

ANTAGONISMO COMPETITIVO ENTRE FENTANYL Y NALOXONA EN EL PACIENTE PEDIATRICO

* DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE

** DR. MARCO ANTONIO MORENO ALATORRE

* DR. SERGIO AYALA SANDOVAL

*** DR. RAFAEL GARCÍA GARIBAY

*** DR. JOSÉ CRUZ CAZARES ROBLES

RESUMEN

Se informan los resultados de la experiencia clínica en pacientes en edades pediátricas, en quienes se analizó el fenómeno farmacológico denominado antagonismo competitivo o del receptor, entre un analgésico narcótico (citrate de fentanyl) y un antimorfinico no agonista o "puro" (clorhidrato de naloxona).

Se inicia con una introducción en la cual se revisan los antecedentes históricos y las características de los antimorfinicos en general y después se analizan las propiedades del clorhidrato de naloxona. La muestra estuvo constituida por treinta pacientes que se intervinieron quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto del Seguro Social.

Los resultados obtenidos se procesaron estadísticamente para conferirles validez universal.

SUMMARY

Information is given about the results of a clinical experience regarding pediatric age patients, with whom an analysis was made regarding the pharmacological phenomenon known as competitive or receptor antagonism, between a narcotic analgesic (fentanyl citrate) and a non agonistic, or "pure" antimorphinic (naloxone clorhydrate).

An introduction is used as a beginning in which historical background and characteristics of antimorphinics in general are reviewed, all this followed by an analysis of the properties of naloxone clorhydrate. The sample was made up by thirty patients who underwent surgery at the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

The results gotten were processed statistically in order to give them universal validity.

INTRODUCCION

EL problema más importante que tiene que resolver el anestesiólogo cuando efectúa neuroleptoanalgesia o anestesia analgésica, es la depresión respiratoria postoperatoria.^{1, 2} El advenimiento de los antagonistas morfínicos

representaron una posible solución en el tratamiento de este efecto que caracteriza a los analgésicos narcóticos.

La historia de los antimorfinicos comienza hace más de 60 años, cuando Pohl en 1915, demostró que los derivados N-alil de la codeína antagonizaban los efectos depresores de la codeína,³ la aplicación de este conocimiento en

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

**Médico Anestesiólogo del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS. México, D.F.

***Médico Anestesiólogo del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente del IMSS. Guadalajara, Jal. México.

clínica la inició Hart en 1941 con el uso de la nalorfina para el tratamiento de la intoxicación con metadona, dehidromorfinona, metrofinán, meperidina y heroína.⁴ En 1956 el levorfanol desplazó al antagonista mencionado.⁴ Las observaciones clínicas acerca de la conducta de estos fármacos, concluyeron en reconocerles utilidad en el tratamiento de la depresión respiratoria por morfínicos, pero con efectos propios semejantes a los de la morfina; por esta razón se les denominó antagonistas agonistas.⁵ Debido a estas propiedades agonistas que en ocasiones constituyen verdaderos efectos indeseables, la investigación farmacológica tomó como objetivo la síntesis de un antagonista "puro" o no agonista que estuviera exento de propiedades morfínicas.

La naloxona (figura 1) fue descrita inicialmente por Blumberg en 1961⁶ y empezada a usar en anestesiología clínica por Foldes en 1963.⁷ Es el derivado N-alil de un analgésico narcótico potente denominado numorphan (oximorfonona 1-14 hidroxidiidromorfinona)⁸ (figura 2).

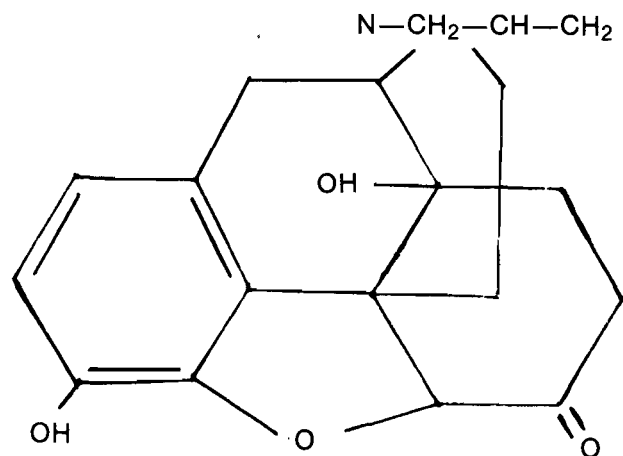


Figura 1. Fórmula estructural de la naloxona.

