, que dos son fundamentales y dos son opcionales:

Fundamentales: Analgesia y protección neurovegetativa

Opcionales: Hipnosis y relajación muscular.(1).

La anestesia general es un todo formado por cuatro componentes, véase fig. 1.

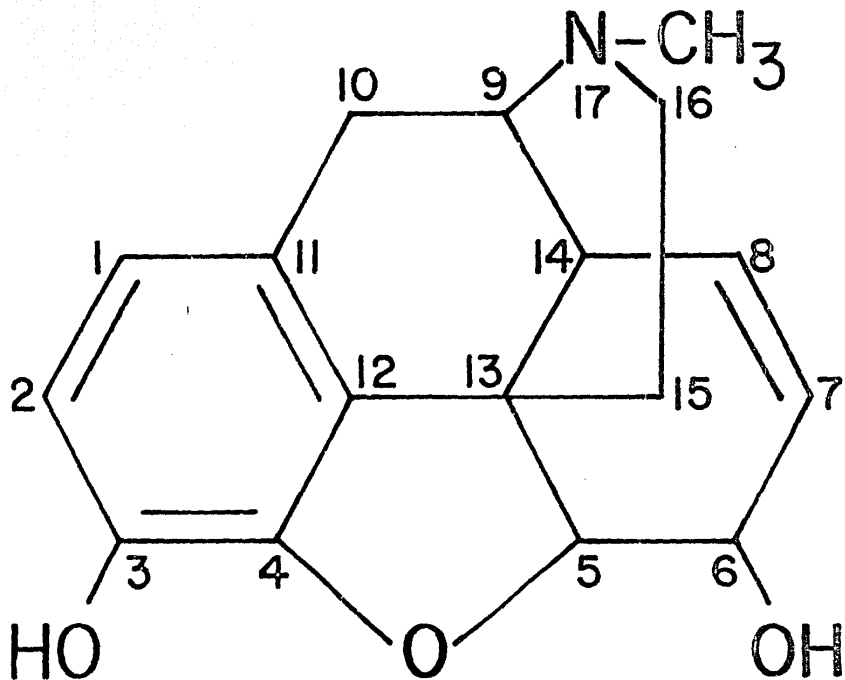


Las drogas analgésicas son aquellas sustancias que tienen la propiedad de suprimir el dolor al actuar directamente sobre el sistema nervioso central, deprimiendo los centros correspondientes - depresores selectivos - sin producir embotamiento de la conciencia. Las drogas que producen analgesia y además sueño, se denominan hipnoanalgésicos o analgésicos narcóticos y todas producen farmacodependencia en mayor o menor grado y, aún adicción, por lo que asimismo se denominan analgésicos adictivos (3).

La morfina es el prototipo de los narcóticos analgésicos. Se ha establecido bien su mecanismo de acción (efecto agonista en los receptores μ) y su campo de aplicación principal (dolor intratable y anestesia), así como sus limitaciones clínicas (abuso, tolerancia y depresión respiratoria (7)).

La estructura de la morfina (descrita en 1925) y, posteriormente el descubrimiento de la naloxona, antagonista puro de los narcóticos más utilizado, marcaron la pauta para una serie de estudios e investigaciones tanto en animales como en humanos.

El Dr. Janseen sintetizó la dextromoramida en 1965 y una inspiración ulterior a partir de la petidina resul-



Fórmula estructural de la morfina.

tó en el descubrimiento de la fenopiridina y más tarde - del fentanil y de su familia de analgésicos muy potentes. (7).

En la prueba de la retracción de la cola en la rata, el estímulo para la piel de la cola es agua a 55 grados - centígrados y un contacto de 2-3 segundos suscita la re - tracción en animales de control. Los morfínomiméticos -- son la única clase de fármacos que sistemáticamente pue - den alargar el tiempo de reacción por encima de los 10 se - gundos. (7).

Desde la época del fentanil, prácticamente hace 30 - años, la prueba de retracción de la cola ha sido aplicada en numerosos productos químicos nuevos.

La potencia de los productos químicos puede superar hasta ocho mil veces la de la morfina (carfentanil), el - comienzo de acción puede ser muy rápido y la acción puede ser corta (alfentanil) o muy duradera (lofentanil). La - regla dice mayor potencia, mayor especificidad de acción, mayor especificidad, menor interferencia con otras funcio - nes que aquellas controladas por los receptores mu. La - potencia analgésica y la afinidad para los receptores mu están definitivamente muy correlacionadas (7).

Desde 1973 se sabe que los opioides tienen sus receptores, estructuras de membrana concentradas en el sistema nervioso central, envueltas en la transmisión y la percepción del dolor, han sido identificadas como sitios de enlace específico para los morfínomiméticos. Un nivel de ocupación bajo (menos del 20%) es suficiente para obtener una analgesia profunda.

El uso del excedente de receptores libres dá fácilmente lugar a tolerancia. El arte consiste, por consiguiente, en la aplicación de la dosis apropiada del morfínomimético durante el tiempo necesario. El desarrollo de morfínomiméticos de especificidad superior y de propiedades farmacocinéticas distintas, ha contribuido mucho al alcance de este objetivo. El conocimiento de estas diferencias es el punto de partida para la selección de la analgesia adecuada en un caso específico (7).

En cuanto a las propiedades físicoquímicas, el carácter liofílico de estos compuestos varía mucho. El estudio farmacológico indica grandes diferencias en potencia, rapidez y duración de acción.

M O R F I N I C O S

Estas drogas que pertenecen al grupo de los hipno - analgésicos, también son llamadas comúnmente narcóticos u opioides.

Serturmer aisló la morfina en el año 1803 y el primer analgésico semisintético fue la dehidromorfina (hercína); el clorhidrato de meperidina constituyó un gran progreso en la síntesis farmacológica ya que fue el primer analgésico narcótico de síntesis total y posteriormente surgieron el lactato de pentazocina y el citrato de fentanil (21).

Las acciones sobre la reacción subjetiva al dolor que causan los opiáceos son:

- 1) Elevación del umbral del dolor espontáneo o provocado.
- 2) Disminución del dolor, en razón directa a la intensidad de dicho dolor.
- 3) Acción directa en episodios continuos.
- 4) Resultado muy variable sobre el dolor de orígenes diferentes: profundo, superficial y visceral.

Existen drogas químicamente semejantes a los analgésicos narcóticos que son capaces de antagonizar los efectos morfínicos de un analgésico, Martín ha clasificado a estos antimorfínicos como antagonistas-agonistas y antagonistas no agonistas o puros. El prototipo del antagonista-agonista en nuestro medio es el lactato de pentazocina y el clorhidrato de naloxona es representativo de los no agonistas o puros. Respecto a la anestesiología humana, De Castro usó regularmente el lactato de pentazocina como antagonista morfínico en sus procedimientos durante catorce años (anestesia analgésica secuencial), que al sintetizarse la naloxona, fue substituído por ésta (21).

C L A S I F I C A C I O N *

1. NATURALES. Se obtienen de la planta de la amapola conocida como papaver somniferum.
 - a) Fenantrenos.
 - morfina
 - codeína
 - pantopon
 - b) Derivados de las benzilisoquinoleínas.
 - papaverina
 - tebafina

2. SEMISINTETICOS. Derivados de la morfina.

- a) Heroína.
- b) Dehidromorfina.
- c) Derivados de la tebaína
 - Etorfina
 - Oximorfona
 - Oxicozona

3. SINTETICOS.

- a) Serie de morfinaos
 - Levorfanol
 - Dextrometorfán.
- b) Serie de la fenilpiperidina.
 - meperidina.
 - alfaprodina.
 - anileridina.
 - iminodina.
 - fenoperidina.
 - fentanil.
 - sufentanil.
 - alfentanil.
 - lofentanil.
- c) Serie del difenilheptano.
 - metadona.
 - isometadona.

- dextromorfeida.

- dipipanona.

- fensidoxona.

d) Serie del benzomorfeano.

- fenazocina.

- pentazocina.

- ciclazocina.

e) Derivado de la tebaína.

- BUPRENORFINA.

* Anestésicos Narcóticos. Cap. 33. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. J. Antonio Aldrete. Tomo I. Salvat Editores, México, 1986.

