

Clorhidrato de Dimeflin* para revertir la depresión respiratoria de la Neurolepto-Anestesia

DR. J. G. TAPIA JIMÉNEZ **

DR. RAMÓN DE LILLE FUENTES **

DR. JAVIER RAMÍREZ ACOSTA **

INTRODUCCION

LA Neurolepto-Anestesia es la combinación de dos drogas: un neuroléptico o tranquilizante mayor y un analgésico-narcótico potente. Esta técnica introducida en Europa en 1949 por Laborit¹ se perfeccionó hasta 1961 cuando Jannsen² introdujo una serie de derivados muy potentes de la Meperidina como el Fentanyl, y se combinaron con derivados de las Butirofenonas.

La Neurolepto-Anestesia es la técnica Anestésica de elección en pacientes con alto riesgo Anestésico Quirúrgico por la ausencia aparente de efectos tóxicos en el hígado, riñones, y corazón^{3,4,5}, sin embargo, no está exenta de complicaciones, siendo la principal, la depresión respiratoria que produce el narcótico, aún cuando se administre a dosis moderadas, especialmente en pacientes graves, en quienes la depresión respiratoria llega a ser muy intensa⁴.

En hospitales en donde se cuenta con respiradores mecánicos y adecuada vigilancia de los mismos, esta situación se controla, con la ventilación mecánica durante el postoperatorio inmediato hasta que el efecto de la droga termina, sin embargo el problema es serio en donde no existen facilidades para ventilación, ya que obligan al Anestesiólogo a ventilar manualmente a dichos pacientes durante el tiempo prolongado.

El presente estudio fue realizado para evaluar la acción de un analéptico respiratorio, el Clorhidrato de Dimeflin*, para revertir la depresión respiratoria causada por la Neurolepto-Anestesia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron en la Unidad de Terapia Intensiva y Recuperación Anestésica del Instituto Nacional de la Nutrición, 25 pacientes adultos, de ambos sexos, intervenidos Quirúrgicamente de Cirugía Abdomi-

** Departamento de Anestesia y Terapia Intensiva.
Instituto Nacional de la Nutrición. México, D. F.

* Remeffin: Laboratorios Recordati de México.

nal y sometidos a Anestesia con Neurolepto-Anestesia; considerados con estado físico III y IV, clasificación de la American Society of Anesthesia; quienes presentaron depresión respiratoria severa en el postoperatorio inmediato.

Todos los pacientes que recibieron Neurolepto-Anestesia, fueron trasladados al Cuarto de Recuperación Anestésica intubados y ventilando espontáneamente. A su ingreso, se tomaron gases arteriales, se hizo medición del aire corriente, de la frecuencia respiratoria, del volumen minuto y la fuerza inspiratoria.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que llenaron el siguiente criterio: PaCO₂ mayor de 36 mm. Hg., volumen minuto menor de 5.5 litros por minuto y fuerza inspiratoria mayor de menos 20 cm. de agua para asegurar la NO persistencia del efecto de relajantes musculares.

Se dividió al azar en tres grupos a los pacientes estudiados: Grupo I.—Grupo "Control"; integrado por 5 pacientes a quienes se les colocó en ventilación mecánica hasta su completa recuperación respiratoria. En ellos se determinó el tiempo que requirieron de ventilación.

Grupo II; 10 pacientes quienes recibieron Clorhidrato de Dimeflina 0.1 mg/Kg de peso, disuelto en 10 ml de solución salina administrado I.V. en 5 minutos, más 0.1 mg/Kg de peso, disuelto en 250 ml de solución salina administrado I.V. a goteo continuo durante 2 hrs.

Todos los pacientes fueron monitorizados con E.C.G. continuo y vigilados por uno de los autores durante todo el estudio.

A los Grupos II y III se les practicó a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos las siguientes determinaciones: aire corriente, fre-

cuencia respiratoria, fuerza inspiratoria, paO₂, paCO₂ y pH en sangre arterial así como, pulso y presión arterial.

En los tres grupos se observó durante los 120 minutos del estudio, el estado de sedación, de aprensión y de excitación de acuerdo al criterio de Dundee⁸ así como síntomas neurológicos que pudiesen estar relacionados a la administración del analéptico; igualmente, se determinó el tiempo de analgesia, o sea el transcurrido desde la última administración transoperatoria del Fentanyl hasta que requirieron la primera dosis de analgésicos en el postoperatorio.