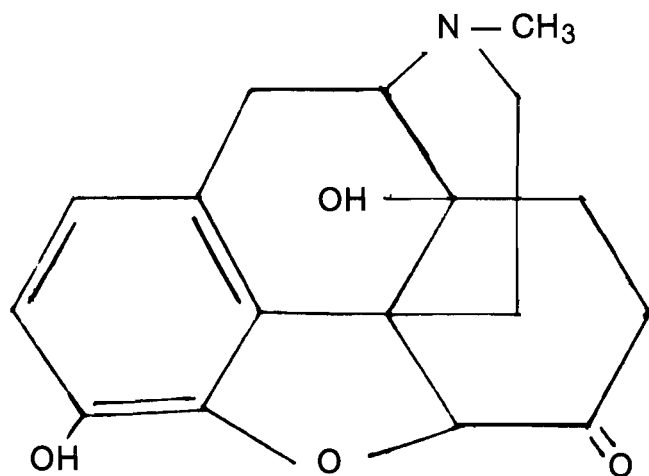


Figura 2. Fórmula estructural de la oximorfonona.

El uso de los antimorfinicos en anestesiología se desarrolla paralelamente con el uso de los analgésicos morfínicos. Desde 1968, De Castro, Viars y Nalda informan haber usado regularmente antimorfinicos al final de la neuroleptoanalgesia y de la anestesia analgésica; usaron primero la nalorfina, después el lactato de pentazocina y desde 1974 el clorhidrato de naloxona.^{1,2}

La literatura internacional comunica varias experiencias respecto al uso de estos medicamentos en el paciente adulto.^{1a6} En nuestro medio existen referencias del uso de anestesia analgésica a base de citrato de fentanyl en pacientes en edades pediátricas, al término de las cuales se usó el clorhidrato de naloxona como antagonista de la depresión respiratoria,⁹ en este informe García L. orientó su investigación primordialmente al análisis de la conducta del fentanyl en grandes dosis en el paciente pediátrico, lo que sugirió planear el examen clínico en torno a la conducta del clorhidrato de naloxona como antagonista del citrato de fentanyl en niños, el objeto de esta comunicación es la descripción del estudio mencionado.

MATERIAL Y MÉTODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra de treinta pacientes sin selección ($n = 30$) entre 10 y 53.4 kilogramos de peso corporal, con edades que variaron entre uno y diez y seis años y que fueron sometidos a cirugía programada. El riesgo anestésico se calificó según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología entre I y III. El tiempo anestésico varió entre veinticinco y doscientos sesenta y cinco minutos.

La medicación preanestésica la constituyó la combinación medicamentosa de dehidrobenezoperidol (0.1 miligramo por kilogramo de peso) y sulfato de atropina (0.01 miligramo por kilogramo de peso) por vía intramuscular, cuarenta y cinco minutos antes del inicio del procedimiento anestésico.

La inducción se efectuó con tiopental sódico (ocho miligramos por kilogramo de peso) y bromuro de pancuronio (0.08 miligramos por kilogramo de peso). Se efectuó intubación endotraqueal continuada por ventilación controlada en circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de dióxido de carbono, con mezcla gaseosa de oxígeno y óxido nítrico. El citrato de fentanyl se administró por vía endovenosa en dosis fraccionadas inmediatamente después de la intubación según los signos vitales, estado de conciencia, actividad muscular y diá-

metro pupilar. La primera dosis fue de dos microgramos por kilogramo de peso y las subsecuentes conforme con la reacción clínica, excepcionalmente se usó una nueva dosis de bromuro de pancuronio a razón de 0.04 miligramos por kilogramo de peso. En todos los casos se efectuó vigilancia del latido cardiaco mediante estetoscopio precordial o esofágico. Cuando menos diez minutos antes del término del procedimiento quirúrgico, se excluyó del circuito de ventilación el óxido nítrico y al finalizar el procedimiento se valoró la administración de clorhidrato de naloxona en dosis reacción, con el objeto de antagonizar el efecto depresor del citrato de fentanyl, procurando conservar analgesia residual y protección neurovegetativa.

