

EVALUACION DEL CLORHIDRATO DE NALOXONA COMO ANTAGONISTA DEL CLORHIDRATO DE MEPERIDINA EN PEDIATRIA

*DR. CARLOS R. MORENO ALATORRE

**DR. SERGIO AYALA SANDOVAL

*DRA. SANDRA L. ESTRADA ACUARA

RESUMEN

Se informan los resultados de un estudio hecho de la acción del clorhidrato de naloxona como antagonista del clorhidrato de meperidina en el paciente pediátrico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS.

El estudio se hizo en 30 enfermos, 16 varones y 14 mujeres con edades de dos a 16 años. El riesgo anestésico se calculó entre I y III (ASA) para cirugía programada.

Se describe el método usado, así como las dosis de los fármacos administrados y los cuidados preoperatorios y postoperatorios que se tuvieron.

Los resultados se valoraron mediante el cálculo de las dosis de meperidina por kilogramo de peso y por hora. De la misma manera se calculó la dosis de clorhidrato de naloxona usada al terminar el procedimiento.

Después de la aplicación del antimorfinico, cuatro pacientes tuvieron dolor. Uno tuvo miosis; la pupila se normalizó a los 90 minutos.

El 56.66 por ciento de los pacientes estaban en estado de vigilia después de la administración de la naloxona. El 43.44 por ciento permanecieron sedados, pero reaccionaban a los pequeños estímulos. El tiempo promedio de restablecimiento del estado de la conciencia fue de 44 minutos. El seis por ciento tuvo reacción histamínica con manifestaciones cutáneas y con frecuencia hubo pacientes con náuseas y vómitos.

Se hacen comentarios y se agrega las citas bibliográficas consultadas.

SUMMARY

Information is given about the results of a study made on naxolone clorhydrate as antagonist of meperidine clorhydrate in paediatric patients at the Pediatric Hospital in the National Medical Center (IMSS).

Thirty patients were submitted to this study, 16 men, 14 women, from two to 16 years old. The anaesthetical risk was calculated from I to III (ASA) for programmed surgery.

The utilized method is described, as well as the dosage of drugs administered, also the pre-operative and postoperative measures taken during the process.

The results were evaluated by the calculation of meperidine per kilogram (as per weight), per hour. Dosage of naloxone clorhydrate used was calculated the same way at the end of the process.

After the application of the antomorphinical, four of the patients felt some pain. One of them suffered from myosis. The pupils were normal after 90 minutes.

There was sleeplessness among 56.66 per cent of the patients after the administration of naloxone. The other 43.44 per cent remained in a sedative state, but they showed some reaction under slight stimulation. The average time to recover consciousness was 44 minutes. Six per cent suffered recover consciousness was 44 minutes. Six per cent suffered from histaminic reaction with skin signs, and less frequently there were patients with nausea and vomiting.

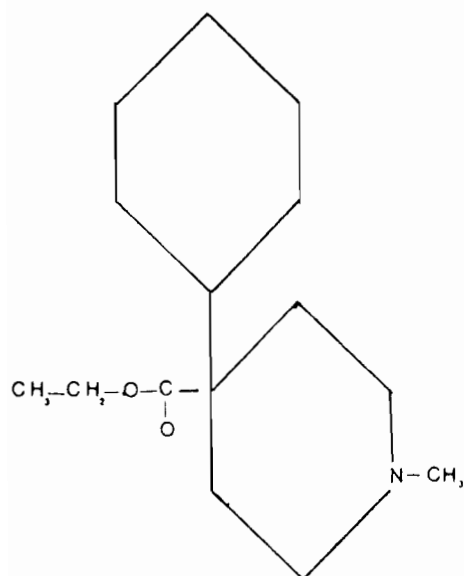
Comments are made and consulted bibliographical works are listed.

