

EVALUACION CLINICA DEL ANTAGONISMO ENTRE EL FENTANYL Y LA PENTAZOCINA

*DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
 *DR. SERGIO AYALA SANDOVAL
 **DR. JOSÉ CRUZ CAZARES ROBLES
 **DR. RAFAEL GARCÍA GARIBAY
 ***DR. MARCO ANTONIO MORENO ALATORRE

RESUMEN

El lactato de pentazocina fue hasta antes de la síntesis del clorhidrato de naloxona el antimorfinico más usado para tratar la depresión respiratoria secundaria al uso de morfinicos.

En este trabajo se efectuó un estudio clínico para analizar la conducta del lactato de pentazocina como antagonista del citrato de fentanyl.

La muestra se constituyó de treinta pacientes en edades pediátricas a quienes se administró anestesia analgésica secuencial, en la que se hizo la inducción mediante tiopental sódico y bromuro de pancuronio, continuándose el mantenimiento con citrato de fentanyl de manera fraccionada en dosis-reacción. Al final del procedimiento quirúrgico se efectuó la reversión de la depresión respiratoria con lactato de pentazocina (antagonista agonista).

Los resultados se trataron estadísticamente y en los comentarios se comparan con los informes de los autores referidos al final en la bibliografía.

SUMMARY

Before the synthesis of naloxone clorhydrate, the pentazocine lactate was the most used antimorphinic in cases of respiratory depression secondary to the use of morphinics.

This work included a clinical study in order to analyze the behavior of pentazocine lactate in its role of antagonist of fentanyl citrate.

The sample was made up by thirty patients within pediatric ages. They were submitted to a sequential analgesic anaesthesia, during which the induction was effected by means of sodic thiopental and pancuronium bromide, keeping the maintenance with fentanyl citrate in a fractioned manner, by a reaction dose. At the end of the surgical proceedings, a reversion of the respiratory depression was effected by means of pentazocine lactate (antagonist-agonist).

The results were treated statistically and the comments are compared to the reports of authors listed at the closing bibliography.

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

**Médico Anestesiólogo del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente del IMSS.

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

INTRODUCCIÓN

EL uso de los morfínicos en anestesia disminuyó por la depresión respiratoria postoperatoria característica que causan los analgésicos narcóticos.¹ Este obstáculo se superó primero con la ventilación mecánica durante el periodo postanestésico, con el advenimiento de los antimorfínicos se obtuvo la reversión de la depresión respiratoria postanestésica.^{2,3}

El uso clínico de los antimorfínicos se inició con Pohl en 1915, quien analizando las propiedades de un compuesto denominado N-alil-norcodeína, reconoció capacidad para antagonizar la depresión respiratoria producida por los morfínicos.⁴

A partir de 1941 se usó clínicamente la nalorfina para el tratamiento de la intoxicación producida por varios derivados de la morfina.⁵ El levallorfan también con características antagonistas, aunque menos potente que la nalorfina, se usó en el año 1956.⁵ La ciclazocina con una potencia cinco veces mayor que la de la nalorfina, se introdujo a la práctica clínica en 1964.⁵ A los anteriores antagonistas se les descubrió utilidad en el tratamiento de la depresión respiratoria por dosis grandes de morfínicos y Martin les denominó antagonistas agonistas.

El lactato de pentazocina se usó en anestesiología a partir de 1960 como antagonista agonista al final de la neuroleptoanalgesia y la anestesia analgésica. De Castro la usó a partir de 1960.^{2,3}

Existen informes del uso de lactato de pentazocina como antagonista agonista del citrato de fentanyl en el paciente adulto.^{2,3}

Por otra parte, se ha notificado también el uso del clorhidrato de naloxona (antagonista puro o no agonista) para la reversión de la depresión respiratoria por citrato de fentanyl tanto en pacientes adultos como pediátricos.⁷

Motivados por estos informes, planeamos una investigación clínica para evaluar la conducta del lactato de pentazocina revirtiendo al citrato de fentanyl en el paciente pediátrico.

