

ANESTESIA ANALGESICA CON DOS MORFINOSIMILES COMBINADOS

*DR. ARMANDO ACOSTA DURÁN
 **DR. CARLOS R. MORENO A.

RESUMEN

Se hacen consideraciones acerca del mecanismo de acción de dos o más fármacos combinados, los resultados de su administración y las ventajas y desventajas de su uso.

Se informan los resultados de un estudio de 20 pacientes tratados quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, en quienes el procedimiento anestésico consistió en la aplicación de dos morfinosimiles combinados (clorhidrato de meperidina y citrato de fentanyl).

Se consideraron la edad, el peso, el tiempo anestésico y las condiciones físicas de los pacientes conforme con la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología.

Se describe la técnica y se anotan los resultados obtenidos, de los que se concluye que la aplicación de este procedimiento anestésico es útil en los casos indicados y tiene ventajas en comparación con otro tipo de sistema.

SUMMARY

Some considerations are done about the action mechanism of two or more combined pharmacons, the results of its administration and the advantage and disadvantage of its use.

We inform the results of a study of 20 patients treated by surgery, in the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, to whom the anesthesia procedure consist in the application of two combined morphimicsmilens (meperidine hydrochlonide and phentanyl citrate).

Age, weight, anesthesia time and the phsycial conditions of the patients according to the classification of the American Society of Anesthesiology are considered.

The technic and results are described with the conclusion that this anesthetic procedure is useful in the indicated cases and it has advantages over others of the same system.

INTRODUCCIÓN

LA administración conjunta de dos o más fármacos se denomina combinación medicamentosa y de la que resulta es la interacción de las drogas mezcladas.³ Esta interacción puede tener dos consecuencias útiles: disminuir

los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se llama antagonismo o aumentar los efectos deseables, a lo que se conoce como sinergismo.^{1, 2, 3} Este término se usa indistintamente para explicar los fenómenos de adición y potenciación. La adición es la suma aritmética de los efectos de dos o más drogas que interac-

*Residente de anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

**Del Servicio de anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

túan; la potenciación consiste en obtener un resultado mayor del que podría esperarse de la suma aritmética de dos o más fármacos que interactúan.^{1, 2, 3}

Se llama antagonismo químico al fenómeno por el que dos medicamentos (agonista y antagonista) se inactivan *in vitro*, el antagonista competitivo o antagonismo del receptor es reversible a nivel de moléculas estereoespecíficas en la membrana celular, ya que estas moléculas, llamadas también receptores; pueden ser ocupadas indistintamente intracelulares y extracelulares, entre los que destaca principalmente la concentración del fármaco; de manera que ocupará el receptor el medicamento que tenga mayor concentración y podrá ser desplazado cuando exista otra sustancia endógena o exógena con afinidad al receptor y en concentración suficiente.^{1 a 4}

El antagonismo fisiológico o funcional consiste en la acción opuesta de los fármacos que interactúan y tienen efectos claramente contrarios en un órgano, aparato o sistema.^{1, 2}

La literatura médica internacional informa detalladamente respecto a los morfínicos el fenómeno de antagonismo competitivo.^{5 a 9} Se conocen las diferentes estructuras moleculares de las sustancias con características morfínicas, se ha descrito la estructura hipotética de una molécula estereoespecífica situada en la membrana postsináptica de algunas neuronas a la cual se la ha denominado receptor morfínico; se le ha reconocido a estos receptores un lugar aniónico que es ocupado por el nitrógeno cuaternario de algunos morfínicos que ocasiona la actitud antagonista de las moléculas, una cavidad que recibe el carbono asimétrico que a su vez imprime a los morfínicos cuando desplaza la luz a la derecha (dextrógiro) características no agonistas, cuando la desplaza hacia la izquierda (levógiro) propiedades agonistas y una superficie plana que interactúa con el anillo bencénico de las moléculas morfínicas.^{10 a 13} En la última década se han identificado sustancias endógenas capaces de ocupar los receptores morfínicos y con capacidad agonista morfínica que indiscutiblemente, están relacionados con la sensación del dolor y se han llamado, en general, endomorfínicos.^{14 a 16}