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

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

INTRODUCCIÓN

DESDE que Neff usó por primera vez en 1947 el clorhidrato de meperidina como fármaco único para un procedimiento anestésico; se descubrió, como principal inconveniente del método, que produce depresión respiratoria (figura 1).²



MEPERIDINA

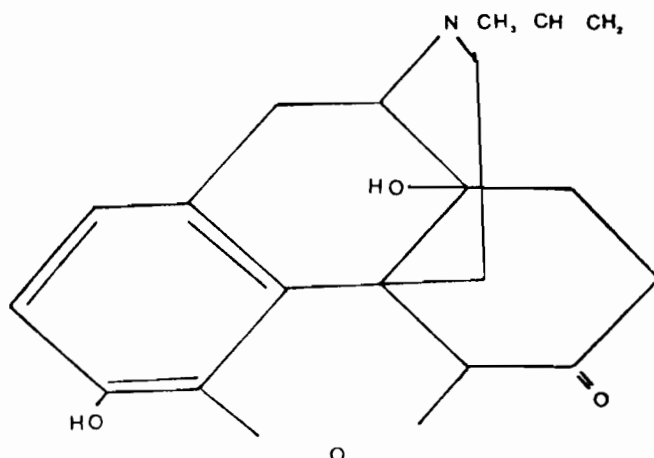
(metil—1—carbetoxy—4—fenil—4—piperidina)

Figura 1

Existen dos soluciones posibles para contrarrestar este problema: el uso de la ventilación mecánica durante postoperatorio hasta el total metabolismo y excreción del morfínico^{2, 3} y la aplicación de antimorfnicos, cuyo uso clínico se relata desde hace poco más de medio siglo cuando Pohl, en 1915 demostró que los derivados N-alil de la narcodina antagonizaban los efectos depresores de la codeína.⁴ El estudio clínico de estos fármacos motivó la clasificación de Martin en dos grupos, agonistas y no agonistas.⁵

Existen ahora varios antagonistas morfínicos, el más reciente es el clorhidrato de naloxona, que según la clasificación anterior, actúa como un antagonista no agonista o puro (figura 2).⁵

La literatura médica internacional informa acerca de su acción clínica y su aplicación en anestesiología se debe a Foldes.⁶ De Castro y P. Viars usan este antimorfnico en su método



NALOXONA

Figura 2.

anestésico denominado anestesia analgésica, presentando en el Congreso Francés de Anestesiología del año 1968.⁷

La comunicación anterior se refiere al uso de fentanyl como base de la anestesia analgésica; como el clorhidrato de meperidina es un analgésico morfínico, puede usarse como agente anestésico único.^{1, 2}

En el año 1973, García L.² describió una técnica de anestesia analgésica en la que usa clorhidrato de meperidina como fármaco base en pacientes pediátricos. Su estudio tiene como objeto evaluar el analgésico narcótico, lo que motivó la evaluación de la acción, mediante estudio clínico, del clorhidrato de naloxona como antagonista del clorhidrato de meperidina en el paciente pediátrico que se hace en este trabajo, cuyo propósito es informar los resultados obtenidos en las condiciones descritas.

MATERIAL Y MÉTODO

De los pacientes que se atienden quirúrgicamente en las diferentes especialidades del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra sin selección, constituida por treinta enfermos, diez y seis de sexo femenino y catorce de sexo masculino, sus pesos corporales variaron de catorce a sesenta y nueve kilogramos. Las edades estuvieron comprendidas entre dos y diez y seis años. Conforme con la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología el riesgo anestésico se calculó entre I y III, para cirugía programada. El tiem-

po anestésico fue de cuarenta a quinientos diez minutos.

Se hizo valoración preoperatoria con fines anestésicos veinticuatro horas antes del procedimiento quirúrgico para evaluar el riesgo anestésico e indicar órdenes y medicación preanestésica. Esta última consistió en la combinación de medicamentos a base de 100 microgramos de dehidrobenzperidol por kilogramo de peso (sin sobrepasar cinco miligramos) y sulfato de atropina en dosis de 100 microgramos por cada 10 kilogramos de peso (sin pasar de 0.5 miligramos) aplicados por vía intramuscular cuarenta y cinco minutos antes del inicio anestésico. La inducción se efectuó con la aplicación endovenosa de tiopental sódico en dosis de 8 a 10 miligramos por kilogramo de peso y bromuro de pancuronio a 0.08 miligramos por kilogramo de peso, excepcionalmente se efectuaron nuevas administraciones de bromuro de pancuronio (0.04 miligramos por kilogramo de peso). El mantenimiento anestésico se administró mediante la aplicación de dosis fraccionadas de clorhidrato 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, se conservó la ventilación controlada mediante 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 del clorhidrato de naloxona (antagonista no agonista) tratando de evitar la aparición de síntomas y signos característicos de una reversión descuidada (supresión de analgesia, desprotección neurovegetativa y repercusión hemodinámica).

