

REVERSION DEL CITRATO DE FENTANYL CON CLORHIDRATO DE NALBUFINA

*ROBERTO LOZANO NORIEGA

**MARCO ANTONIO MORENO ALATORRE

***ARTURO COLIN MARTÍNEZ

***ALFONSO SÁNCHEZ ARCE

RESUMEN

Se estudiaron veintitres pacientes sometidos a cirugía de sección y sutura de persistencia del conducto arterioso, el manejo anestésico fue a base de Fentanyl, a razón de 33 mcgs/kg/hr, la reversión del Fentanyl fue con Nalbufina 131 mcgs/kg en forma intramuscular y 36 mcgs/kg endovenosa. Se tomaron muestras de sangre capilar para gasometrías, antes y después de la reversión, todos los pacientes se extubaron al finalizar la cirugía. Los datos fueron analizados estadísticamente con la prueba T de students.

Palabras clave: Anestesia analgésica: fentanyl, antagonismo morfínico: nalbufina,
Cirugía cardíaca: persistencia del conducto arterioso.

SUMMARY

Twenty three patients undergoing ductus arteriosus surgery were studied. Anesthesia management was with fentanyl in dose of 33 mcgs/kg/hora. Reversal effects of fentanyl was made with intramuscular Nalbuphine in dose of 131 mcgs/kg. and endovenous dose 36 mcgs/kg. Blood samples were taken for arterial gases, before and after the reversal effects. All patients were extubated at end of surgery. The data were statistically analyzed with "t" test.

Key words: Analgesic anesthesia: fentanyl; morphinic reversal effects: nalbuphine;
cardiac surgery: ductus arteriosus.

INTRODUCCION

LOS compuestos antagonistas de la morfina, han sido clasificados, según Martín, en dos grupos: Los antagonistas no agonistas (puros) y los antagonistas agonistas.

Inicialmente se sabía de la existencia de tres tipos de receptores opiáceos,¹ conociéndose actualmente cinco tipos.^{2, 3} Los receptores Mu participan en la anal-

gesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física; los receptores Kappa están involucrados en la analgesia espinal, miosis, sedación y catatonia; la estimulación de los Sigma producen disforia, midriasis y estimulación respiratoria; existiendo además los receptores Epsilon y los Delta.¹⁻³ En base a estos conocimientos, disponemos ahora, de potentes agonistas para los receptores Mu, como el fentanyl y el sufentanyl. La

*Médico Jefe del Servicio.

**Médico Adscrito.

***Médico Residente.

Trabajo recibido del Servicio de Anestesiología. Hospital de Cardiología y Neuromología. Centro Médico Nacional, IMSS.

Recibido: el 30 de marzo de 1984. Aceptado: 30 de mayo de 1984.

Sobretiros: Roberto Lozano Noriega. Rincón del Convento núm. 65. Col. Bosque Residencial del Sur. México, D.F.

dinorfina, que actúa específicamente sobre los receptores Kappa. La nalbufina y la buprenorfina, que son una mezcla de agonistas parciales y antagonistas de los receptores Mu y Kappa, mostrando menores posibilidades de adicción y depresión respiratoria.²⁻³

La nalbufina es un analgésico agonista —antagonista derivado de la oximorfona, con la diferencia en su estructura química, al presentar un anillo ciclo metil butírico en el anillo que contiene el nitrógeno y un hidróxilo en el anillo "C", siendo esto lo que proporciona su gran actividad antagonista de los narcóticos y su potente acción analgésica.⁴⁻⁶

Esta actividad ha sido confirmada efectiva para antagonizar la acción depresora sobre la función respiratoria de otros analgésicos narcóticos.^{7,8}

El modo de actuar de la nalbufina nos hace pensar que, con respecto a los receptores, se trata de un analgésico potente primariamente Kappa y Epsilon agonista y Mu antagonista.⁹