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 sin selección de treinta pacientes ($N = 30$) entre 10.8 y 56 kilogramos de peso corporal, con edades que variaron de un año y cinco meses a quince años y a quienes se practicaría cirugía programada. El riesgo anestésico se calificó según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología entre I y III.

La medicación preanestésica se efectuó con la combinación medicamentosa a base de dehidrobenzoperidol a razón de 0.1 miligramos por kilogramo y sulfato de atropina 0.01 miligramos por kilogramo, administrándose cuarenta y cinco minutos antes del inicio del procedimiento anestésico. La inducción anestésica se efectuó mediante la administración de tiopental sódico, ocho miligramos por kilogramo y bromuro de pancuronio, 0.08 miligramos por kilogramo de peso. La analgesia se ministró mediante dosis fraccionadas de citrato de fentanyl por vía endovenosa, según la reacción de cada paciente mediante la observación de los signos vitales y el estado de la conciencia. En algunas ocasiones se complementó la relajación muscular con una nueva dosis de bromuro de pancuronio a 0.04 miligramos por kilogramo. En todos los pacientes se efectuó intubación bucotraqueal y se controló la ventilación durante el transanestésico con una mezcla gaseosa de óxido nítrico y oxígeno, utilizando para la insuflación pulmonar un circuito semicerrado de re-inhalación parcial sin absorbedor de bióxido de carbono.

Al término del acto quirúrgico se retiró del circuito anestésico el óxido nítrico y se procedió a la administración de lactato de pentazocina por vía endovenosa, atendiendo a la reacción clínica del paciente, vigilando cambios en la frecuencia cardíaca y la aparición de automatismo respiratorio.

En este lapso, como ya expresamos, se puso especial interés en la repercusión cardiovascular de este medicamento (frecuencia cardíaca y tensión arterial), tiempo de latencia, calidad de la función respiratoria, estado de conciencia, actividad motora, coloración de tegumentos, diámetro pupilar y presencia de dolor. Estos mismos datos fueron evaluados en el momento de su llegada a la sala de recuperación, 20, 60, 90 y 120 minutos. La decisión de alta se tomó cuando el paciente restableció de manera satisfactoria, suficiente y estable su función respiratoria; normalizó y estabilizó sus signos vitales, restableció su estado de conciencia, restituyó su actividad motora y normalizó el diámetro y la actividad refleja pupilar. Se valoró la existencia o no de complicaciones relacionadas con el procedimiento anestésico.

RESULTADOS

En cada caso particular se calculó la dosis usada de citrato de fentanyl por kilogramo por hora; con estos datos se diseñó un histograma (figura 1) en cuya abscisa se anotan los microgramos por kilogramo por hora y en la ordenada el número de casos. Se observó que la tenden-

cia central de la distribución de esta muestra está constituida por una moda de once microgramos, una media o promedio aritmético de 10.93 microgramos y un medio de once microgramos. El estudio de la varianza nos dio los siguientes datos: varianza media de 5.2995666, desviación estándar de ± 2.0735396 , error estándar ± 2.3020787 y una probabilidad menor de 0.01, lo cual nos da un alto grado de significancia estadística, permitiendo asegurar que de cada cien pacientes pediátricos, noventa y nueve se comportarán en su consumo de citrato de fentanyl bajo las condiciones establecidas en el método muy cercanas a los 10.93 microgramos por kilogramo por hora.

de cada cien tratados anestésicamente mediante el método descrito pueden ser satisfactoriamente antagonizados los efectos de citrato de fentanyl con una dosis próxima a los 0.95 miligramo por kilogramo de peso corporal de lactato de pentazocina por vía endovenosa. El tiempo de latencia del lactato de pentazocina por vía endovenosa fue consignado a partir de su administración hasta la instalación de la función respiratoria y el simultáneo moderado aumento de la frecuencia cardíaca.

El estudio estadístico de este dato no tuvo significancia y sólo anotamos el promedio aritmético como un dato de orientación clínica que fue de 133 segundos.

