

“NALBUFINA EN DOSIS UNICA COMO ANALGESICO DE BASE EN ANESTESIA GENERAL CON ENFLURANO Y HALOTANO”

*MARIO VILLAREJO-DÍAZ

**MIGUEL LUJÁN-ESTRADA

**EFRAÍN CAMPOS-SEPÚLVEDA

RESUMEN

La nalbufina es un analgésico narcótico sintético tipo agonista-antagonista de la serie del fenantreno. Químicamente relacionada con la naloxona y la oximorfina. La nalbufina deprime la respiración tanto como las dosis equianalgésicas de morfina; sin embargo, la nalbufina tiene un efecto “TOPE”, de tal forma que los aumentos en la dosis por arriba de los 30 mg. no producen un grado mayor de depresión respiratoria. Se estudiaron los efectos de la nalbufina en dosis única de 3 mg/kg por vía I.V., como analgésico de base en 30 pacientes; la mitad de ellos bajo anestesia con enflurano y los otros 15 recibieron anestesia con halotano. Se determinaron los cambios en los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria, presión arterial y frecuencia cardíaca durante los periodos de preinducción, postinducción, trananestésico y postoperatorio (tres horas). Se observó estabilidad cardiovascular en ambos grupos, sin embargo, hubo diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) a favor del grupo que recibió enflurano. En este estudio se demuestra el efecto analgésico prolongado de la nalbufina cuando se emplean dosis elevadas y el hecho de que no modifica “per se” el efecto de los anestésicos empleados. Los efectos colaterales fueron menores que los reportados para otros analgésicos narcóticos.

Palabras clave: Nalbufina, agonista — antagonista, enflurano, halotano, anestesia.

SUMMARY

Nalbuphine is a syntetic narcotic agonist-antagonist analgesic of the fenanthrene series. It is structurally related to both naloxone and oximorphine. Nalbuphine depresses respiration as much as do equianalgesic doses of morphine; however, nalbuphine exhibits a ceiling effect, such that increases in dosage beyond 30 mg produce no further respiratory depression. Thirty patients were studied to determine the effects of single high dosage of nalbuphine (3 mg/kg I.V.) as base analgesia. 15 patients underwent anesthesia with enflurane and other 15 patients were management with halothane. The following parameters were studied: respiratory rate, blood pressure and heart rate during preinduction, postinduction, trananesthetic and postanesthetic (3 hours) periods. Cardiovascular stability was observed in both groups; however, there was a statistical difference ($P < 0.05$) in the group which received enflurane anesthesia. In this study it shown the long lasting analgesic effect of high dosage of nalbuphine as well as that does not modify the action on the cardiovascular system per se of both anesthetics. Side effects found were less severe than those reported for other analgesics narcotics.

Key words: Nalbuphine, agonist-antagonist, enflurane, halothane anesthesia.

El descubrimiento de nuevos analgésicos narcóticos y su incorporación al armamentarium del anestesiólogo ha permitido una mayor versatilidad y un manejo más racional de la anestesia general inhalatoria. Un avance importante en este tópico ha sido la introducción en la práctica de la anestesia de los compuestos agonistas-antagonistas como la nalbufina, el butorfanol y la buprenorfina. La principal ventaja de estos fárma-

cos está relacionada con su efecto “TOPE” para producir un grado mayor de depresión respiratoria,¹ a diferencia de los agonistas narcóticos puros como el fentanyl o la meperidina que se asocian a una depresión respiratoria progresiva conforme se incrementa la dosis. Además, los agonistas-antagonistas muestran una baja incidencia de efectos colaterales (por ejem. náusea, vómito y potencial de abuso).¹⁻³ La nalbufina y el butorfa-

*Anestesiólogo y Profesor de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

**Profesor titular del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”.

Recibido: 20 de abril de 1985. Aceptado: 29 de mayo de 1985.

Sobretiros: Mario Villarejo Díaz. Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades Centro Médico “La Raza”. Jacarandas y Calzada Vallejo. México, D.F. C.P. 02990.

nol producen una menor incidencia de reacciones psicomiméticas que la pentazocina.⁴ La nalbufina tiene relación estructural con la naloxona y la oximorfina. Produce analgesia y débiles efectos antagonistas, hipotéticamente por acciones en los receptores MU. Una dosis intramuscular de 10 mg. produce analgesia equivalente a 10 mg. de morfina; el principio y duración de los efectos analgésicos y subjetivos son similares a los de la morfina.^{2, 3} La nalbufina deprime la respiración en forma similar a la morfina en dosis equianalgésicas, pero tiene un efecto "TOPE", de tal manera que los aumentos de dosis más allá de los 30 mg. no causan mayor depresión respiratoria.¹ Al contrario de la pentazocina y el butorfanol, 10 mg. de nalbufina administrados a pacientes con coronariopatía estable no ocasionan aumento del gasto cardíaco, de la presión arterial pulmonar ni del trabajo cardíaco y la presión arterial sistémica no se altera en forma significativa.¹ Como antagonista, la nalbufina es cuatro veces menos potente que la nalorfina.² La nalbufina se metaboliza a nivel hepático y tiene una vida media plasmática de unas 5 horas.

