

EFFECTOS DEL DEHIDRO BENZOPERIDOL Y DEL CLORHIDRATO DE DIAZEPAM SOBRE LA ACTIVIDAD EPILEPTOIDE INDUCIDA POR EL CITRATO DE FENTANYL EN HUMANOS

*ENRIQUE RAÚL FLORES-SORIA

**LUIS PÉREZ-TAMAYO

***MIGUEL CERVANTES-ALFARO

****RICARDO SÁNCHEZ-MARTÍNEZ

*****GERARDO E. ALVAREZ-RESENDIZ

RESUMEN

La presencia y características de fenómenos electroencefalográficos de actividad epileptoide se estudiaron en tres grupos de 8 pacientes durante 30 minutos a partir de la administración de los siguientes fármacos: Grupo I, citrato de fentanil 30 nM/Kg (15 mcg./Kg.) IV; Grupo II, citrato de fentanil 30 nM/Kg (15 mcg./Kg.) IV y dehidrobenzoperidol 263 nM/Kg. (100 mcg./Kg.) IV; Grupo III, citrato de fentanil 30 nM/Kg. (15 mcg./Kg.) IV y clorhidrato de diazepam 877 nM/kg. (250 mcg./Kg.) IV. En 7 de los 8 pacientes del grupo I se registraron espigas aisladas y poliespigas (4-6 por segundo), predominantes en las derivaciones temporo-occipitales durante los 30 minutos de registro. En los grupos II y III, la incidencia de estos fenómenos electroencefalográficos epileptoideos se redujo a 2 de 8 pacientes de cada grupo ($P < 0.02$. X^2 de Pearson para cada grupo comparado con el grupo I) y, en estos casos desaparecieron dentro de los 15 minutos inmediatos a la administración de los fármacos. El EEG de los pacientes de estos grupos II y III se caracterizó asimismo por la presencia de grupos de ondas theta hipersincrónicas. La asociación de dehidrobenzoperidol o clorhidrato de diazepam, con citrato de fentanil es conveniente en los procedimientos anestésicos para neurocirugía.

Palabras clave: Actividad epileptoide. Electroencefalografía. Fentanil. Dehidrobenzoperidol. Diazepam.

SUMMARY

The occurrence and characteristics of EEG epileptoid activity in three groups of patients (8 patients per group) were studied during a 30 minute recording period under different anesthetic drugs. Each group was divided as follows: Group I. Fentanyl citrate 30 nM/Kg (15 mcg./kg.) IV. Group II. Fentanyl citrate 30 nM/Kg. (15 mcg./Kg.) plus Dehydrobenzoperidol 263 nM/Kg. (100 mcg./Kg.) IV; Group III. Fentanyl citrate 30 nM/Kg. (15 mcg./Kg.) plus Diazepam chlorohydrate 877 nM/Kg. (250 mcg./Kg.). In Group I isolated spikes and trains of spikes (4-6 per sec.) were recorded mainly through the temporo-occipital EEG leads in 7 out of 8 patients, during the complete 30 min. recording period. These EEG epileptoid phenomena occurred only in two out of eight patients in groups II and III ($P < 0.02$. X^2 Pearson comparison between group II or III vs group I), and disappeared within 15 min. immediately after the drug administration. Trains of hypersynchronous theta waves were consistently recorded in the patients of groups II and III. Thus, it seems that the administration of Dehydrobenzoperidol or Diazepam chlorohydrate associated with Fentanyl citrate administration leads to a better condition, during anesthesia for neurosurgery.

Key words: Epileptoid activity. Electroencephalogram. Fentanyl. Dehydrobenzoperide. Diazepam.

*Médico anestesiólogo. Hospital de Traumatología "Lomas Verdes", IMSS.

**Médico Jefe. Departamento Anestesiología. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza", IMSS. Profesor de Anestesiología.

***Investigador. División neurociencias. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional, IMSS.

****Médico Jefe. Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional, IMSS. Profesor de Anestesiología.

*****Médico anestesiólogo. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, IMSS. Profesor de Anestesiología.

Trabajo elaborado en el Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza".

Recibido: 9 de agosto de 1986.

Aceptado: 14 de noviembre de 1986.

Sobretiros: Enrique Raúl Flores-Soria. Gustavo Baz núm. 197-3. Echeagaray, Edo. de México.