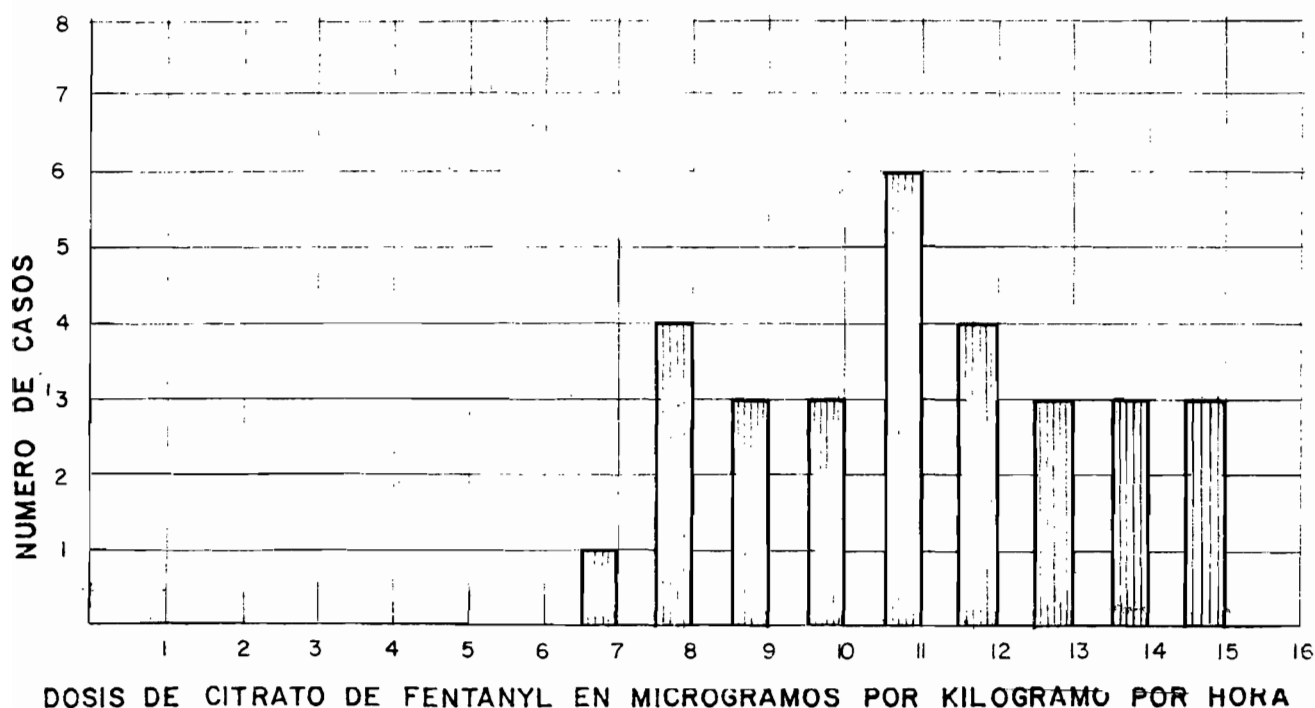


Figura 1.

De la misma manera se calculó la dosis usada en la reversión con lactato de pentazocina por kilogramo de peso en cada uno de los pacientes. Con estos datos se diseñó un histograma (figura 2) cuya tendencia central fue de la siguiente manera: moda un miligramo, media de 0.95 miligramo, media de 0.95 miligramo y medio de un miligramo. El estudio de la varianza proporcionó los siguientes datos: varianza media de 0.0637, desviación estándar ± 0.9676001 , error estándar ± 0.2524876 y una probabilidad menor a 0.01, por lo que podemos afirmar que noventa y nueve pacientes en edad pediátrica

Los promedios aritméticos de la frecuencia cardíaca durante tres periodos importantes del procedimiento anestésico fueron como sigue: basal (antes de la inducción anestésica) 108 latidos por minuto; transanestésica 94 latidos por minuto y la registrada postadministración de lactato de pentazocina fue de 112 latidos por minuto. La recuperación de lactato de pentazocina en la frecuencia cardíaca se puede calificar como moderada, ya que considerando la frecuencia cardíaca basal promedio, ésta experimentó un incremento de sólo 12 por ciento (catorce latidos por minuto); este incremento al