Su uso puede ser como agente base durante el transanestésico con buenos resultados,⁵⁻⁷ con una estabilidad cardiovascular satisfactoria, no produce depresión respiratoria y deja una analgesia residual excelente, pero se recomienda, para mejores resultados, que la anestesia sea balanceada,⁶ mientras no se cuente con reportes más abundantes sobre este uso.¹⁰

Su acción analgésica en el postoperatorio es semejante a la de la morfina,^{6,11} la potencia analgésica de un miligramo de nalbufina es aproximadamente igual que la misma dosis de morfina y tres o cuatro veces mayor que la de la pentazocina, así como su potencia antagonista es diez veces más grande que la de la pentazocina.^{4,12,13}

Es un medicamento útil en la reversión de la depresión respiratoria producida por el fentanyl.¹⁴

En pacientes con infarto agudo del miocardio presenta algunas ventajas sobre la morfina, siendo las más importantes que mitiga el dolor, disminuye los requerimientos de oxígeno del miocardio, sin disminución de las cifras de la presión sanguínea, aunque son necesarios mayor número de estudios sobre este punto para confirmar la utilidad de la nalbufina en este tipo de situaciones.^{4,15}

Tomando en cuenta las propiedades antes mencionadas, de la nalbufina, se procedió a efectuar la valoración de la misma, como agente revertidor de la depresión respiratoria causada por el fentanyl, en anestesia para pacientes a los cuales se les practicó sección y sutura de persistencia del conducto arterioso, valorando secundariamente la analgesia residual en el postoperatorio inmediato.

MATERIAL Y METODOS

De los pacientes programados, en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, para sección y sutura de persistencia del conducto arterioso, se tomó una muestra de veintitrés pacientes con un estado físico II, según la Sociedad Americana de Anestesiología

y cuyas edades variaron entre once meses y nueve años; quince de ellos pertenecieron al sexo femenino y ocho al masculino, el peso menor fue de 6.900 kgs. y el peso mayor de 29.000 kgs, ninguno de ellos fue medicado preanestésicamente.

El manejo anestésico, en ocho de ellos, fue con anestesia analgésica pura, a otros ocho con ataranalgesia y los siete restantes con neuroleptoanalgesia.

La dosis promedio, de fentanyl, empleada fue de 33.45 mcgs/kg/hr. y la de bromuro de pancuronio fue de 59.73 mcgs/kg/hr.

Durante el transanestésico, los pacientes se mantuvieron con intubación orotraqueal, mediante la cual se suministró, a dos de ellos N₂O (60% a uno y 50% al otro), el resto se mantuvo con O₂ al 100% y con la ventilación controlada manualmente con una frecuencia de acuerdo a su edad y peso.

A siete de los pacientes, se les aplicó neostigmina para revertir el bromuro de pancuronio a una dosis promedio de 30.57 mcgs/kg más atropina.

La reversión del fentanyl se efectuó con nalbufina, la cual se aplicó en dos dosis, siendo la primera, por vía intramuscular, de 131 mcgs/kg, la segunda por vía endovenosa, cuando se iniciaba la ventilación espontánea, de 36 mcgs/kg, tomándose los tiempos de aplicación y cuando la ventilación fue aceptable, de acuerdo a parámetros establecidos.

A todos los pacientes se les evaluó espirometría a razón de un volumen corriente de 10 cm³/kg y un volumen minuto (que correspondió al volumen corriente por la frecuencia respiratoria de cada paciente de acuerdo a su edad y peso).

Posteriormente a la aplicación de la nalbufina, se efectuó la toma de los tiempos, antes mencionados, los parámetros se establecieron al realizar la comparación entre la espirometría ideal, antes descrita y una nueva espirometría, tomada al paciente, la cual determinó si fue o no eficaz la ventilación.

Otro de los parámetros a observar, fue la presencia o no, de modificaciones pupilares y el tipo de éstas después de la aplicación de la nalbufina.