Los datos vigilados en este fenómeno farmacológico denominado antagonismo, fueron evaluados en el quirófano, a su llegada a sala de recuperación, a los 20, 30, 60, 90 y 120 minutos de estancia, además de evaluaciones intermedias o ulteriores cuando fue necesario. Esta valoración consideró la función respiratoria, la recuperación hemodinámica (frecuencia cardiaca y tensión arterial), el estado de la conciencia, la actividad muscular y la actividad refleja pupilar.

Se anotó el tiempo de latencia y la dosis de antiofínico. No todos los pacientes permanecieron en recuperación 120 minutos; quienes, según la evaluación anterior se encontraban recuperados antes, fueron dados de alta.

RESULTADOS

En cada caso especial se calculó la dosis aplicada de citrato de fentanyl en microgramos por hora, con estos datos se diseñó un histograma (figura 3), en cuya ordenada se anotan

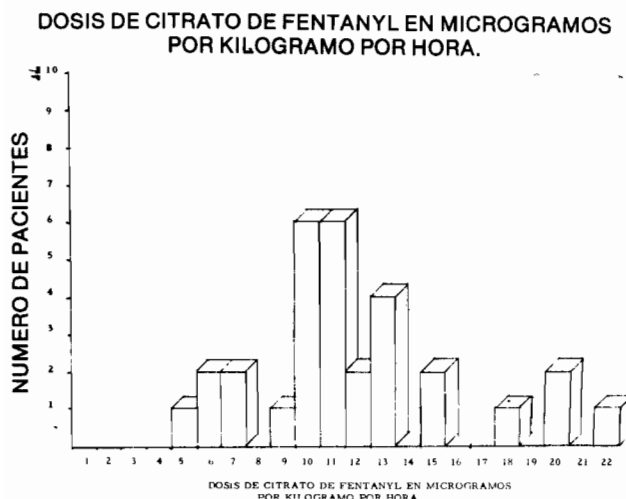


Figura 3. Distribución en el consumo de fentanyl.

microgramos por kilogramo por hora y en la abscisa el número de casos. La tendencia central de esta distribución muestra una bimodal 10 y 11 microgramos por kilogramo por hora, una media o promedio aritmético de 11.7 microgramos por kilogramo por hora y un medio de 11 microgramos por kilogramo por hora.

El estudio de la varianza tiene los resultados siguientes: varianza media 16.46333, desviación estándar ± 4.0575032 , con una probabilidad menor de 0.03, esto asegura estadísticamente que de cada cien casos, noventa y siete entrarán en dos desviaciones estándar. Concluyendo que noventa y siete pacientes pediátricos pueden ser tratados con el método descrito, con una dosis próxima a los 11.7 microgramos por kilogramo por hora de citrato de fentanyl.

Del mismo modo se calculó la dosis de clorhidrato de naloxona usada al término del procedimiento. Se diseñó un histograma representando la distribución de los pacientes según el consumo del antagonista (figura 4). Este