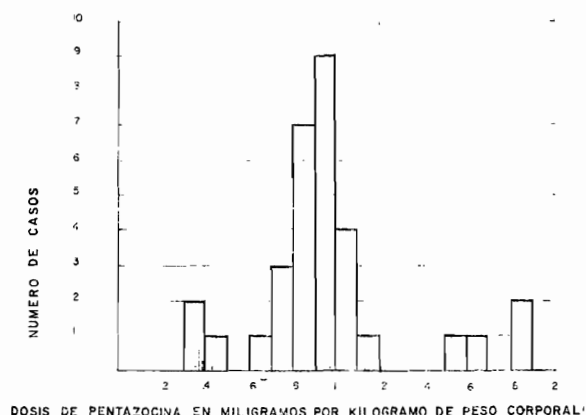


Figura 2.

cabo de veinte minutos disminuyó y se estabilizó casi como frecuencia cardíaca basal (figura 3).

La totalidad de la muestra conservó analgesia después de la reversión, misma que existía a los 20, 60, 90 y 120 minutos de estancia en recuperación.

El treinta por ciento de nuestros pacientes después de la aplicación de lactato de pentazocina tuvieron un diámetro pupilar y actividad refleja a la luz, normal; el setenta por ciento tuvo miosis pupilar con falta de reacción a los estímulos luminosos, el promedio aritmético del tiempo transcurrido para que la pupila de este

setenta por ciento de pacientes se normalizara fue de 57 minutos.

El 46 por ciento de los enfermos después de la administración de lactato de pentazocina restableció de manera adecuada su estado de conciencia; el otro 46 por ciento permaneció sedado pero reaccionaba a estímulos de poca intensidad y el ocho por ciento restante reaccionaba sólo a estímulos de gran intensidad (figura 4). La conciencia en los últimos grupos se restableció de manera satisfactoria en un promedio de 57 minutos.

La función respiratoria fue un dato importante en nuestra valoración, ya que ningún paciente fue trasladado a sala de recuperación sin estar seguro de que esta función estaba restablecida y era suficiente para los requerimientos del paciente. Esta evaluación se efectuó desde el punto de vista clínico atendiendo a la frecuencia respiratoria y a la existencia o no de datos de insuficiencia ventilatoria (cianosis, tirros, disnea y aleteo nasal), de la misma manera se vigiló la permeabilidad de las vías aéreas.

COMENTARIOS

Desde su primera comunicación De Castro y Viars preconizaron el uso de fentanyl para anestesia analgésica en dosis de 0.5 miligramos por kilogramo.^{2,3} En 1973 estos informes motivaron una investigación clínica aplicando este método anestésico al paciente pediátrico;⁷ García L. refiere que en paciente pediátrico el

