

ANTAGONISMO DEL LACTATO DE PENTAZOCINA CON EL CLORHIDRATO DE MEPERIDINA EN PEDIATRIA

*DR. CARLOS R. MORENO ALATORRE

*DR. JOSÉ DANIEL PAREDES REYES

RESUMEN

Se hace un estudio de la acción del lactato de pentazocina al antagonizar los efectos del clorhidrato de meperidina en 30 pacientes pediátricos, 15 de sexo masculino y 15 del femenino, cuyas edades variaron de 23 meses a 15 años y sus pesos corporales de nueve a 50 kilogramos.

Según la ASA, (Sociedad Americana de Anestesiología) el riesgo anestésico se clasificó de I a III para cirugía programada.

Se describe el método anestésico usado, así como las dosis y los sistemas de control y evaluación que se establecieron.

Se anotan los resultados, que fueron por lo general satisfactorios, ya que no se observaron los fenómenos psicomiméticos que se describen con la administración del lactato de pentazocina, del que se concluye que es un antagonista morfínico útil en el tratamiento de la depresión respiratoria ulterior a la anestesia analgésica a base de clorhidrato de meperidina en pacientes pediátricos.

SUMMARY

A study done over the action of pentocine lactate that antagonist the effects of the meperidine hydrochloride in 30 pediatric patients, 15 boys and 15 girls, which ages were between 23 months to 15 years old and their corporal weights were of nine to 50 kilograms.

According to ASA (American Society of Anesthesiology), the anesthetic risk was classified from I to a III for programmed surgery.

The anesthetic method used is described, also the dosage and the control systems and the evaluation that was established.

The results are commented, that in most of the cases were satisfactory because there were no psychomimetic phenomena that are described in the administrations of pentazocine lactate, that is concluded like a useful antagonist morphine in the treatment of the respiratory depression post analgesic anesthesia of meperidine hydrochloride in pediatric patients.

DESDE 1947 en que Neff usó el clorhidrato de meperidina como fármaco base en un procedimiento anestésico,¹ el inconveniente más importante de esta técnica fue la depresión respiratoria que causa en el paciente durante el periodo postanestésico.

Existen dos soluciones posibles en el tratamiento de la depresión respiratoria conse-

cuenta al uso de meperidina en el procedimiento anestésico: la ventilación mecánica postoperatoria hasta la recuperación del automatismo respiratorio^{2, 3} y el uso de antimorfinicos.⁴ La administración de estos últimos en clínica humana comenzó hace aproximadamente medio siglo; Pohl (1915) demostró que los derivados N-alil de la norcodeína antagonizan los efectos

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

depresores de la codeína.⁵ Después de esta observación se identificaron fármacos morfinosí-miles capaces de antagonizar a la morfina. El análisis clínico de estos antimorfinicos permiti-ó a Martín clasificarlos en antagonistas, ago-nistas y antagonistas no agonistas o puros.⁶

En la actualidad existen varios antagonis-tas morfinicos, entre los que destaca el clorhi-drato de naloxona, que, según la clasificación de Martín actúa como un agente antagonista no agonista.⁶

Recientemente (1978) se efectuó un estu-dio de investigación clínica en fase III en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacio-nal, que analizó la conducta de la naloxona y la pentazocina revirtiendo el citrato de fentanil en pacientes pediátrico.⁷

El lactato de pentazocina se usó en anestesiología a partir de 1960 como antagonista al fi-nal de la neuroleptoanestesia y la anestesia analgésica (De Castro).^{2, 4, 8}

Lo anterior motivó la investigación clínica para estudiar el comportamiento del lactato de pentazocina (figura 1), antagonizando los efec-tos del clorhidrato de meperidina (figura 2) en pacientes pediátricos; los resultados de este análisis son el tema del presente trabajo.

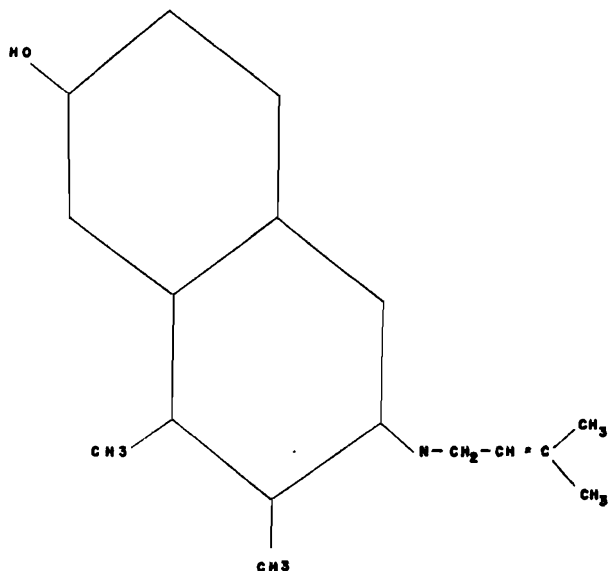


Figura 1. Fórmula estructural del lactato de pentazocina.