CLASES QUIMICAS DE OPIOIDES

CLASE	AGONISTA	ANTAGONISTA
Opio	Morfina Codeína	Nalorfina
Oripavina	Etorfina	Buprenorfina
Morfona	Hidromorfona Oximorfona	Naloxona Naltrexona Nalbufina
Morfinano	Levorfanol	Levalorfán Butorfanol
Benzomorfanio	Fenazocina	Pentazocina
Difenilmetano	Metadona Propoxifeno	
Fenilpiperidina	Petidina Alfaprodina	Profadol
Anilino piperidina	Fentanil Sufentanil Alfentanil	

Tomado de: Los analgésicos opioides sintéticos más recientes. Carl E. Rosow. Dolor Agudo. (13).

En cuanto a la identificación del receptor morfínico, su estructura química, su localización en el sistema nervioso central e intestino, su densidad en diferentes órganos, la densidad en diferentes edades del ser humano, su existencia en varias especies, se logró conocer que - en cerebros de vacunos el sulfato de cerebrósido está relacionado de algún modo con el receptor morfínico y la identificación de tres lugares de interacción en dicho receptor: sitio aniónico, superficie plana y cavidad. - Estos tres sitios interactúan intensamente con la molécula de los morfínicos de origen endógeno y exógeno, el sitio aniónico recibe al radical N-alil que algunos morfínicos tienen, responsable del antagonismo competitivo, - la superficie plana es ocupada por el anillo bencénico - (algunos autores la consideran responsable de la farmacodependencia a morfínicos), la superficie plana tiene un sitio fenólico en donde es acogido el OH del anillo bencénico e influye también en la capacidad de la molécula para producir farmacodependencia, la cavidad que interactúa con el carbono asimétrico de los morfínicos, este carbón asimétrico puede ocupar dos situaciones estereoquímicas (levógira o dextrógira). Cuando desplaza un haz de luz a la derecha (dextrógira) se considera que a pesar de ser una molécula semejante a la morfina, carece de propie

dades morfínicas y por ello se le denomina no agonista. Cuando este carbono desplaza un haz de luz a la izquierda (levógiro) imprime a la molécula propiedades morfínicas y por esta razón se le denomina agonista. Euguenard denomina este carbono como ANALGESOFORO, ya que una de las propiedades agonistas de los morfínicos es la analgesia (21).

Los polipéptidos producidos por el sistema nervioso central e hipófisis, capaces de interactuar con los receptores morfínicos, se denominan primariamente encefalinas (16).

En 1937 W. Papez fue el primer autor que menciona que estructuras del sistema nervioso central se relacionan con las funciones anímicas del ser humano. Al conjunto de estas estructuras se les denominó sistema límbico. Algunos autores excluyen del sistema límbico al hipotálamo, sin embargo, es un hecho que el hipotálamo y el lóbulo frontal interactúan intensamente con el sistema límbico (16).

El conocimiento de la existencia de sustancias endógenas en el sistema nervioso hizo pensar en la posibilidad de entender mejor al ser humano en su vida anímica y la patología de ésta. A estas sustancias se les llamó neurotransmisores y ahora se han identificado a más de treinta, entre las más sobresalientes se pueden citar: --

acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, ácido amino-butírico, histamina y, entre los más recientes las dinorfinas, endorfinas y sustancia P. Todos estos neurotransmisores se relacionan de alguna forma con una enzima situada en la membrana celular postsináptica denominada adenilciclase y que algunos autores la identifican como un tipo de receptor adrenérgico, que es responsable de que el ATP citoplasmático se transforme en AMP cíclico considerado el segundo mensajero responsable de la gran mayoría de las reacciones celulares (16).

Los neurotransmisores se sintetizan a nivel mitocondrial en el cuerpo neuronal presináptico, se almacenan de modo inactivo en pequeñas vesículas que los transportan a lo largo del axón (transporte que puede durar hasta treinta días), por el influjo de un estímulo nervioso en la membrana celular de la neurona presináptica este neurotransmisor es liberado a la membrana celular postsináptica, estos sitios están constituidos por moléculas estereoespecíficas a los neurotransmisores, también se llaman receptores. Además de los neurotransmisores y la adenilciclase, las prostaglandinas en el sistema nervioso central cumplen la función de moduladores, estas sustancias endógenas regulan la concentración o densidad de las endorfinas, cuando la concentración de prostaglandinas es poca,

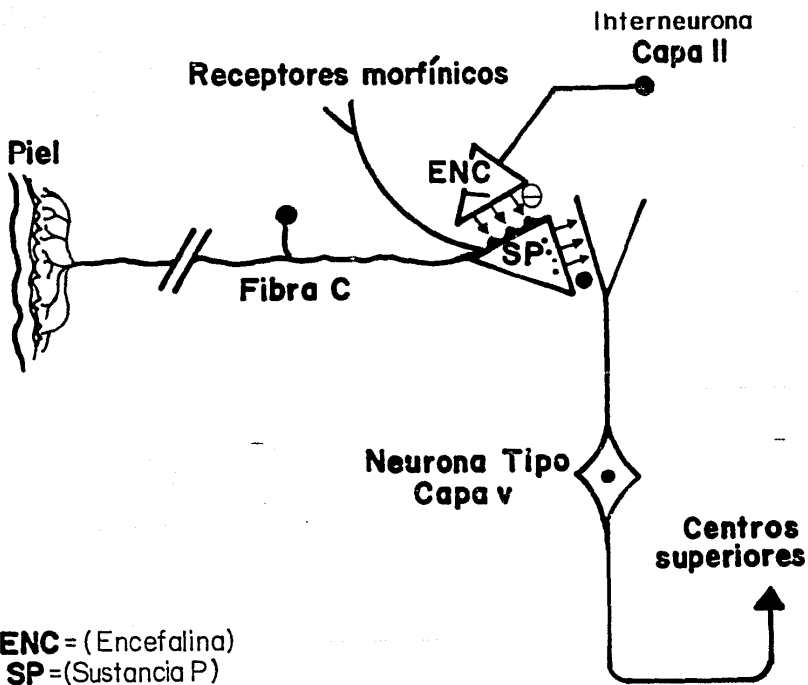
se incrementa la producción de endomorfina y viceversa. El uso de inhibidores de las prostaglandinas (indometacina, ácido acetilsalicílico, etc.) permite aumentar las endomorfina, explicando el efecto analgésico de estos fármacos. El clorhidrato de naloxona, igual que todos los antimorfinicos no agonistas o puros, tiene la propiedad de activar a la adenilciclase inhibida por los analgésicos narcóticos con su consecuente rápido aumento de AMP cíclico intracelular que clínicamente conocemos con el nombre de "síndrome de abstinencia" (16).

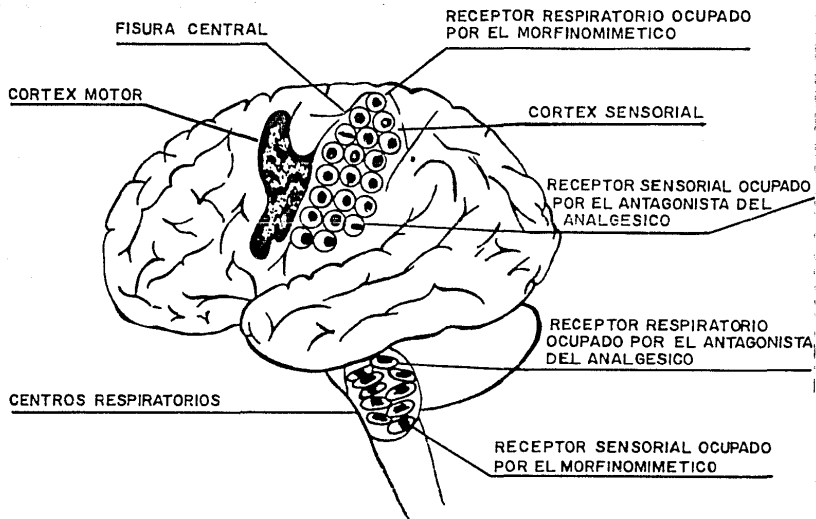
Se ha observado que las encefalinas y las endomorfina constituyen sistemas independientes, el sistema encefalinérgico consta de muchos grupos celulares, con axones cortos repartidos en el cordón espinal y tallo cerebral. El sistema beta-endorfina se localiza principalmente en la pituitaria, se sintetiza en grupos celulares localizados en el hipotálamo, cuyos axones largos inervan el cerebro medio y algunas estructuras del sistema límbico.

A continuación se muestra una representación esquemática del modo de acción de los receptores morfínicos, así como la distribución de las moléculas morfínomiméticas entre los receptores sensoriales y respiratorios.

