

Longnecker, E. D.; Grazis, A. P. y Eggers, N. W. G.: NALOXONA COMO ANTOGONISTA DE LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA INDUCIDA POR MORFINA. *Anesth. Analg.* 52: 447, 1973.

La naloxona es un nuevo antagonista de narcóticos que no produce depresión respiratoria, realizándose el presente estudio para valorar su eficacia clínica y para determinar la dosis adecuada para revertir la depresión respiratoria inducida con morfina. En 21 pacientes programados para cirugía ginecológica, ortopédica o general, sin padecimientos cardiopulmonares, se administró naloxona en tres diferentes dosificaciones. La anestesia se indujo en todos con morfina intravenosa y se mantuvo con óxido nitroso-oxígeno (70-30 por ciento) y se aplicó morfina intravenosamente según se requirió para mantener una anestesia adecuada, además se empleó bromuro de pancuronio como mioresolutivo. Después de la administración de sulfato de atropina y neostigmina, pero antes de la aplicación de naloxona todos los pacientes tenían una frecuencia respiratoria de menos de ocho ciclos por minuto, la que aumentó 2 a 3 minutos después de la inyección entre 16 y 22 ciclos por minuto. Con 5 microgramos por kilogramos de peso de naloxona aplicados intravenosamente, se obtuvo una reversión rápida de la depresión respiratoria, sin embargo, la duración de su efecto fue relativamente corta y la depresión respiratoria se presentó en los 10 pacientes de este grupo.

Cuando se aplicaron 10 microgramos por kilogramo de peso por vía endovenosa de clorhidrato de naloxona, no se prolongó la duración de su efecto y la depresión respiratoria reapareció en los cinco pacientes de este grupo.

Aplicando 10 microgramos por kilogramo de peso intramuscularmente 15 minutos después de la inyección intravenosa de 5 microgramos por kilogramo de peso de naloxona, se obtuvo una excelente reversión de la depresión respiratoria en seis pacientes, sin recurrencia de la misma en ninguno. Tomando en cuenta estos resultados, los autores recomiendan la aplicación combinada (endovenosa e intramuscular) de la naloxona después de una anestesia a base de morfina y óxido nitroso.

Evans, J. E. L.; Roscoe, P.; Swainson, P. C. y Prescott, F. L.: TRATAMIENTO DE SOBREDOSIS NARCÓTICA CON NALOXONA, UN ANTAGONISTA DE NARCÓTICOS ESPECÍFICO. *Lancet* 3:452, 1973.

La sobredosis de narcóticos accidental o intencional es un problema de frecuencia creciente y especialmente grave por la depresión respiratoria que ocasiona. La naloxona es un potente antagonista de narcóticos carente virtualmente de actividad agonista (narcótica); no produce depresión respiratoria y a diferencia de la nalorfina, puede revertir los efectos de la pentazocina. En este trabajo los autores describen su experiencia en nueve pacientes intoxicados

con narcóticos; todos recobraron la conciencia inmediatamente después de la inyección intravenosa de 0.4 a 1.2 mg. de clorhidrato de naloxona, aplicados en dosis parciales en un período de tres minutos. Se produjo un notable aumento en la frecuencia respiratoria, ascenso de la presión arterial y dilatación pupilar. En contraste, la naloxona no produjo ningún cambio en la conciencia, respiración, presión arterial, frecuencia del pulso y tamaño pupilar, en 13 pacientes intoxicados con diversos depresores no narcóticos del sistema nervioso central.

Johnstone, E. R.; Jobes, R. D.; Kennell, M. E.; Behar, G. M. y Smith, C. T.: REVERSIÓN DE LA MORFINA CON NALOXONA DESPUÉS DE UNA ANESTESIA. Anesthesiology 41:361, 1974.

Muchos anestesiólogos usan grandes dosis de morfina intravenosamente (1 a 3 mg. por Kg. de peso corporal) en la anestesia de enfermos de alto riesgo. El principal efecto indeseable de esta droga es la depresión respiratoria profunda en el postoperatorio, que hace necesaria la ventilación mecánica durante 6 a 24 horas. Un antagonista de narcóticos puede revertir dicha depresión; la naloxona es un antagonista sin efectos intrínsecos depresores y con mínimos efectos cardiovasculares; sin embargo, no es deseable la reversión rápida del efecto morfínico porque también revierte la analgesia.

