

ASOCIACION DE NALBUFINA Y NALOXONA COMO ANTAGONISTAS DEL FENTANYL

*DR. RAFAEL GARCÍA GARIBAY
 *DR. JORGE GARCIA VALDIVIA
 *DR. ROLANDO CHAVEZ CORTÉS
 **DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE

RESUMEN

La asociación de antimorfinicos para el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria al uso de macrodosis de analgésicos narcóticos, fue recomendada por Nalda. Este autor asoció un agonista (pentazocina) a un no agonista (naloxona) y los administró al final de las anestias analgésicas. Este trabajo informa de los resultados de una investigación clínica en la cual se trató la depresión respiratoria resultante del empleo de citrato de fentanyl con la asociación del nalbufina naloxona.

SUMMARY

The association of antimorphine drugs has been recommended for the treatment of respiratory depression caused by large doses of narcotic analgesics. Nalda combined an agonist (pentazocine) with a non agonist (naxalone) which be administered at the end of analgesic anesthesia. This paper concerns the results of a clinical investigation for the treatment of respiratory depression caused by the use of phentanyl citrate with a combination of nalbufin-naxalone.

INTRODUCCION

EL concepto antagonismo morfínico, cobra interés en anestesiología clínica, debido a que cada vez son más aceptadas las técnicas anestésicas en las cuales se emplean grandes dosis de analgésicos narcóticos.¹⁻¹¹ La depresión respiratoria postanestésica causada por medicamentos similares a la morfina en dosis elevada durante la anestesia, puede requerir del empleo de ventiladores mecánicos o del uso de antagonistas morfínicos.

Martin¹² clasificó los antagonistas de la morfina en dos grupos: agonistas y no agonis-

tas o "puros", de acuerdo a su conducta farmacológica.

Cuando se opta por administrar antimorfinicos, se plantea al anestesiólogo la alternativa de dos tipos de antagonismo, que si bien resuelven la depresión respiratoria, no están exentos de contraindicaciones y efectos indeseables.³

Las indicaciones actuales de los antimorfinicos son restringidas, debido en parte al empleo racional de dosis elevadas de morfomiméticos en el transanestésico. Cuando existe depresión respiratoria postanestésica secundaria a morfínicos, es necesario valorar sus indicaciones y contraindicaciones. Los antago-

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

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

nistas-agonistas, por poseer características morfinicas, mantienen un estado subvigil o de hipnosis, cierto grado de analgesia y una función respiratoria que en ocasiones está en los límites inferiores de insuficiencia y por lo tanto requiere de un cuidado estrecho en la sala de recuperación, que frecuentemente debe prolongarse varias horas. En estas condiciones es difícil el diagnóstico diferencial entre una posible "remorfinización" y una depresión respiratoria secundaria al antagonista agonista empleado.³ Cuando optamos por un antagonista-no agonista o "puro" hay el riesgo de efectuar lo que De Castro³ denominó "reversión brutal", que se caracteriza por iniciación del automatismo respiratorio, estímulo neurovegetativo, dolor y estado de vigilia; signos y síntomas poco deseables durante el postanestésico y que en pacientes en estado crítico pueden ser motivo de fallecimiento.³

Se ha intentado la síntesis farmacológica del antagonista morfinico "ideal", mediante una molécula híbrida constituida por un antagonista-agonista y un antagonista-no agonista o "puro". Se ha obtenido el producto denominado nalmexona, pero sólo es un antagonismo-agonista semejante al conocido.¹¹

Nalda y De Castro³ señalan que en su experiencia con la asociación naloxona-pentazocina al final de la anestesia analgésica, es útil y promisorio.

Recientemente se ha introducido a la clínica humana en nuestro medio el clorhidrato de nalbufina, derivado dimetil butil del oximorfan, con actividad antagonista-agonista ligeramente mayor que la de la pentazocina.¹¹

Estos antecedentes son los que alentaron a la realización de esta investigación, en la cual se analiza el empleo de la asociación nalbufina-naloxona, en el tratamiento de la depresión respiratoria al término de una anestesia analgésica a base de fentanyl.