La administración de citrato de fentanil, un analgésico opioide potente,¹ en dosis relativamente altas, es un procedimiento usual en anestesia neuroquirúrgica.^{2, 3} Las dosis elevadas de este fármaco, provocan: disminución global del consumo de oxígeno cerebral (COC), disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), así como disminución de la presión intracraneal,^{4, 6} (PIC) sin embargo, se ha asociado a su administración la aparición de signos clínicos y electroencefalográficos de actividad epileptoide, probablemente originada en el sistema límbico con propagación a la corteza frontotemporal, tanto en pacientes,⁷⁻¹⁴ como en animales de experimentación.¹⁵ Este efecto del citrato de fentanil es indeseable para algunos de los fines perseguidos en anestesia neuroquirúrgica, ya que la presencia de fenómenos epileptóides se asocia a incremento del COC, FSC y PIC.^{5, 6, 15} Los efectos epileptoides provocados por la administración de citrato de fentanil pueden ser inhibidos o suprimidos mediante la administración de clorhidrato de naloxona, lo que confirma su etiología.¹⁵

Por otra parte, el dehidrobenzoperidol es un neuroléptico, derivado de las butiferas con efecto en sistema límbico,^{12, 16-18} penetra rápidamente al sistema nervioso central, disminuye el COC, el FSC y la PIC;⁵ estos efectos parecen ser aditivos cuando se usa en combinación con el citrato de fentanil.⁶ Estos efectos del dehidrobenzoperidol, así como la disminución del umbral convulsivo que se ha descrito como efecto de las butirofonas¹⁹ y la evidencia acerca de los efectos antagónicos de este fármaco con algunos efectos de los narcóticos,^{20, 22} plantean la necesidad de aclarar la influencia del dehidrobenzoperidol sobre los fenómenos electroencefalográficos asociados a la administración de citrato de fentanil. Así mismo, el clorhidrato de diazepam, provoca disminución del COC, el FSC y de la PIC,²³ posee efectos anticonvulsivantes y disminuye la excitabilidad de las estructuras del sistema límbico.^{17, 22-25} Esta droga tiene características farmacológicas que sustentan la posibilidad de la reducción o supresión de los fenómenos epileptoides inducidos por el citrato de fentanil.

En el presente estudio se han investigado los efectos del dehidrobenzoperidol y del clorhidrato de diazepam sobre los fenómenos epileptoides originados por el citrato de fentanil.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 24 pacientes cuyo tratamiento incluía la realización de cirugía electiva, sin antecedentes de crisis convulsivas u otra enfermedad neurológica ni prescripción de medicamentos con efectos en sistema nervioso central durante 30 días previos al estudio. Los límites de edad fueron 14 y 70 años y el riesgo anestésico-quirúrgico I a III. Todos los pacientes estuvieron informados del procedimiento y firmaron su consentimiento pa-

ra la realización del estudio. Ingresaron al quirófano con medicación preanestésica de sulfato de atropina, 14.4 nM/Kg (10 mcg/Kg) IM. Inmediatamente antes de la inducción se registró el electroencefalograma (EEG), mediante electrodos de plata clorurada, fijados con colodión, sobre la piel cabelluda de acuerdo con el sistema 10-20 internacional y con las derivaciones para muerte cerebral o coma,²⁶ conectados a un electroencefalógrafo Beckman Accutrace de 8 canales. Las derivaciones bipolares fueron: 1) Fp2-C4, 2) C4-02, 3) Fp2-T4, 4) T4-02, 5) Fp1-C3, 6) C3-01, 7) F01-T3, 8) T3-01 y el electrodo de referencia en la región frontal central. Se registró el EEG durante el estado de alerta. Se registraron así mismo el electrocardiograma (EKG) en D-II, presión venosa central (PVC), presión arterial media (PAM) en la arteria radial, canulada previa prueba de Allen positiva. La instalación de los catéteres en la vena cubital superficial y en la arteria radial, se efectuó previa infiltración de la zona con lidocaina al 1%. También se evaluaron la frecuencia cardiaca, la velocidad de llenado capilar y la coloración de la piel.