Modo de acción

Hipótesis de modulación de los mensajes nociceptivos
a nivel de la médula.





Representación esquemática de la distribución de las moléculas de morfomiméticos entre los receptores sensoriales y respiratorios tras la administración de dosis elevadas de morfomiméticos seguidas de antagonistas - FOLDS y MACHAU.

RECEPTORES OPIACEOS *

RECEPTOR	EFEECTO	AGONISTA ENDOGENO	AGONISTA EXOGENO
Mu 1 Mu 2	Analgesia Euforia Dep. Resp. Miosis Bradycardia Dependencia fisiológica	Met-encefalina	Morfina Denzoina Fenilpiperidina.
Delta	Analgesia	Leu-encefalina	D-ala-2-D-leu-5- <u>ende</u> falina.
Kappa	Analgesia Sedación Dep. Resp. Miosis	Dimorfina	Etilketociclasocina. Nalbufina Butorfanol Pentazocina
Sigma 1 y 2	Alucinaciones Disforia Taquicardia Taquipnea Hipertensión Excitación	No identificados.	Fenilciclidina Ketamina
Epsilon	Analgesia	B-endorfina	No identificados.

*(16, 21).

Uno de los más recientes neurotransmisores identificados es la substancia P, que es una cadena de once amino ácidos, existe en el cerebro, fibras sensoriales y nervios periféricos. Se ha relacionado con la transmisión del dolor, es parecida en conducta a la acetilcolina, ya que puede considerarse un neurotransmisor excitatorio. Se ha demostrado que las endorfinas y las drogas opioides son capaces de inhibir la liberación de substancia P (13, 17, 21).

Algunos electrólitos son capaces de influir la conducta del receptor morfínico respecto a su afinidad con los morfínicos o los antimorfínicos. Entre los electrólitos destacan en este aspecto el sodio y el litio, de manera -- que se ha diseñado el concepto "índice de sodio", que se refiere a que cuando existen concentraciones grandes de sodio, el receptor tendrá afinidad con los agonistas y cuando el sodio se encuentra en concentraciones pequeñas, el receptor tendrá afinidad por drogas no agonistas (antimorfínicos puros) (21).

B U P R E N O R F I N A

La buprenorfina es un compuesto derivado de la tebaína y está relacionado con la morfina (M-99, un agonista puro muy potente. La buprenorfina tiene la estructura de seis anillos de oripavina, con un radical ciclopropilmetilo sobre el nitrógeno de la piperidina (21).

Principio Activo: Clorhidrato de buprenorfina.

Fórmula desarrollada:

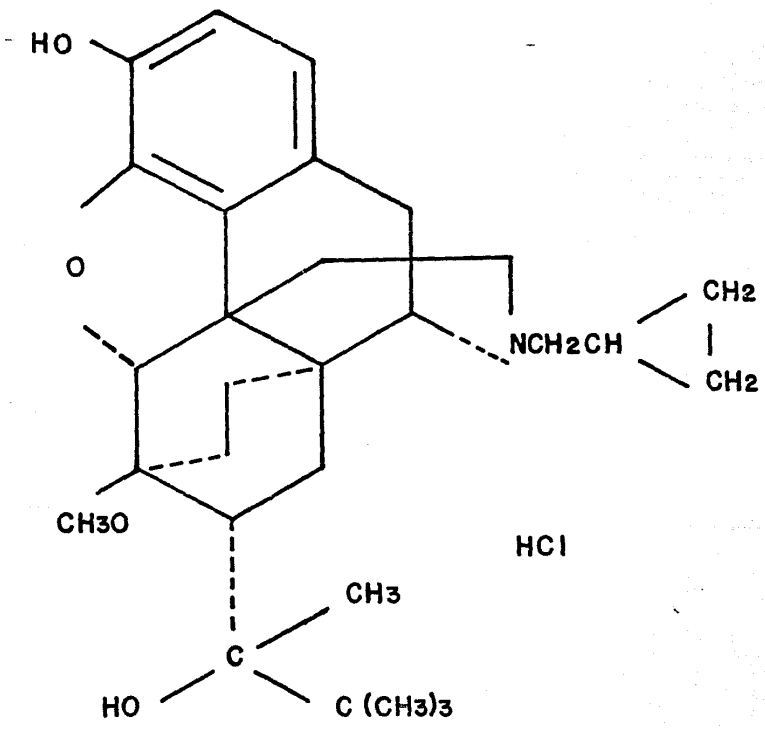
Clorhidrato de N-ciclopropimetil
7-alfa(hidroxi-1 (S) trometil 1,
2, 2, propil) endoetano-6, 14 tetrahidro 6,7,8,14 nororipavina.

Descripción: Polvo blanco homogéneo, el PH de una solución al 1% es de 4.0 a 6.0

Fórmula por unidad:

Clorhidrato de buprenorfina correspondiente a buprenorfina base	0.3 mg.
Glucosa anhidra	0.05 mg.
Acido clorhídrico	c.p.b.
Agua inyectable c.b.p.	1 ml.

CLORHIDRATO DE BUPRENORFINA



Produce efecto tipo morfina y actúa como un antagonista opioide (agonista-antagonista). La dependencia física pudo lograrse con dosis elevadas de buprenorfina administradas durante largo tiempo, pero la dependencia también tenía escasa intensidad. Fueron necesarias dosis de naloxona muy elevadas para provocar síndrome de abstinencia. Estos datos son la base de la suposición de que la buprenorfina es un agonista parcial mu (13).

La buprenorfina se absorbe bien por vía oral o por administración parenteral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las dos horas y a los 2-5 minutos, respectivamente. El fármaco sufre una rápida distribución inicial ($t_{1/2}$ 2 min.) y una eliminación muy lenta ($t_{1/2}$ 3 horas). Su volumen de distribución es bastante alto (2-3 ml/kg) y el aclaramiento total después de la inyección intravenosa se aproxima al flujo sanguíneo hepático (18-19 ml/kg/min). Los anestésicos generales que reducen el flujo sanguíneo hepático disminuyen también el aclaramiento de la buprenorfina.

El efecto analgésico de la buprenorfina según la vía de administración, se resume a continuación:

EFECTO ANALGESICO

Vía	Inicio (minutos)	Analgesia Máxima (minutos)	Duración total (horas)
I.V.	10-15	60	6-9
I.M.	15-25	90	6-8
Epidural	15	60-90	8-10

Tomado de la monografía del producto, proporcionada por el Laboratorio.

VIDA MEDIA PLASMÁTICA*

t _{1/2}	:	2 minutos
t _{1/2}	:	19 minutos
t _{1/2}	:	134 minutos

*Según Bullingham, 1980, citado por De Castro.

A causa de su elevada liposolubilidad, es eficaz por vía sublingual. Por esta vía entra en la circulación sistémica directamente, evitando así los problemas inherentes al efecto del primer paso. La cinética de la buprenorfina sublingual en el hombre supone una biodisponibilidad total del 55%. Según estudios realizados, el efecto analgésico de la buprenorfina se ha comparado con morfina

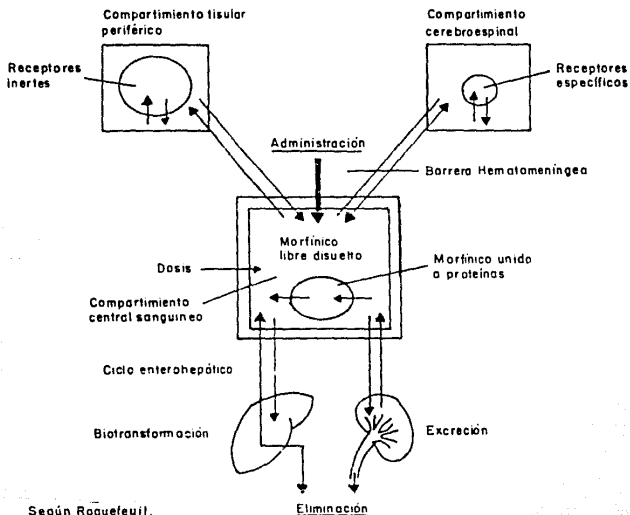
10 mg., aplicando esta última por vía intramuscular después de cirugía, indicando los resultados un lento establecimiento de acción de la buprenorfina, pero una analgesia más prolongada que con la morfina y no se encontraron efectos colaterales de importancia diferentes en su incidencia entre ambas drogas (22)(23).