La evaluación estadística de los resultados, se llevó a cabo por medio del estudio de la T para dos muestras.

RESULTADOS

Las características generales de los tres grupos están mencionados en el Cuadro I. Los tres grupos son estadísticamente comparables excepto en el peso entre el Grupo Control y los Grupos II y III siendo diferentes, con significación estadística de $p < 0.01$ respectivamente. En el tiempo de Anestesia no hubo diferencia. Los pacientes de los grupos en estudio recibieron menor cantidad total de Fentanyl que el control, que recibió en promedio 10.0 ml, sin embargo sólo hay diferencias significativas entre el Grupo Control y el Grupo II ($p < 0.05$) no así entre el control y el Grupo III o entre el Grupo II y el Grupo III.

En los valores controles de la ventilación pulmonar, de los gases arteriales, y de la fuerza inspiratoria, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos. (Cuadro I). La paCO₂ de los controles fue de 41.7 ± 3.42 torr; del Grupo II 45.4 ± 2.16 torr y del Grupo III 43.8 ± 4.9

torr. El volumen minuto en los pacientes controles fue de 3.5 ± 1.247 litros, del Grupo II 2.0 ± 365 litros y del Grupo III 2.9 ± 818 litros. La frecuencia respiratoria en el Grupo Control fue de 9.4 ± 3 respiraciones por minuto, en el Grupo II 5.8 ± 1.2 y en el Grupo III 6.6 ± 2.8 .

CUADRO No. 1

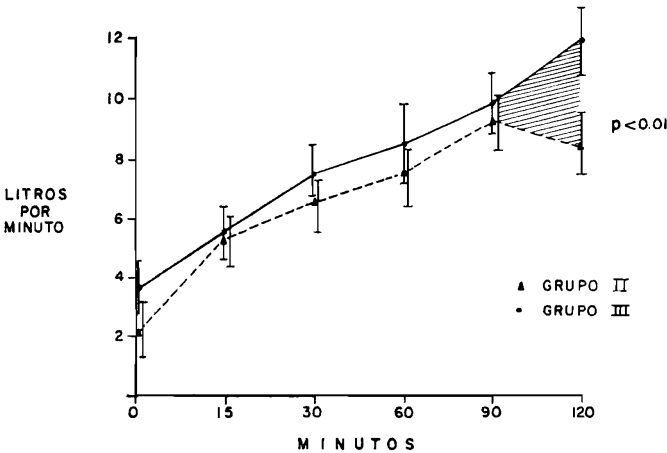
Grupo	VALORES CONTROLES		
	I (Control)	II	III
No. Casos	5	10	10
Edad años			
(Promedio)	51.4	51.7	55.5
Peso (Kg.)			
(Promedio)	74.6	58.9	56.9
Tiempo de Anestesia			
Hs. (Promedio)	3.8	2.56	3.38
Fentanyl ML.			
(Promedio)	10.9	8.35	9.15
Dehidrobenzoperidol			
(ML.)	10.2	7.25	9.6
Frecuencia respiratoria.			
(Promedio)	9.4	5.8	6.6
Volumen min. 1/min.			
Fuerza inspiratoria.	3.5	2.0	2.9
Cms. negativos de			
H ₂ O.	26.2	20.5	21.6
Pa CO ₂ Torr.	41.7	45.4	43.8
pH.	7.27	7.26	7.24

En los grupos que recibieron el medicamento en estudio, el volumen minuto, se elevó desde el momento de iniciar la administración del analéptico, (Gráfica I) persistiendo hasta los 90 minutos; en el Grupo III de los 90 a los 120 minutos la ventilación minuto continuo aumentando, mientras que en el Grupo II hubo estabilización y aún ligero descenso; entre ellos, no hay diferencias significativas excepto en los puntos de 90 a 120 minutos. ($p < 0.001$).

La $paCO_2$ mostró una relación inversa al volumen minuto, (Gráfica II) disminuyendo importantemente durante los primeros 30 minutos, para después estabilizarse; no se observa diferencia significativa entre los resultados del Grupo II y III en ninguna de las muestras. Los cambios en el pH se observan en la (Gráfica III).