MATERIAL Y MÉTODO

De la población quirúrgica del Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra al azar de 30 pacientes entre 16 y 80 años de edad, a quienes se practicó cirugía electiva. El estado físico se calificó según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología entre el grado I y II.

La medicación preanestésico se efectuó con la asociación de diazepam, 200 mcg/kg y sulfato de atropina 10 mcg/kg. por vía intramuscular 45 minutos antes de la anestesia.

A su llegada a quirófano se instaló una venoclisis periférica y se tomaron los signos vitales basales (frecuencia respiratoria, frecuencia

cardíaca y tensión arterial). Se inició la observación del trazo electrocardiográfico en un cardióscopio Honeywell en alguna de las tres derivaciones standard. Se administró una carga de líquidos de 400 a 500 ml durante los 20 minutos previos a la inducción anestésica.

Se dió O₂ con mascarilla facial y a continuación inducción con citrato de fentanyl a 20 mcg/kg. más bromuro de pancuronio, 100 mcg/kg. Cuando se obtuvo una hipnosis y relajación muscular se efectuó laringoscopia directa e intubación endotraqueal, integrando al paciente para su ventilación transanestésica controlada a un circuito circular semicerrado con absorbedor de bióxido de carbono. El mantenimiento anestésico fue a base de citrato de fentanyl de acuerdo a la demanda y orientados por la evolución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Cuando fue necesaria una dosis adicional de bromuro de pancuronio, se dio a razón de 20 mcg/kg. Si la analgesia era insuficiente, se incluyó en el circuito anestésico óxido nítrico al 60% y en ocasiones dehidrobenzoperidol, 100 mcg/kg. Entre 15 y 30 minutos antes del término del acto quirúrgico se antagonizó el efecto del bromuro de pancuronio con neostigmina (2 mg.) y sulfato de atropina (2 mg.). Cinco minutos antes del término del evento quirúrgico, se retiró del circuito, en su caso, el óxido nítrico.

Cuando terminó la cirugía se administró por vía endovenosa la asociación medicamentosa de nalbufina-naloxona a la dosis de 2.5 mg. y 100 mcg. respectivamente, a fin de lograr la restitución del automatismo respiratorio y el estado de vigilia; se observó su repercusión sobre la signología vital (frecuencia cardíaca y tensión arterial). En la sala de recuperación se continuó la vigilancia clínica. Se empleó para ésta, la clasificación de Aldrete, además de observar el diámetro y actividad pupilar, así como la analgesia residual. En 12 pacientes se determinaron los gases en la sangre arterial de control. Ante algún dato gasométrico o clínico de depresión respiratoria, se administró una dosis de refuerzo semejante a la inicial de esta asociación de antagonistas morfinicos.

Se hizo una visita postanestésica mediata a fin de registrar "vivencias transanestésicas", duración de la analgesia residual y posibles complicaciones asociadas a la técnica anestésica.

RESULTADOS

La dosis promedio de citrato de fentanyl en mcg/kg/h permitió diseñar un histograma (Fig. 1) en el cual se observa una moda de 26 mcg, un medio de 26 mcg y un promedio aritmético de 26.3 mcg. La desviación standard fue de

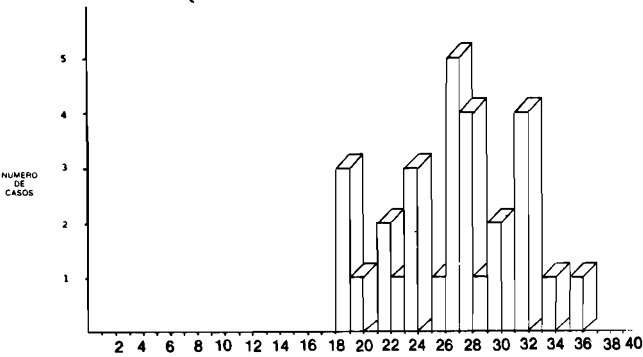


Figura 1. Dosis de fentanyl en mcgs./kg./hora.

$\pm 4,5735$; el error standard, de ± 0.8118 con una probabilidad menor de 0.016. (Cuadro 1).