Consideramos de interés realizar un estudio comparativo empleando la nalbufina en dosis única como analgésico de base en pacientes sometidos a anestesia general balanceada con enflurano y halotano y determinar el grado de depresión respiratoria, estabilidad cardiovascular, compatibilidad con el anestésico halogenado, duración del efecto analgésico y efectos colaterales.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 30 pacientes del sexo masculino y femenino programados para cirugía mayor electiva con estado físico I-II de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA). Se integraron dos grupos de 15 pacientes cada uno. Al grupo I se le administró anestesia general con enflurano y una mezcla de oxígeno-óxido nítrico al 50% (dos litros/minuto de cada uno). Al grupo II se le administró halotano más oxígeno-óxido nítrico en iguales proporciones que en el grupo I. Con la finalidad de obtener una evaluación más fidedigna de las propiedades farmacológicas de la nalbufina no se administró ningún fármaco como medicación preanestésica. Para la administración de enflurano y halotano se emplearon vaporizadores termocompensados tipo "TEC" y las concentraciones anestésicas (volúmenes por ciento) se proporcionaron de acuerdo a los requerimientos de cada paciente (edad, sexo, peso corporal y tipo de cirugía). En todos los casos se administró una dosis de 3 mg/kg de peso de nalbufina por vía intravenosa. Se utilizó una vena periférica del antebrazo para la ministración del clorhidrato de nalbufina en dosis única (sin diluir) en un periodo de tiempo de 5 minutos. Durante 30 minutos se evaluó la acción de la nalbufina y a continuación se procedió a efectuar la induc-

ción anestésica con tiopental sódico (7 mg/kg), para la intubación endotraqueal se requirió de succinilcolina 1 mg/kg de peso. La técnica anestésica fue de tipo inhalatoria, en sistema circular semicerrado; la ventilación fue controlada con un ventilador Bird modelo Mark 4/7. Se empleó una presión de 20 centímetros de agua, con una frecuencia de 12 a 16 respiraciones por minuto. Como relajante muscular se utilizó bromuro de pancuronio a dosis de 80 mcg/kg de peso.

Se valoraron los siguientes parámetros clínicos: grado de depresión respiratoria (antes de la inducción), frecuencia cardíaca y presión arterial durante el preanestésico, transanestésico y postanestésico. En sala de recuperación se vigiló el postanestésico durante tres horas mediante el esquema propuesto por Aldrete y Kroulik.⁵ Para el análisis estadístico de los datos se aplicó la prueba de "T" de Student y Ji Cuadrada.

RESULTADOS.

Los 30 pacientes estudiados se integraron en dos grupos; en el grupo I se administró enflurano y en el grupo II se administró halotano. La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 74 años, con una media de 38.2 años. No hubo diferencias en el grupo I y II con respecto a edades. El peso corporal mínimo fue de 45 kg. y el máximo de 80 kg. con una media de 60 kg. El tipo de cirugía realizada en ambos grupos fue la siguiente: Colecistectomía (N = 10), Rinoplastia (N = 5), laminectomía (N = 5), Derivación ventrículo-peritoneal (N = 5), Hernioplastia (N = 2), Pielolitotomía (N = 1), Reimplante ureteral (N = 1), y Nefrostomía (N = 1). El tiempo anestésico quirúrgico mínimo fue de 90 minutos y el máximo de 240 minutos, con una media de 135 minutos. La concentración mínima de enflurano en el grupo I fue de 0.8 (V/V) y la máxima de 3.0 (V/V) con una media de 1.5. Las concentraciones para halotano fueron; una mínima de 0.5 (V/V), una máxima de 1.5 (V/V) con una media de 1.0 (V/V). La nalbufina disminuyó el MAC de ambos anestésicos, la reducción fue significativa en el grupo II ($P < 0.05$) con respecto al grupo I.