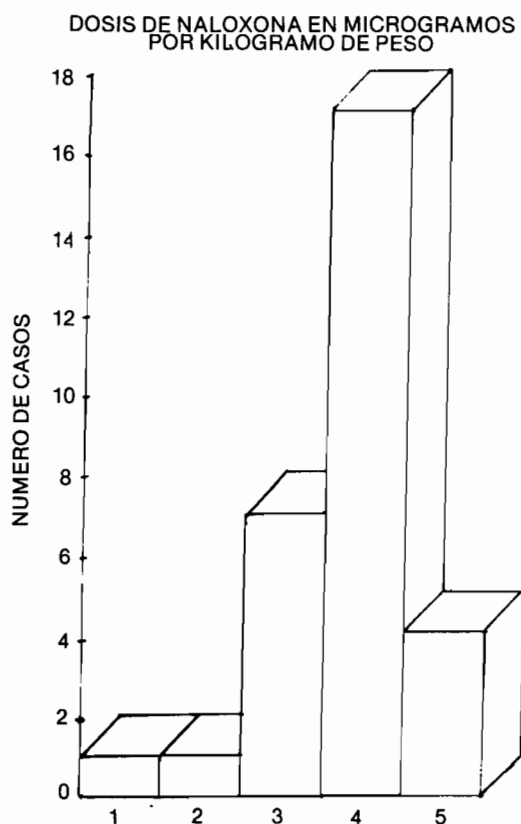


Figura 4. Distribución en el consumo de naloxona.

histograma mostró una tendencia central constituida por: 3.7333 microgramos por kilogramo de media, una moda de cuatro microgramos por kilogramo y un medio de cuatro microgramos por kilogramo. El estudio de la varianza mostró:

varianza media de 0.7225233, desviación estándar ± 0.5267605 , error estándar ± 0.8500137 , y una probabilidad menor de 0.03 equivalente a una significancia estadística grande, asegurando que noventa y siete de cada cien pacientes pediátricos tendrán un consumo de clorhidrato de naloxona próximo a 3.7333 microgramos por kilogramo de peso para revertir la depresión respiratoria producida por el citrato de fentanyl.

El tiempo de latencia del clorhidrato de naloxona, fue consignado a partir de la administración endovenosa de este medicamento hasta la instalación de la función respiratoria y el simultáneo aumento de la frecuencia cardíaca. El estudio estadístico de este dato no tuvo significancia y sólo anotaremos el promedio aritmético o media de 46.8 segundos.

El promedio aritmético de la frecuencia cardíaca se evaluó en tres etapas del procedimiento; basal (antes de la inducción), ciento tres latidos por minuto, transanestésica de noventa y seis latidos por minuto y después de la administración de naloxona, de ciento treinta y seis latidos por minuto (figura 5).



Figura 5. Frecuencia cardíaca promedio en tres periodos.

Después de la administración de naloxona, el veinte por ciento de los pacientes tuvieron miosis y arreflexia a la luz; en el ochenta por ciento restante, la pupila tuvo reacción a la luz y diámetro normal. El tiempo promedio en que los pacientes con miosis normalizaron su diámetro pupilar fue de veinticinco minutos.

El setenta por ciento estaban concientes después de la administración de naloxona y el treinta por ciento permaneció con sedación, pero reaccionaban a estímulos de poca intensidad (figura 6), en estos últimos la conciencia se restableció satisfactoriamente en un promedio de veinticinco minutos.

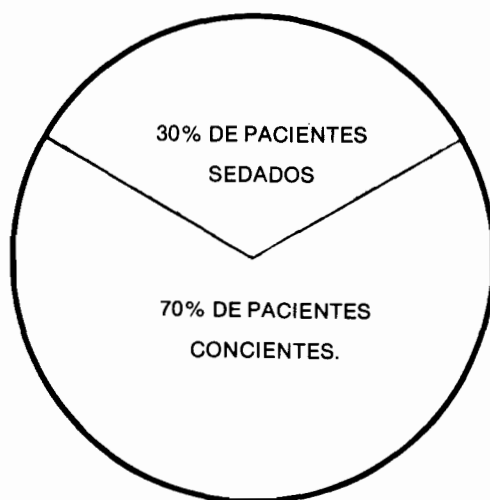


Figura 6. Distribución en porcentajes del estado de conciencia posterior a la administración de naloxona.

COMENTARIOS

Después de la comunicación de De Castro y Viars^{19, 68} en que preconizan el uso de fentanyl para anestesia analgésica en dosis de 0.05 miligramos por kilogramo de peso corporal, han aparecido varios informes acerca del uso de este método anestésico.^{1, 2}