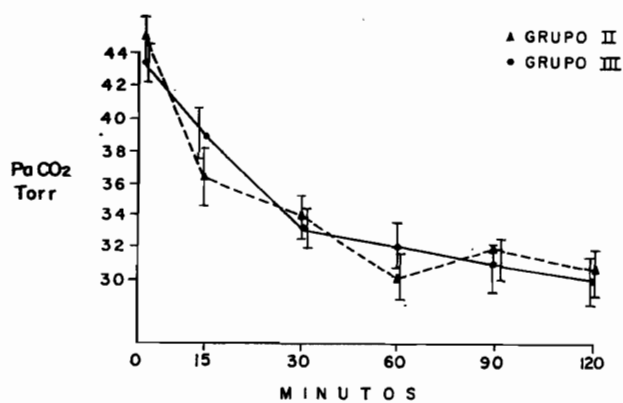
La T.A. y el pulso no variaron durante el estudio; (Gráfica IV) igualmente no se observaron diferencias en lo que respecta a la sedación, excitación y aprensión ni al

RESPUESTA EN LA VENTILACION MINUTO CON LA ADMINISTRACION DEL CLORHIDRATO DE DIMEFLINE



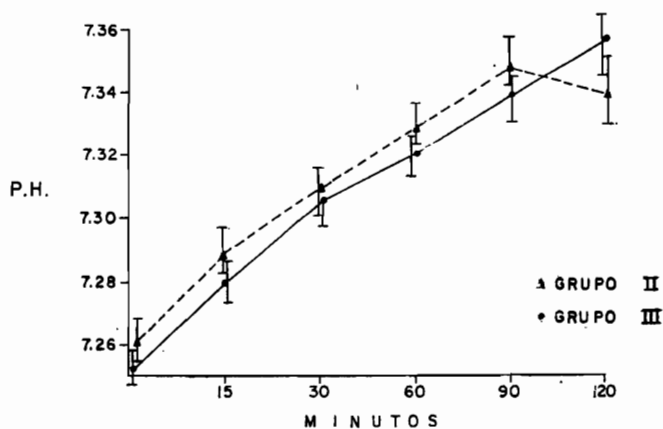
GRÁFICA I

RESPUESTA EN LA $P_a CO_2$ CON LA ADMINISTRACION DEL CLORHIDRATO
DE DIMEFLINE



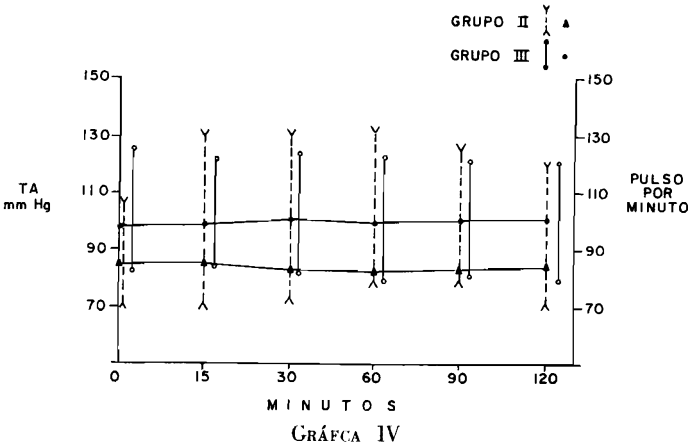
GRÁFICA II

CAMBIOS EN EL pH CON LA ADMINISTRACION DEL CLORHIDRATO
DE DIMEFLINE



GRÁFICA III

TENSION ARTERIAL Y PULSO CON LA ADMINISTRACIÓN DEL CLORHIDRATO DE DIMEFLINE



tiempo de analgesia entre los tres grupos. (Cuadro II).

CUADRO No. 2

TIEMPO DE ANALGESIA				
Grupo	I (Control)	II	III	
Horas	5.30	5.13	4.48	N.S.
TIEMPO DE VENTILACION				
Horas	3.20	0	0	

En cuatro pacientes, se observaron movimientos musculares finos localizados a los miembros superiores cuando el analéptico se administró a velocidad mayor de la estipulada, desapareciendo al disminuir la velocidad de infusión.

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que el Clorhidrato de Dimeflina, Analéptico respiratorio es útil para contrarrestar la depresión de la función respiratoria producida por los narcóticos utilizados en la Neurolepto-Anestesia.