25 pacientes 83% manifestaron dolor de tipo ardoroso en el momento de la aplicación endovenosa del clorhidrato de nalbufina. Siete pacientes (23%) refirieron comezón en la región nasogeniana. Durante los 30 minutos posteriores a la aplicación de nalbufina se determinó el grado depresión respiratoria, estado de conciencia, presión arterial y frecuencia cardíaca estos datos se muestran en los cuadros I y II. Se observó somnolencia en todos los pacientes estudiados desde el minuto cinco después de la aplicación de nalbufina ($P < 0.01$). Sin embargo, respondían al interrogatorio y se encontraban orientados en tiempo, lugar y espacio. Cinco pacientes (16%), refirieron sensación de adormecimiento y

CUADRO I

	Frecuencia respirat. promedio	Estado de conciencia	Presión arterial sistólica	Promedio diastólica	Frecuencia cardíaca promedio
Basal	16	Despierto	130	90	80
5 Min.	16	Somnolencia	130	90	85
10 Min.	14	Somnolencia	130	92	90
15 Min.	14	Somnolencia	130	92	90
20 Min.	14	Somnolencia	130	92	95
25 Min.	14	Somnolencia	130	92	95
30 Min.	14	Somnolencia	130	92	95
Probabilidad	$P > 0.05$	$P < 0.01$	$P > 0.1$	$P > 0.5$	$P < 0.05$

Parámetros valorados después de la administración de 3 mg/kg de peso de nalbufina en los pacientes del Grupo I.

CUADRO II

	Frecuencia respirat. promedio	Estado de conciencia	Presión arterial sistólica	Promedio diastólica	Frecuencia cardíaca promedio
Basal	17	Despierto	130	90	75
5 Min.	15	Somnolencia	130	90	80
10 Min.	15	Somnolencia	130	90	80
15 Min.	15	Somnolencia	130	90	90
20 Min.	15	Somnolencia	130	90	90
25 Min.	15	Somnolencia	130	90	90
30 Min.	15	Somnolencia	130	90	90
Probab.	$P > 0.05$	$P < 0.01$	$P > 0.1$	$P > 0.1$	$P < 0.05$

Parámetros valorados después de la administración de 3 mg/kg de peso de nalbufina en los pacientes del Grupo II.

pesantez en las extremidades. Se observó discreta disminución de la frecuencia respiratoria y de la amplitud de la respiración, sin embargo, no fue significativa. No se presentaron cambios significativos en la presión arterial. La frecuencia cardíaca aumentó significativamente ($P < 0.05$) en ambos grupos en relación al control basal.

No ocurrieron cambios significativos durante la inducción de la anestesia. Durante el transoperatorio se observó una estabilidad cardiovascular más significativa ($P < 0.05$) en el grupo I con relación al grupo II y en el postoperatorio la recuperación de la conciencia fue más rápida en el grupo I que en el grupo II ($P < 0.05$). Estos resultados se muestran en los cuadros III y IV.

CUADRO III

Periodo	Presión arterial promedio		Frecuencia cardíaca promedio
	Sistólica	Diastólica	
Basal	130	90	80
Introducción	120	90	85
Transoperatorio	120	80	90
Postoperatorio	120	90	85
Probabilidad	$P > 0.05$	$P > 0.1$	$P > 0.05$

Parámetros valorados en los pacientes del Grupo I (Enflurano + N_2O + O_2)

CUADRO IV

Periodo	Presión arterial sistólica	Promedio diastólica	Frecuencia cardíaca promedio
Basal	130	90	75
Inducción	120	90	70
Transoperatorio	110	70	60
Postoperatorio	110	70	70
Probabilidad	$* P < 0.05$	$* P < 0.05$	$* P < 0.05$

Parámetros valorados en los pacientes del grupo II (Halotano + N_2O + O_2).

En 10 pacientes del grupo II y en 5 del grupo I fue necesario administrar naloxona a dosis mínima de 80 mcg y máxima de 160 mcg, sólo para revertir la depresión respiratoria sin alterar el efecto analgésico de la nalbufina. En sala de recuperación, durante tres horas se valoraron los pacientes teniéndose cuidado especial en observar posibles efectos debidos a una redistribución de la nalbufina. No observamos ningún caso de depresión respiratoria, náusea, vómito o dolor importante durante este periodo. El efecto colateral más frecuente fue la sedación y la amnesia, que observamos en 12 pacientes del grupo II y en 10 del grupo I. Los pacientes fueron enviados a sus pisos con calificación de 9 según el esquema de Aldrete y Kroulik. Se visitó a los pacientes en el primer día del postoperatorio encontrándose los siguientes datos: tres refirieron reacciones psicotomiméticas durante el sueño del tipo de alucinaciones y sólo uno presentó pesadillas, cinco pacientes presentaron vómito (de una a tres ocasiones), 21 de ellos (70%) no presentaron dolor, por lo que no requirieron de analgésicos en el primer día del postoperatorio. En el Cuadro V se observan los resultados obtenidos en relación a la evaluación de la analgesia producida por nalbufina. Todos los pacientes no recordaban ningún incidente en relación al acto anestésico-quirúrgico, por lo que la amnesia se consideró excelente (100%).