Se estudiaron el efecto de 55 microgramos por kilogramo de peso de naloxona aplicados en infusión intravenosa en un período de 10 horas, para antagonizar los efectos de la morfina (3 miligramos por ki-

logramo de peso) en voluntarios no operados y encontraron una reversión adecuada. Se recomienda una dosis de naloxona de 15 microgramos por kilogramo de peso (5 microgramos intravenosos y 10 microgramos intramuscularmente) para revertir el efecto de 1.4 miligramos por kilogramo de morfina.

Leach, W. M.: NALOXONA, NUEVO RECURSO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. J Am. Coll. Emergency Phys. 2:21, 1973.

La sobredosis narcótica puede provocar depresión respiratoria que demanda atención inmediata. El clorhidrato de naloxona, antagonista de narcóticos sin efectos agonistas, se administró a pacientes con datos sugestivos de depresión narcótica, lográndose la reversión rápida de ésta sin reacciones indeseables.

Frecuentemente se observan en las salas de emergencia pacientes en coma y con trastornos respiratorios, sin que sea posible hacer una adecuada historia clínica u obtener datos dignos de confianza; no obstante esto, es imperioso contrarrestar inmediatamente la depresión respiratoria, por lo que ante la posibilidad de un error diagnóstico, se requiere un antagonista que no provoque depresión. El clorhidrato de naloxona no produce depresión respiratoria, efectos psicoticomiméticos, miosis ni dependencia física. En ausencia de narcóticos carece de efectos farmacológicos, por lo que si la depresión respiratoria se debe a medicamentos no narcóticos, la naloxona descarta la posibilidad de intoxicación narcótica.

Si al aplicar naloxona, se obtiene una respuesta muy rápida, probablemente la

intoxicación se debe solamente a narcóticos; si es mixta, narcóticos y barbitúricos por ejemplo, la respuesta será más lenta, dependiendo del tóxico predominante. Comunica el autor su experiencia en ocho casos en los que fue posible revertir con naloxona, la depresión respiratoria inducida por narcóticos.

Hasbrouck, D. J.: ANTAGONISMO DE LA ANESTESIA MORFÍNICA CON NALOXONA. Anesth. Analg. 50:954, 1971.

El empleo de la morfina como anestésico es un procedimiento de creciente interés, principalmente en cirugía cardíaca y puesto que se utilizan grandes dosis que varían de 1 a 6 mg. por Kg. de peso corporal, la depresión respiratoria postoperatoria y la somnolencia persisten generalmente de 6 a 8 horas y requieren respiración mecánica el mismo tiempo. Además, el paciente inconsciente y apneico es incapaz de colaborar en su postoperatorio inmediato, por lo que se necesita un antagonista de narcóticos. Estudios preliminares con naloxona en casos de cirugía a corazón abierto, en pacientes anestesiados con morfina, revelaron que dicho medicamento es un potente antagonista sin efectos colaterales que contraindiquen su empleo.

El autor comunica sus observaciones en 25 pacientes con valvulopatía cardíaca, anestesiados con morfina y en los que se usó naloxona en el postoperatorio. Describe la técnica anestésica empleada y el procedimiento de valoración de cada enfermo en la sala de recuperación. Hecho esto, aplicó naloxona en dosis de 5 mcg. por Kg. de peso, repitiéndose la valoración a los 5, 10 y 15 minutos. Si después de este período

los signos de reversión eran mínimos o no se observaban, se aplicó una dosis adicional igual. Si 15 minutos después de esta dosis no se obtiene respuesta, se concluye que la depresión no es causada por el narcótico. En 19 casos se tomaron electroencefalogramas, los que evidenciaron claramente la reversión de los efectos morfínicos: Con dosis de 10 mcg. por Kg. de peso la naloxona fue eficaz en todos los casos, 12 pacientes iniciaron espontáneamente la respiración adecuada para mantener una ventilación alveolar satisfactoria; el resto despertó lo necesario para respirar cuando se le ordenaba o bajo estímulos. Debe tenerse presente que la duración de acción de los narcóticos, suele ser mayor que la de su antagonista, por lo que es necesario vigilar a los enfermos después de la primera dosis de naloxona. En tres casos fueron necesarias dosis adicionales de 2.5 a 5 mcg. por Kg. de peso corporal.

