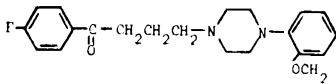


Neuroleptanalgesia. Aspectos farmacodinámicos

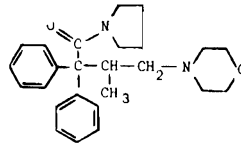
DR. RODOLFO RODRÍGUEZ *

LA neuroleptanalgesia puede lograrse con la administración de un analgésico narcótico y de un neuroleptico. El fentanil y el droperidol son los fármacos que más frecuentemente se han utilizado para producir

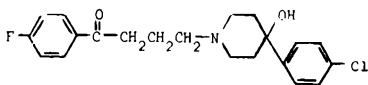
ese estado. La estructura química de estas sustancias y de algunas otras que se han empleado con el mismo fin se muestran en la Fig. 1.



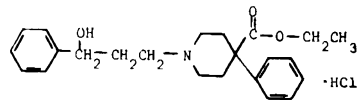
HALOANISONA



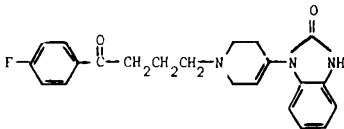
DEXTROMORAMIDA



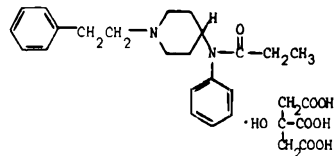
HALOPERIDOL



FENOPERIDINA



DROPERIDOL



FENTANIL

FIGURA 1. Estructura química de algunas butirofenonas y de algunos analgésicos narcóticos que se han empleado en combinación para producir neuroleptanalgesia.

* Instituto Miles de Terapéutica Experimental. Apdo. Postal 22026. México 22, D.F.

En este artículo se describen las propiedades farmacológicas del droperidol y del fentanil así como de la mezcla droperidol-fentanil.

DROPERIDOL

El droperidol (1-(1-4-(p-Fluorofenil)-4-oxobutil-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil)-2-benzimidazolinona) es uno de los neurolépticos más potentes². Sus efectos farmacológicos son cualitativamente semejantes a los de otras butirofenonas y de las fenotiazinas. La administración de droperidol al hombre y a los animales de laboratorio produce primariamente depresión del sistema nervioso central. En general el sujeto que recibe la droga parece ligeramente sedado, algunas veces somnoliento, sus movimientos espontáneos son escasos y lentos, muestra falta de iniciativa e interés por el medio ambiente, expresa pocas emociones y el comportamiento condicionado disminuye o desaparece^{3,4}. La reacción conductual a diversos estímulos externos se lleva a cabo fácilmente pero una vez que el estímulo cesa el sujeto vuelve al estado anterior. Dosis moderadamente elevadas producen catalepsia en los animales³ y pueden producir manifestaciones extrapiramidales en el hombre. Dosis mayores provocan signos claros de depresión del sistema nervioso central entre los que destacan la ataxia, la postración y la pérdida de los reflejos de enderezamiento.³ Sus efectos sobre el centro respiratorio son discretos, aun cuando en dosis elevadas producen una disminución importante del volumen respiratorio por minuto.² El droperidol antagoniza los efectos estimulantes de la anfetamina, de la triptamina, de la apomorfina y protege a

los animales de los efectos letales de las dosis elevadas de adrenalina y noradrenalina^{2,3}. Asimismo, bloquea los efectos eméticos de la apomorfina y de otras drogas⁵. Además de los efectos descritos el droperidol tiene propiedades analgésicas e hipotérmicas.

Los efectos cardiovasculares y autonómicos de esta butirofenona son discretos⁴. Dosis elevadas pueden producir caída de la presión arterial, disminución de la resistencia periférica, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Adicionalmente protege a los animales de las arritmias inducidas por cloroformo e inhibe las respuestas presoras a la epinefrina pero no antagoniza los efectos cronotrópico e inotrópico de esta sustancia. La acción hipotensora de este compuesto parece ser el resultado de su efecto vasodilatador que puede a su vez derivarse, por lo menos parcialmente, de su actividad antiadrenérgica.⁴

Diversos estudios experimentales señalan que el sitio de acción de los neurolépticos está localizado en el hipotálamo, el tallo cerebral y algunas otras estructuras que juegan un papel importante en la conducta emocional. Asimismo actúan a nivel de la zona de disparo del vómito en el área postrema.⁵

El mecanismo de acción de los neurolépticos a nivel molecular no está bien definido. Se ha postulado que las butirofenonas y otros neurolépticos potentes tienen propiedades químicas y físico-químicas que les permiten mimetizar los efectos del ácido gamma aminobutírico. Al ocupar los receptores de este ácido en las neuronas dopaminérgicas y adrenérgicas, impiden el efecto polarizante del ácido glutámico y consecuentemente el acceso del neurotrans-

misor a sus receptores.⁵ Teóricamente, el resultado de esta acción es la inhibición del impulso nervioso. Otros investigadores señalan que el efecto más importante es la inhibición del transporte de las catecolaminas a través de la membrana celular y hacia el interior de los depósitos del transmisor.⁵

FENTANIL

El fentanil (N-(1-fenetil-4-piperidinil) propionanilida) es un analgésico narcótico estructuralmente relacionado con la meperidina y comparte las acciones farmacológicas de ésta.⁷

El fentanil es un analgésico potente. Difiere de la morfina en que su actividad es aproximadamente 188 veces mayor por unidad de peso; en que carece de efectos eméticos; en que su latencia de efectos es más corta y en que éstos son de más corta duración.⁶ En los animales de laboratorio la administración subcutánea de este fármaco produce analgesia que se inicia a los 4 minutos, es máxima de los 10 a 15 minutos y desaparece 30 minutos después de la inyección. Por otro lado la acción analgésica de la morfina se inicia a los 15 minutos, es máxima a los 45 minutos y desaparece 90 minutos después de la inyección subcutánea.⁶