El metabolismo de la buprenorfina es casi completo, de modo que en la orina no se encuentra fármaco intacto. La casi totalidad de la dosis marcada de buprenorfina es glucuronizada o N-desalquilada, y se encuentra en las heces. Hay una gran excreción biliar, de modo que el fármaco sufre recirculación enterohepática (24).

Se fija en muy alta proporción a las proteínas (aproximadamente el 96%). Es muy posible que desplace a fármacos débilmente fijados a las proteínas (como la warfarina) y, por lo tanto, aumenta sus concentraciones en plasma (13).

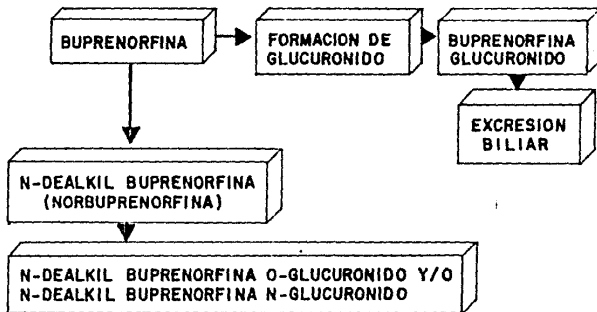
La buprenorfina es un analgésico efectivo, en el hombre, su potencia es 25-50 veces superior a la de la morfina, la dosis más usual es de 0.2 a 0.6 mg por vía I.M. y de 0.4 a 0.8 por vía sublingual. El inicio de su acción y el efecto analgésico máximo son similares a los de la morfina, pero la duración de su actividad es de 5-6 horas o más después de inyectada por vía intramuscular (13).

ESTUDIO FARMACOCINETICO



Trabajo de la Licenciada PRODIGIOSA PEREZ
Laboratorio.

Nota Previa. Parte de la monografía
del presente programa es por el Laboratorio.



Se cree que esa prolongada actividad es debida a la lenta disociación de los puntos de fijación a los receptores opioides. Es efectiva en la mayoría de tipos de dolor agudo y crónico (25, 26, 27, 28, 29, 30). También es muy efectiva cuando se administra por vía peridural (31, 32, 33).

Para analgesia postoperatoria en niños después de cirugía del tracto urinario, se comparó con bupivacaína en bloqueo caudal, obteniéndose mejor y más prolongada analgesia (24 horas) con buprenorfina con mínimos efectos colaterales(34).

POTENCIA ANALGESICA

AGENTE ANALGESICO	POTENCIA RELATIVA EN EL HOMBRE (INTRAMUSCULAR)
Morfina	1.00
Heroína	2.50
Codeína	0.10
Dihidrocodeína	0.15
Nalorfina	1.00
Oximorfona	10.00
Oxicodona	0.70
Metopon	3.00
Meperidina	0.13
Levorfanol	5.00
Metadona	1.00
Propoxifeno	0.04
Pentazocina	0.17
Tramadol	0.10
Butorfanol	8.00
Buprenorfina	40.00

Tomado de la monografía del producto proporcionada por el Laboratorio.

El efecto analgésico de la buprenorfina también se ha comparado con petidina por vía intramuscular, para alivio del dolor postoperatorio, mostrando ser efectiva y segura, encontrándose que los pacientes que recibieron buprenorfina requirieron dosis menores y a intervalos más prolongados (14).

Como la buprenorfina es un antagonista casi tan potente como la naloxona, ha sido utilizada como antagonista al final de procedimientos quirúrgicos para producir una reversión parcial de los agonistas del tipo fentanil o sufentanil, la llamada ("analgnesia secuencial") (34).

Los efectos colaterales son cualitativamente similares a los de la morfina. Produce depresión respiratoria, que depende de la dosis y la vía de administración. No hay para la buprenorfina un antagonista completamente seguro, como existe para los otros opioides clínicamente usados. Ni 16 mg. de naloxona son capaces de corregir la curva de respuesta al CO₂ hasta la línea basal, aunque algunos estimulantes respiratorios, como el doxapram, han sido empleados con éxito en algunos casos (13).

EFECTOS SECUNDARIOS

EFEECTO	%
Somnolencia	4.0
Sueño	2.0
Vértigo	1.1
Confusión	0.5
Euforia	0.3
Depresión	0.1
Sudoración	1.0
Alucinaciones	0.1
Cefalea	0.5
Visión borrosa	0.3
Sequedad de boca	0.1
Ajurdimiento	0.3
Nauseas	8.5
Vómito	7.1
Diversos	3.8

Estudio en 9,366 pacientes.
Tomado de la monografía del producto
proporcionada por el Laboratorio.

Los efectos subjetivos y sobre el comportamiento de la buprenorfina son los del tipo de la morfina. Con la buprenorfina rara vez aparecen disforia, despersonalización o alucinaciones. Mediciones directas post-colecistectomía demuestran que la buprenorfina y el agonista - oxycodona producen los mismos aumentos de presión en el árbol biliar. Se ha visto también retención urinaria con

la buprenorfina sublingual.

Los efectos cardiovasculares son poco importantes, - discreto descenso de la presión arterial sistémica, sin - aumento de la presión en la arteria pulmonar (13, 35).

La administración crónica de buprenorfina produce to- lerancia y un bajo nivel de dependencia física. Los post- adictos perciben la droga como si fuera morfina, agradable, produciendo euforia con tanta facilidad como esta última o la metadona. Tal combinación de alta aceptación y elevada potencia antagonista, ha hecho pensar a numerosos autores que la buprenorfina podría ser un compuesto útil en el tra- tamiento de la adicción. La administración oral crónica de buprenorfina a dosis elevada (8 mg/día) bloquea comple- tamente los efectos de los agonistas inyectados después, - combinando tolerancia cruzada y antagonismo directo. Un - drogadicto tratado con esta manera, podría presentar un - problema clínico de difícil solución en el caso de que pre- cisara algún analgésico para tratarle un dolor agudo (13).

D O S I S .

Ancianos
pacientes de talla baja
Falla hepática
cirugía menor
dolor agudo no quirúrgico
paciente debilitado

mcg/kg mg/70 kg.

2-3 0.15

	mcg/kg	mg/70 kg.
Adulto normal cirugía mayor	4-6	0.30

Se han realizado estudios comparativos entre nalbufina y buprenorfina por infusión, nalbufina 10 mg/ml^{-1} y buprenorfina 0.15 mg/ml^{-1} y se administró $.2 \text{ ml/kg/24 hr.}$, obteniéndose mejor analgesia con buprenorfina mientras que con nalbufina se requirieron analgésicos adicionales (26).

En algunas circunstancias, principalmente en el período postoperatorio, son deseables algunos efectos de la buprenorfina, como es su efecto hipnótico, cuando los pacientes deben ser mantenidos tranquilos e inmóviles (12).

Para minimizar los efectos colaterales de los morfínicos, se recomienda la administración de un tranquilizante/antiemético como las fenotiazinas o butirofenonas. Su prolongada duración de acción y efecto hipnótico de los morfínicos, los hacen menos adecuada para procedimientos anestésicos de pacientes ambulatorios (10, 12).

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se trata de un trabajo de investigación clínico y prospectivo, realizado en el Hospital Regional Ignacio Zaragoza del ISSSTE que consistió en la administración intravenosa de clorhidrato de buprenorfina a treinta - pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, con el - objeto de conocer el comportamiento clínico durante el período transanestésico y postoperatorio inmediato.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes tanto del sexo femenino como masculino con una edad comprendida entre los 17 y 50 años.
- Pacientes programados para cirugía electiva con una valoración de A.S.A. I y II.
- Pacientes manejados mediante Anestesia General - Balanceada.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no den su consentimiento.
- Pacientes con toxicomanías.
- Pacientes que hayan recibido una medicación pre-anestésica diferente a droperidol 50 mcg/kg.
- Pacientes con atopia a los narcóticos.
- Pacientes que no llenen los requisitos marcados en los criterios de inclusión.

Criterios de Eliminación.

- Pacientes con complicaciones quirúrgicas y/o anestésicas. (sangrado).
- Pacientes que requieran otro tipo de fármacos o narcóticos en el transoperatorio.

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo a las características antes mencionadas, la medicación preanestésica se realizó cuando el paciente ya se encontraba en la Sala de Operaciones, previa monitorización de la frecuencia -- cardíaca y tensión arterial, así como la preparación de - los instrumentos necesarios que brindaran la mayor seguridad en caso de cualquier eventualidad (máquina de anestesia, fuente de oxígeno, cánulas de intubación endotraqueal, etc.), posteriormente se procedió a la administración de dehidrobenzoperidol a razón de 50 mcg/kg., más clorhidrato de buprenorfina 6 mcg/kg.