CUADRO I. ANALISIS ESTADISTICO DEL CONSUMO DEL CITRATO DE FENTANYL EN MCGS./KG./HORA

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
26.3	± 4.5735	± 0.8118	< 0.016	SI

La figura 2 muestra un histograma con el consumo de clorhidrato de naloxona, que asociada al clorhidrato de nalbufina revirtió el efecto depresor respiratorio del citrato de fentanyl. En éste se observa una moda de 3 mcg/kg. un medio de 3 y un promedio aritmético de 2.79. la

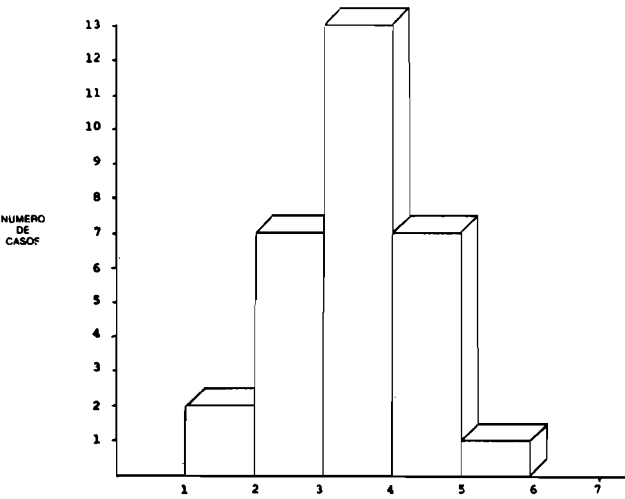


Figura 2. Dosis total de naloxona mcgs./kg.

expresión estadística de esta distribución se ve en el Cuadro II: la desviación standard fue de ± 1.09 y la probabilidad, menor de 0.03.

Asimismo, se efectuó el análisis estadístico

CUADRO II. ESTUDIO ESTADISTICO DEL CONSUMO DE NALOXONA EN MCGS./KG.

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
2.79	± 1.09	± 0.2018	< 0.03	SI

co del consumo de clorhidrato de nalbufina (Fig. 3) y se obtuvo una moda de 70 mcg/kg., un medio de 70 y un promedio aritmético de 70.8. La desviación standard fue de ± 20.3 y una probabilidad de 0.03 (Cuadro III).

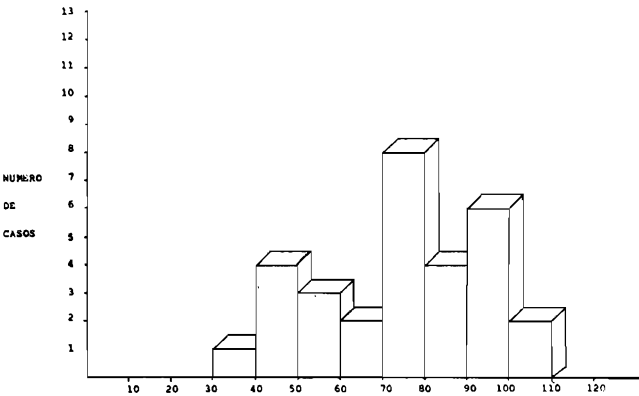


Figura 3. Dosis total de nalbufina mcgs./kg.

CUADRO III. ANALISIS ESTADISTICO DEL CONSUMO DE CLORHIDRATO DE NALBUFINA EN MCGS./KG.

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
70.8	± 20.3	± 3.6	< 0.03	SI

El tiempo de latencia para la aparición del efecto revertidor de dicha mezcla fue de 30 a 140 segundos.

La figura 4 y el Cuadro IV muestran estadísticamente la evolución de la frecuencia respiratoria en los periodos basal, 20 y 60 minutos después de aplicada la asociación de antimorfinicos con objeto de revertir al citrato de fentanyl. La frecuencia respiratoria basal en promedio fue de 13.8 ± 3.4 y los promedio de la frecuencia respiratoria a los 2, 20 y 60 minutos no mostraron diferencia significativa con la prueba t de student; por lo anterior, podemos anotar que la frecuencia respiratoria basal se restituye con esta asociación y que se mantiene sin modificaciones hasta 60 minutos después.