Se realizó la toma de dos muestras de sangre capilar, para efectuar determinación de gases, una de ellas fue previa a la aplicación de la nalbufina y la otra quince minutos después de haberse efectuado la administración de la dosis endovenosa de la nalbufina.

Los signos vitales se tomaron, previamente a la aplicación de la nalbufina, a los quince, treinta, sesenta y ciento veinte minutos siguientes a la aplicación del medicamento antes referido, siendo los parámetros a determinar la tensión arterial media, la frecuencia respiratoria y la temperatura.

Además se valoró, según el método de Aldrete, la recuperación del acto anestésico y también la analgesia residual calificándose ésta, mediante el sistema de cruces (de una a cuatro) al mismo tiempo que los signos vitales.

Todos los pacientes se extubaron al final de la ci-

rugía y en cuanto la ventilación fue aceptable, pasaron en estas condiciones a la sala de terapia postquirúrgica para su recuperación total. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante la prueba T de Students.

RESULTADOS:

La dosis total de nalbufina empleada fue de 167 mcgs/kg de peso. Posteriormente a la aplicación de la nalbufina siete de los pacientes presentaron excitación.

La tensión arterial media, presentó cambios significativos únicamente a los quince minutos, mostrando una $P < 0.05$, no así a los treinta, sesenta y cinco minutos con una $P > 0.1$ (Cuadro I y Figura 1).

CUADRO I

Tensión arterial media	PA	DS	ES	Probabilidad
Basal	102.27	25.2022	5.9402	
15'	112.05	26.4417	6.2324	$P < 0.05$
30'	106.88	21.3621	5.0346	$P > 0.1$
60'	100.55	19.2134	4.5286	$P > 0.1$
120'	97.27	19.9582	4.7042	$P > 0.1$

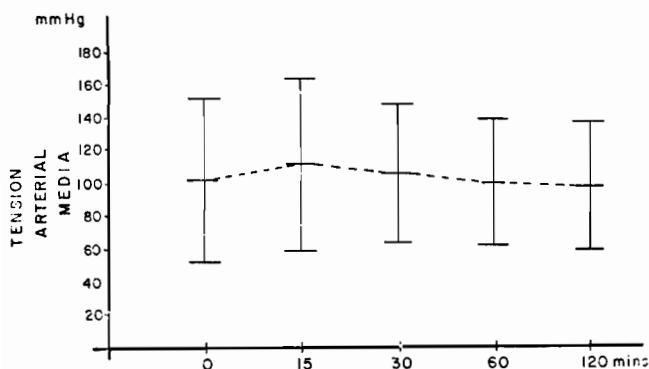


Figura 1

La frecuencia cardíaca, también mostró cambios significativos únicamente a los quince minutos, una siendo $P < 0.05$, a los treinta, sesenta y ciento veinte minutos con una $P > 0.1$ (Cuadro II y Figura 2).

CUADRO II

Frecuencia cardíaca	PA	DS	ES	Probabilidad
Basal	113.5625	15.9998	3.9999	
15'	127.6875	17.5526	4.3881	$P < 0.05$
30'	120.4375	13.6233	3.4058	$P > 0.1$
60'	116.4375	11.9497	2.9874	$P > 0.1$
120'	118.5625	13.7742	3.4435	$P > 0.1$

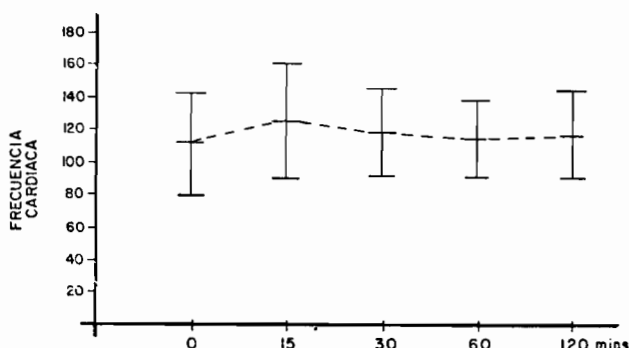


Figura 2

La temperatura no mostró cambios significativos en las muestras tomadas en los tiempos anteriormente mencionados, siendo la $P > 0.1$ (Cuadro III y Figura 3).