La revisión bibliográfica efectuada con motivo de este trabajo de investigación clínica, aclara el fenómeno de sinergismo morfínico; sin embargo, la práctica clínica demuestra la utilidad de la interacción entre el clorhidrato de meperidina y el citrato de fentanyl. Esta combinación medicamentosa de dos analgésicos centrales, muestra a la vez sinergismo de su efecto analgésico y antagonismo fisiológico o funcio-

nal en el aparato cardiovascular. Este antagonismo funcional es el que por primera vez motivó el estudio de esta combinación, ya que sabemos el efecto anticolinérgico¹⁹ de la petidina que incrementa la frecuencia cardíaca y el efecto vagal del fentanyl¹⁸ que disminuye esta frecuencia; resultado interesante que motiva una hipótesis respecto a la estabilidad de la frecuencia cardíaca con esta combinación farmacológica.

En este trabajo de investigación clínica se usó meperidina y fentanyl (figuras 1 y 2) para proporcionar la analgesia necesaria en un procedimiento quirúrgico. Según los trabajos del profesor de Castro, se podría denominar a este procedimiento anestesia analgésica a base de dos morfínicos. Se informan aquí los resultados de este trabajo.

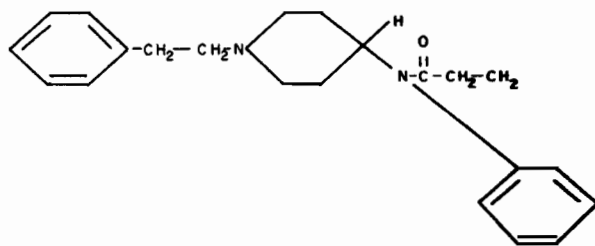


Figura 1. Fórmula estructural del fentanyl.

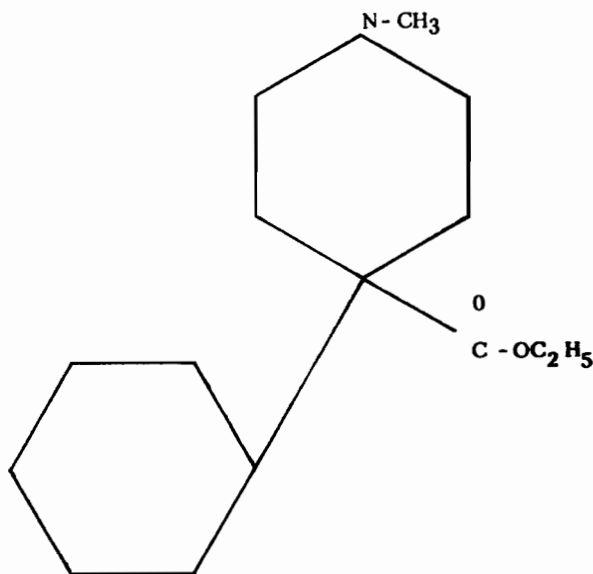


Figura 2. Fórmula estructural de la meperidina.

MATERIAL Y MÉTODO

De los pacientes que se tratan quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del CMN del IMSS, se estudiaron, sin selección, 30 de ellos con edades comprendidas entre tres y 17 años; sus pesos corporales variaron de 12 a 55 Kg. y el tiempo anestésico de 45 a 370 minutos. La valoración preanestésica se calificó según las normas de la Sociedad Americana de Anestesiología entre I y III para cirugía electiva. Se efectuó visita anestésica 24 horas antes del procedimiento anestésicoquirúrgico, en la que se evaluó el riesgo anestésico y se hicieron las indicaciones preanestésicas. La medicina preanestésica consistió en un derivado de los butirofenonas denominado dehidrobenzoperidol, en dosis de 100 microgramos por kilogramo de peso y como máximo cinco miligramos, más 10 microgramos de sulfato de atropina por kilogramo de peso sin sobrepasar 500 microgramos, aplicados por vía intramuscular 45 minutos antes de la anestesia. La inducción anestésica se efectuó con tiopental sódico por vía intravenosa (ocho miligramos de peso); acto seguido ventilación con mascarilla hasta obtener narcosis y relajación muscular; mediante larigoscopia directa se intubó a todos los pacientes por vía bucotraqueal.