MATERIAL Y MÉTODO

De la población que se atiende en las dife-rentes especialidades quirúrgicas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó

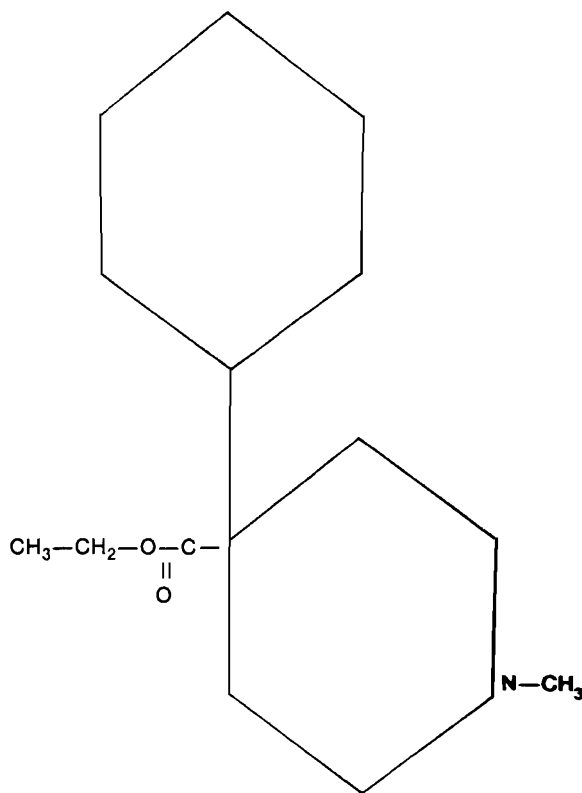


Figura 2. Fórmula estructural del clorhidrato de meperidina (metil—1—carboxi—4—fenil—4—piperidina).

una muestra sin selección constituida por trein-ta pacientes; quince de sexo femenino y quince del sexo masculino, sus pesos corporales varia-ron de nueve a cincuenta kilogramos; las eda-des estuvieron comprendidas entre un año on-ce meses y quince años. Según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, el riesgo anestésico se calificó entre I y III, para cirugía programada; el tiempo anestésico fue de cincuenta y cinco a cuatrocientos veinticin-co minutos.

Se hizo la valoración preoperatoria de los pacientes con fines anestésicos, veinticuatro horas antes del procedimiento quirúrgico, para evaluar el riesgo anestésico y se indicaron órdenes y medicación preanestésica. Esta última en diez y ocho pacientes consistió en la combi-nación medicamentosa de 50 microgramos de loracepam por kilogramo de peso (sin sobrepasar 0.5 miligramos). A los doce pacientes res-tantes se les administró dehidrobenzoperidol en dosis de 0.1 miligramos por kilogramo de peso (sin sobrepasar cinco miligramos) y sulfato de atropina en la misma dosis de la combinación medicamentosa anterior. Ambas combinacio-nes fueron aplicadas por vía intramuscular se-senta minutos antes del inicio del acto anesté-sico.

La inducción se efectuó mediante la aplicación endovenosa de tiopental sódico en dosis de 8 a 10 miligramos por kilogramo de peso y bromuro de pancuronio 0.08 miligramos por kilogramo de peso, excepcionalmente se efectuaron nuevas administraciones de este relajante muscular no despolarizante (0.04 miligramos por kilogramo de peso). El mantenimiento anestésico se administró mediante la aplicación de dosis fraccionadas de meperidina según los datos clínicos de superficialidad anestésica: frecuencia cardíaca, tensión arterial, automatismo respiratorio, diámetro pupilar, movimientos musculares y estado de la conciencia.