Grupo I. Ocho pacientes. En cada uno de ellos se llevó a cabo un registro de control de EEG, EKG, PAM, PVC y los otros signos vitales durante 5 minutos. A continuación se administró citrato de fentanil, 30 nM/kg (15 mcg/Kg) IV en un periodo de 3 minutos, seguido de bromuro de pancuronio 136 nM/Kg (100 mcg/Kg) IV. La ventilación pulmonar se mantuvo con O2-N20 (50%) mediante mascarilla durante 5 minutos y posteriormente se intubó la tráquea para continuar la ventilación con un ventilador Bird-Mark IV de anestesia con volumen corriente de 10 ml/Kg y frecuencia respiratoria suficiente para mantener la Paco2 entre 4.26 y 4.65 KPa (32 a 35 torrs) corroborada por análisis de gases en sangre arterial. La temperatura de cada paciente se conservó entre 36.5 y 37°C; la PVC se mantuvo entre 0.69 y 0.98 KPa (7 a 10 cc de agua). A partir de la administración de citrato de fentanil se registró el EEG, el EKG, la PAM y la PVC durante 30 min., tiempo en el que no fueron efectuadas ningún tipo de maniobras en los pacientes.

Grupo II. Ocho pacientes. En las mismas condiciones que los pacientes del grupo I, pero además del citrato de fentanil, se administró dehidrobenzoperidol 263 nM/Kg (100 mcg/kg) IV.

Grupo III. Ocho pacientes. En las mismas condiciones que los pacientes del grupo I, pero además del citrato de fentanil, se administró dehidrobenzoperidol 263 nM/kg (100 mcg/kg) IV.

Grupo III. Ocho pacientes. En las mismas condiciones que los pacientes del grupo I, pero además del citrato de fentanil, se administró clorhidrato de diazepam 877 nM/kg (250 mcg/Kg) IV.

Las diferencias en el número de individuos que pre-

sentaron fenómenos epileptoides (espigas aisladas y/o trenes de espigas) en los tres grupos, se analizaron con la prueba estadística de χ^2 de Person.²⁷

RESULTADOS

Los fenómenos electroencefalográficos asociados a la administración de citrato de fentanil en los pacientes del grupo I, consistieron en la presencia de los signos electroencefalográficos de las etapas C-D y E de Kugler,^{13, 18} ésto es, ondas theta difusas (4-8 Hz) y ondas delta a partir de la administración del citrato de fentanil y hasta el final de los 30 minutos de registro de EEG. Asimismo, en 7 de los 8 pacientes de este grupo se registraron espigas aisladas y poliespigas (4-6 por seg.) con predominio en las derivaciones temporooccipitales del EEG. Estos fenómenos electroencefalográficos aparecieron con una latencia de 56.25 ± 11.87 seg. mezclados con las ondas theta difusas y delta descritas, alcanzando su máxima expresión electroencefalográfica a los 5 minutos y persistiendo hasta los 30 minutos a partir de la administración de citrato de fentanil, tiempo en que

se dió por terminado el registro del EEG, (fig. 1, A).

Los EEG obtenidos de los pacientes del grupo II después de la administración de dehidrobenezoperidol y citrato de fentanil presentaron algunas características diferentes a los de los EEG de los pacientes del grupo I. En efecto, se registraron grupos de ondas theta hipersincrónicas predominantes en las derivaciones temporooccipitales, con intensidad máxima entre 5 a 15 minutos a partir de la administración de los fármacos, mezclados con las ondas delta y theta difusas, características del efecto electroencefalográfico del fentanil. Asimismo, 2 de los pacientes de este grupo, presentaron en forma transitoria espigas y/o trenes de espigas (4-6 por seg.) las cuales desaparecieron entre 15 a 30 minutos después de la administración de citrato de fentanil y dehidrobenezoperidol (fig. 1, B).

En los pacientes del grupo III también aparecieron periodos de ondas theta hipersincrónicas, semejantes a las observadas en los registros EEG de los pacientes del grupo II, aunque de menor amplitud. Esta actividad theta se agregó a las ondas del EEG características del