CUADRO III

Temperatura	PA	DS	ES	Probabilidad
Basal	36.40	0.6004	0.1415	
15'	36.30	0.7534	0.1775	$P < 0.1$
30'	36.28	0.8428	0.1986	$P > 0.1$
60'	36.39	0.6659	0.1569	$P > 0.1$
120'	36.50	0.5450	0.1284	$P > 0.1$

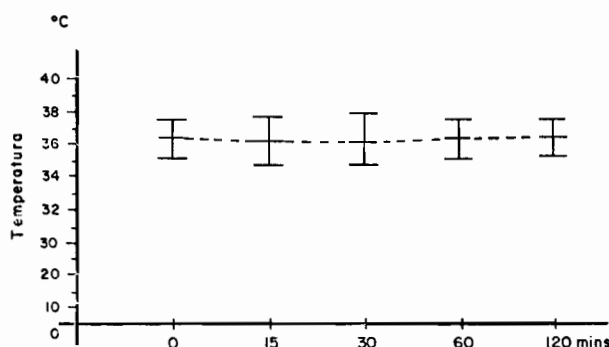


Figura 3

La frecuencia respiratoria fue normal de acuerdo a la edad y peso del paciente. Se tomó como basal, la frecuencia respiratoria presentada por el paciente a los quince minutos, siendo los cambios a los treinta, sesenta y ciento veinte minutos, sin significancia estadística, ya que la probabilidad en los tres periodos mencionados fue mayor de 0.1 (Cuadro IV y Figura 4).

La diferencia de los promedios de los valores obtenidos en las determinaciones de gases en sangre capilar, entre el periodo previo a la aplicación de la nalbufina y el posterior a su aplicación, mostraron lo siguiente:

El pH con diferencia estadísticamente significativa con probabilidad menor de 0.5 (Cuadro V y Figura 5).

CUADRO IV

Frecuencia respiratoria	PA	DS	ES	Probabilidad
Basal				
15'	23	7.9705	1.8786	
30'	27.79	5.0784	1.1970	$P > 0.1$
60'	21.30	3.8072	0.8973	$P > 0.1$
120'	21.20	3.6210	0.8535	$P > 0.1$

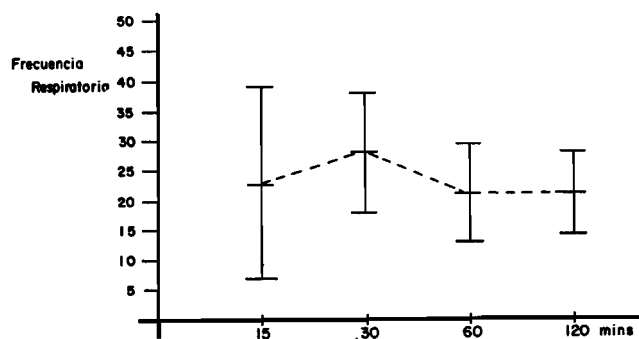


Figura 4

CUADRO V

DGSC	PA	DS	ES	Probabilidad
pH				
Pre Rev	7.37	0.1048	0.0247	$P < 0.5$
Post Rev	7.27	0.0489	0.0115	
PcCO ₂				
Pre Rev	22.58	7.9570	1.8755	$P > 0.1$
Post Rev	30.01	7.3516	1.7328	
CO ₂				
Pre Rev	17.71	6.0255	1.4202	$P > 0.1$
Post Rev	14.52	3.1712	0.7474	
HCO ₃				
Pre Rev	14.1	2.9347	0.6917	$P > 0.1$
Post Rev	13.6	3.0163	0.7109	
BA				
Pre Rev	9.29	3.5665	0.8650	$P > 0.1$
Post Rev	12.28	3.3966	0.8238	

La presión capilar de CO₂ reveló una probabilidad mayor de 0.1 (Cuadro V y Figura 6).

