

ANTAGONISMO COMPETITIVO ENTRE EL FENTANYL Y LA NALBUFINA EN PEDIATRIA

*DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
 *DR. MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ
 **DRA. ROSA MA. CRUZ SÁNCHEZ
 ***DR. SERGIO AYALA SANDOVAL
 *DRA. PILAR GONZÁLEZ GUZMÁN

RESUMEN

Se informan los resultados obtenidos durante la reversión del citrato de fentanyl con clorhidrato de nalbufina, al término de una anestesia analgésica en una muestra constituida por pacientes en edades pediátricas.

SUMMARY

The authors report their experience with the use of nalbufine chlorhydrate for reversion of phentanyl citrate at the end of analgesic anesthesia in a pediatric age group of patients.

INTRODUCCION

EL empleo de analgésicos narcóticos en clínica humana, se acompaña en mayor o menor grado de depresión respiratoria, que en ocasiones es capaz de anular el automatismo respiratorio. Por esta razón la analgesia que proporcionan los derivados de la morfina, fue por mucho tiempo desaprovechada en anestesiología.

En las recientes décadas se han presentado dos posibilidades de solución al problema de la depresión respiratoria postanestésica secundaria a la administración de morfínicos, a saber: la ventilación mecánica y el empleo de antimorfinicos. Martín^{1, 2} elaboró la clasificación más práctica de los antagonistas de la

morfina, la cual los divide en: antagonistas-agonistas y antagonistas-no agonistas o "puros".

En nuestro medio se tiene experiencia respecto a dos fármacos representantes de los grupos de la clasificación Martín; el clorhidrato de nalaxona^{3,5} (antagonista-no agonista o "puro"), y el lactato de pentazocina^{6, 7} (antagonista-agonista). Esta experiencia se orienta a su uso al término de una anestesia analgésica a base de citrato de fentanyl o de clorhidrato de meperidina, con objeto de tratar la depresión respiratoria postanestésica.

En los informes de las investigaciones realizadas con estos dos tipos de antagonistas, queda claramente señalado que ninguno de los dos llena totalmente los requisitos del antagonista "ideal" y que si bien resuelven la depre-

*Médico Anestesiólogo. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Médico Anestesiólogo. Clínica Hospital No. 26 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

***Médico Jefe del Depto. de Anestesiología. Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social.

sión respiratoria secundaria a morfínicos no están exentos de efectos indeseables y contraindicaciones.

Nuestro criterio actual del empleo de anti-morfínicos, es restringir su uso en lo posible; esto se logra con el manejo racional de dosis elevadas de analgésicos narcóticos, pero cuando existe depresión respiratoria en el postanestésico y es secundario a morfínicos, deberá elegirse el antagonista que menores efectos indeseables o nocivos tenga para el enfermo y la decisión se encaminará primero a la elección entre los agonistas y no agonistas.

Cuando nos inclinamos por el antagonista-agonista contamos con varias drogas útiles entre las que destacan la pentazocina. Recientemente se integró a nuestro arsenal farmacológico el clorhidrato de nalbufina⁸ que debe considerarse como un derivado sintético de la morfina con actitud de antagonista-agonista.

La nalbufina desciende directamente del oximorfan y destaca su poder analgésico y su actividad antagonista-agonista.⁹ En vista de estos antecedentes científicos nos dispusimos a valorar la actividad antimorfinica de la nalbufina sobre el citrato de fentanyl al término de una anestesia analgésica en una muestra de pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, se tomó una muestra al azar constituida por 81 pacientes; 48 del sexo femenino y 33 del sexo masculino; sus pesos corporales variaron entre 5.500 kg. a 61 kg.; sus edades estuvieron comprendidas entre 3 meses y 20 años. Según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología el riesgo anestésico se clasificó entre I y III para cirugía programada; el tiempo anestésico fue de 30 a 260 minutos.

Se hizo una valoración preoperatoria con fines anestésicos 24 horas antes del procedimiento quirúrgico, para evaluar el estado físico e indicar órdenes y medicamentos preanestésicos. La medicación preanestésica estuvo constituida por diazepam a razón de 0.3 mg./kg. de peso para aplicación IM 45 minutos antes de la inducción; se administró sulfato de atropina a razón de 0.01 mg./kg. de peso por vía endovenosa minutos antes de la inducción. En ningún caso se sobrepasaron 10 mg. de diazepam y 0.5 mg. de atropina.