Todos los pacientes fueron intubados, manteniendo ventilación controlada con circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de bióxido de carbono con mezcla gaseosa de oxígeno al 40 por ciento y óxido nitroso al 60 por ciento. Cuando menos 10 minutos antes del término del procedimiento quirúrgico, se excluyó del circuito anestésico el óxido nitroso. Al terminar la cirugía se valoró la dosis útil del lactato de pentazocina (antagonista agonista) para revertir la depresión respiratoria. Ningún paciente fue trasladado a la sala de recuperación hasta que se tuvo la seguridad de que la función respiratoria autónoma era suficiente. Se calificó la recuperación del paciente según la escala de Aldrette, al momento de extubar, a la llegada a la sala de recuperación, a los 20, 30, 60, 90 y 120 minutos, y en los casos necesarios se hicieron evaluaciones intermedias o ulteriores.

En la sala de recuperación se efectuó estrecha vigilancia de los signos vitales, función respiratoria, estado de conciencia, analgesia, repercusión hemodinámica (mediante frecuencia cardíaca y tensión arterial), actividad muscular y actividad refleja pupilar.

Se consideró el tiempo de latencia y la dosis del antimorfnico; no todos los pacientes permanecieron en recuperación 120 minutos, quienes conforme con la anterior evaluación se encontraban recuperados, fueron dados de alta.

Ningún niño fue dado de alta de sala de recuperación sin tener la absoluta seguridad de que no existía depresión respiratoria causada por un fenómeno de remorfinización (clorhidrato de meperidina) o atribuible al antimorfnico agonista (lactato de pentazocina).

Se efectuó visita postanestésica mediata y se analizó el estado físico y las posibles complicaciones postanestésicas, de manera especial por el antimorfnico.

RESULTADOS

Desde el punto de vista estadístico, se procesó el dato de consumo de clorhidrato de meperidina consignado en miligramos por kilogramo por hora, cuyo promedio aritmético fue de 2.43, su desviación estándar de ± 0.7949104 y una probabilidad menor de 0.03. Lo anterior, nos hace pensar que tiene significancia estadística y clínicamente con esta dosis promedio (2.43 miligramos por kilogramo por hora) de meperidina, puede conservarse anestesiados a los pacientes pediátricos en un procedimiento quirúrgico; sólo tres casos de cada cien se distribuyen fuera de las dos desviaciones estándar (cuadro I).

CUADRO I. ESTUDIO BIOESTADISTICO

	Promedio aritmético	Desviación estándar	Probabilidad	Significancia estadística
Meperidina	2.43 mg. por Kg. por hora	± 0.7949104	$P < 0.03$	Sí
Pentazocina	0.9437815 mg./Kg.	± 0.1443161	$P < 0.001$	Sí

Respecto a la frecuencia cardíaca en tres periodos que consideramos representativos del acto anestésico (basal, transanestésico y post-reversión), los promedios aritméticos fueron como sigue: ciento ocho latidos por minuto en el periodo preinductivo o basal, ciento seis latidos por minuto en el periodo transanestésico, ciento veinte latidos en el periodo ulterior a la

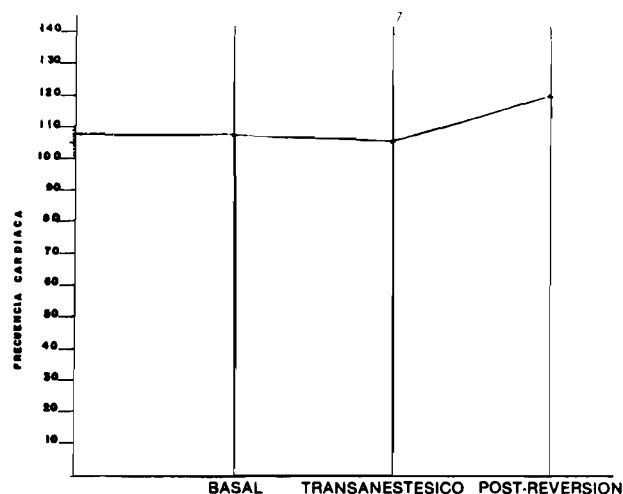


Figura 3. Periodo anestésico.

reversión del narcótico por medio del antagonista (lactato de pentazocina). La expresión gráfica de los anteriores resultados se anota en la figura 3.

La totalidad de la muestra conservó analgesia residual después de aplicado el lactato de pentazocina, misma que perduró varias horas del postoperatorio inmediato. Por otra parte, la pupila permaneció moderadamente miótica también en los treinta pacientes de nuestra muestra, dato que concuerda con la conducta agonista de este antimorfinico.

En los ciento veinte minutos que estuvieron los pacientes en la sala de recuperación, ninguno tuvo depresión respiratoria y aún en la sala de hospitalización permanecieron con buena función ventilatoria, analgesia adecuada y miosis moderada. En la visita postanestésica mediata se investigó que no hubiera complicaciones relacionadas con el acto anestésico y en especial con el antimorfinico estudiado.