En la clínica diaria, aproximadamente entre el 5 y el 10% de todos los pacientes que reciben Neurolepto-Anestesia, presentan depresión respiratoria en el periodo postoperatorio inmediato, aumentando el porcentaje en relación directa con el deterioro en el estado físico. En nuestro servicio, aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes graves requieren de ventilación mecánica prolongada.

Estudios de Corssen y otros ^{7,8,9,10,11} han demostrado que la depresión respiratoria de la Neurolepto-Anestesia persiste por 100 a 120 minutos después de la administración del medicamento tanto en el hombre como en animales. En el presente trabajo la última administración del narcótico varió entre 30 y 60 minutos, antes de iniciar el estudio.

En los últimos meses han aparecido varias publicaciones ^{12,13,14} donde se utilizan diversas drogas con este fin, observando diferentes problemas con su uso, entre los que se encuentran; reversión de la acción analgésica al mismo tiempo que reversión

de la depresión respiratoria; ^{15,16} reversión por tiempo corto de la depresión respiratoria con redepresión posterior por efecto fugaz de los analépticos utilizados; producción de convulsiones y excitación psíquica con dosis terapéuticas. ^{17,18}

La administración del Clorhidrato de Dimeflina a las dosis utilizadas en el presente trabajo no causó síntomas de hiper-excitación cortical, manifestadas por aceleración del despertar, o presentación de estados de excitación; igualmente no hubo diferencia significativa en el tiempo de analgesia entre el Grupo Control y los grupos en estudio.

El efecto del Dimeflina administrado intravenoso tiene duración de 30 a 45 minutos; se utilizaron dos esquemas de administración para observar si se obtenía mayor seguridad con la administración a goteo continuo del fármaco, sobre la dosis única, para evitar la estimulación inicial y depresión posterior que se ha reportado con otras drogas ¹³. No se observaron diferencias significativas entre dos grupos excepto en los últimos 15 minutos; (Gráfica II) en el Grupo III el volumen minuto continuo aumentado mientras que el Grupo II se estabilizó y disminuyó levemente; se pueden explicar estas observaciones en el Grupo II por la supresión del efecto del analéptico sobre el centro respiratorio manteniendo su estimulación mecanismos reguladores normales mientras que en el Grupo III, el goteo continuo de la droga persistió estimulando farmacológicamente el centro respiratorio.

El descenso de la paCO_2 confirma los cambios en la ventilación pulmonar; el hecho de que no haya diferencia significativa entre la paCO_2 de los últimos 15 minutos,

entre el Grupo II y III, periodo en el que sí hubo diferencia estadísticamente significativa en el volumen minuto. ($p < 0.001$). Probablemente la ventilación en el Grupo III haya sido principalmente sobre espacio muerto, por lo que no se manifestó en cambios en el paCO_2 arterial.

La T.A. y el pulso, se mantuvieron estables durante el tiempo de observación; el mayor promedio del pulso en el Grupo III, se debió a un paciente que mantuvo frecuencias cardíacas de 150 por minuto elevando el promedio de grupo.

El Grupo Control no se mantuvo sin ventilar como hubiera sido deseable para poder establecer con precisión el momento de la desaparición del efecto del narcótico, ya que consideramos peligroso dejar a pacientes con ventilación inadecuada por la posibilidad de acidosis respiratoria severa y posibles arritmias graves.

El uso de los analépticos respiratorios "Clásicos" (Picrotoxina, Benergide, Alfa-Lobelina y Niketamida) se abandonó durante la década de 1950 por la estimulación al S.N.C. que producían, manifestándose como tos, vómito, espasmo laríngeo, contracciones generalizadas y frecuentemente convulsiones tónicoclónicas. Esos analépticos se dejaron de utilizar por tener un margen de seguridad muy estrecho entre la estimulación respiratoria y la presentación de convulsiones. ^{19,20,21,22,23,24}

En 1961 Setnikar ²⁵, sintetizó una nueva clase de estimulantes del S.N.C. las aminometilcromonas a las cuales pertenece el Clorhidrato de Dimeflina, que tiene acción principal sobre el centro respiratorio bulbar y muy pobre acción sobre otras áreas encefálicas ²⁶. El efecto de esta droga sobre la función respiratoria de anima-

les,²⁷ de voluntarios normales,²⁸ de pacientes con neumopatías crónicas²⁹ y en pacientes intoxicados con barbitúricos³⁰ y con narcóticos²⁸, ha sido ampliamente estudiada, observándose que produce aumento en la ventilación pulmonar minuto, por aumento en la frecuencia respiratoria y en el volumen aire corriente,^{25,26} con poca acción sobre el aparato cardiovascular²⁸.