A continuación se instaló estetoscopio precordial, esfigmomanómetro y cardioscopio y se registraron las constantes vitales durante el periodo basal o preinductivo en la hoja habitual de registro anestésico.

La inducción anestésica se llevó a cabo mediante la aplicación endovenosa con tiopental sódico a razón de 5 mg./kg. de peso, bromuro de pancuronio a razón de 0.80 mcg./kg. de peso y citrato de fentanyl de 5 a 10 mcg./kg. de peso. A continuación se realizó ventilación asistida y posteriormente controlada bajo mascarilla facial con una mezcla gaseosa de O₂ y N₂O en un circuito semicerrado de reinhalación parcial sin absorbedor de CO₂ (BAIN) hasta obtener una hipnosis y relajación muscular satisfactoria. Bajo laringoscopia directa se realizó la intubación de la tráquea con tubo de acuerdo a la talla y edad del paciente, y a continuación se conectó al sistema de ventilación descrito anteriormente con una mezcla gaseosa de O₂ al 40% y N₂O al 60% y se ventiló en forma controlada durante todo el transanestésico. Dentro de los primeros cinco minutos después de la aplicación de los inductores se registró la signología vital la cual se consideró representativa del periodo inductivo. A partir del sexto minuto y hasta el término del acto quirúrgico-anestésico se registraron cada cinco minutos los signos vitales, los cuales fueron promediados a fin de representar el periodo transanestésico.

El mantenimiento anestésico fue proporcionado con citrato de fentanyl a razón de 10 mcg./kg. de peso/hora y en algunos casos se administró una segunda dosis de bromuro de pancuronio, 0.40 mcg./kg. de peso.

Al término del evento anestésico-quirúrgico se administró clorhidrato de nalbufina con objeto de revertir el efecto depresor del citrato de fentanyl; se tomó el tiempo de latencia a partir de su aplicación endovenosa y hasta el momento en que se iniciara el automatismo respiratorio; en ese momento se registró la signología vital que representaría el periodo postadministración de nalbufina y se realizó una evaluación del estado físico del paciente según Aldrete.

Todos los pacientes fueron admitidos a la sala de recuperación y evaluación según Aldrete en su estado físico a los 0-20-30-60-90 y 120 minutos, cuando su estancia llegó a las dos horas; sin embargo la gran mayoría de los pacientes fueron dados de alta de esta sala antes.

En la sala de recuperación se efectuó estrecha vigilancia de signos vitales, función respiratoria, estado de conciencia, analgesia, actividad muscular y actividad pupilar refleja.

Ningún niño fue dado de alta del servicio de recuperación sin tener la seguridad de que no existía depresión respiratoria causada por un fenómeno de remorfinización (citrato de fentanyl) o atribuible al antagonista-agonista (clorhidrato de nalbufina).

RESULTADOS

Realizamos los estudios estadísticos de las dosis de los medicamentos inductores (tiopental y pancuronio) obteniéndose los promedios aritméticos que para el barbitúrico fue de 5.799417 ± 1.7051 mg./kg. de peso y para el relajante muscular 0.097 ± 0.0289 mg./kg. de peso. La síntesis de la evaluación estadística efectuada para estos fármacos se encuentra en los Cuadros I y II. La droga fundamental en el trans-

CUADRO I. DOSIS DE TIOPENTAL SODICO
EN MG/KG DE PESO
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad
5.79994172	± 1.7051662	± 0.1894629	< 0.94

CUADRO II. DOSIS DE B. DE PANCURONIO
EN MG/KG DE PESO.
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad
0.0971876	± 0.0289948	± 0.0032216	> 0.01

anestésico fue citrato de fentanyl que se administró a una dosis promedio de 7.9994 ± 4.7529 mcg./kg. de peso/hora. (Cuadro III).

CUADRO III. DOSIS DE CITRATO DE FENTANYL
EN MCG/KG DE PESO
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad
7.9994	± 4.752962	± 0.5281068	< 0.01

Respecto a los estudios estadísticos de las dosis empleadas en el presente trabajo, el informe más importante es el referente al clorhidrato de nalbufina empleado como antagonista agonista del citrato de fentanyl al término del método anestésico denominado anestesia analgesia secuencial. El promedio aritmético fue de 0.155 ± 0.3412 mg./kg. de peso; el resto de las expresiones estadísticas están representadas en el Cuadro IV.