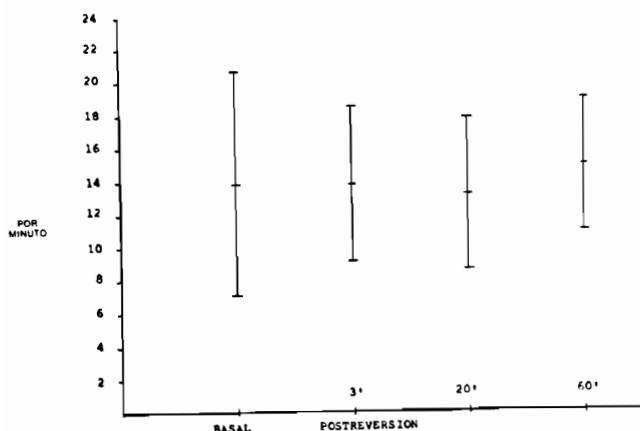


Figura 4. Frecuencias respiratorias según periodo y tiempo.

CUADRO IV. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS FRECUENCIAS RESPIRATORIAS EN CUATRO PERIODOS

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
Basal				
13.8	± 3.4	± 0.64	< 0.001	SI
Postreversión 3'				
13.8	± 2.35	± 0.430	< 0.06	NO
Postreversión 20'				
13.2	± 2.30	± 0.439	< 0.1	NO
Postreversión 60'				
14.9	± 2.	± 0.38	< 0.03	SI

El análisis estadístico de los resultados de la frecuencia cardíaca (Cuadro V y Figura 5), muestra que los promedios aritméticos en los periodos basal y postreversión, tienen una diferencia de 18.6 latidos por minuto; cuando se

CUADRO V. ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE TRES PERIODOS

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
Basal				
73.8	± 10.509	± 1.946	< 0.03	SI
Prereversión				
92.4	± 11.891	± 2.202	< 0.001	SI
Postreversión				
87.9	± 9.157	± 1.695	< 0.1	NO

aplica la prueba t de student, resulta significativa, por lo que el incremento observado en la frecuencia cardíaca durante el transanestésico es de importancia. En cambio la diferencia entre el periodo pre y postreversión de 9.5 latidos por

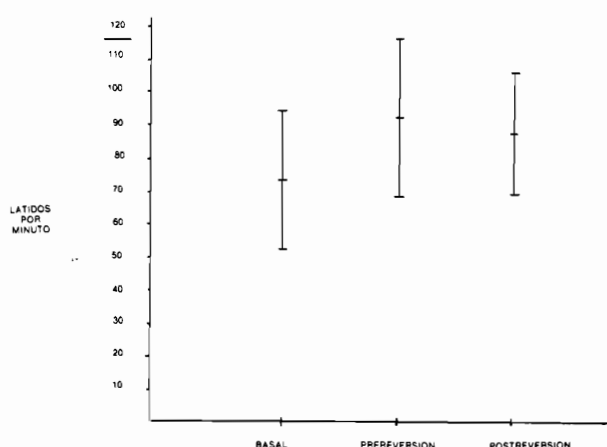


Figura 5. Frecuencia cardíaca promedio en tres periodos.

minuto no tiene significado con la prueba t de student, por lo que la asociación de antiofínicos investigada no tiene influencia sobre la frecuencia cardíaca.

En lo referente a la tensión arterial media (Cuadro VI y Figura 6) se observaron promedios

CUADRO VI. ANALISIS ESTADISTICO DE PRESIONES MEDIAS DURANTE TRES PERIODOS

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
Basal				
97.3	± 13.78	± 2.552	< 0.03	SI
Prereversión				
100.5	± 18.153	± 3.361	< 0.03	SI
Postreversion				
106.5	± 10	± 1.851	< 0.03	SI

aritméticos semejantes, de manera que esta asociación no influye sobre la tensión arterial media.

El tiempo de latencia de la asociación medicamentosa con la acción antagonista morfínica, estuvo entre 30 y 140 segundos.