Ningún paciente se trasladó a la sala de recuperación hasta que se tuvo la seguridad de que existía función respiratoria autónoma y suficiente. Se calificó la recuperación del paciente según la escala del Dr. Antonio Aldrete al momento de extubar, a su llegada a recuperación y a los 20, 30, 60, 90 y 120 minutos y, en los casos necesarios, evaluaciones intermedias o ulteriores.

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

Se consideró el tiempo de latencia y la dosis de antiorfínico; no todos los pacientes

permanecieron en recuperación 120 minutos, quienes, según la anterior evaluación se encontraban recuperados, fueron dados de alta. Ningún niño fue dado de alta sin tener la absoluta seguridad de que no había posibilidad de un fenómeno de "remorfización".

Se efectuó visita postanestésica mediata analizando el estado físico, las posibles complicaciones del método anestésico y, de manera especial, al antiorfínico (clorhidrato de naloxona).

RESULTADOS

Se calculó la dosis usada de meperidina por kilogramo de peso y por hora en cada paciente; con estos datos se diseñó un histograma (figura 3) en el que se anotan los miligramos por kilogramo de peso y por hora y el número de casos. La tendencia central de esta distribución muestra una moda de tres miligramos, un medio de tres miligramos y un promedio aritmético de 2.8333 miligramos. Del estudio de la variancia se obtuvieron los datos siguientes: variancia media ± 0.547319 ; desviación estándar $\pm$

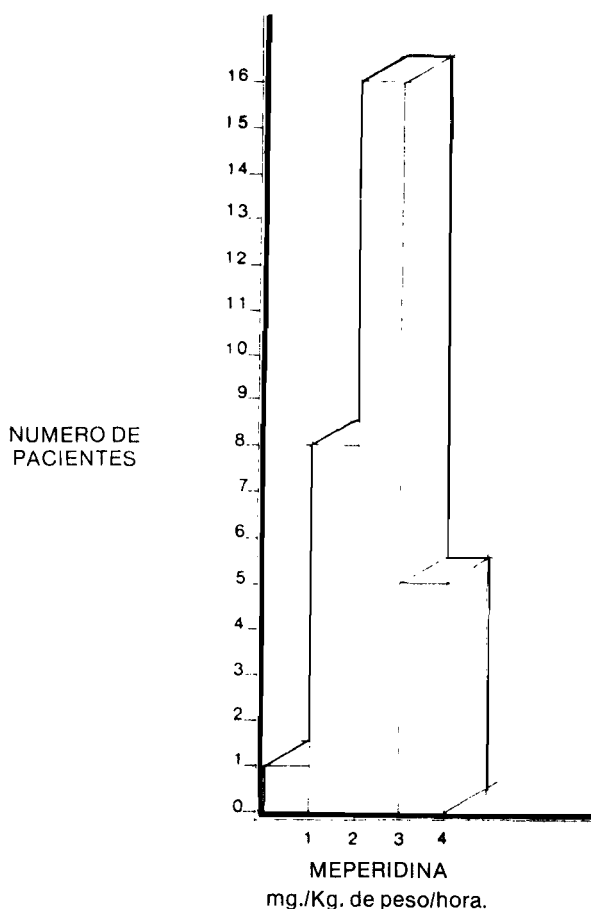


Figura 3.

3.9268635; error estándar ± 0.738255 con probabilidad menor de 0.001, lo que indica que más de 99 de cada 100 pacientes en edades pediátricas tratados con clorhidrato de meperidina tienen distribución muy próxima a 2.8333 miligramos por kilogramo de peso y por hora.

De la misma manera se calculó la dosis de clorhidrato de naloxona usada al terminar el procedimiento. Se diseñó un histograma (figura 4) que representa la distribución de pacientes según el consumo de antagonista no agonista. Este histograma mostró una tendencia central constituida por: una moda de dos microgramos, una media o promedio aritmético de 2.2666 microgramos y un medio de dos microgramos. El estudio de la variancia mostró una media de ± 1.2622218 ; desviación estándar de ± 6.071918 ; error estándar de ± 1.1234961 y probabilidad menor a 0.001 equivalente a una significancia estadísticamente grande que indica que más de 99 de cada 100 pacientes tratados con clorhidrato de meperidina pueden ser revertidos de manera satisfactoria con una dosis próxima a 2.2666 microgramos por kilogramo de peso.