Siempre ha sido motivo de interés para el anestesiólogo clínico la repercusión que cualquier fármaco administrado a un paciente pueda tener sobre los órganos vitales, de tal forma

CUADRO IV. DOSIS DE CLORHIDRATO DE NALBUFINA
EN MG/KG DE PESO
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad
0.155	± 0.0341262	± 0.0037918	< 0.09

que siendo el área hemodinámica una de las más importantes no se puede pasar por alto como investigadores clínicos, aunque sea en forma elemental, el análisis de la influencia que tiene el clorhidrato de nalbufina sobre el aparato cardiovascular.

Frecuencia cardíaca. Pudimos observar en cuatro periodos representativos del acto anestésico (basal, pre-reversión, postreversión inmediata y post-reversión mediata), los promedios aritméticos variaron entre los 101.90 y 107.23 latidos por minuto (Cuadro V). Al realizar

CUADRO V. FRECUENCIA CARDIACA
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad
Basal por minuto 107.23456	± 19.972793	± 2.219192	> 0.03
Pre-reversión 101.90493	± 35.61906	± 3.9576733	< 0.01
Post-reversión Inmediata 105.9753	± 16.501893	± 1.8335436	
Post-reversión mediata 102.8395	± 16.439282	± 1.8265868	< 0.02

una prueba t de student para hacer la comparación de estos promedios aritméticos encontramos que en los periodos basal con pre-reversión, pre-reversión con postreversión inmediata y pre-reversión con post-reversión mediata, las diferencias no tienen significado estadístico y por lo tanto concluimos que los inductores anestésicos y el citrato de fentanyl tienen poca influencia sobre la frecuencia basal. De la misma forma encontramos que el clorhidrato de nalbufina influye en forma mínima con un ligero incremento sin significado estadístico sobre la frecuencia cardíaca pre-reversión.

La tensión arterial es otro signo que puede ser analizado desde el punto de vista estadístico. En el Cuadro VI encontramos que el acto anestésico es representado por los cuatro periodos referidos para la frecuencia cardíaca y se

CUADRO VI. TENSION ARTERIAL
ESTUDIO ESTADISTICO

		Promedio aritmético	Desviación stándard	Error stándard	Probabilidad
		en mm. de Hg.			
Basal	Sistólica	115.1923	' 11.289418	' 1.612774	δ 0.07
	Diastólica	82.5	' 9.4751135	' 1.8950227	δ 0.03
Prereversión	Sistólica	111.92452	' 15.119396	' 2.1599137	δ 0.03
	Diastólica	71.248484	' 12.379418	' 2.4758836	δ 0.01
Postreversión Inmediata	Sistólica	115.60869	' 11.361728	' 1.8936213	δ 0.04
	Diastólica	74.387096	' 10.119288	' 2.0238576	δ 0.01
Postreversión Mediata	Sistólica	114.65909	' 11.702712	' 1.950452	δ 0.4
	Diastólica	72.195121	' 9.0884542	' 1.5147423	δ 0.02

anotan los promedios aritméticos de la tensión arterial sistólica y diastólica. Respecto a la tensión arterial sistólica encontramos que sus promedios varían entre 111.92 y 115.60 mm Hg. Esta diferencia analizada a través de la *t* de student no tiene significado estadístico de tal forma que podemos concluir, que ni los fármacos inductores, ni el citrato de fentanyl tiene influencia decisiva sobre la tensión arterial sistólica basal; al comparar el periodo pre-reversión con los dos periodos post-reversión (inmediato y mediato) observamos que el clorhidrato de nalbufina no influye sobre las cifras de tensión arterial sistólica.

La tensión arterial diastólica estuvo comprendida entre los 71.24 y 82.5 mm Hg. de tal forma que existe una diferencia de más de 10 mm Hg. entre la basal y la pre-reversión que analizadas a través de la *t* de student sí tiene significado estadístico, por lo que podemos afirmar que tanto los inductores como el citrato de fentanyl influyen sobre la tensión arterial diastólica en decremento. Sin embargo al comparar el periodo pre-reversión con los dos periodos post-reversión (inmediato y mediato) la diferencia es en un máximo de 3 mm Hg. que al ser analizado a través de la *t* de student carece de significado estadístico. Por lo tanto el clorhidrato de nalbufina no tiene influencia importante sobre la tensión arterial diastólica temprana ni tardíamente.