Se mantuvo al paciente en observación y, después de quince minutos, se procedió a la realización de la inducción con pentotal 5 mg/kg, relajación con succinilcolina 1 mg./kg y previa intubación se administró tópicamente - xilocaína spray. El mantenimiento fue realizado con - - enflurano o halotano, oxígeno y, en caso necesario bromuro de pancuronio.

Al finalizar el procedimiento quirúrgico, se revirtió únicamente el relajante en los casos necesarios. Cabe señalar, que la administración de halogenados se discontinuó 10-15 minutos antes del último punto de sutura.

Durante el procedimiento se tomaron tanto presión arterial y frecuencia cardíaca en intervalos de 5 minutos y ya en sala de recuperación, se valoró la sedación y la analgesia en intervalos de 15 minutos, hasta completar siete horas.

La calificación de la analgesia se llevó a cabo mediante los valores de: leve, moderado y severo (dolor). Y la calificación correspondiente a la sedación se valoró como:

Despierto - 0

Somnoliento - 1

Sueño ligero - 2

Sueño profundo - 3

Responde a estímulos verbales y visuales.

Responde únicamente a estímulos verbales.

Responde únicamente a estímulos dolorosos.

R E S U L T A D O S

Pacientes femeninos 22 (73%)

Pacientes masculinos 3 (27%)

Edad mínima 17 años
 Edad máxima 50 años
 Promedio de edad 38 años.

Peso mínimo (kg) 43

Peso máximo (kg) 90

Peso promedio 69

Talla mínima (cms.) 153

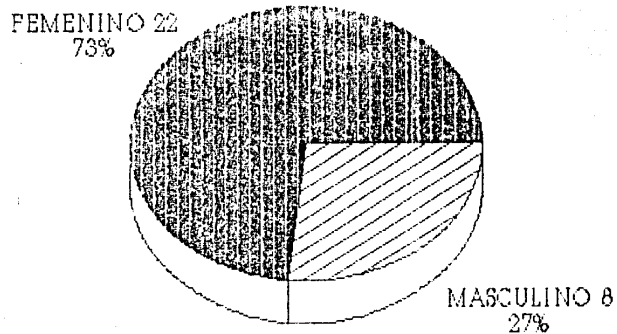
Talla máxima (cms.) 180

Talla promedio 162

CIRUGIAS REALIZADAS POR SERVICIOS

SERVICIO	NUMERO
Ginecología	10
Oftalmología	1
Oncología	4
Otorrinolaringología	6
Cirugía General	9
T o t a l	30

POBLACION DE PACIENTES



TOTAL = 30 PACIENTES

FRECUENCIA RESPIRATORIAGrupo de Halotano.

Antes de la buprenorfina y D.H.B.P.	20 x min.
15' post. a buprenorfina y D.H.B.P.	17 x min.

Grupo de Enflurano.

Antes de la buprenorfina y D.H.B.P.	21 x min.
15' post. a buprenorfina y D.H.B.P.	17 x min.

Los pacientes cuyo mantenimiento del estado anestésico se realizó con halotano fueron 18 y con enflurano - 12.

Tiempo quirúrgico máximo	5 hr. 45 min.
Tiempo quirúrgico mínimo	25 min.
Tiempo quirúrgico promedio	2 hr. 13 min.
Tiempo anestésico máximo	6 hr. 00 min.
Tiempo anestésico mínimo	50 min.
Tiempo anestésico promedio	2 hr. 08 min.

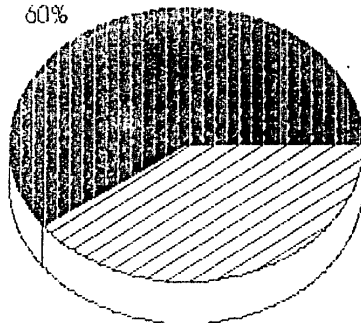
VALORACION DE ALDRETE

Calificación	No. de pacientes
Val. 8	4
Val. 9	21
Val. 10	5
T o t a l	30
VALOR PROMEDIO 9	

Sangrado transoperatorio máximo	1,300 ml.
Sangrado transoperatorio mínimo	100 ml.
Promedio de sangrado transoperatorio	328 ml.

POBLACION DE PACIENTES HALOGENADOS

HALOTANO 18
60%



ENFLURANE 12
40%

TOTAL = 30 PACIENTES

PROMEDIOS DE TENSION ARTERIAL MEDIA, FRECUENCIA
CARDIACA Y M.A.C. TRANSANESTESICO

SIGNOS VITALES	Antes de b <u>u</u> prenorfina	15' post. Buprenorf.	Post. a Intub.	Tiempo		Quirúrgico				
				15'	30'	45'	1:00	1:30	1:45	
<u>HALOTANO (60%)</u>										
TAM *	94	91	98	79	84	79	84	84	84	84
F.C.	84	88	95	81	80	79	78	78	78	78
M.A.C. (%)				1.6	1.4	1.2	1.1	1.1	1.1	0.7
<u>ENFLURANO (40%)</u>										
TAM*	95	91	91	82	85	86	89	86	88	88
F.C.	79	85	90	85	85	82	83	85	83	83
M.A.C. (%)				1.8	1.4	1.3	1.1	1.1	1.1	1.1

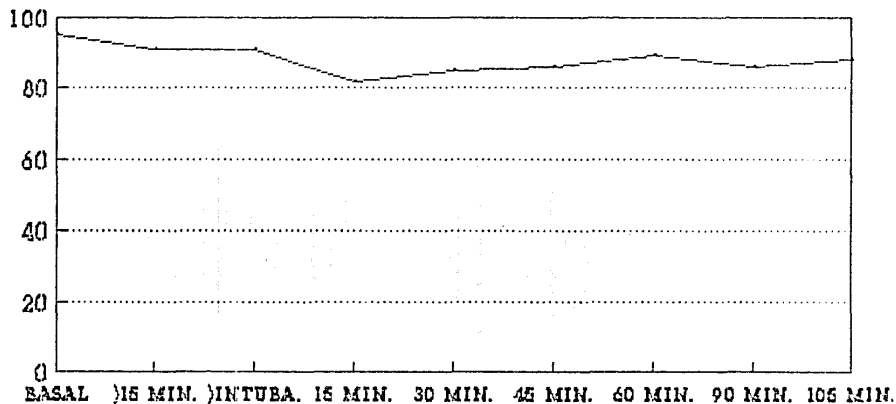
* Tensión arterial media.

Se realizó T de Students para ambos grupos de pacientes con valores:

Grupo Halotano N = 31

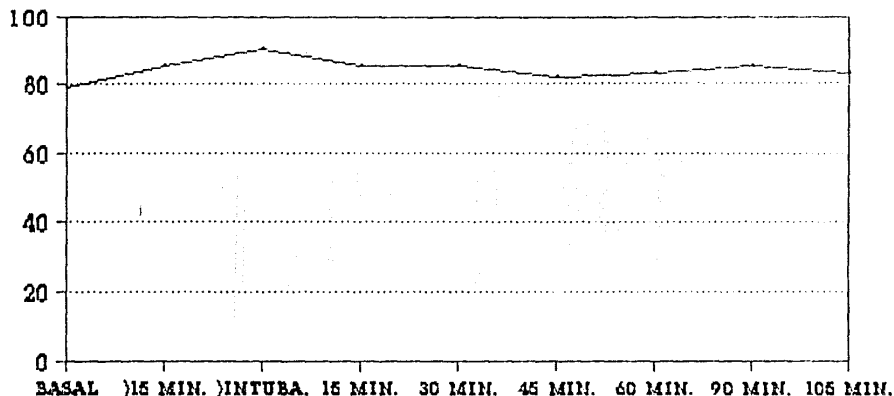
Grupo Enflurano N = 30

TENSION ARTERIAL TRANSOPERATORIAMENTE MANEJADOS CON ENFLURANE



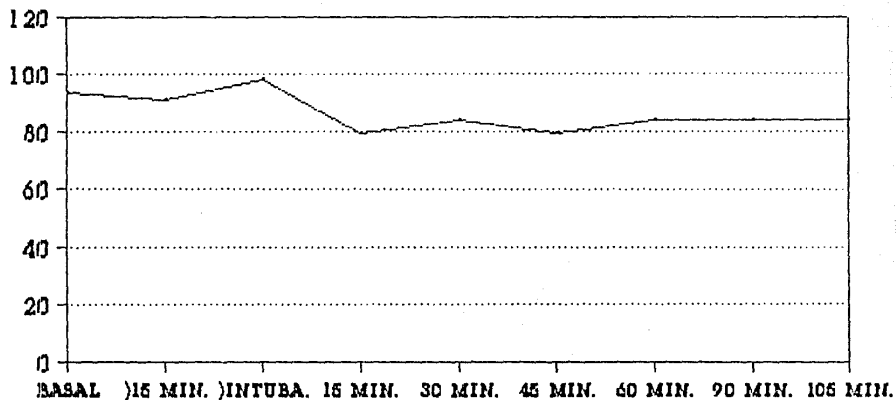
— TENSION ARTERIAL

FRECUENCIA CARDIACA TRANSOPERATORIAMENTE MANEJADOS CON ENFLURANE



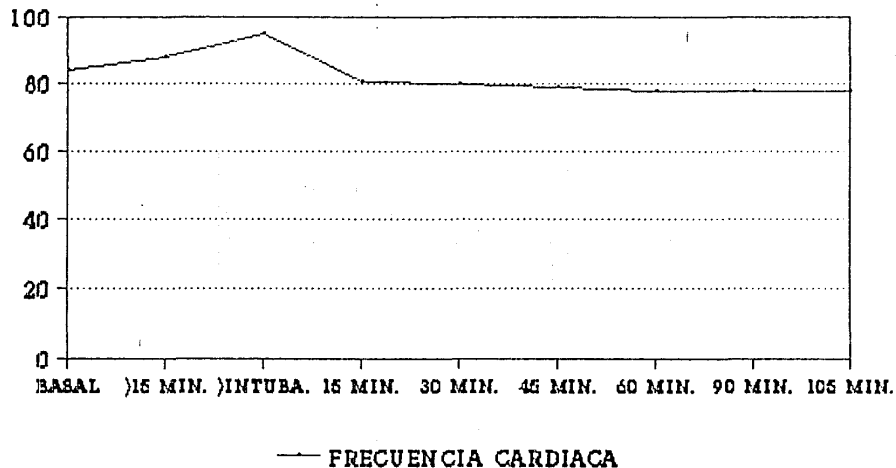
— FRECUENCIA CARDIACA

TENSION ARTERIAL TRANSOPERATORIAMENTE MANEJADOS CON HALOTANO



— TENSION ARTERIAL

FRECUENCIA CARDIACA TRANSOPERATORIAMENTE MANEJADOS CON HALOTANO



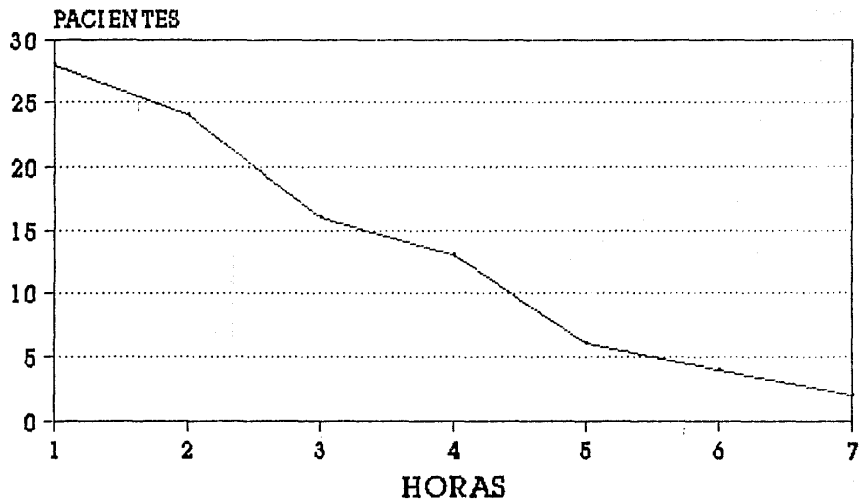
A N A L G E S I A
P O S T O P E R A T O R I A

Características del dolor	H						
	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.	7a.
Leve	29	24	17	12	6	3	2
Moderado	1	6	13	18	24	26	19
Severo	0	0	0	0	0	1	9
T o t a l e s	30	30	30	30	30	30	30

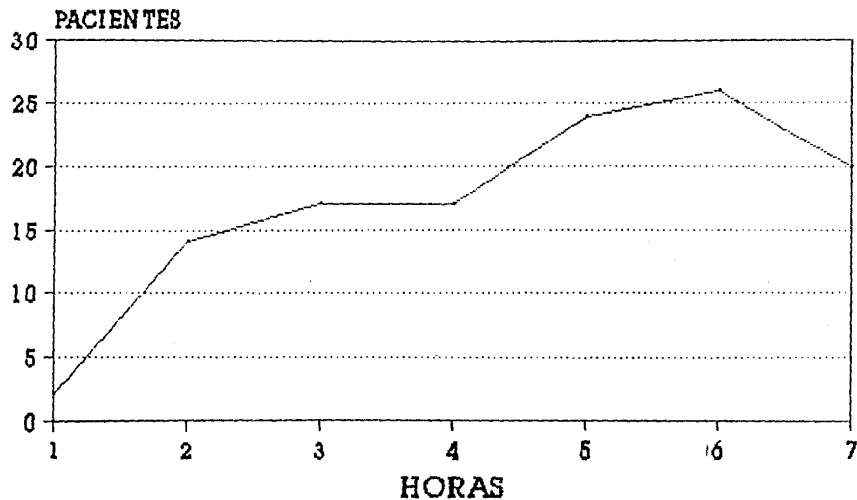
S E D A C I O N
P O S T O P E R A T O R I A

Calificación de la sedación	H						
	30'	45'	1:00	2:00	3:00	4:00	5:00
0= Despierto	0	2	9	20	26	27	29
1= Somnoliento	10	19	17	8	3	2	1
2= Sueño ligero	16	6	3	2	1	1	0
3= Sueño profundo	4	3	1	0	0	0	0
T o t a l e s	30	30	30	30	30	30	30