CONCLUSIONES

- 1.—El Dimeflin es útil para revertir la depresión respiratoria causada por la Neurolepto-Anestesia.
- 2.—La dosis de 0.1 mg/Kg. de peso, administrada I.V. en 5 minutos, es suficiente para lograr el efecto anterior.
- 3.—La dosis de 0.1 mg/Kg. I.V. en 5 minutos más la misma dosis a goteo continuo durante 2 hs., no mostró superioridad sobre la dosis única.
- 4.—No se observaron en los grupos estudiados, redepresión respiratoria, ni disminución del efecto analgésico, ni aceleración en el despertar de los pacientes.
- 5.—El Dimeflin a las dosis utilizadas, no mostró efecto sobre el aparato cardiovascular.
- 6.—Es necesario administrar lentamente el analéptico, para evitar la estimulación del sistema nervioso central.

RESUMEN

Se estudiaron 25 pacientes que fueron Anestesiados con Neurolepto-Anestesia y presentaron depresión respiratoria en el periodo postoperatorio inmediato. Se di-

vidieron tres grupos. A los controles se les colocó en ventilador mecánico hasta la recuperación completa de la función respiratoria habiendo sido ventiladas durante 3.20 hs. El resto recibieron Clorhidrato de Dimeflin, analéptico respiratorio, en dos esquemas terapéuticos habiéndose logrado estimular la ventilación para mantener paCO_2 y volumen minuto adecuados hasta que desapareció el efecto depresor de los narcóticos. No se observó reversión del efecto analgésico de los narcóticos o estimulación psíquica.

SUMMARY

25 patients anaesthetized with Neurolepto-Anaesthesia were studied showing respiratory depression in the immediate post-operative period. They were divided in three groups.

The control group was put on mechanical ventilation until the complete recovery of the normal respiratory function. The lapse of ventilation was 3.20 hs. The rest of them were treated with Dimeflin Chlorhydrate, respiratory analeptic in two therapeutic regimens. The ventilation was improved sufficiently to maintain paCO_2 and minute volume in normal limits until the depressor narcotic effect disappeared. No reversal of the analgesic effect of the narcotics or psychical stimulation was observed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Laborit, H. Huguenard, P.: *Pratique de L'hypnotherapie*, Masson et cie, 1954.
- 2.—Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Verbruggen, F.J. y Van Nueten, J.M.: *The Pharmacology of Dehidrobenzope-*