Otro aspecto importante es el análisis estadístico del tiempo de latencia del clorhidrato de nalbufina cuando se aplica como antagonista-agonista del citrato de fentanyl (Cuadro VII)

CUADRO VII. TIEMPO DE LATENCIA DEL CLORHIDRATO
DE NALBUFINA EN SEGUNDOS
ESTUDIO ESTADISTICO

Promedio aritmético	Desviación stándard	Error stándard	Probabilidad
104.21052	± 66.496515	± 8.3120643	< 0.07

en el cual observamos un promedio aritmético de 104.21 ± 66.49 segundos con una *P* de 0.07.

La forma más práctica para realizar una evaluación del estado clínico postoperatorio inmediato de nuestros pacientes revertidos con clorhidrato de nalbufina al término de una anestesia analgésica, fue mediante la calificación de Aldrete: al salir de quirófano, a su llegada a sala de recuperación, a los 20, 60 y 120 minutos de estancia; atendiendo a estado de consciencia, estado hemodinámico (frecuencia cardíaca y tensión arterial), función respiratoria, actividad muscular y coloración de tegumentos. Se dan calificaciones de 0 a 2 puntos, siendo la cifra superior la que habla de reestablecimiento y estabilización de la homeostasis. En nuestro trabajo, quisimos en forma operacional hacer representativos del postanestésico inmediato las puntuaciones obtenidas a los 0 y 60 minutos de estancia en recuperación; encontramos que el promedio aritmético a los 0 minutos es de 9.5 ± 0.75 puntos contra 9.9 ± 0.37 puntos en el minuto 60. Estos resultados al ser sometidos a la prueba *t* de student dieron una diferencia sin significado estadístico. Se puede concluir que por una parte la reversión del citrato de fentanyl con clorhidrato de nalbufina en nuestra muestra fue prácticamente integral cuando los pacientes pasaron a sala de recuperación y aunque mejoró en 0.4 de punto promedio, no sufrió modificaciones objetivas a lo largo de 60 minutos en dicha sala. Ninguno de nuestros pacientes fue dado de alta de la sala de recuperación sin la absoluta seguridad que no se presentaría un accidente postoperatorio relacionado con el acto anestésico (depresión respiratoria). (Cuadro VIII).

Un dato sobresaliente en la calidad de los antimorfinicos es la observación de la actividad y diámetro pupilar. Los resultados son los siguientes: 16 pacientes a su llegada a sala de recuperación mostraron miosis sin respuesta a los estímulos luminosos (20.25%), 56 pacientes mostraron diámetro y actividad normal (70.80%) y sólo siete pacientes mostraron midriasis con

CUADRO VIII. CALIFICACION DE ALDRETE
ESTUDIO ESTADISTICO

	Prom. aritmético	Desviación stándard	Error stándard	Probabi- lidad
0 — min.	9.5	± 0.75	± 0.094	< 0.01
60 — min.	9.9	± 0.37	± 0.047	< 0.01

actividad lenta a los estímulos luminosos (8.86%). Obsérvese que a pesar de que una de las características de los antagonistas-agonistas, como el clorhidrato de nalbufina es su tendencia a mantener una miosis y poca respuesta

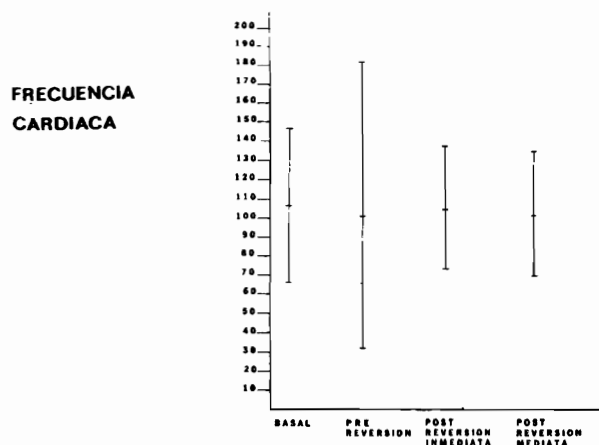


Figura 1. Frecuencia cardiaca. Representación gráfica del estudio estadístico.

a estímulos luminosos, en nuestra muestra el mayor porcentaje (70.80%) estuvo representada por pacientes con respuesta y diámetro pupilar normales.