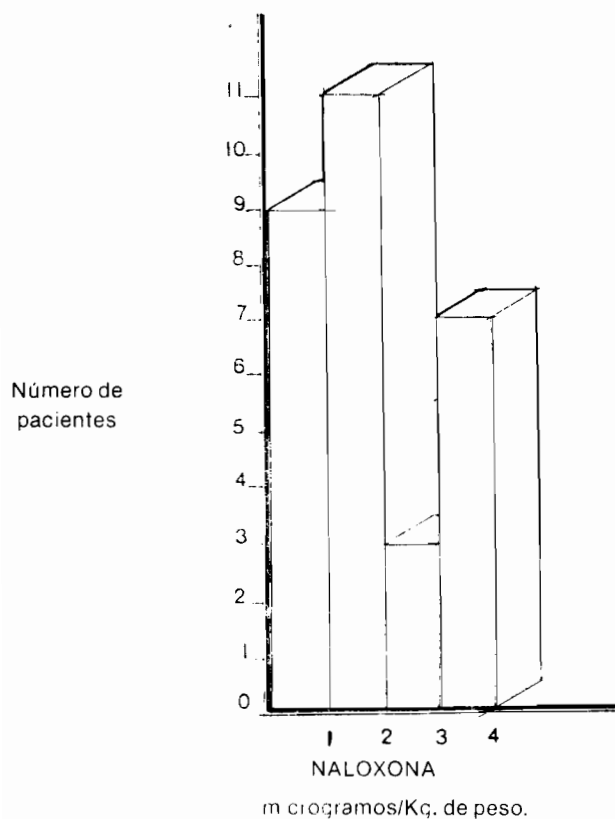


Figura 4.

El tiempo de latencia del clorhidrato de naloxona por vía endovenosa fue consignado a partir de su administración hasta la instalación de la función respiratoria y el simultáneo aumento de la frecuencia cardíaca. El estudio es-

taadístico de este dato no tiene significancia estadística y sólo anotamos su promedio que fue de 53 segundos.

Los promedios aritméticos de la frecuencia cardíaca durante los tres periodos importantes del procedimiento anestésico son como sigue: basal (antes de la inducción anestésica) 98 latidos por minuto; transanestésica, 112 latidos por minuto y la registrada postadministración de naloxona que fue de 115 latidos por minuto (figura 5). La repercusión del clorhidrato de meperidina representó un aumento de la frecuencia cardíaca con respecto a la basal (cuatro por ciento equivalente a 4 latidos por minuto), el clorhidrato de naloxona en estas circunstancias incrementó poco la frecuencia cardíaca transanestésica (promedio tres latidos por minuto).

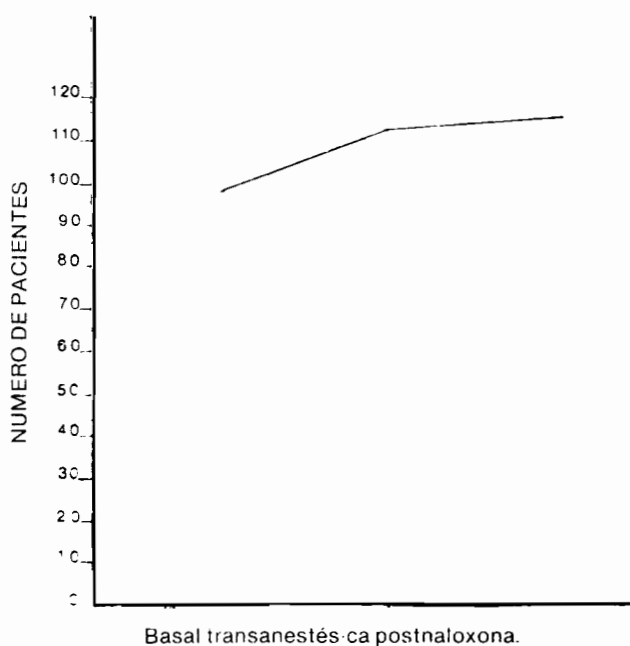


Figura 5.