García L. usó este método en el paciente pediátrico y refiere una dosis promedio de 13.9 microgramos por kilogramo por hora.⁹ En nuestro estudio el promedio aritmético del consumo de fentanyl fue de 11.7 microgramos por kilogramo por hora; siendo evidente el abatimiento en más de dos microgramos con respecto a la dosis mencionada por García L. Lo anterior se debe posiblemente al uso del bromuro de pancuronio; Nalda^{1, 2} menciona que los relajantes no despolarizantes potencializan el efecto analgésico de los narcóticos y señala que pueden existir tres posibilidades al término de una anestesia analgésica: primero, una depresión respiratoria importante debida a ocupación total o casi total de los receptores morfinicos por los metabolitos del fentanyl; segundo, una depresión respiratoria parcial, que indica que sólo algunos receptores permanecen ocupados; tercero, una función respiratoria suficiente y satisfactoria que indica que un gran porcentaje de los receptores están desocupados (figura 7). En la primera condición, el clorhidrato de naloxona desplaza al fentanyl prácticamente al 100 por ciento de los receptores a nivel de centros respiratorios. En la segunda situación, en contraste con la conducta de los antimorfinicos agonistas, que pueden producir por sí, depresión respiratoria importante, el clorhidrato de naloxona desplaza de los pocos receptores ocupados al fentanyl. En la tercera

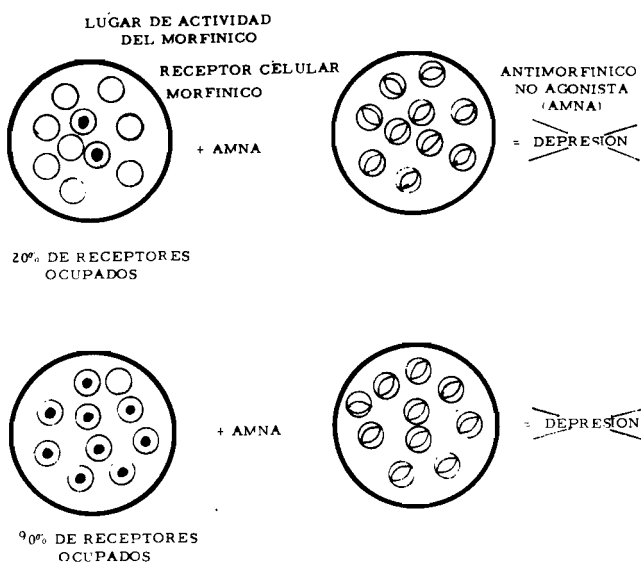


Figura 7. Esquema tomado de Nalda acerca de la ocupación de los hipotéticos receptores morfinicos.

posibilidad, el clorhidrato de naloxona no tiene ninguna repercusión en la función respiratoria por carecer de propiedades agonistas.²

Nuestros resultados podrían, en un gran porcentaje, corresponder a la segunda posibilidad mencionada, debido a la relativa pequeña dosis de fentanyl usada por kilogramo por hora que, consecuentemente, influyó también en la dosis de clorhidrato de naloxona 3.7 microgramos por kilogramo.

Existen estudios acerca de las diferentes concentraciones que alcanzan los analgésicos narcóticos y los antimorfinicos en los diferentes niveles del sistema nervioso central, de éste, primordialmente, en el sistema límbico.^{1, 2, 10} Foldes y Machaj, basados en los conceptos anteriores diseñan dos esquemas en los que expresan gráficamente dos posibilidades. La distribución de las moléculas de morfinomiméticos en receptores sensoriales y respiratorios después de la administración de dosis moderadas de éstos y, la distribución de las moléculas de los analgésicos morfinicos en los receptores sensoriales y respiratorios después de la administración de grandes dosis de éstos (figura 8). En nuestra casuística podemos mencionar que en el transanestésico la segunda posibilidad fue vigente, ya que bloqueamos de modo total la sensibilidad al dolor y la función respiratoria. Mediante estos esquemas nos orientamos para manifestar que la reversión cuidadosa de la depresión respiratoria, procurando conservar la analgesia y protección neurovegetativa, estuvo orientada siempre a desplazar el fentanyl a nivel de los receptores respiratorios tratando de conservarlo ocupando los receptores sensitivos.