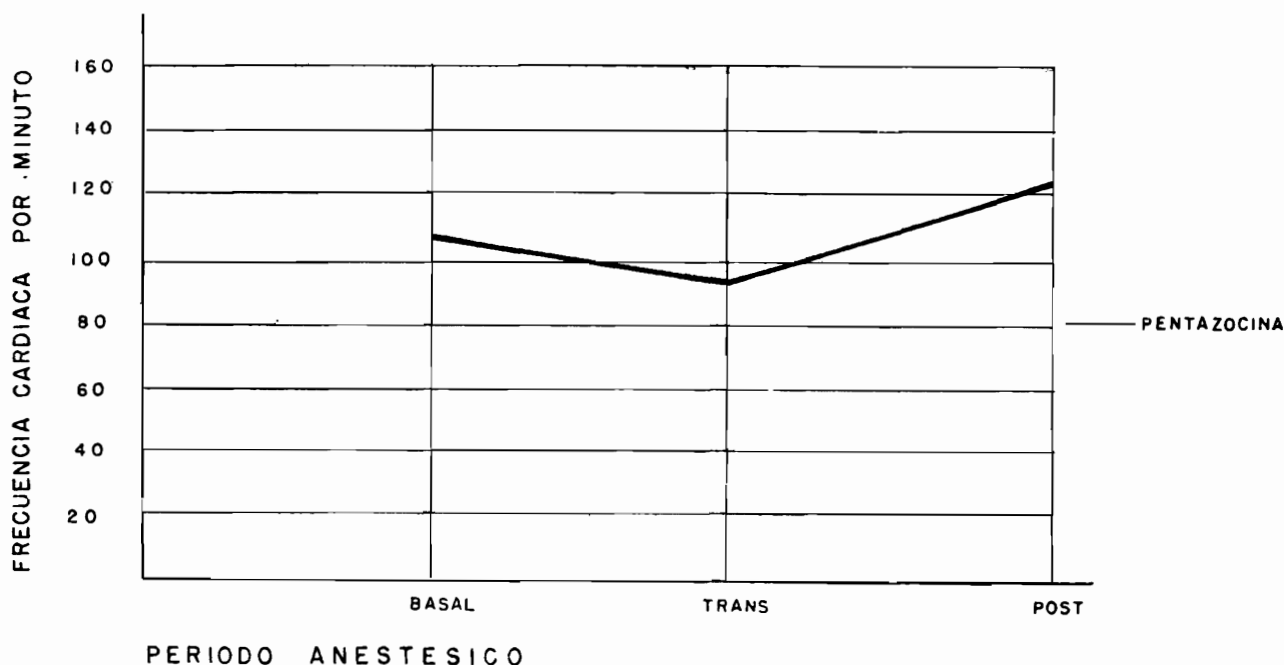


Figura 3.

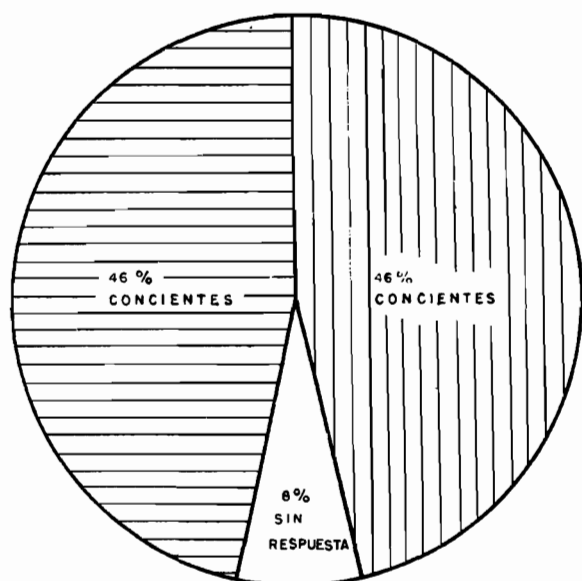


Figura 4. Estado de conciencia y porcentajes en pacientes revertidos con pentazocina.

promedio aritmético de citrato de fentanyl usado como único agente de mantenimiento es de 13.9 microgramos por kilogramo de peso por hora. Este mismo autor hizo algunas variaciones al método clásico descrito por De Castro y colaboradores constituidas por el uso en la inducción anestésica de tiopental sódico, excluyendo al bromuro de pancuronio y reemplazándolo por succinilcolina. En este estudio, el promedio aritmético de citrato de fentanyl por kilogramo por hora fue de 11.5 microgramos, logrando disminuir la dosis en aproximadamente dos microgramos por kilogramo, esto se debió probablemente a la inclusión del bromuro de pancuronio en lugar de la succinilcolina.^{2,3}

Antes de la introducción del clorhidrato de naloxona como antagonista de los morfínicos, se usó el lactato de pentazocina que fue preconizado para revertir la depresión respiratoria por morfínicos (Dyrberg, 1967). De Castro en 1960, Jackson en 1971 y Rifat en 1972 coincidieron en la dosis de uno a dos miligramos por kilogramo de peso. El resultado obtenido en esta investigación está acorde con las notificaciones de los autores mencionados, ya que nuestro promedio fue de 0.95 miligramos por kilogramo.^{1,8}