La ventilación se controló con un circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de CO_2 y la mezcla gaseosa estuvo constituida en un 40 por ciento de O_2 y 60 por ciento de óxido nitroso. La analgesia necesaria para la tolerancia del procedimiento quirúrgico se proporcionó mediante la administración combinada de dos analgésicos narcóticos (clorhidrato de meperidina y citrato de fentanyl). La dosis inicial fue proporcionada conforme con el peso corporal (un miligramo y un microgramo respectivamente por cada kilogramo de peso).

Las dosis subsecuentes se proporcionaron según la reacción clínica (signos vitales, movimientos, diámetro pupilar, automatismo respiratorio y estado de la conciencia), en algunos casos fue necesario usar después de bromuro de pancuronio en dosis de 40 microgramos por kilogramos de peso.

Al terminar la cirugía se suprimió del circuito anestésico el óxido nitroso para obtener una recuperación óptima del paciente en atención a la función respiratoria. Los pacientes que así lo requirieron se valoraron para la reversión del efecto depresor respiratorio de estos narcóticos mediante un antagonista denominado clorhidrato de naloxona, con todas las precauciones en la administración de este último respecto a dosis, vía de administración que, cuando fue endovenosa, se hizo con la rapidez necesaria para

evitar una reversión descuidada que dejara desprotegido neurovegetativamente al sistema nervioso de su estímulo nociceptivo.

Al terminar el procedimiento anestésico, todos los pacientes fueron evaluados en su función ventilatoria antes de ser transportados a la sala de recuperación donde se vigilaron sus signos vitales, su estado de conciencia y la función ventilatoria hasta su total recuperación.

RESULTADOS

Se procesaron desde el punto de vista estadístico las dosis usadas de clorhidrato de meperidina y citrato de fentanyl en miligramos y microgramos por kilogramo de peso y por hora y se obtuvo un promedio aritmético de 2.189358 microgramos-miligramos por kilogramo de peso tanto para la meperidina como para fentanyl, con desviación estándar de ± 1.3792127 , la que debe sumarse y restarse dos veces para fenómeno bioestadístico, al promedio aritmético considerando el número de casos que corresponden a ellos para poder calcular la probabilidad, que en este caso es menor de 0.03 y debe considerarse con significancia estadística (cuadro I).

CUADRO I

	Promedio de mg. y meg./Kg./hora	Desviación estándar	Probabilidad
Fentanyl	2.189358	± 1.3792127	0.03
Meperidina	2.189358	± 1.3792127	0.03

Respecto a la frecuencia cardíaca, la influencia que ejerce esta combinación de morfínicos fue analizada estadísticamente y se encontró un promedio aritmético en el periodo preinductivo de 99.5 latidos por minuto ± 13.30 y en el periodo trananestésico de 96.16 latidos por minuto ± 16.55 ya influidos por la combinación medicamentosa estudiada. En el cuadro II y la figura 3 se resumen estos resultados.

El uso de antimorfinicos en nuestro trabajo fue en un pequeño porcentaje (16 por ciento) ya que sólo cinco pacientes requirieron al término de la cirugía la administración de clorhidrato de naloxona.

Es conocido el efecto histaminogénico del clorhidrato de meperidina (ocho por ciento de los casos), sin embargo, en nuestro grupo sólo

CUADRO II. FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO (ANÁLISIS ESTADÍSTICO)

	Promedio	Desviación estándar	Probabilidad	Significancia estadística
Basal	99.5	± 13.309065	0.03	SI
Trans-anestésico	96.16	± 16.056658	0.05	SI

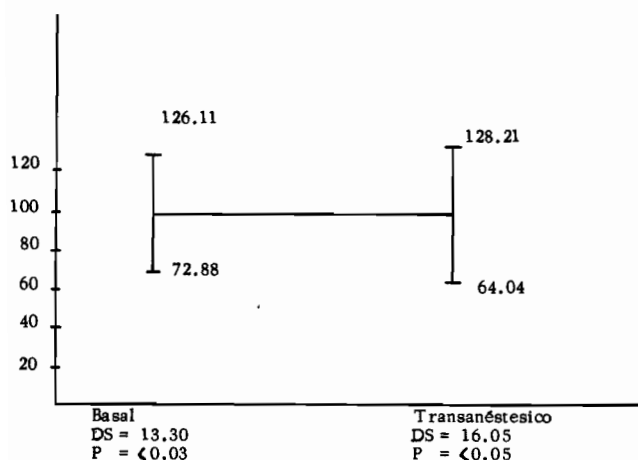


Figura 3. Frecuencia cardíaca promedio.

un paciente tuvo estas manifestaciones en la piel (erupción) y que representó el tres por ciento.