Al usar dosis pequeñas y fraccionadas de naloxona, logramos evitar en nuestros pacientes los efectos indeseables que han descrito diferentes autores:^{1, 2, 9} supresión de la analgesia, desprotección neurovegetativa, repercusión hemodinámica (taquicardia, hipertensión arterial), excitación psicomotora, convulsiones, hiperventilación, escalofríos, eritema, lagrimeo, transpiración, sialorrea, náuseas, vómito, miadriasis, miedo, inquietud y *stress*; síntomas y signos que al sistematizarlos constituyen síndrome de supresión narcótica.

Debemos señalar que algunos autores recomiendan la administración de este antimorfinico al término de la anestesia analgésica, por vía intramuscular y endovenosa con objeto de evitar el fenómeno de redistribución, denominado remorfinización; en nuestro estudio sólo se usó la vía endovenosa, con la que no tuvimos la existencia del fenómeno mencionado, pero nunca desatendemos esta recomendación, estando dispuestos a usar la vía intramuscular en caso necesario. Sabemos que la acción máxima de la naloxona se inicia a partir de los ciento

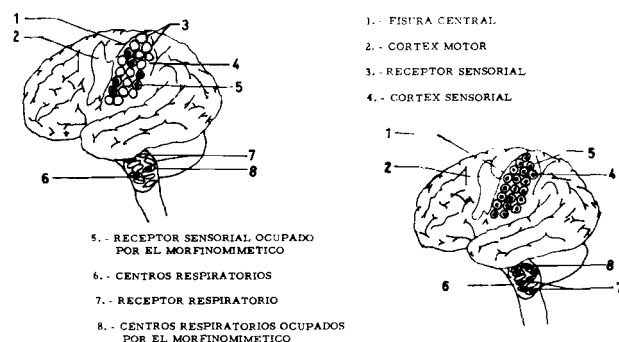


Figura 8.

veinte segundos y su duración es de cuarenta y cinco minutos cuando se aplica por vía endovenosa; este tiempo de acción fue suficiente para la recuperación clínica de nuestros pacientes, ya que el tiempo promedio de estancia en la sala de recuperación fue de 37 minutos. Ningún paciente se externó de recuperación sin la seguridad de una función respiratoria suficiente y permanente. La aplicación intramuscular de este antimorfinico, duplica el tiempo de duración (90 minutos).

Una de las características sobresalientes del uso del clorhidrato de naloxona es su repercusión en la frecuencia cardíaca.^{1 a 7} Cuando se administran dosis terapéuticas de manera fraccionada y lenta, el incremento de la frecuencia cardíaca es moderado, como observamos en los resultados de nuestro estudio (un promedio

de cuarenta latidos por minuto en relación con la fase transanestésica). Esto pone de manifiesto la precaución que debe tenerse para su apli-

cación en el paciente grave que evoluciona con frecuencia cardíaca alta (insuficiencia cardíaca, choque, etc.).

REFERENCIAS

1. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Editorial Salvat. México, 1980. Pág. 3.
2. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antiomorfinicos y la anestesia analgésica secuencial*. Editado por la Universidad de Salamanca. España. 1976. Pág. 18.
3. POHL, J.: *Über das N-allylnorcodeine, einen antagonisten des morphin zischen*. Exp. Pathol. Therap. 17:370, 1915.
4. HART, E.R.: *Antiomorfinicos*. J. Pharm. Exp. Ther. 72:19, 1941.
5. MARTIN, W.R.: *Opioid antagonists*. Pharmacol. Rev. 19: 463, 1967.
6. BLUMBERG, H.: *N-Allylnoroxymorphone: A potent narcotic antagonist*. Fed. Proc. 20:311, 1961.
7. FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonist*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
8. ZAKS, J.J.: *Naloxone treatment of opiate dependence*. JAMA. 215:2108, 1971.
9. GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.: *Citrato de fentanyl como único agente de mantenimiento anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 11:1:17, 1978.
10. GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.: *Clorhidrato de meperidina como agente de mantenimiento anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 26:101, 1977.
11. MORENO, A.C.R.: *Comparación entre la naloxona y la pentazocina como antagonistas del fentanyl en pediatría*. Anestesiología. 6:79, 1979.
12. NALDA, F.M.A.: *Morfinicos endógenos y exógenos*. Rev. Mex. Anest. 11:3:45, 1980.