- ridol. A new Potent and short acting Neuroleptic agent Chemically Related to Haloperidol. *Arzneim Forsch.* 11, 819, 1969.
3. Janssen, P.A.: On the Pharmacology of analgesics and Neuroleptics used for Surgical Anesthesia. Symposium on Neurolept-Analgesia. First European Congress of Anesthesiology. Viena, 1962.
 4. Collins, V.J.: *Anesthesiología*. 1968. Primera Edición. Pág. 385, Lea and Febiger. Philadelphia.
 5. Ferrari, H.A.: Respiración, circulación y Neuroleptoanalgesia. *Rev. Mex. de Anest.* 120, 3, 1969.
 6. Dundee, J. Moore, H. Nicholl, B.: Studies of Drugs given before Anaesthesia. I.—A method of pre-operative Assessment. *Brit. J. Anaesth.* 34; 458, 1962.
 7. Corssen, G., Domino, E.F., Swett, R.B.: Neuroleptanalgesia and anesthesia. *Anesth. and Analg. Curr. Res.* 43, 748, 1964.
 8. Holmen, A., Hakalehto, J., Lauritsalo, K., Mattila, M.A.K.: A comparison of postoperative acid-base equilibrium and respiratory adequacy after two types of Neuroleptanalgesia. *Brit. J. Anesth.* 38, 191, 1966.
 9. H. Ritzow: On the respiratory depressing effect of Morphine and Fentanyl and its reversibility by morphine antagonists. *Dr. Anaesthesist*, 22, 425, 1973.
 10. Bohmert, F., Osten, H.: Untersuchungen über die postoperative ventilation. Nach Eingriffen in Neuroleptanalgesie. *Anesthesist*, 14, 21, 1966.
 11. Lawin P., Badram, H., Buchbinder, W., Herden, H., Lafontant, O.: *Anesthesie und Wiederbelebung*. BD. 18, S. 20. Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Berlin-Heidelberg.
 12. Hasbrouck, J.D.: The antagonisms of morphine Anesthesia by Naloxone. *Anesth. and Analg.* 50, 954, 1971.
 13. Heisterkamp, D.V., Cohen, P.J.: The use of naloxone to antagonize large dose of opiates administered during N20 Anesthesia. *Anesth. and Analg.* 53, 12, 1974.
 14. Lunsford, C.D., Cale, A.D., Ward, J.W., Franko, B.V. and Jenkins, H.: 4 substituted ethyl-3-diphenyl-2-pyrrolidinones. A new series of C.N.S. Stimulants. *J. Med. Chem.* 7, 302, 1964.
 15. Kato, H. and Buckley, J.P.: Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of Doxapram hydrochloride. *J. Pharmacol therap.* 144, 260, 1964.
 16. Morrison, J.D.: Alterations in response to somatic pain associated with anesthesia - XIX; studies with drugs used in Neuroleptanalgesia. *Brit. J. Anaesth.* 42, 838, 1970.
 17. P.K. Gupta and J.W. Dundee: Hastening of arousal after general anaesthesia with doxapram hydrochloride. *Brit. J. of Anesth.* 45, 493, 1973.
 18. P.K. Gupta and J.W. Dundee: Alterations in response to somatic pain associated with Anesthesia. XXII. Nikethamide, doxaprans and Naloxone. *Brit. J. of Anesth.* 45, 497, 1973.
 19. Adian, J.: Respiratory stimulants. *Anesthesiology* 21, 214, 1960.
 20. Camp, W. J.R.: The pharmacology of Cardiazol. *J. Pharmacol.* 33, 81, 1928.
 21. Boyan, C.P., Bellville, J.W., Wang, K.C. and Howland, W.S.: The relative potency of B, B-Methylethylglutarimide and pantamethylentetrazol. *Anesthesiology*, 19, 321, 1958.
 22. Hoagland, R.J.: Treatment of drug induced coma; Effectiveness of Methylphenidate. *Am. J. Med. Sci.* 56, 211, 1963.
 23. Dallemagne, M.J. and Heymans, C.: Respiratory stimulants. The alkaloids: Chemistry and physiology. Chapter 40, Vol. XII, Ed. R. H.F. Manske, pag. 109-1399. Academic Press, New York.
 24. Eckenhoff, J.E., Elder, J.D., King, B.D.: N-Allynormorphine in the treatment of Demerol narcosis. *Am. J. Med. Sci.* 223, 181, 1952.
 25. Setnikar, L., Murmann, M.J., Magistretti, P.I. Dare and Verlicchil: N-Substituted 8 aminomethylcromonas; a new class of central respiratory. Stimulants. *J. Med. Pharm. Chem.* 3, 471, 1961.
 26. Bailey, W.P., Brinkman, P.: Evaluation of a new respiratory stimulant. Dimeflin. *Am. J. Med. Sci.* 244; 116, 1962.
 27. Angelino, P.F., Gaida, A. DuL becco A: Rilevi di fisiopatologia a clinica nella insufficienza respiratoria cronica prima e dupo somministrazione di Remeffline. *Giornale di clin. Med.* 6, 554, 1966.
 28. Acompara, G., Savarese, M.: Prevenzione a cura della sindrome ipercapnica in Anestesia mediante un analettico respiratorio (remefflin). *Minerva Anest.* 32, 65, 1966.
 29. Baudraz, B. Uullemoz, P., Piolino, M.: Dimeflin, new respiratory analetic trials and therapeutic applications in pulmonary emphysema. *Schweiz Med. Wochenschrift.* 992, 294, 1962.
 30. Winnie, A.P.: Chemical Respirogenesis a comparative Study. *Acta Anesth. Scand. Suppl.* 51, 1973.