Después de la aplicación del antimorfinico, cuatro pacientes tuvieron dolor, quienes a los 20 minutos tuvieron analgesia. El 3.33 por ciento (un caso) tuvo miosis después de la administración del antagonista; la pupila se normalizó a los 90 minutos. Los demás pacientes tuvieron actividad refleja y diámetro pupilar normales inmediatamente después de la administración de naloxona.

El 56.66 por ciento de los pacientes se encontraron en estado de vigilia después de la administración de naloxona (17 casos). El 43.44 por ciento (13 casos) permanecieron sedados, pero reaccionaron a estímulos de pequeña intensidad; el tiempo promedio en que su estado de conciencia se restableció fue de 44 minutos (figura 6).

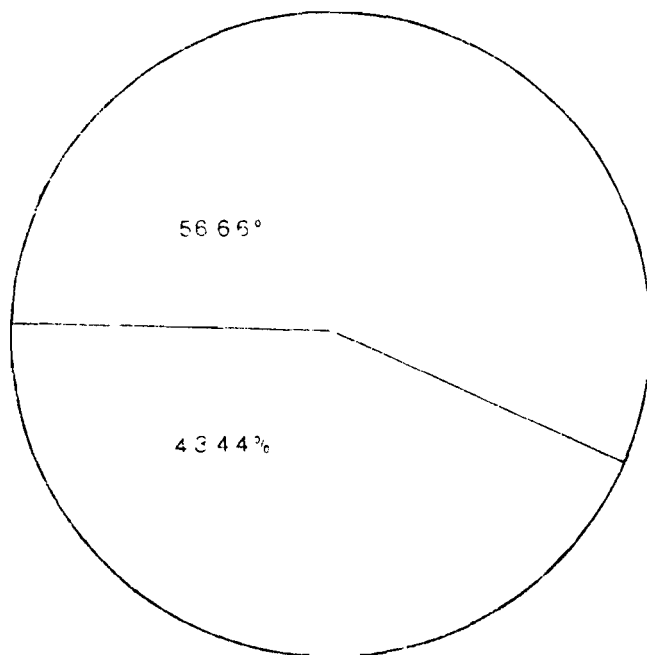


Figura 6.

La función respiratoria fue un dato importante en la valoración; ningún paciente se trasladó a la sala de recuperación sin la seguridad de que esta función estaba restablecida y era suficiente. El tiempo promedio de estancia en recuperación fue de 38 minutos. Ningún niño fue dado de alta sin la seguridad de su total recuperación.

El seis por ciento tuvo reacción histamínica caracterizada por manifestaciones cutáneas (erupción).

En la visita postanestésica efectuada durante la tarde del día de la intervención, se descubrió gran frecuencia de náuseas y vómitos.

COMENTARIOS

En 1947 Neff usó el clorhidrato de meperidina combinado con óxido nitroso, oxígeno y curare para el mantenimiento anestésico;¹ la experiencia clínica ha informado la utilidad del método y varios autores así lo confirman: Brotman y Cullen,⁸ Randal, Belton y Leigh,⁹ Johnson,¹⁰ Mushin y Rendell Baker.¹¹ Laborit aplicó un nuevo concepto de anestesia en 1949, basado en el bloqueo selectivo de la corteza cerebral y de mecanismos cerebrales humorales, normalmente activados en el *stress*.^{12, 13} La combinación de fármacos que usó fue meperidina, escopolamina y prometazina ("coctel lítico"), llamada después neuroleptoanalgesia tipo 2 (fentanyl-dehidrobenzperidol).

En nuestro medio, García López usó mepe-

ridina en pacientes pediátricos, excluyendo del método descrito primeramente por Neff el relajante competitivo.

En nuestro estudio incluimos el bromuro de pancuronio y esto permitió disminuir la cifra promedio de meperidina usada. Stanley, en un estudio efectuado en adultos operados, usó también el bromuro de pancuronio combinado con meperidina, óxido nitroso y oxígeno y obtuvo como dosis promedio de meperidina dos miligramos por kilogramo de peso y por hora; la dosis de bromuro de pancuronio recomendada por este autor es la misma que usamos en nuestro método (0.08 miligramos por kilogramo de peso).¹³

Todos los autores coinciden en que el principal obstáculo del uso de la meperidina es la depresión respiratoria postoperatoria. De Castro, P. Viars, Nalda y Foldes^{3, 6, 7} recomendaron el uso de los antimorfinicos para el tratamiento de la depresión respiratoria por analgésicos narcóticos. Primero usaron la nalorfina, después el lactado de pentazocina y recientemente el clorhidrato de naloxona.