El tiempo de estancia en recuperación en promedio fue de 97 minutos ± 26 con una p de 0.03 (Cuadro VII y Figura 7). El Cuadro VIII expresa la distribución de la muestra con respec-

CUADRO VII. ANALISIS ESTADISTICO DEL TIEMPO EN MINUTOS DE ESTANCIA EN SALA DE RECUPERACION

Prom. aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	Significancia
97.3	± 26.3	± 4.8	< 0.03	SI

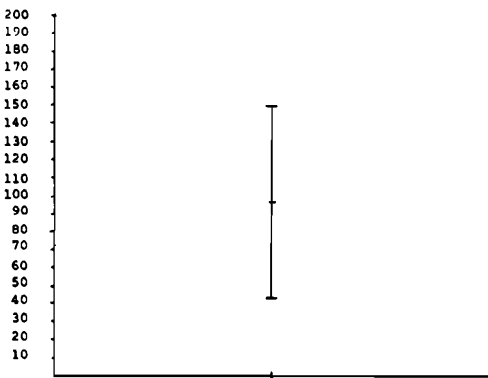
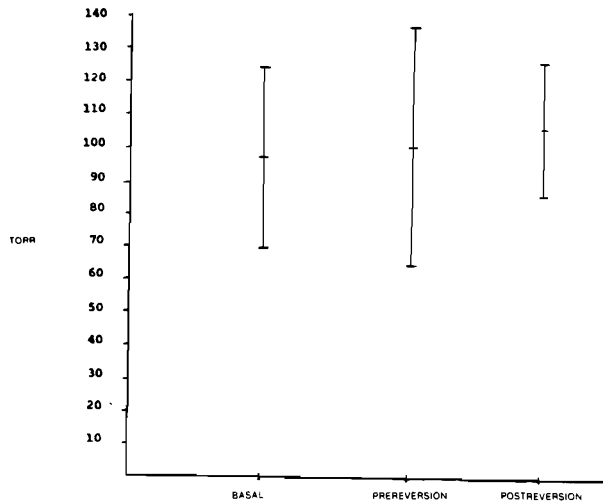


Figura 7. Tiempo promedio de estancia en recuperación.

Figura 6. Presión media promedio en tres periodos.
to al tiempo de estancia en sala de recupera-
ción.

Los tiempos anestésicos se encontraron comprendidos entre 75 y 295 minutos.

El Cuadro VIII muestra los datos de la gasometría de algunos pacientes durante el periodo postreversión.

Estado de conciencia. La figura 9 muestra su distribución en porcentajes: 56.6% conscientes, 40% sedados y 3.4% con hipnosis.

El Cuadro IX enlista las complicaciones observadas en el postanestésico y pueden ser

relacionadas con la asociación antagonista de los morfínicos.

DISCUSION

El uso del antagonismo morfínico tiene varias contraindicaciones y efectos indeseables. Nalda¹³ piensa que el punto justo del antagonismo morfínico es el equilibrio entre la acción antagonista-agonista y la antagonista-no agonista o "pura". Con esta idea se intentó sin éxito, sintetizar un antagonista que tuviera ambos efectos, y se optó por la asociación de dos fármacos pertenecientes a cada grupo como la asociación pentazocina naloxona.

CUADRO VIII. RESULTADOS GASOMETRICOS

CASO	PH	PaO2	PaCO2	SAT	BIC	CO2	EB	% O2 por cateter	EDAD
1	7.35	113	40	97.8	21.2	22.4	—4	28	34
	7.38	122	33	99.3	18.7	19.7	—5	28	
2	7.34	120	37	98	19.1	20.2	—5	32	44
	7.40	180	36	10	21.5	22.5	—2	40	
3	7.40	57	37	88.5	21.9	23.1	—2	24	80
	7.38	60	38	90	22.4	24.5	—1	28	
4	7.25	42.2	45.2		19.3	20.7	—7	20	35
	7.29	99.8	47.1		22	23.5	—4.3	32	
5	7.31	74	32	92	18.4	16.4	—9	20	17
	7.42	126	34	98.2	20.5	21.5	—2	28	
6	7.42	84	37	95.7	22.9	24	0	28	40
	7.44	103	40	97.7	25.4	26.6	+ 2	28	
7	7.31	61	44.8		22.3	23.7	—3.3	20	24
	7.35	80	40		20	21	—3	28	
8	7.34	110	42	96	20	21	—4	24	60
	7.41	82	40	95.6	24.2	25.5	+ 1	28	
9	7.35	120	33	98	17	18	—6	28	17
	7.36	128	37		19.5	24	—5	28	
10	7.35	104	37	97	21	21.8	—8	28	16
	7.38	107	36	97.2	19.2	20.5	—6	28	
11	7.34	100	32	96.8	16.4	17.4	—8	20	35
	7.39	156	38	99.1	16.2	17.2	—7	28	
12	7.28	170	46	98	20.5	22	—5	28	19
	7.32	158	41	99	20	21.5	—5	28	