Clark, B. R.: REVERSIÓN TRANSPLACENTARIA EN EL FETO DE LA DEPRESIÓN MEPERIDÍNICA, CON NALOXONA. J. Arkansas Med. Soc. 68:179, 1974.

La naloxona es un nuevo y potente antagonista no agonista de los analgésicos morfínicos, 30 veces más activo que la nalorfina y cuatro veces más potente que el levalorfan y en contraste con estos no produce depresión respiratoria inducida por la pentazocina. Administraron intramuscularmente naloxona en dosis de 5 mcg. por Kg. de peso a un grupo de recién nacidos cuyas madres no habían recibido narcóticos antes del parto, no observando cambios en el ritmo respiratorio, volumen total, pH y pCO₂ sanguíneos. A otro grupo

de 20 embarazadas a término sin complicaciones, con todos los fetos en presentación cefálica, se les administró meperidina-prometazina (50 a 75 mg. respectivamente) durante el trabajo de parto a intervalos adecuados para mantener tranquilas a las pacientes, la dosis máxima de prometazina fue de 50 mg. y sin límite la de meperidina. Inmediatamente antes del parto se aplicó anestesia espinal baja. El recién nacido fue valorado con el procedimiento de Apgar al cabo de 1 a 5 minutos posteriores al nacimiento. Poco antes del parto se administró a 10 madres naloxona intravenosamente a dosis de 5 mcg. por Kg. y 8 mcg. por Kg. a otro grupo de 10 madres. No obstante las dosis altas de meperidina empleadas (150 a 275 mg.), la naloxona produjo reversión transplacentaria de la depresión narcótica en el producto, naciendo todos en buenas condiciones. Fue más eficaz la dosis de 8 mcg. por Kg.

Foldes, F. F.: EMPLEO DE ANTAGONISTAS DE NARCÓTICOS DURANTE EL TRABAJO DE PARTO Y EN EL PARTO. EN: Bases fundamentales de l'anesthésie et de la réanimation obstetricales, Tomo 4, Librarie Arnette, París, France, 1973, pág. 141.

Los antagonistas de los narcóticos son eficaces cuando se administran antes, junto con, o después de los narcóticos y puesto que antagonizan no sólo la depresión respiratoria sino también en grado variable la analgesia, su administración antes o junto con narcóticos ofrece pocas o ninguna ventaja. Su empleo y esto es cierto principalmente en analgesia obstétrica, debe limitarse al tratamiento de la depresión respiratoria inducida por narcóticos en la madre y en el recién nacido.

Los antagonistas de narcóticos, con excepción del clorhidrato de naloxona, aplicados sin la administración previa de narcóticos producen efectos similares a estos, siendo la analgesia y la depresión respiratoria comparable a la que produce la morfina. El clorhidrato de naloxona aún en dosis altas no causa depresión respiratoria o circulatoria, por lo que es el agente de elección en la práctica obstétrica. Los antimorfinicos están indicados en el tratamiento de la depresión respiratoria por analgésicos morfínicos, accidental o inducida, durante el trabajo de parto y en el parto mismo, así como la prevención o tratamiento de dicho problema respiratorio en el recién nacido. Sin embargo, el temor de la depresión postpartum causada por narcóticos en el recién nacido, evita que éstos se administren en las dosis necesarias para producir una correcta analgesia obstétrica; algunos utilizan en lugar de narcóticos, grandes dosis de atarácicos, los que también pueden producir depresión respiratoria en el recién nacido y para los que no hay un antagonista específico. Con el advenimiento de la naloxona el temor a los narcóticos debe desaparecer.