Es de hacer notar que en nuestra muestra en las dosis empleadas no encontramos los

efectos indeseables que muchos autores mencionan: alucinaciones, excitación psicomotora, convulsiones y depresión respiratoria.^{1,8}

Conocemos las consideraciones de varios autores acerca de la elección de la vía de administración para el lactato de pentazocina. El consenso general es el uso simultáneo de la vía intravenosa e intramuscular. En nuestra investigación usamos sólo la vía endovenosa, con la cual obtuvimos un tiempo de latencia de 133 segundos en promedio y un tiempo de acción de 90 minutos en promedio, con lo que nos alejamos de la posibilidad de la remorfización, ya que el tiempo promedio de estancia en recuperación fue de 57 minutos, conforme con la vida media del citrato de fentanyl en el ser humano. Cuando el lactato de pentazocina es administrado por esta vía, el comienzo es relativamente lento (dos a tres minutos),² alcanzando su máxima actividad a los 20 minutos para permanecer activo durante 150 minutos, lo cual fue suficiente para la estancia en recuperación.

Las dosis de antimorfinico por vía intramuscular en ningún caso se consideraron necesarias, ya que la vigilancia de estos pacientes fue estrecha y en grado máximo en relación con su función respiratoria, en caso de haber sido requerido siempre existió la disposición para repetir una nueva dosis endovenosa o intramuscular.

Son conocidas las propiedades de los antagonistas como el lactato de pentazocina, una de las cuales es la de producir analgesia propia, de manera que los pacientes revertidos con este fármaco permanecen con analgesia residual, observación que estuvo vigente en nuestro trabajo, es lógico considerar que junto con este dato estuvo la protección neurovegetativa que por sí solo confiere este medicamento.

La repercusión hemodinámica con el lactato de pentazocina es moderada, ya que su conducta agonista causa analgesia y protección neurovegetativa propias. En nuestro estudio encontramos que la frecuencia cardíaca transanestésica promedio fue de 94 latidos por minuto y la frecuencia cardíaca promedio post-administración de lactato de pentazocina fue de 112 latidos por minuto, con un 19 por ciento de incremento (18 latidos por minuto). Esto permite suponer que el uso de este fármaco en el paciente de alto riesgo con frecuencias cardíacas grandes, puede ser administrado con menor riesgo que el que ofrece el clorhidrato de naloxona.

Respecto a la conducta de la pupila² con los antagonistas agonistas, es con tendencia a la miosis con menor valor clínico en relación a la recuperación anestésica. Nuestro estudio

notifica que el 30 por ciento de los pacientes tuvieron actividad y diámetro pupilar normales y el

70 por ciento se comportó conforme con los informes de numerosos autores.²

REFERENCIAS

1. LONGNECKER, D.E.; GRAZIC, P.A.; EGER, G.E.: *Naloxone for antagonist of morphine-induced respiratory depression*. Anesthesia and Analgesia. 52:447, 1972.
2. NALDA, F.M.A.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina. España 1974. Pág. 3.
3. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antimorfinicos y la anestesia analgésica secuencial*. Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina. España. 1976. Pág. 18.
4. POHL, J.: *Über das N-allylnorcodeine, einen antagonisten des morphin ztschen*. Exp. Pathol. Therap. 17:370, 1915.
5. FOLDES, F.F.: *DI human pharmacology and clinical use narcotic antagonists*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
6. MARTIN, M.R.: *Opiod antagonists*. Pharmacol. Rev. 19:463, 1967.
7. GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.; GONZÁLEZ, C.A.: *Citrato de fentanyl como único agente anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. Ep. II. 1:17, 1978.
8. KUHN, M.B.; GREENBERG, L.; ARREL, B.J.: *Stimules properties of narcotic antagonist pentazocine: Similarity to morphine and antagonism for naloxone*. The J. of Pharm. and Exp. Ther. 196:121, 1976.