COMENTARIOS

El clorhidrato de meperidina fue sintetizado por Eisleb en 1939¹⁹ y poco después de lo reconocieron propiedades analgésicas sobresalientes en relación con la morfina y los morfínicos. De hecho, la meperidina fue el primer morfínico sintetizado totalmente. El citrato de fentanyl lo sintetizó Jensen antes de 1958 a partir de la meperidina, de manera que debe considerarse como un derivado piperidínico, su poder analgésico fue mayor que el de todos los morfínicos naturales, semisintéticos y sintéticos que hasta entonces se conocían.²⁰

Ambos fármacos, por sus características analgésicas, fueron pronto consideradas como elementos útiles para el anestesiólogo y llegaron a ser anestésicos de base en algunos procedimientos. Neff usó la meperidina a partir de 1947 combinándola con un relajante neuromuscular no despolarizante (curare) y una mez-

cla gaseosa a base de óxido nítrico y oxígeno.²¹ De Castro y Mundeler en 1959 usaron el fentanyl combinado con dehidrobenzoperidol y un relajante neuromuscular no despolarizante en procedimientos anestésicos a los que llamaron neuroleptoanestesia tipo II.²² En 1968, De Castro y P. Viars excluyen al dehidrobenzoperidol y crearon el término de anestesia analgésica.²³

Se estudió mucho un fenómeno farmacológico en la combinación de dos derivados morfínicos en el que uno tenía la función de agonista y otro de antagonista.⁵ Se describieron los antimorfínicos como útiles al final de los procedimientos anestésicos a base de morfínicos para el tratamiento de la depresión respiratoria.^{24, 25, 26}

Se debe a Foldes la introducción de antimorfínicos en clínica humana y en anestésicos.

Hughes, Kosterlitz y otros, identificaron sustancias endógenas con propiedades morfínicas y los llamaron endomorfina.²⁷ En la actualidad no existen estudios acerca de la interacción entre endomorfina y morfínicos exógenos con características agonistas; no se sabe si ambas sustancias se sinergizan.

La literatura mundial informa que los antimorfínicos compiten a nivel de receptor morfínico con las endomorfina (antagonismo competitivo).¹⁴

No existen tampoco comunicaciones acerca de la posibilidad de sinergismo entre dos sustancias morfínicas exógenas.

En nuestro estudio encontramos una peculiaridad común del fentanyl y la meperidina, que siendo dos analgésicos morfínicos por tener un carbono asimétrico de tipo levógiro, no son capaces de antagonizarse porque carecen de las características antagonistas que proporcionan los radicales N-Alil,^{28, 29} de manera que se pueden observar en esta combinación, el sinergismo respecto a las propiedades analgésicas, hipnóticas y depresoras respiratorias y un antagonismo funcional respecto a la influencia en el miocardio, ya que, siendo uno anticolinérgico y el otro vagotónico, el resultado es la conservación de la frecuencia cardíaca estable.

Según los resultados obtenidos en este trabajo respecto a la dosis, se observa que las dosis promedio de fentanyl fue de 2.18 microgramos por kilogramo de peso por hora y la de la meperidina fue de 2.18 mg. por kilogramos de peso por hora, lo que contrasta con los informes de anestesia analgésica con estos medicamentos usados aisladamente (fentanyl 13.9 mcg./Kg./hora, meperidina 8 mg./Kg./hora) en muestras semejantes a la nuestra,^{17, 18} por lo que existe un decremento de aproximadamente 10 microgramos de la dosis de fentanyl y seis mi-

ligamos de la dosis de meperidina, datos que autorizan a pensar en un sinergismo morfinico en cuanto a la combinación meperidina-fentanyl respecto a su efecto analgésico.

Si se considera la frecuencia cardiaca, se observa en muestras semejantes a la nuestra,^{17, 18} que cuando se usa meperidina, su actitud anticolinérgica incrementaba en todos los casos la frecuencia cardiaca promedio de 10 y 30 por ciento y, tratándose del fentanyl, fue reiterada la disminución de la frecuencia cardiaca entre el 10 a 20 por ciento.