DISCUSION

Foldes¹⁰ empleó por primera vez en clínica humana los antimorfinicos del grupo de los agonistas. El clorhidrato de pentazocina fue usado sistemáticamente al término de la neuroleptoanalgesia o de la anestesia analgésica por J. De Castro de 1968 a 1974; con el advenimiento del clorhidrato de naloxona el mismo De Castro modificó la técnica denominada anestesia analgésica secuencial, sustituyendo a la pentazocina por la naloxona.¹¹

Con los trabajos de De Castro y cols., a partir de 1968 se inicia la época en la que se trata de depresión respiratoria secundaria a morfino-

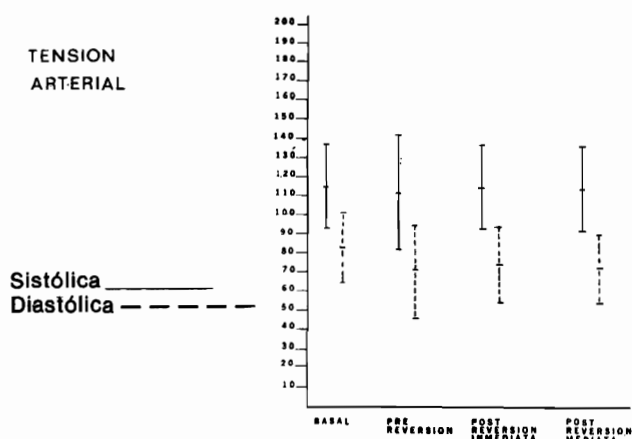


Figura 2. Tensión arterial. Representación gráfica del estudio estadístico.

similes, mediante el fenómeno farmacológico denominado antagonismo competitivo. Esta terapéutica para la depresión respiratoria post-anestésica morfinica ha permitido adelantos importantes, no solamente en el campo de la anestesiología, sino que estos avances se proyectan hacia las neurociencias. El empleo de antagonistas no ha estado exento de tropiezos, ni ausente de detractores; sin embargo, en este momento podemos hacer un análisis sereno y expresar, que si bien los antimorfinicos no están desprovistos de efectos indeseables y contraindicaciones, sí son instrumentos útiles en la mano de un anestesiólogo clínico estudioso y observador de las respuestas farmacológicas.

El advenimiento del clorhidrato de naloxona al arsenal farmacológico de la anestesiología fue un hecho trascendental que revolucionó la conducta del anestesiólogo tradicionalmente atado a los anestésicos inhalatorios; este evento pronto derivó a su abuso indiscriminado e irracional, que frecuentemente puso en peligro la vida de los pacientes. Pero a varios años de empleo el análisis y la meditación sobre los datos observados, permite fijar el lugar justo dentro de la terapéutica anestesiológica del clorhidrato de naloxona.³⁻⁵

En la búsqueda del antimorfinico "ideal", la síntesis farmacológica puso en nuestras manos un nuevo antagonista-agonista el clorhidrato de nalbufina, que primeramente fue usado en el tratamiento del dolor postoperatorio.¹²⁻¹⁵ Posteriormente se ha preconizado como fármaco complementario en el manejo del dolor tans-anestésico, asociado a anestésicos inhalatorios.¹⁶⁻²⁶ Su molécula química lo caracteriza como un antagonista-agonista. Es fármaco útil en el tratamiento de la depresión respiratoria

secundaria a el empleo de fentanyl. Los resultados que damos, analizados estadísticamente, son alentadores y representan un paso e instrumento más en la investigación clínica de los antiofínicos.

No deseamos excedernos en optimismo y debemos seguir investigando esta droga, a fin de conocer el lugar justo que le corresponde dentro de la terapéutica con que cuenta la anestesiología moderna.