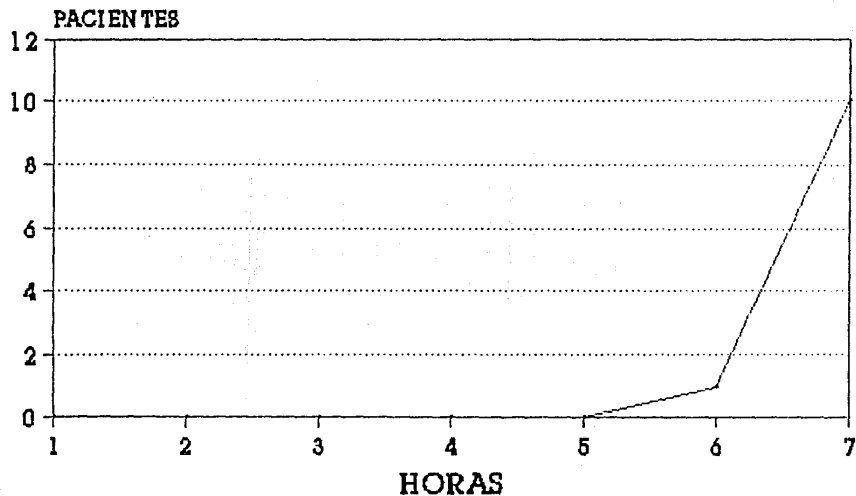
ANALGESIA POSTOPERATORIA DOLOR LEVE



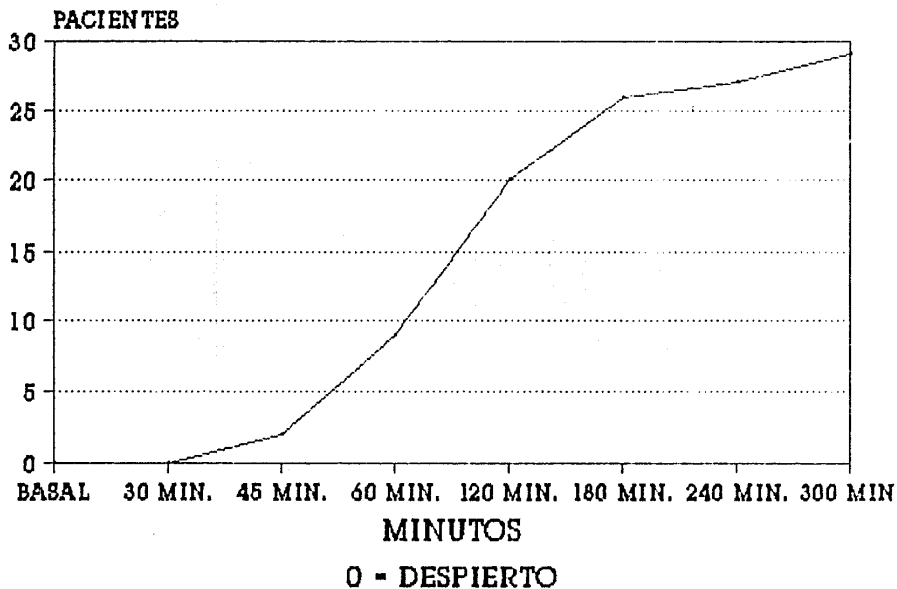
ANALGESIA POSTOPERATORIA DOLOR MODERADO



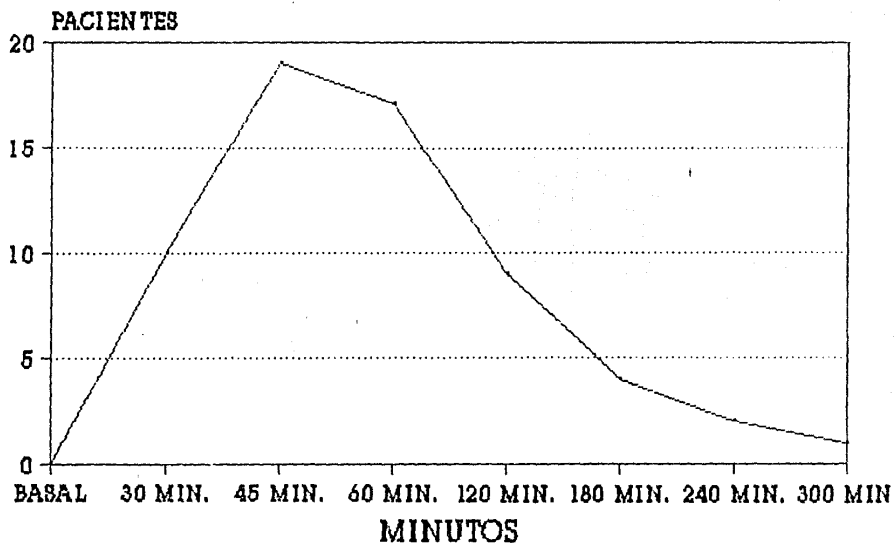
ANALGESIA POSTOPERATORIA DOLOR SEVERO



SEDACION POSTOPERATORIA

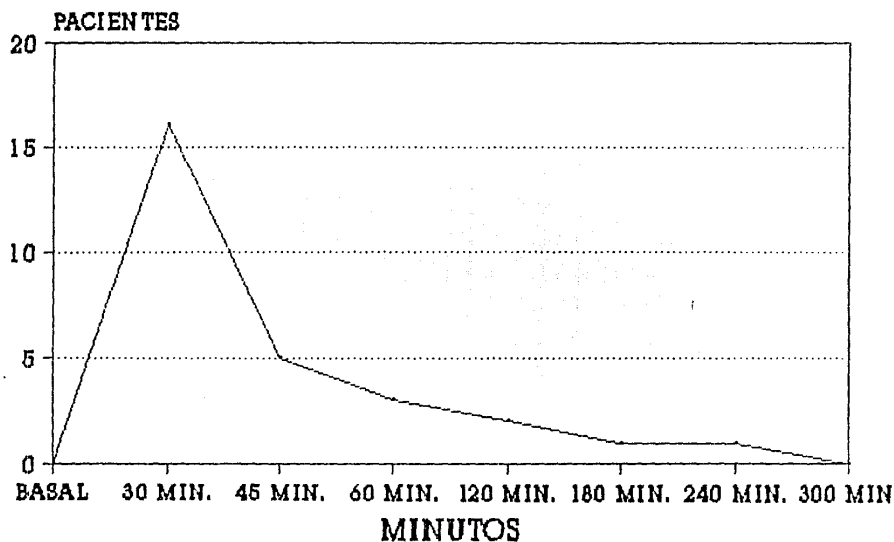


SEDACION POSTOPERATORIA



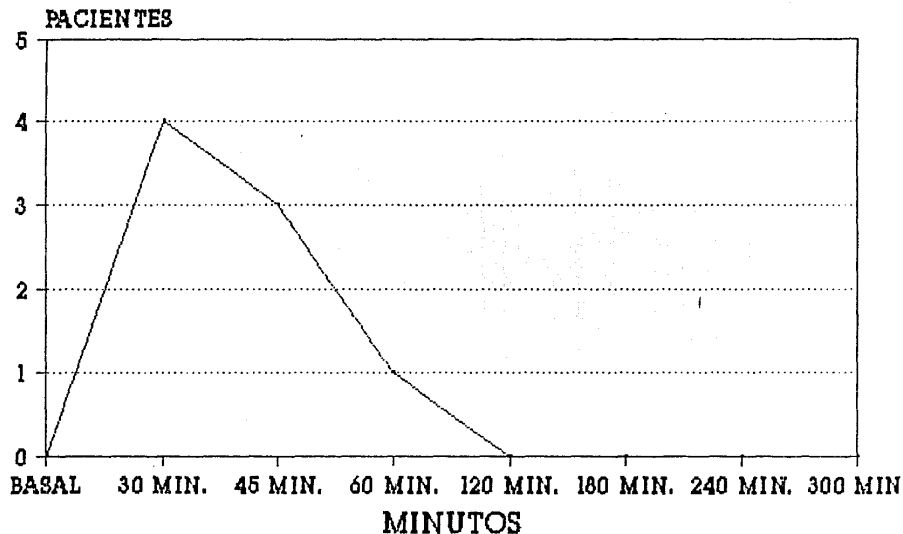
I - SOMNOLIENTO

SEDACION POSTOPERATORIA



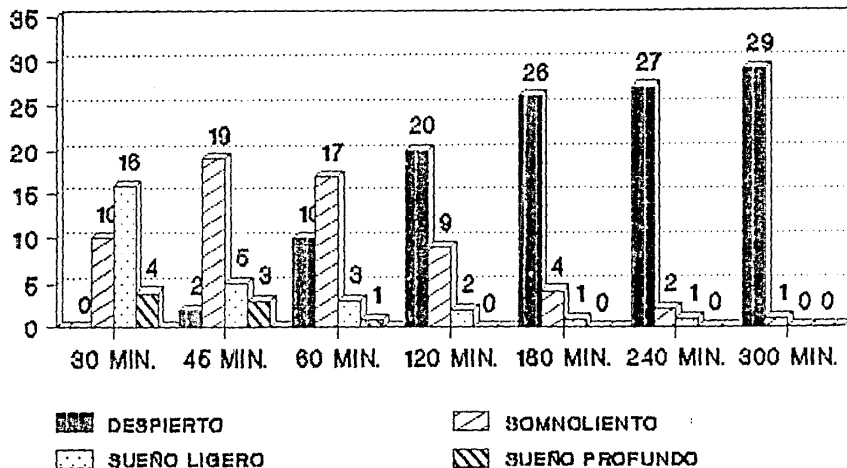
2 - SUEÑO LIGERO

SEDACION POSTOPERATORIA



3 - SUEÑO PROFUNDO

SEDACION POSTOPERATORIA



C O N C L U S I O N E S

1. La administración intravenosa de clorhidrato de buprenorfina más dehidrobenzoperidol a dosis de 6 mcg/kg y 50 mcg/kg, respectivamente, en la presente muestra produjeron una disminución de la frecuencia respiratoria para el grupo de halotano del 15% y para el grupo de enflurano del 19.1%, lo que nos indica que los pacientes que reciban tales drogas, ya sea en el preoperatorio inmediato o en el período postoperatorio con fines analgésicos, deberán estar estrechamente vigilados, -- principalmente aquellos que se encuentren en los extremos de la vida o se encuentren debilitados por alguna enfermedad concomitante.
2. El clorhidrato de buprenorfina es parcialmente efectivo en la atenuación de la respuesta cardiovascular a la intubación, ya que en la presente muestra, tal y como se puede observar en las gráficas, hubo un incremento promedio moderado en la frecuencia cardíaca y tensión arterial media, hecho que ya ha sido citado por diferentes autores (35). En nuestro caso, consideramos que en parte se debe al corto tiempo de latencia que se dió entre la administración del fármaco y la in

ducción de la anestesia general balanceada. (15 minutos aproximadamente).