DISCUSION

La incorporación de los analgésicos narcóticos del tipo agonista-antagonista como la nalbufina ha producido cambios relevantes en áreas diversas de la medicina. Por un lado, ha proporcionado información acerca del receptor opiáceo y ha permitido la clasificación de éste en varias subespecies, además de facilitar el entendimiento del papel que desempeñan las endorfinas y encefalinas en diversas situaciones de stress y cirugía.⁶⁻⁸

De acuerdo con las investigaciones de Martin¹⁴ y Lord,¹⁵ las propiedades farmacológicas de la nalbufina permiten deducir que muestra efectos importantes sobre los receptores MU (que modula la analgesia supraespinal, la respiración y el desarrollo de tolerancia y dependencia

CUADRO V
EVALUACION DEL EFECTO ANALGESICO DE LA NALBUFINA
DOSIS UNICA DE 3 MG/KG/IV

Grupo	Grado de analgesia	Postoperatorio inmediato			Primer día del postoperatorio 24 horas
		1ª Hora	2ª Hora	3ª Hora	
(Ausencia de Dolor)					
I (N = 15)	Buena (Dolor Leve)	0	0	N = 1	N = 4
	Leve (Dolor Moderado)	0	0	0	*N = 4
	Excelente (Ausencia de Dolor)	**N = 15	**N = 15	**N = 15	**N = 6
II (N = 15)	Buena (Dolor Leve)	0	0	0	N = 4
	Leve (Dolor Moderado)	0	0	0	*N = 5

La calidad de la analgesia se valoró en cada paciente mediante el interrogatorio y exploración clínica, con base en datos subjetivos y objetivos. *Pacientes que requirieron de otros analgésicos parenterales para control del dolor postoperatorio. ** = $P < 0.05$.

física a los narcóticos), pero en forma interesante, a diferencia de la morfina y fentanyl, dosis mayores de nalbupina no causan un grado mayor de depresión respiratoria y el potencial de abuso es menor. Además, la nalbupina tiene efectos atribuibles a la ocupación del receptor KAPPA, como lo sugiere el potente efecto sedante observado en este estudio, (el receptor KAPPA está también involucrado en la producción de analgesia a nivel espinal). La nalbupina muestra menores efectos sobre los receptores SIGMA que se traducen en un grado menor de reacciones psicomiméticas y alteraciones hemodinámicas que otros analgésicos narcóticos. Parece existir una "dosis umbral" sobre los receptores MU por la nalbupina, que limita la capacidad de este analgésico para producir grados mayores de analgesia y depresión respiratoria, lo cual explica el efecto "TOPE" informado previamente por Ramognoli y Keats.¹

Por otro lado, la utilización de estos nuevos analgésicos en el campo de la anestesiología ha brindado la oportunidad al anestesiólogo de contar con medicamentos más eficaces y más seguros en el manejo anestésico-quirúrgico y para el control más adecuado del dolor en el postoperatorio.

Los resultados obtenidos en este estudio son compa-

tibles con la observación de Ramognoli y Keats,¹ en el sentido de que dosis de 30 mg. de nalbupina no producen un grado significativamente mayor de depresión respiratoria. Este efecto "TOPE" para obtener una mayor depresión respiratoria resulta una ventaja muy importante de la nalbupina que no tienen el fentanyl, la morfina o la meperidina en dosis equivalentes. En nuestro estudio no observamos depresión respiratoria franca que ameritara de asistencia ventilatoria o intubación del paciente después de la administración de 3 mg por kg de nalbupina.

Sin embargo, observamos que si bien es cierto el efecto "TOPE" para la depresión respiratoria, también se presenta un efecto semejante para alcanzar un grado mayor de analgesia, de tal manera que no es posible con estos compuestos del tipo agonista-antagonista producir analgesia quirúrgica "per se". Este efecto "TOPE" para la analgesia también ha sido informado por otros investigadores.⁹ Lozano Noriega (comunicación personal) y el autor, están de acuerdo en que la dosis máxima (TOPE) para producir analgesia con nalbupina es de aproximadamente 1 mg por kg de peso. Dosis mayores no proporcionarán mayor grado de analgesia. Sin embargo, si se prolonga la duración de la analgesia, tal como lo demuestran los resultados obtenidos en este estudio.