Se refirió vómito postoperatorio en un 10 por ciento de la muestra, posiblemente causado por el clorhidrato de meperidina.

En ningún paciente fue necesario el uso de analgésicos durante las primeras 24 horas.

No se observaron los fenómenos psicomiméticos que se describen con la administración del lactato de pentazocina.

COMENTARIOS

El fenómeno farmacológico denominado antagonismo competitivo, se observa en la interacción de sustancias morfinosímiles.⁹ La explicación de esta interacción farmacológica entre un analgésico central y un antagonista morfinico hace revisar estos productos desde el punto de vista molecular y extrapolar estos conceptos al conocimiento estructural del receptor morfinico.

La actividad antagonista de una molécula morfinica se debe a que posee un radical N-alil.¹⁰ El comportamiento agonista o no agonista de un morfinosímil, se explica a nivel de llamado carbono asimétrico, capaz de desviar un haz de luz hacia la izquierda (levógiro) o hacia la derecha (dextrógiro), se dice que es una molécula no agonista (que no provoca analgesia ni tiene otras propiedades morfinicas).¹¹

El clorhidrato de meperidina contiene un carbono levógiro y carece de radical N-alil.¹²

El lactato de pentazocina tiene un carbono levógiro, pero contiene también un radical N-alil, por lo que es un antimorfinico agonista.¹²

Es conveniente mencionar que se ha logrado aislar algunas proteínas estereoespecíficas y de gran afinidad para los morfinosímiles a ni-

vel de la membrana de células nerviosas centrales y periféricas; a estas moléculas proteínicas (sulfato de cerebrósido) se les ha denominado siempre receptores morfinicos.¹³ Los receptores morfinicos han sido estudiados y se han encontrado en tres lugares de interacción con los morfinosímiles que son superficie plana, sitio aniónico y cavidad.¹⁴

La superficie plana interacciona con el anillo bencénico de la molécula morfinica y tiene a su vez un sitio fenólico para recibir al oxidrilo alcohólico que muchos autores hacen responsable de la farmacodependencia. El sitio aniónico recibe el radical N-alil y su interacción se conoce con el nombre de antagonismo competitivo; la cavidad recibe al carbono asimétrico que anteriormente hemos dicho puede ser levógiro o dextrógiro y es responsable de las características agonistas o no agonistas de un analgésico narcótico.¹⁴

Según estos conceptos moleculares, debemos decir que el receptor puede interactuar con moléculas de analgésicos centrales o con moléculas de antimorfinicos, lo que depende de la concentración de uno y de otro y el que tenga mayor concentración, será el que ocupe los receptores.¹⁵ Estos pueden también ser ocupados por sustancias sintetizadas en el organismo a las cuales se les ha dado el nombre de endomorfina.¹⁶

En este trabajo en especial la interacción de los receptores es precisamente con un analgésico narcótico denominado clorhidrato de meperidina y al final del proceso anestésico con un antagonista morfinico agonista (lactato de pentazocina).

La conducta agonista de este antimorfinico se caracteriza por analgesia propia, antagonismo de la depresión respiratoria producida por otros antimorfinicos, psicomimesis, miosis, capacidad de producir toxicomanía y mínimo síndrome de abstinencia.¹⁷

De Castro tiene mucha experiencia con el uso del lactato de pentazocina al término de una anestesia analgésica; lo usa como antimorfinico;⁵ su potencia antagonista es relativamente poca (una quinta parte de la que posee la nalorfina). El comienzo de su acción es moderadamente rápida ya que actúa de dos a tres minutos después de su aplicación endovenosa, para tener su actividad máxima a los 20 minutos y permanecer activo durante dos o tres horas. Cuando se administra por vía intramuscular puede duplicarse su duración (cuatro a seis horas). Su acción terapéutica se consigue con dosis mucho menores de la dosis letal media.

En dosis grandes tiene actividad analgésica propia, con acción depresora respiratoria proporcional.¹⁵

En dosis de tres miligramos por kilogramo de peso puede producir convulsiones en el 10 por ciento de los casos.¹⁵

La dosis recomendable para el tratamiento de la depresión respiratoria es de un miligramo por kilogramo de peso.¹⁵ Los resultados de este trabajo respecto a la dosis del lactato de pentazocina, son semejantes a los que ya se han publicado (De Castro).¹⁵ Ya que nuestro promedio aritmético fue de 0.94 ± 0.144 miligramos por kilogramo de peso.