La naloxona es el prototipo de antagonista no agonista o puro y tiene, respecto a los antimorfinicos agonistas, algunas ventajas (exenta de actividad morfinica) cuando se usa en dosis grandes tiene efectos indeseables (supresión de analgesia, desprotección neurovegetativa, repercusión hemodinámica).

Existen autores que recomiendan el uso de este antagonista puro para el tratamiento de la depresión respiratoria consecuente a dosis grandes de petidina.^{2, 14, 15} Nosotros elegimos este antagonista puro por sus características sobresalientes en la reversión de la depresión respiratoria. Observamos que nuestro consumo promedio fue de 2.2666 microgramos por kilogramo de peso, cifra que es relativamente pequeña respecto a la recomendada por otros autores.^{2, 3, 6, 7} Lo anterior es posible porque se logró disminuir la dosis promedio de meperidina y, consecuentemente, el grado de depresión respiratoria.

El efecto de la meperidina en la frecuencia cardíaca se caracterizó por aumentarla (figura 5), lo que se explica por la actividad anticolinérgica de este fármaco.^{2, 16} Sin embargo, ésta nunca sobrepasó los límites normales para las edades pediátricas (el incremento de la frecuencia cardíaca basal fue de cuatro por ciento).

La posibilidad de que se agregaran el efecto anticolinérgico de la petidina al efecto inotrópico positivo del bromuro de pancuronio y a la repercusión hemodinámica del clorhidrato de naloxona en la frecuencia cardíaca, fue deseada después de algunos casos y nuestros

resultados confirman que el efecto taquicardizante de la naloxona, usada de manera cuidadosa, influye poco en la frecuencia cardíaca, ya que sólo la incrementó durante el transanestésico en promedio de tres latidos por minuto.

Respecto a la analgesia residual, observamos que si la naloxona se administra en dosis adecuadas, aquélla perdura durante el postoperatorio.

El estado de la conciencia no fue de vigilia, en el 43.44 por ciento de los casos posiblemente por metabolitos con propiedades hipnóticas que se acumulan y compiten con la naloxona a nivel de receptor morfinico.

El estado de vigilia se presenta cuando el metabolismo, la excreción y el antimorfinico, dominan la actividad acumulativa de la meperidina; esto último advierte para vigilar siempre y estar preparado para aplicar una nueva dosis de naloxona. Debemos deducir que si se consigue disminuir la dosis promedio de petidina, se disminuirá la acumulación de metabolitos depresores morfinicos.¹⁷

Existe información acerca de la utilidad de este antimorfinico en la depresión respiratoria del recién nacido producto de madres a quienes se administró petidina durante el periodo de trabajo de parto con fines analgésicos, los resultados acerca de la reversión de la depresión respiratoria son satisfactorios.^{14, 18 a 21} A pesar de lo anterior, el consenso general es no usar este analgésico en recién nacidos y lactantes, ya que la inmadurez (normales en el recién nacido) y la acumulación de metabolitos meperidínicos depresores hasta por tres días, hacen de la depresión respiratoria el denominador común, aún con el uso de esta antagonista. Por tanto, en nuestro estudio decidimos no incluir a pacientes con peso menor de 10 kilogramos o en etapas de recién nacido y lactante.

En su comunicación, García L. menciona una frecuencia de reacción histamínica de siete por ciento, lo que concuerda con el seis por ciento de nuestra muestra.

Uno de los inconvenientes conocidos de la petidina son las náuseas y los vómitos,¹⁹ éstos aparecieron en un gran porcentaje durante el periodo postoperatorio mediato de nuestros pacientes. Mencionamos esto porque existen informes de reversión de otros analgésicos narcóticos con clorhidrato de naloxona en pacientes de todas las edades en quienes no se refiere náuseas ni vómitos.