El CO₂ total con una cifra de probabilidad menor de 0.1 (Cuadro V y Figura 7).

El bicarbonato real nos dió una cifra de probabilidad que fue mayor de 0.1 (Cuadro V y Figura 8).

La base actual, mostró un dato de probabilidad estadística mayor de 0.1. (Cuadro V y Figura 9).

En cuatro de los pacientes se presentaron cambios en la pupila, consistentes en la conversión de la miosis, provocada por el fentanyl, a la normalización del diá-

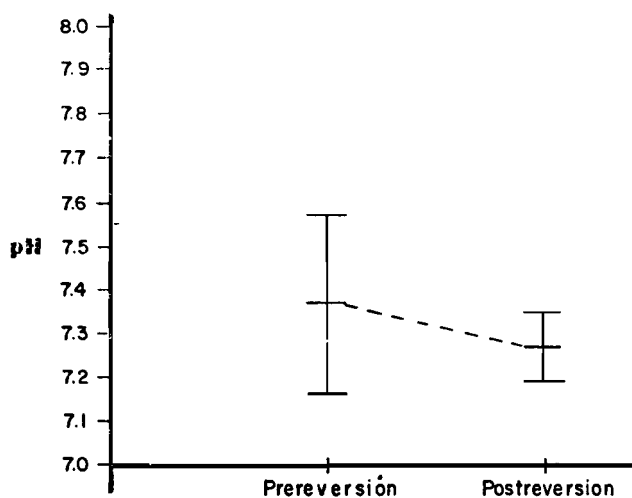


Figura 5

CUADRO VI

Aldrete	15'	30'	60'	120'
10	0	0	1	1
9	1	5	4	9
8	14	12	13	8
7	3	2	0	0
6	1	0	0	0
4	0	0	1	1
Total de casos	19	19	19	19

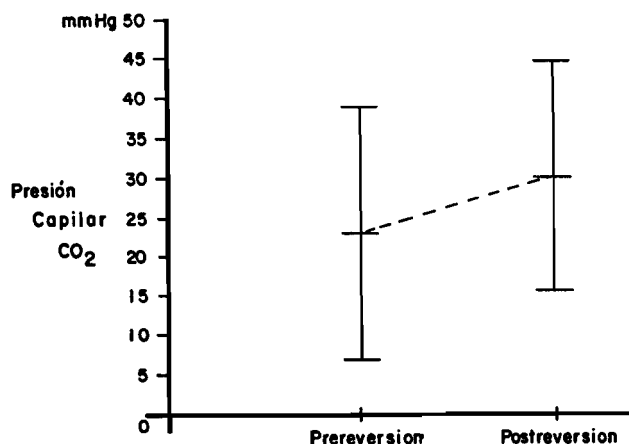


Figura 6

metro pupilar, pero en diecinueve de los pacientes, los cambios antes mencionados no se presentaron.

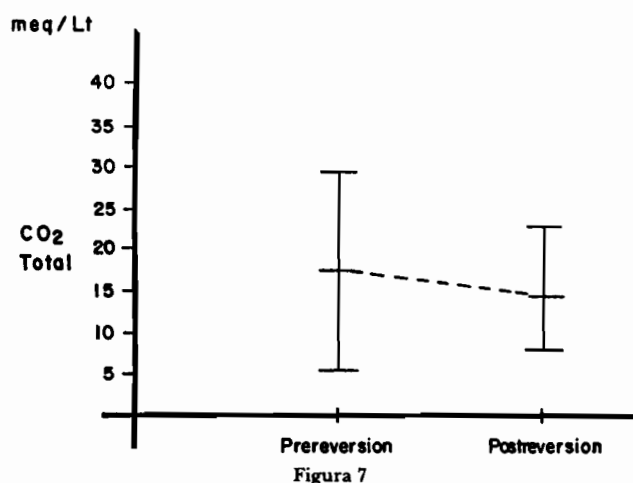
El tiempo transcurrido entre la aplicación de la nalbufina intramuscular y la dosis endovenosa, osciló entre un minuto el menor y quince minutos el mayor, con un promedio aritmético de 6.09 minutos.