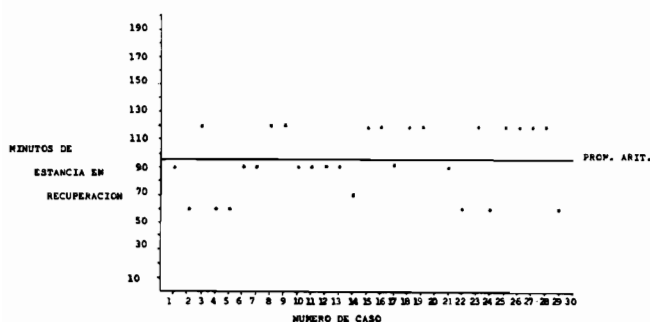
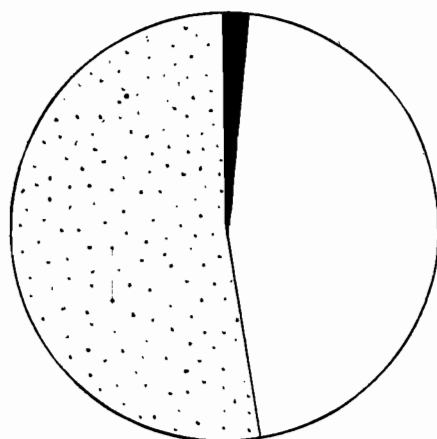


Figura 8. Distribución real del tiempo de estancia en recuperación de cada paciente.

CUADRO IX. COMPLICACIONES EN RECUPERACION

CASOS
1 dolor
2 náusea
1 taquicardia
1 inquietud



	Pacientes concientes	56.6%
	Pacientes sin respuesta	3.4%
	Pacientes sedados	40.0%

Figura 9. Estado de conciencia en recuperación.

Con el advenimiento del clorhidrato de nalbufina, que se comporta como un antagonista-agonista, se consideró la posibilidad de asociarlo al clorhidrato de naloxona (antagonista-

no agonista) para revertir el efecto depresor respiratorio del citrato de fentanyl.

Con observaciones del presente estudio, se concluye que esta asociación tiene utilidad clínica en el tratamiento de la depresión respiratoria por fentanyl. Las dosis útiles son de 2.79 mcg/kg. para la naloxona y 70.8 mcg/kg. para la nalbufina.

El dato más sobresaliente es el restablecimiento de la función respiratoria a cifras prácticamente iguales a las basales, que se mantienen prácticamente sin cambio a los 2, 20 y 60 minutos. La prueba t de student no mostró diferencias significativas entre los promedios aritméticos de la frecuencia respiratoria. La frecuencia cardíaca en los tres periodos, basal, prerreversión y postreversión analizada con la prueba t de student, mostró que el citrato de fentanyl la incrementa significativamente con respecto a la basal; en cambio desciende significativamente por la acción de nalbufina-naloxona, con respecto al período prerreversión.

La tensión arterial media en los tres periodos representativos del acto anestésico, analizada con la prueba t de student mostró un incremento no significativo entre el basal y el prerreversión. Cuando se comparan los promedios de la etapa prerreversión y postreversión hay un incremento significativo debido a la acción de nalbufina-naloxona.