La cifra promedio del lactato de pentazocina como antagonista de la meperidina, es semejante a la informada para antagonizar al citrato de fentanil en una muestra semejante en edades pediátricas.⁷

Los datos obtenidos en este análisis permiten corroborar la actitud agonista del lactato de pentazocina (analgesia, miosis y sedación).

La repercusión del lactato de pentazocina en la frecuencia cardiaca se puede calificar como moderado incremento.

Se registraron 106 latidos por minuto en el periodo transanestésico y 120 latidos por minuto en el periodo posreversión, lo que equivale a un 11.3 por ciento de aumento.

El lactato de pentazocina es un antagonista morfínico útil en el tratamiento de la depresión respiratoria ulterior a la anestesia analgésica a base de clorhidrato de meperidina en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. NEFF, W.; MAYER, E.C.; PERALES, M.: *Nitrous oxide and oxygen anesthesia with curare relaxation*. California Med. 66:67, 1947.
2. GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.; GONZÁLEZ, C.A.: *Clorhidrato de Meperidina como agente anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 26:101, 1977.
3. NALDA, F.M.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Introducción. Ed. Univ. de Salamanca. 1974. Pág. 15.
4. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antimorfínicos y la anestesia analgésica secuencial*. Ed. Gráficas Ortega. Salamanca. 1974, Pág. 15.
5. POHL, J.: *Über Das N-allyl narcodome einen antagonist des morphinischer*. Exper. Pathol. Therap. 17:370, 1915.
6. MARTIN, W.R.: *Opioid antagonist*. Pharmacol. Rev. 19:468, 1967.
7. MORENO, A.C.R.; AYALA, S.S.; GARCÍA, G.R.: *Comparación entre la naloxona y pentazocina como antagonistas del fentanil en pediatría*. Anestesiología. 4:79, 1979.
8. LONGNECKER, D.E.; GARAZIC, P.A.; EGER, G.W.: *Naloxone for antagonist of morphine induced respiratory depression*. Anesthesia and Analgesia. 52:447, 1972.
9. BECKETT, A.H.: *Analgesics and their antagonist: Some steric and chemical considerations. Part I The dissociation: The constants of some tertiary amines and synthetic analgesic: The information of mehadone type compounds*. J. Pharm. Pharmacol. 6:986, 1954.
10. FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
11. BECKETT, A.H.; CASH, A.F.: *Synthetic analgesics: Stereochemical considerations*. J. Pharm. Pharmacol. 6:986, 1954.
12. KUHN, M.D.; GREENBERG, I.; APPEL, B.J.: *Stimulus properties of narcotic antagonist pentazocine: similarity to morphine and antagonist for naloxone*. The J. of Pharm. and Exp. Ther. 196:121, 1976.
13. CHO, T.M.; CHO, J.S.; LOH, H.H.A.: *A model system for opiate receptor interactions: Mechanism of opiate-cerebroside sulfate interaction*. Life Sci. 18:231, 1976.
14. CUATRECASAS, D.: *Membrane receptors*. Annu. Rev. Biochem. 43:1969, 1974.
15. DE CASTRO, J.: *Nouveaux morphiniques, morphinoides, potentialisateurs et antidotes des morphiniques*. Ars. Medici. 5:37, 1975.
16. KOSTERLITS, H.W.; HUGHES, J.: *Some thoughts on significance of enkephalin, the endogenous ligand*. Life Sci. 17:91, 1975.
17. RIFAT, K.: *Pentazocine in sequential analgesic and anesthesia*. Br. J. Anaesth. 44:175, 1972.

Feldbuch Der Wundartzney.



M. D. XLII.

Gersdorff, Hans Von. *Feldbuch der Wundartzney*. Getruckt zu Augspurg dursch Hainrich Stayner. 1542. 103 Págs. ilus.

Este libro es considerado como una de las fuentes más importantes en el conocimiento de los orígenes de la práctica quirúrgica. Este libro está dedicado principalmente al tratamiento de las heridas de bala. Gersdorff realizó aproximadamente doscientas amputaciones y una de las ilustraciones en este libro es la primera de su tipo realizada. Las otras ilustraciones de este libro representan escenas de leprosarios, fuegos de San Antonio y de diversos instrumentos quirúrgicos. Este libro fue publicado por primera vez en 1517 y del cual se hicieron varias ediciones hasta mediados del siglo XVII.