El tiempo necesario, entre la aplicación de la dosis intramuscular de la nalbufina y la implantación de una ventilación adecuada del paciente, estuvo determinado por una espirometría que se comparó con

CUADRO VII

Analgesia	15'	30'	60'	120'
+	0	0	0	0
++	1	2	3	1
+++	6	14	14	13
++++	12	3	2	5
	19	19	19	19

+ mala
++ regular
+++ buena
++++ excelente

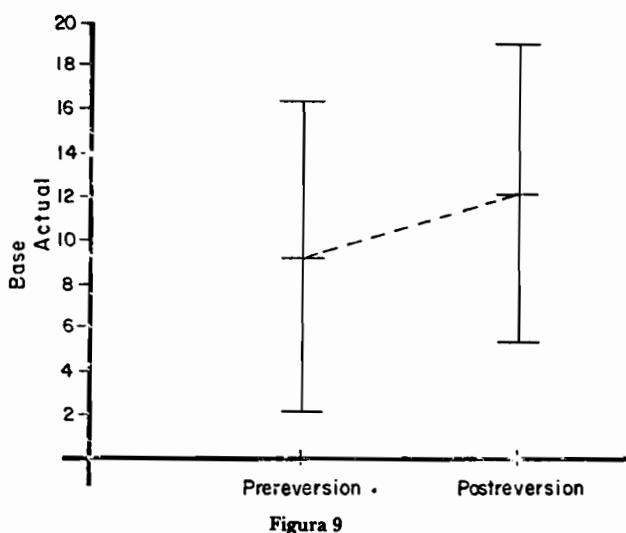
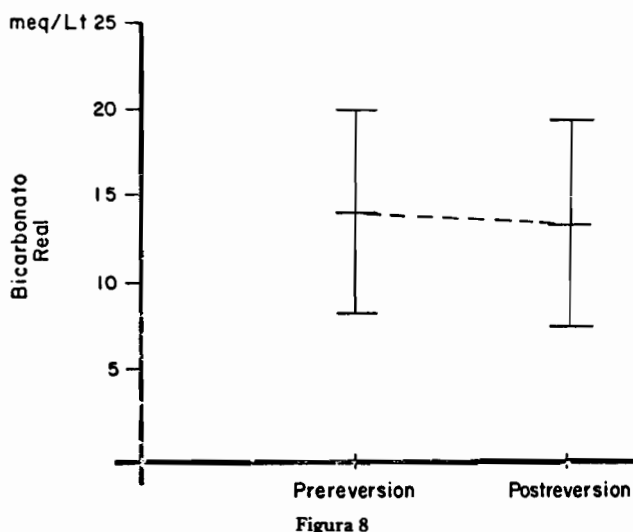


la espirometría calculada de acuerdo con la edad y peso del paciente, fluctuando entre treinta minutos el mayor y dos minutos el menor, con un promedio aritmético de 9.45 minutos.

Cabe mencionar que uno de los pacientes, tuvo que ser intubado al llegar a la unidad de cuidados posoperatorios, ya que presentó cianosis importante y una ventilación no satisfactoria, a pesar de tener una determinación de volumen minuto, por espirometría, adecuado a su edad y peso.

La recuperación del acto anestésico, según la calificación de Aldrete, nos mostró que, a los quince minutos, catorce pacientes tenían una calificación de ocho; a los treinta minutos doce pacientes tenían ocho de calificación; a los sesenta minutos trece pacientes presentaban una valoración de ocho y, a los ciento veinte minutos, ocho pacientes tenían calificación de ocho y nueve pacientes tenían calificación de nueve. (Cuadro VI).