Vía de administración. Varios autores recomiendan el uso simultáneo de las vías endovenosas o intramusculares.^{1-4, 8} En nuestra investigación empleamos únicamente la vía endovenosa, obteniendo buenos resultados.

Las dosis que recomendamos en ambos fármacos antagonistas de los morfínicos nos permiten pensar en un fenómeno de potenciación para el efecto antagónico, ya que cuando se administra naloxona únicamente, la dosis es aproximadamente 4 mcg/kg. y la nalbufina¹³ alrededor de 100 mcg/kg.

La supresión de la analgesia sólo se presentó en un paciente y esto habla de la acción analgésica (agonista) de la nalbufina, útil para tratar el dolor postoperatorio.¹⁴⁻¹⁹

El efecto depresor respiratorio fue tratado adecuadamente en la mayoría de los casos. Sólo dos pacientes en quienes se hizo determinación de gases en sangre arterial, sólo tuvieron más de 40 Tors de pCO₂, lo que permite afirmar que la asociación de antimorfínicos mantiene una frecuencia respiratoria normal y que en ocasiones el volumen minuto disminuye.^{20, 21}

BIBLIOGRAFIA

1. RIFAT, K.: *Pentazocine in sequential analgesic anaesthesia*. Brit. J. Anaesth. 44:175, 1972.
2. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *De la neuroleptoanalgesia*

a la anestesia analgésica. Universidad de Salamanca. Fac. de Med. 1974.

3. NALDA, F.M.A.: *Antimorfínicos y la anestesia analgésica*

- secuencial*. Universidad de Salamanca. Fac. de Med. pág. 18, 1976.
4. NALDA, F.M.A.: *Antidotismo fentanyl-N-allyl-nor-oximorfona en anestesia analgésica*. Rev. Española de Anestesiología y Reanimación. 25:1, 1964.
 5. FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
 6. ARCHER, S.: *Narcotic antagonist as analgesic*. Science. 137:541, 1962.
 7. GARCIA, L.F., MORENO, A.C.R.: *Citrato de fentanyl como único agente anestésico de mantenimiento en pediatría*. Rev. Mex. Anest. Epoca II, 1:7, 1978.
 8. LONGNECKER, E.D.: *Naloxone for antagonism of morphine induced respiratory depression*. Current. Res. 52:447, 1973.
 9. MORENO, A.C.R.: *Comparación entre naloxona y pentazocina como antagonistas del fentanyl en pediatría*. Anestesiología. 6:2, 1979.
 10. HASBROUCK, D.J.: *The antagonism of morphine anesthesia by naloxone*. J. Int. Anesthesia. Res. Soc. 50:954, 1971.
 11. FOLDES, F.F.: *The respiratory, circulatory and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan and naloxone in anesthetized subjects*. Can. Anaes. Soc. J. 16: 151, 1969.
 12. MARTIN, W.R.: *Antimorfinicos*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 150:437, 1965.
 13. MORENO, A.C.R.: *Nalbufina como antagonista del fentanyl*. Comunicación personal.
 14. HILGENBERG, C.J.: *Intraoperative awareness during high dose fentanyl-oxygen anesthesia*. Anesthesiology. 54: 341, 1981.
 15. MAGRUDER, R.M.: *Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride*. Anesthesiology Review. 7:25, 1980.
 16. FRAGEN, R.J.: *Acute intravenous premedication with nalbuphine*. Anesth. Analg. 56:808, 1977.
 17. FAHAMY, N.R.: *Nalbuphine in balanced anaesthesia: efficacy analgesic and hemodynamics effects*. Anesthesiology. 53:3, 1980.
 18. ROMAGNOLY, A.: *Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine*. Clin. Phar. Ther. 27:478, 1980.
 19. FEINBER, A.P.: *The opiate receptor. A model explaining structure activity relationships of opiate agonism and antagonism*. Proc. Natl. Acad. Sic. 73:4214, 1976.
 20. SHAPIRO, A.: *Manejo clínico de los gases arteriales*. Pág. 150, 1980.
 21. LOZANO, N.R.: *Clorhidrato de nalbufina en cirugía de corazón abierto*. Rev. Mex. Anest. 5:2, 1982.