3. En base a los resultados promedio obtenidos en el período transanestésico con respecto a los valores de presión arterial media y frecuencia cardíaca y la relación de estos parámetros clínicos con el porcentaje de halogenados empleado, consideramos que el clorhidrato de buprenorfina es un opioide muy útil como analgésico complementario en las técnicas de anestesia general balanceada, haciendo hincapié en que la administración de líquidos volátiles (inhalatorios), se suspendió aproximadamente 15 minutos antes de finalizar el acto quirúrgico, observándose en el paciente buena respuesta para el inicio de automatismo respiratorio y una muy favorable tolerancia a la presencia de la sonda endotraqueal, evitando con ello movimientos reflejos que podrían ser dañinos en cuanto al pronóstico quirúrgico. Lo anterior es de mucha importancia si tomamos en cuenta que los movimientos violentos y el "pujo" pueden ser fatales en ciertos casos (neurocirugía, oftalmología, etc.).
4. Mediante la observación de las gráficas elaboradas con los promedios de las constantes vitales transanestésicas, se concluye que la potente analgesia brindada por

el clorhidrato de buprenorfina, provee de estabilidad hemodinámica y protege de respuestas a estímulos quirúrgicos.

5. La intensidad de la analgesia postoperatoria, así como su duración, se considera excelente en nuestra muestra, ya que en su mayoría no experimentaron dolor severo si no hasta después de la quinta hora de postoperatorio, lo que nos evita la administración de analgésicos adicionales, manteniéndose así mismo, una estabilidad hemodinámica, sin la presencia de taquicardia, hipertensión, etc., que caracteriza al dolor agudo postoperatorio.
6. El promedio de calificación según Aldrete en nuestra muestra fue de 9, resultado que por sí mismo habla.
7. En cuanto al grado de sedación, para los 30 minutos de postoperatorio inmediato, 10 de los pacientes se encontraron somnolientos, 16 con sueño ligero y 4 con sueño profundo, situación que para la primera hora varió a - valores de completamente despiertos 9, somnolientos 19 6 con sueño ligero y 3 con sueño profundo. Para la tercera hora de estancia en la Sala de Recuperación, la ma yoría de los pacientes estaban en condiciones de ser -- transferidos a su cama en piso. De lo anterior vale la

pena comentar que coincidimos con la opinión de otros reportes médicos, en cuanto a la cuidadosa administración simultánea con la buprenorfina de otras drogas - hipnóticas o depresoras de la ventilación, asimismo, no se recomienda la buprenorfina como analgésico complementario en procedimientos quirúrgicos de corta duración. La literatura ha mencionado que la naloxona puede revertir los efectos de la buprenorfina, sin embargo no se debe olvidar, que al momento, no se cuenta con el antagonista específico de la buprenorfina.

8. Consideramos que con el presente trabajo nos familiarizamos con el comportamiento clínico de la buprenorfina en la técnica anestésica descrita, y esperamos - dejar la inquietud para la realización de otras investigaciones que nos orienten sobre su comportamiento - en asociación con otros fármacos, que tal vez, podrían reducir aún más los requerimientos de halogenados y - que a su vez nos orienten sobre las ventajas de su empleo en otras situaciones.

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

1. De la Neuroleptoanalgesia a la anestesia Analgésica. Miguel Angel Nalda Felipe. 2a. Edición. Salvat Editores, España, 1980.
2. Anestésicos Intravenosos. Dundee.
3. Hipnoanalgésicos Naturales y Sintéticos. Compendio de Farmacología. Manuel Litter. Cap. 12, Edit. El Ateneo, Argentina, 1978.
4. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. J. Antonio Aldrete, Tomo I. Edit. Salvat, México, 1986.
5. Anestesia General Balanceada Nalbufina-Halotano. Revista Mexicana de Anestesiología vol. 7, 27-31, 1984.
6. Metodología de la Investigación de Drogas Morfinomiméticas. Frans Awouters, M.D. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias, 1990.
7. Los opioides en Anestesia. Frans Awouters, M.D. Sociedad Mexicana de Anestesiología, Memorias, 1990.
8. Biotransformación y Efectos Adversos de los Anestésicos Inhalatorios. Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 12, 198-207, 1989.
9. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. Review Article. Anesthesiology, Vol. 68, 161-171, 1989.
10. Buprenorfina en la práctica anestésica. Servicio Bibliográfico Essex (Argentina) S.A.I.C.
11. Buprenorfina en el dolor post-quirúrgico. Hospital - Aeronáutico, Essex. Servicio Bibliográfico, Argentina, S.A.I.C.
12. Resultados preliminares sobre el uso de buprenorfina durante anestesia y período de recuperación. Servicio Bibliográfico Essex, Argentina S.A.I.C.
13. Los analgésicos opioides sintéticos más recientes. -- Carl E. Rosow. Dolor Agudo. Graham Smith, Benjamin J. Covino, Cap. 4, Salvat Editores. Barcelona, 1987.

14. Comparison of buprenorphine, pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation. Br. Jr. -- Anaesth. Vol. 49, 913, 1977.
15. Medicamentos que actúan sobre el S.N.C. Analgésicos - Narcóticos y sus antagonistas. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Louis S. Goodman, Alfred Gilman. 5a. Edición, Edit. Interamericana, Mexico, 1975.
16. Sistema endógeno y analgesia. Revista Mexicana de - Anestesiología. Vol. 9, Num 4, 1986.
17. Importancia de las endorfinas en los fenómenos homeostáticos, su interacción con otros mediadores químicos. Revista Mexicana de Anestesiología. Num. 10, 93-99, - 1987.
18. Dinorfinas, una nueva familia de opioides endógenos. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 10, 87-91, - 1987.
19. La Anestesia Balanceada. Anestesiología. V.J. Collins, Edit. Interamericana. 2a. Edición, Mexico, 1988.
20. Mecanismos de acción de la anestesia general. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 8, 35-44, 1985.
21. Morfínicos, antimorfínicos y sus receptores. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 4, Num. 4, 1981.
22. Analgesic effects of sublingual buprenorphine. Anesthesia. Vol. 34, 463-476, 1979.
23. Sublingual buprenorphine as postoperative analgesia: a double blind comparison with pethidine. Acta Anaesthesiol Scand. Vol. 34, 68-71, 1990.
24. Buprenorphine kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. November, 1980.
25. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids - a nation wide survey. - Acta Anaesthesiol Scand. 32, 253-259, 1988.
26. Constant I.V. infusions of nalbuphine o buprenorphine for pain after abdominal surgery. Br. Jr. Anaesth. 59. 1364-1374, 1987.

27. La buprenorfina en el dolor postoperatorio. Resultados en 7,500 pacientes. *Anestesia*, 1980. 35- .
28. Control del dolor postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 13, 79-100, 1990.
29. Analgesia and sedation in intensive care. *Br. J. - - Anaesth.* 63, 196-206, 1989.
30. Manejo del dolor postoperatorio: *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 13, 39-42, 1990.
31. Spinal Opiates Revisited. *The Lancet*. March 22, 1986.
32. Intrathecal and Epidural Administration of opioids. *Anesthesiology*, Vol. 61, 276-310, 1984.
33. Analgesia for circumcision in children. A comparison of caudal bupivacaine and intramuscular buprenorphine. *Acta Anaesth Scand*. Vol. 26, 331-333, 1982.
34. Postoperative analgesia in children who have genitourinary surgery. A comparison between caudal buprenorphine and bupivacaine. *Anaesthesia*. Vol. 45, 406-408, 1990.
34. Buprenorfina antagonista de la depresión respiratoria después de anestesia con fentanil. *Anesthesiology*. - *Acta Scand*. Vol. 32, 490-492, 1986.
35. Effect of buprenorphine on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia*. Vol. 44, -- 394-397, 1989.
36. Buprenorfina. Un analgésico nuevo, potente, sintético de acción prolongada. Comparación con morfina. -- *Br. J. Anaesth.* Vol. 49, 252, 1977.
37. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment. Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br. J. Anaesthesia*. 276-282 1990.
38. Pupillary diameter and ventilatory CO2 sensitivity - after epidural morphine and buprenorphine in volunteers. *Anesth. Analg.* Vol. 66, 847-851, 1987.