La analgesia residual proporcionada por la nalbufina, según la calificación con cruces, nos permite observar que, a los quince minutos, doce pacientes mostraron una excelente analgesia; a los treinta minutos, catorce pacientes una muy buena analgesia; a los sesenta minutos catorce pacientes una buena analgesia y a los ciento veinte minutos trece pacientes reportaron una muy buena analgesia y cinco pacientes una excelente analgesia. (Cuadro VII).



CONCLUSIONES:

De acuerdo con los resultados obtenidos se observó que la aplicación de la nalbufina, utilizándola para la reversión de los pacientes, manejados durante el transoperatorio a base de analgesia pura o con altas dosis de narcóticos, es un método seguro que permite una ventilación satisfactoria y evita la remorfinización, dado que la vida media de la nalbufina es de cinco horas. Además la nalbufina deja una analgesia residual adecuada en las primeras horas del postoperatorio.

No se presentaron alteraciones hemodinámicas importantes como las que se observan después de la aplicación de la naloxona, por tal motivo concluimos que el método utilizado para la reversión de los morfínicos, con nalbufina, es superior, aplicado como se describe en el presente trabajo; primeramente intramuscular y posteriormente por vía endovenosa, evitando de esta forma las complicaciones que se presentan durante la reversión cuando se aplica exclusivamente por vía endovenosa.

REFERENCIAS

1. MARTIN W R: *History and development of mixed opioid agonist. Partial Agonist & Antagonist.* Br J Clin Pharmacol 1979; 7 (suppl 3): 273-279.
2. VILLAREJO M D: *Endorfinas, receptores opiáceos y anestesia.* Rev Mex Anest 1983; 6:49-50.
3. ALLEN P D: *How do humoral agents impact on anesthesia? Endorphins.* ASA Annual Refresher Course Lectures. 1983; 211-A. 1-2.
4. LEWIS J R: *Evaluation of new analgesics.* JAMA 1980; 243: 1465-1468.
5. FAHAMY N R: *Nalbuphine in balanced anesthesia.* Anesthesiology 1980 (suppl). 53:66-72.
6. LOZANO N R, MENDEZ G B: *Clorhidrato de Nalbufina en cirugía de corazón abierto. Informe preliminar.* Rev Mex Anest 1982; 5:145-148.
7. MAGRUDER M R, DELANEY R D, DI FAZIO C A: *Reversal of narcotic — induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride.* Anesthesiology 1982; 9:34-37.
8. GARCÍA G R, MORENA A C: *Asociación de nalbufina y naloxona como antagonistas del fentanyl.* Rev Mex Anest 1983; 6:99-106.
9. ELLIOT H W, NAVARRO G, NOMOF N: *A double blind controlled study of the pharmacologic effects of nalbuphine.* J Med 1970; 1:72-89.
10. MAGRUDER M R, CHRISTOFFORETTI R: *Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride.* Anesthesiology 1980; 9:9-25.
11. BEAVER W T, FEISE G A: *Una comparación del efecto analgésico de la nalbufina y morfina intramuscular en pacientes con dolor postoperatorio* J Pharmacol Exp Ther 1978; 204: 487-496.
12. JASINSKI D R: *Human Pharmacology of narcotic antagonist.* Br J Clin Pharmacol 1979; 7 (suppl 3): 287-290.
13. MOUDE R W: *Analgesic effectiveness of the narcotic agonist - antagonist.* Br J Clin Pharmacol 1979; 7 (suppl 3) 297-308.
14. MORENO A C: *Antagonismo competitivo entre Fentanyl y Nalbufina en pediatría.* Rev Mex Anest 1983; 6:107-112.
15. ROMAGNOLI A, KEATS A S: *Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease.* Bull Tex Heart Inst 1978; 5:19-24.