Los resultados que se anotan en el cuadro II y la figura 3, indican que la frecuencia cardia-

ca se conservó estable y que se observó un pequeño decremento equivalente al 3.35 por ciento que representa tres latidos por minuto en promedio, por lo que puede decirse que hay un antagonismo fisiológico de estos dos medicamentos que desde el punto de vista influencia en la frecuencia cardiaca son opuestos y combinados estabilizan la frecuencia cardiaca durante el periodo transanestésico.

Por otra parte, el haber logrado disminuir el uso de clorhidrato de naloxona a sólo cinco pacientes (16 por ciento), indica biotransformación y excreción adecuada que impide la acumulación de estos fármacos en el organismo.

REFERENCIAS

- JENRINS, L.C.; BRAVES, H.B.: *Potential hazards of psychoactive drugs in association with anesthesia*. Can. Anaesth. Soc. J. 12:121, 1965.
- MACGREGOR, A.G.: *Review of points at which drugs can interact*. Proc. R. Soc. Med. 58:943, 1965.
- SHEPHERD, M.: *Psychotropic drugs. Interaction between centrally acting drugs in man: Some general considerations*. Proc. R. Soc. Med. 58:964, 1965.
- HUG, C.C. JR.; SCRAGANI, J.T.; ORA, T.: *Narcotic analgesic and antagonist interaction in brain tissue in vitro*. Fed. Proc. 27:753, 1968.
- FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
- MARTIN, W.R.: *Clinical evaluation for narcotic dependence in man*. E. L. En New concepts in pain and its clinical management. Ed. F.A. Davis Co. Philadelphia. 1967. Pág. 121.
- BLUMBERG, H.: *N-allylnoroxymorphone. A potent narcotic antagonist*. Fed. Proc. 20:311, 1961.
- PEARL, J.; HARRIS, L.S.: *Inhibition of writhing by narcotic antagonists*. V. Pharmacol. Exp. Ther. 154:319, 1966.
- McCLANE, T.F.; MARTIN, W.R.: *Effects of morphine, nalorphine, cyclazocine and naloxone on the flexor reflex, int.* Neuropharmacol. 6:84, 1967.
- BARAN, A.; SHUSTER, L.; BAILEY, D.W.: *Opiate receptors in mice: genetic differences*. Life Sci. 17:633, 1975.
- CHO, T.M.; CHO, J.S.; COH, M.H.: *A model system opiate receptor interactions: mechanism of opiate-cerebroside sulfate interaction*. Life Sci. 18:231, 1976.
- GOLDSTEIN, A.: *Opiate receptor*. Life Sci. 14:615, 1974.
- KUHAR, M.J.; PERT, C.B.; SNYDER, S.R.: *Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain*. Nature. 245:447, 1973.
- CHANG, J.R.; FONG, B.T.W.: *Opiate receptor affinities and behavioural effects of enkephalin: Structure-activity relationship of peptides analogues*. Life Sci. 18:1473, 1976.
- GOLDSTEIN, A.; COX, M.B.: *Endorphin from pituitary inhibits cyclic amp formation in homogenates of neuroblastoma and glioma hybrid cells*. Nature 265:362, 1977.
- PERT, C.B.; PERT, A.; TALIMAN, J.F.: *Isolation of a novel endogenous opiate analgesic from human blood*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 7:2226, 1976.
- GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.; GONZÁLEZ, C.A.: *Clorhidrato de meperidina como agente de mantenimiento anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 26:101, 1977.
- GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.; GONZÁLEZ, C.A.: *Citrato de fentanyl como único agente anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. Epoca II, 1:17, 1978.
- EISLEB, O.; SHUMANN, G.: *Dolatin ein neuartiges spasmolytikum und analgetikum (chemisches) und pharmakologisches*. Deutsch. Med. Wchnschr. 65:967, 1939.
- JANSSEN, P.A.J.: *Fentanyl Arzneimittelforschung*. 13:502, 1963.
- NEFF, W.; MAYER, E.C.; PERALES, M.: *Nitrous oxide and oxygen anesthesia with curare relaxation*. California Med. 66:67, 1947.
- DE CASTRO, J.; MUNDELEER, P.: *Dehydrobenzperidol et fentanyl deux anesthésiques nouveaux qui apportent de nouvelles possibilités à la neuroleptanalgesie*. Symp. Neuroleptanalgesie I Europ. Congr. Anesth. Viena 1962.
- DE CASTRO, J.; VILARS, P.: *Utilisation pratique des analgesiques centraux en anesthésie et réanimation*. Ars. Med. Núm. Spec. 1968.
- ARCHER, S.: *Narcotic antagonists as analgesics*. Science 137:541, 1962.
- RIFART, R.: *Pentazocine in sequential analgesic anaesthesia*. Brit. J. Anaesth. 44:175, 1972.
- KUHN, M.D.: *Stimulus properties of the narcotic antagonist pentazocine: similarity to morphine and antagonism by naloxone*. J. Pharm. and Exp. Ther. 196:121, 1976.
- KOSTERLITZ, H.W.; HUGUES, J.: *Some thoughts on significance of enkephalin, the endogenous ligand*. Life Sci. 17:91, 1975.
- JANSSEN, P.A.: *A review of chemical features associated with strong morphine-like activity*. Brit. J. Anaesth. 34:260, 1962.
- KOSTERLITZ, H.W.; WATERFIELD, A.A.: *In vitro models in the study of structure activity relationships of narcotic analgesics*. Rev. Pharmacol. 15:19, 1975.