La mayor estabilidad cardiovascular observada en el grupo que recibió enflurano en relación al grupo que recibió halotano también ha sido informada por Moreno Alatorre,¹⁰ Lozano Noriega^{11, 12} y Mier y Terán.¹³ Esto es debido principalmente a que halotano produce un grado mayor de depresión miocárdica y vascular periférica que el enflurano.

El consumo significativamente menor del anestésico halogenado observado en el grupo II, depende de las diferentes propiedades físico-químicas de los anestésicos utilizados en este estudio; halotano tiene un MAC de 0.77 (%) en tanto que enflurano tiene un MAC de 1.68 (%). Sin embargo, el empleo de nalbupina en dosis única inicial permitió reducir las concentraciones (MAC) de ambos anestésicos halogenados, tal como se demuestra en este estudio. Este, es un hecho ya conocido de que muchos otros medicamentos pueden disminuir los requerimientos (MAC) de los anestésicos generales. Encontramos también, que la naloxona es un antagonista eficaz a dosis bajas de la depresión respiratoria residual al concluir el manejo anestésico-quirúrgico. Esto también ya ha sido informado por Ramognoli y Keats.¹ La naloxona corrige la depresión respiratoria sin afectar el grado de analgesia en el postoperatorio. La sedación observada en la mayoría de los pacientes junto con una analgesia satisfactoria son ventajas muy importantes de la nalbupina, tal como lo demuestran los resultados de este estudio.

Conclusión: el clorhidrato de nalbupina es un analgésico de la serie agonista-antagonista, que en dosis de 3 mg/kg de peso proporciona analgesia suficiente y de larga duración, sin producir cambios cardiovasculares im-

portantes. La estabilidad cardiovascular es más predecible con enflurano que con halotano. Dosis mayores de 1 mg por kg no causan un grado mayor de "profundidad"

analgésica pero sí proporcionan una analgesia más prolongada en el postoperatorio, el cual es uno de los objetivos en la práctica de la anestesia.

REFERENCIAS

1. RAMAGNOLI A, KEATS AS: *Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine*. Clin Pharmacol Ther 1980; 27:478-485.
2. JASINSKI D, MANSKY PA: *Evaluation of nalbuphine for abuse potential*. Clin Pharmacol Ther 1972; 13:78-90.
3. BEAVER WT, FEISE GA: *A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain*. J Pharmacol Exp Ther 1978; 204:487-496.
4. MURPHY MR, HUG CC: *The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine*. Anesthesiology 1982; 57:489-492.
5. ALDRETE JA, KROULIK D: *A postanesthetic Recovery Score*. Anesth Analg 1970; 49:924-934.
6. VILLAREJO DM: *Receptores opiáceos y péptidos opioides. Primera Parte*. Rev Mex Anest 1982; 5:97-106.
7. VILLAREJO DM: *Receptores opiáceos y péptidos opioides. Segunda Parte*. Rev Mex Anest 1982; 5:165-171.
8. VILLAREJO DM: *Endorfinas, receptores opiáceos y anestesia*. Rev Mex Anest 1983; 6:49-50.
9. WHITE PF: *Newer analgesic therapy. Annual Refresher Course Lectures*. ASA. Annual Meeting 1983; 208:1-7.
10. MORENO ACR: *Asociación nalbuphina enflurano en anestesia para paciente pediátrico*. Rev Mex Anest 1984; 7:21-6.
11. LOZANO NR: *Nalbuphina-Ethrane en cirugía pulmonar*. Rev Mex Anest 1983; 6:13-16.
12. LOZANO NR, MORENO AMA, GONZALEZ VMA, ALVAREZ PA: *Nalbuphina enflurano en pacientes pediátricos con persistencia del conducto arterioso*. Rev Mex Anest 1984; 7:219-223.
13. MIER Y TERAN GR: *Nalbuphina en anestesia pediátrica*. Rev Mex Anest 1983; 6:9-12.
14. MARTIN WR, ET AL: *The effects of morphine and nalorphine like drugs in the non-dependent and morphine dependent chronic spinal dog*. J Pharmacol Exp Ther 1976; 197:517-531.
15. LORD J: *Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors*. Nature 1977; 267:495-499.