CONCLUSIONES

1. El clorhidrato de meperidina puede usarse como único agente de mantenimiento anestésico en el paciente pediátrico.
2. Cuando se combina con relajante muscular competitivo (bromuro de pancuronio) se observa un decremento importante del consumo de meperidina.
3. La dosis terapéutica para anestesia analgésica a base de meperidina en el niño es aproximadamente de 2.8333 miligramos por kilogramo de peso por hora.
4. El clorhidrato de naloxona actúa como un antagonista no agonista o puro en el niño.
5. El clorhidrato de naloxona es capaz de antagonizar a la meperidina en el niño.
6. La repercusión hemodinámica del clorhidrato de naloxona en la frecuencia cardíaca incrementada por el efecto anticolinérgico de la meperidina, es moderado (incremento de tres latidos por minuto). Lo anterior es válido cuando la administración de este antimorfinico es lenta y cuidadosa.
7. Cuando la naloxona se aplica de manera racional, es posible conservar en el paciente analgesia y protección neurovegetativa.
8. Se reconoce en la meperidina, la posibilidad de reacción histamínica (seis por ciento) en concordancia con los informes de otros autores.
9. Se señala que la petidina provoca náuseas y vómitos durante el postoperatorio.

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 de mantenimiento anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. y Ter. Int. 26:101, 1977.
3. NALDA, F.M.A.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Introducción. Univ. de Salamanca, Fac. de Med. 1974. Pág. 3.
4. POHL, J.: *Über Das N-Allylnorcodeine einen antagonist des morphinsztscher*. Exper. Pathoc. Therap. 17:370, 1915.
5. MARTIN, W.R.: *Opioid antagonist*. Pharmacol. Rev. 19:463, 1967.
6. FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonist*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
7. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antimorfinicos y la anestesia analgésica secuencial*. Cap. I. 1976. Pág. 15.
8. BROTMAN, M.; CULLEN, S.C.: *Supplementation with demerol during nitrous oxide anesthesia*. Anesth. 10:696, 1949.
9. RANDALL, H.S.; BELTON, C.; LEIGH, D.M.: *Continuous infusion of demerol during anesthesia*. Canad. M.A.J. 67:311, 1952.
10. JOHNSON, P.D.: *Pethidine as an adjunct to nitrous oxide-oxygen anesthesia*. Brit. Med. Jour. 2:705, 1951.

11. MUSHIN, W.W.; RENDELL-BAKER, L.: *Poethidine as a supplement to nitrous oxide anesthesia*. Brit. Med. J. 2:472, 1949.
12. LABORIT, H.; HUGUENARD, P.: *Pratique de L'Hibernotherapie*. Masson et Cie. París, 1954. Pág. 181.
13. LABORIT, H.: *Stress and cellular function*. Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia. 1959. Pág. 327.
14. STANLEY, T.H.; LIU, W.S.: *Cardiovascular effects to meperidine, N20 anesthesia before and after pancuronium*. Anesth. Analg. 56:669, 1977.
15. WIENER, P.C.; HOGG, M.I.; ROSEN, M.: *Effects of naloxone on pethidine induced neonatal depression*. Br. Med. J. 2: 228, 1977.
16. EVANS, J.M.; HOGG, M.I.; ROSEN, M.: *Reversal of narcotic depression in the neonate by naloxone*. Br. Med. J. 2:1098, 1976.
17. LAWRENCE, C.A.: *Poethidine induced hypertension in phaeochromocytoma*. Br. Med. J. 1:149, 1976.
18. HOGG, M.I.; WIENER, P.C.; ROSEN, M.; MAPLESSON, W.W.: *Urinary excretion and metabolism of pethidine and norpethidine in the newborn*. Br. J. Anesth. 49:891, 1977.
19. CARTER, A.J.: *An obstetricians's view of pain*. Br. J. Anesth. 48:972, 1976.
20. HUCH, A.; HUCK, R.; ROTH, G.: *Patient controlled intravenous narcotic administration during labour*. Lancet. 1: 645, 1976.
21. VAUGHN, R.; PERKETT, E.: *Use of meperidine for obstetric analgesia*. J. Pediatr. 92:171, 1978.

Marcelli Malpighii
Philosophi & Medici Bononiensis,
E
REGIA SOCIETATE
O P E R A
O M N I A,
Figuris elegantissimis in æs incisis .
ILLUSTRATA
TOMIS DUOBUS
COMPREHENSA
Quorum Catalogum sequens Pagina exhibet.



LONDINI:
Apud *Thomam Sawbridge*, ad insigne trium Iridum in Vico
Little-Britain dicto, MDCLXXXVI