El mecanismo de acción de este fármaco y de otros narcóticos para producir analgesia es desconocido. En vista de que estas sustancias no elevan el umbral de sensibilidad periférica a estímulos dolorosos y no inhiben la conducción del impulso nervioso se acepta que el efecto analgésico se lleva a cabo por su acción sobre estructuras localizadas centralmente y se postula que

estas sustancias afectan primordialmente la reacción afectiva del estímulo doloroso.⁸

El fentanil al igual que la morfina puede producir cualquier grado de depresión del sistema nervioso central, aun cuando en algunos animales su efecto es primordialmente de excitación y en la mayoría de las especies las manifestaciones conductuales que provoca, traducen una mezcla de excitación y de depresión.⁶ Los efectos centrales de esta droga en los ratones se manifiestan por aumento de la actividad espontánea, desplazamiento en círculo, levantamiento de la cola, aumento del tono muscular e hiperestesia. En los seres humanos el efecto general de esta sustancia es de sedación. El fentanil, al igual que otros narcóticos, es un depresor respiratorio potente, que actúa por depresión bulbar. En los animales de laboratorio dosis pequeñas de esta sustancia producen una reducción importante del volumen respiratorio por minuto y dosis elevadas producen la muerte por paro respiratorio.⁶ El fentanil a diferencia de la morfina, no estimula el gatillo del centro del vómito.

Los efectos cardiovasculares del fentanil son moderados. Dosis relativamente altas pueden producir hipotensión, bradicardia y prolongación del intervalo P-R. El mecanismo por el cual se producen estos efectos no es conocido, pero no parecen deberse a un efecto colinérgico o ser consecuencia de una liberación de histamina, como en el caso de la morfina.⁶ Además de los efectos descritos, el fentanil tiene propiedades constipantes.

Finalmente, conviene señalar que la mayor parte de los efectos farmacológicos del fentanil son antagonizados por los antagonistas de los narcóticos.⁶

FENTANIL-DROPERIDOL

La administración de la mezcla fentanil-droperidol produce una serie de efectos farmacológicos que recuerdan los que se presentan cuando se administran estas drogas en forma individual. Los efectos más importantes de la mezcla son sedación, analgesia, depresión respiratoria, bradicardia, bloqueo adrenérgico y vasodilatación. La magnitud de estos efectos es proporcional a la dosis empleada y no se observa antagonismo farmacológico pero sí sumación.⁸

Algunos autores sugieren que el efecto analgésico de la mezcla es mayor que el efecto analgésico del fentanil en forma aislada. Sin embargo, conviene recordar que algunos neurolépticos parecen tener efectos analgésicos específicos en los animales de laboratorio.¹⁰

RESUMEN

La neuroleptanalgesia puede lograrse con la administración de un analgésico narcótico y de un neuroléptico. El fentanil y el droperidol son los fármacos más frecuentemente empleados para producir ese estado. Las propiedades farmacológicas más importantes del droperidol son depresión del sistema nervioso central, bloqueo adrenérgico y vasodilatación. Mientras las acciones más significativas del fentanil son analgesia, depresión del sistema nervioso central y bradicardia. Cuando se administran simultáneamente cada uno de esos fármacos produce sus propios efectos farmacológicos sin que se presenten fenómenos de antagonismo o de potenciación.

SUMMARY

Various combinations of narcotic analgesics and butyrophenones have been employed for neuroleptanalgesia as a total or partial alternative to surgical anesthesia.

Droperidol and Fentanyl citrate are the most widely used drugs to produce the state of neuroleptanalgesia. The principal pharmacological actions of droperidol are sedation or tranquilization, adrenergic blockade and vasodilatation, whereas the main actions of fentanyl are analgesia, CNS depression, respiratory depression and bradycardia. When administered together, each compound in the mixture exerts its own pharmacologic actions without any well defined antagonists or potentiating interactions.

REFERENCIAS

1. Holderness, M.C., Chase, P.E. y Dripps, R.D.: Use of narcotic analgesic and butyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 24:336, 1963.
2. Janssen, P.A., Niemegeers, C.J., Schellekens, K.H., Verbruggen, F.J. and Van Nueten, J. M.: The pharmacology of Dehydrobenzperidol (R-4749), a new potent and short acting neuroleptic chemically related to Haloperidol. *Arzneimittel-forsch.* 13:205, 1963.
3. Shephard, N.W.: The chemistry and pharmacology of droperidol, phenoperidine and fentanyl. En: The application of neuroleptanalgesia in anaesthetic and other practice. Ed. N. W. Shephard. Pergamon Press, 1964, p.1.
4. Yelnosky, J., Katz, R. and Dietrich, E.J.: A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 6:37, 1964.
5. Janssen, P. A.: The Pharmacology of haloperidol. *Int. J. Neuropsychiatry* 18:10, 1967.
6. Gardocki, J.F. y Yelnosky, J.: A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 6: 48, 1964.
7. Janssen, P.A.: A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Brit. J. Anesthesia*, 34:260, 1963.
8. Beecher, H.K.: The measurement of pain. *Pharmacol. Rev.* 9:59, 1957.
9. Yelnoski, J. y Gardocki, J.F.: A study of some of the pharmacological actions of fentanyl citrate and droperidol. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 6:63, 1964.
10. Pardo, E.G. y Rodríguez, A.: The use of pain induced functional impairment for assessing analgesic action. En: *Pharmacology of pain*, ed. R.K.S. Lim, D. Armstrong y E.G. Pardo. Pergamon Press, Oxford, 1968, p. 101.