La prevención o el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por narcóticos en el recién nacido puede hacerse administrando naloxona a la madre o al niño. Si el parto se hizo con anestesia peridural, se pueden aplicar 0.01 mg. (10 mcg.)/Kg. intravenosamente a la madre, tres a cinco minutos antes de pinzar el cordón; si con anestesia general, bloqueo paracervical o pudiendo, 0.02 mg. (20 mcg.)/Kg. de naloxona, disueltos en 2 ml. de solución de cloruro de sodio o de dextrosa al 5 por ciento, directamente en la vena umbilical uno a dos minutos antes o inmediatamente

después del parto; con este método no se revierte la analgesia en la madre. El efecto antagonista de la naloxona puede prolongarse con la inyección intramuscular de 0.1 mg. 30 ó 45 minutos después de su inyección intravenosa.

Drumond, G. B.: NALOXONA; RELACIÓN ENTRE LA DOSIS Y CALIDAD DEL ANTAGONISMO DE LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA POR FENTANYL EN PACIENTES ANESTESIADAS. Anesthesiology. 49:151, 1977.

Se realizó un estudio clínico en 44 mujeres de 20 a 60 años de edad, sin enfermedad cardíaca, respiratoria, hepática o renal. El procedimiento quirúrgico consistió en laparoscopia.

La anestesia se indujo con tiopental sódico 250 mg. y se mantuvo con una mezcla de oxígeno y óxido nitroso (30 a 70 por ciento respectivamente) más halotane a concentraciones variables a través de una válvula no reinhalatoria.

Diez minutos después de inducida la anestesia se efectuaron maniobras encaminadas a medir la frecuencia respiratoria y el volumen/minuto. Se administraron 0.05 mg. de citrato de fentanyl por vía endovenosa. Se formaron cuatro grupos de pacientes a los cuales se les inyectó a cada uno un diferente tipo de solución, como a continuación se especifica:

Primero: 5 ml. de solución salina al 0.9 por ciento más 0.1 mg. de naloxona.

Segundo: 5 ml. de solución salina al 0.9 por ciento más 0.2 mg. de naloxona.

Tercero: 5 ml. de solución sealina al 0.9 por ciento más 0.4 mg. de naloxona.

Cuarto: 5 ml. de solución salina al 0.9 por ciento.

Si alguna paciente permanecía en apnea después de administradas las anteriores soluciones, se aplicaban 0.4 miligramos de naloxona y el experimento finalizaba.

El volumen/minuto promedio y la frecuencia respiratoria control no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

El volumen/minuto promedio y la frecuencia respiratoria durante cada minuto permanecieron estables en el período control.

Los cambios absolutos en el volumen/minuto y la frecuencia respiratoria con relación a los valores control fueron analizados preferentemente a proporciones de los valores control, debido a que los cambios observados después de la administración de fentanyl no fueron proporcionales a la magnitud de los valores de control precedentes.

Cinco de las 10 pacientes del grupo que recibió solución salina únicamente presentaron apnea después de la administración de fentanyl. Estas pacientes fueron suprimidas del estudio y únicamente continuaron aquellas pacientes que conervaron el automatismo respiratorio.

Las pacientes que presentaron apnea tuvieron un volumen/minuto control de 5.87 litros/minuto menor que aquellas que permanecieron con automatismo respiratorio (6.62 litros/minuto). Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa, debido a las diferencias de edad, peso, talla, etc.

El grupo que no recibió naloxona difirió notoriamente en su respuesta comparándolo con los otros. El análisis de la varian-

za de los resultados totales después de 10 minutos de aplicada la solución confirma esta diferencia ($p < 0.001$), tanto para volumen/minuto como para frecuencia respiratoria. La relación entre el cambio máximo, tanto en volumen/minuto como en frecuencia respiratoria, y la dosis de naloxona, muestra un trazo lineal logarítmico similar y significativo.

Los cambios promedio en volumen/minuto dos minutos después de la inyección

de la solución, en los tres grupos que recibieron naloxona, estuvieron relacionados también con la dosis de naloxona. No hubo una correlación significativa entre los cambios observados en cualquiera de los grupos y el peso, peso ideal o superficie corporal de las pacientes.

Se refiere que la naloxona resultó ser un seguro y confiable antagonista del fentanyl. Existe relación entre la dosis de naloxona y la calidad de la reversión o antagonismo.