BIBLIOGRAFIA

- MARTIN, W.R.: *Antiofínicos*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 150:437, 1965.
- MARTIN, W.R.: *Clasificación de antiofínicos*. Pharmacol. Rev. 19:463, 1967.
- MORENO, A.C.; MORENO, A.M.A.; AYALA, S.S.; GARCIA, G.R.; CAZARES, C.J.: *Antagonismo competitivo entre fentanyl y naloxona en el paciente pediátrico*. Rev. Mex. Anest. Epoca II 4:139, 1981.
- MORENO, A.C.; AYALA, S.S.; ESTRADA, A.S.: *Evaluación del clorhidrato de naloxona como antagonista del clorhidrato de meperidina en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 3:75, 1980.
- MORENO, A.C.; AYALA, S.S.; GARCIA, G.R.; MORENO, A.M.A.; CAZARES, R.J.: *Comparación entre naloxona y la pentazocina como antagonista del fentanyl en pediatría*. Anest. 6:79, 1979.
- MORENO, A.C.; CAZARES, C.J.; AYALA, S.S.; MORENO, A.M.A.; GARCIA, G.R.: *Evaluación clínica del antagonismo entre el fentanyl y la pentazocina*. Rev. Mex. Anest. Epoca II 5: 3, 1982.
- MORENO, A.C.; PAREDES, R.J.: *Antagonismo del lactado de pentazocina con el clorhidrato de meperidina en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 3:23, 1980.
- SCHMIDT, W.K.; VERNIER, V.G.: *Aspects of pharmacology of Nalbuphine*. The Seventh World Congress of Anesthesiologists. Hamburg, W. Germany, September 1980.
- LEWIS, J.R.: *Evaluation of New Analgesic (Butorphanol and Nalbuphine)*. JAMA 243:1465-1467, 1980.
- FOLDES, F.F.: *The Human Pharmacology and the clinical use of Narcotic Antagonist*. Med. Clin. N. Amer. 48:421, 1964.
- NALDA, F.M.; DE CASTRO, J.: *Los antiofínicos y la anestesia analgésica secuencial*. Universidad de Salamanca 1976.
- BEAVER, W.T.; FEISE, G.A.: *A comparison of the Analgesic Effects of Intramuscular Nalbuphine and morphine in patients with postoperative Pain*. Pharmacol. Exp. Ther. 204:487-496, 1978.
- BIKHAZI, G.B.: *Comparison of morphine and nalbuphine in postoperative pediatric patients*. Anesthesiology Review. 5:7, 1978.
- LUCIDEE, R.; FRANK, S.; MASHALLAH, G.: *Comparison of the calming and sedative effects of nalbuphine and pentazocine pediatric premedication*. Soc. J. 27:6, 1980.
- TAMMISTO, T.: *Comparison of the analgesic effect of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain*. Acta Anaesth. Scand. 21:290, 1977.
- FAHAMY, M.L.: *Nalbuphine in balanced anesthesia analgesic efficacy and hemodynamic effects*. Dept of Anesthetic, S.M. of Harvard, Boston, Massachusetts, 1979.
- FAHAMY, N.R.: *Nalbuphine in balanced anesthesia*. Anesthesiology. 53:66, 1980.
- FRAGEN, R.J.; CADWELL, N.: *Acute intravenous premedication with nalbuphine*. Anesthesia Analgesia. 56:808-812, 1977.
- GAL, T.; DIFAZIO, C.A.: *Analgesia and ventilatory depression with nalbuphine*. Department of Anesthesiology. University of Virginia Medical Center. Charlottesville, 1978.
- LASAGNA, L.; BEECHER, H.K.: *The analgesic effectiveness of nalorphine-morphine combinations in man*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 112:356-363, 1974.
- LOZANO, N.R.; MENDOZA, G.B.: *Nalbufina en cirugía de corazón abierto. Reporte preliminar*. Folleto Endo, 1982.
- MAGRUDER, M.; CHRISTOFFERETTI, R.; DIFAZIO, C.A.: *Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride*. Anesthesiology VII: 9:25, 1980.
- MIER Y TERÁN, V.M.; LOZANO, N.R.: *Nalbufina en anestesia pediátrica*. Folleto Endo, 1982. DIF. Instituto Nacional de Pediatría.
- ROMAGNOLI, A.; KEATS, A.S.: *Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease*. Bull Tex Heart Inst. 5:19-23, 1978.
- ROMAGNOLI, A.: *The cardiovascular effects of nalbuphine anesthesia in open heart and non-open heart surgery*. The Seventh World Congress of Anesthesiologists. Hamburg, W. Germany, 1980.
- WELCH, G.W.; FELDMAN, H.S.: *Intravenous nalbuphine: Anesthesia and Analgesia*. 60:1668-1670, 1981.