ΟΦΘΑΛΜΟΔΟΥΛΕΙΑ

Das ist/
Augendienst.

Neuer vnd wolgegründter Bericht
Von Ursachen vnd er-
kenntnis aller Gebrechen / Schäden vnd
Mängel der Augen vnd des Gesichtes / wie man sol-
chen anfanglich mit gebürlichen Mitteln begegenen / vorkom-
men vnd wehren/ Auch wie man alle solche Gebrechen künstlich durch
Argney/ Instrument vnd Handgrieffe curiren, wirken
vnd vertreiben sol.

Mit schönen / herrlichen / Contrafectischen Figuren
der Anatomia beyde des Heubtes vnd der Augen/ so wol dersel-
bigen vornembsten Schäden vnd Gebrechen/ desgleichen aller Instru-
ment vnd Gefesse/ so zu solcher Augen Cur gehörig vnd dienlich.
Desgleichen von künstlichen Preparationen, Purgatio-
nen, Calcinationen, Distillationen vieler gebräuchlicher
Materialium, zur Augenargney nötig vnd nützlich.

Sambt einem kurzen Auszuge etlicher Zeugnisse
derer Personen / welchen durch Gottes hilff vnd solche Mittel an
Augen vnd Gesicht schaden geholten worden/ nechst nach
der Vorrede zu befinden.

Zu Ende diß Buchs mit einem wolgeordneten Re-
gister/ so auff alle Sechzehen Teile vnd derselbigen Capitel
des ganzen Buchs gerichtet.

Allen benötigten Erzten/trewhertigen Hausvätern/
vnd sonderlichen denen Menschen / die mit Gebrechen/Schäden vnd Män-
geln der Augen vnd des Gesichtes behafft vnd beladen sein/ oder sich
dessen zu besorgen vnd zu befahren haben / zu trost/ nutz
vnd gure gekeltet vnd beschrieben

Durch
George Bartisch von Königsbrück /
Bürger/ Oculist, Schnitt vnd Wundartz in
der Churfürstlichen Alten Stadt Dresden.

Der gleichen zu-
vor nie an Tag noch
in Augenschein kom-
men/ als sechund erst
gesehen im 1583.
Jare.



Mit Römischer
Kaiserlicher Male-
stet Begnadung vnd
Freiheit/ auff Leben
Jar nicht nachzu-
drucken.

Bartisch, Georg (1535-1606). *Ophthalmoduleiadas ist Augendienst. Neuer und Wolgegründter von Ursachen und erkenntnis aller Gebrechen, Schaden und Mangel der Augen und des Gesichtes*. Dresden. Metthes Stockel. 1583. 282 Págs. ilus.

Bartisch es considerado como uno de los fundadores de la oftalmología moderna, extirpar el ojo en los cánceres del globo ocular.
Este libro se caracteriza por sus ilustraciones compuestas por varios pliegues.