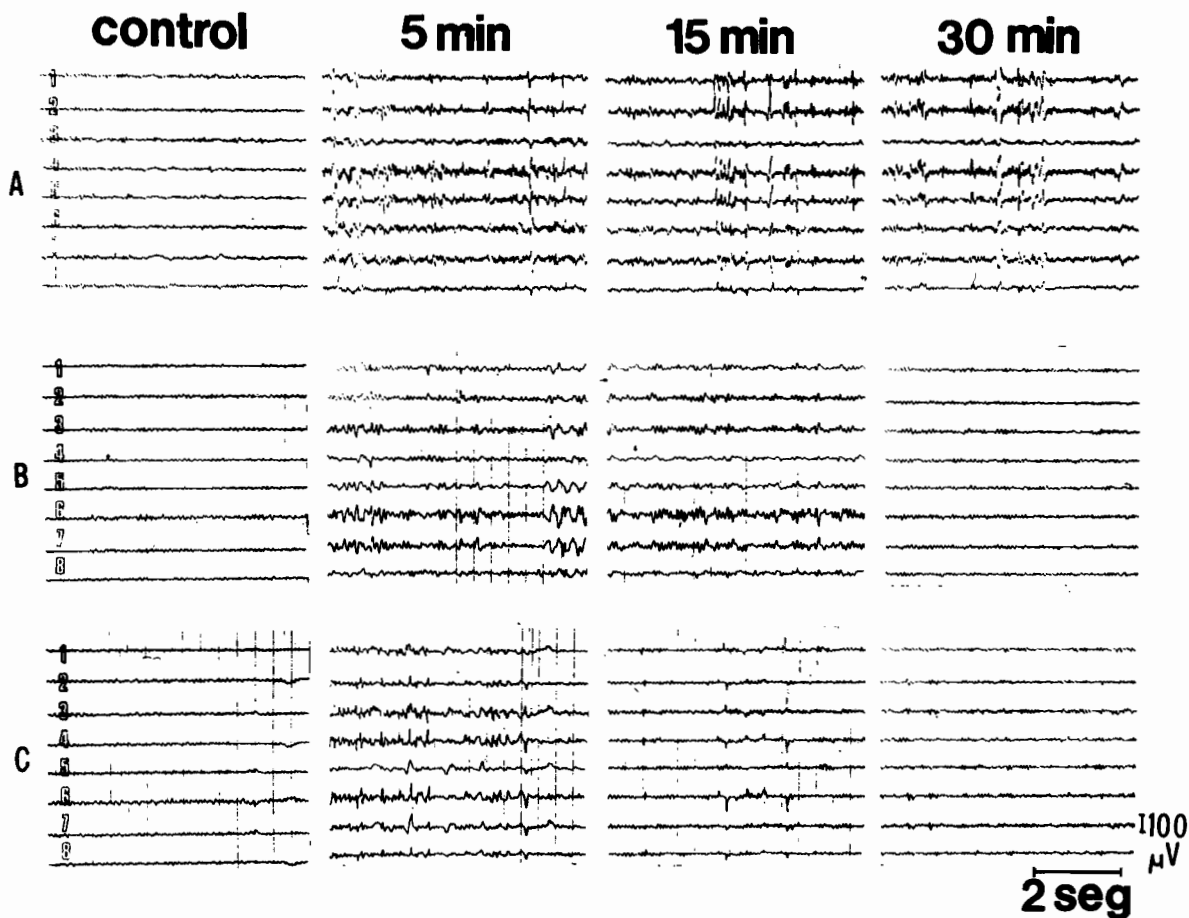


Figura 1. Registros del EEG tomados en pacientes antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de citrato de fentanil (A), citrato de fentanil-dehidrobenezoperidol (B) o citrato de fentanil-clorhidrato de diazepam (C). Nótese en A la presencia de espigas aisladas y en grupos, así como la ausencia o la presencia transitoria de estos fenómenos electroencefalográficos en B y C. Las derivaciones corresponden a las señaladas en el texto.

efecto del citrato de fentanil. Así mismo, en 2 de los 8 pacientes de este grupo ocurrieron en forma transitoria espigas y/o trenes de espigas que desaparecieron antes de 15 min. a partir de la administración de los fármacos, (Fig. 1 C).

En los pacientes de los tres grupos, el EKG presentó características normales, la frecuencia cardiaca se mantuvo entre 70 a 80/min. y la PAM entre 80 a 100 torrs. durante los 30 min. del registro EEG consecutivo a la administración de los distintos fármacos.

El análisis estadístico entre los tres grupos respecto a la presencia de espigas y/o trenes de espigas fueron significativos a una $P < 0.02$.

DISCUSION

La presencia de espigas aisladas y/o trenes de espigas descrita por otros autores,⁷⁻¹⁵ asociada a la administración de dosis altas de citrato de fentanil ha sido confirmada en el presente estudio. La posibilidad de que dichos fenómenos electroencefalográficos, aparentemente originados en el sistema límbico,¹⁵ coexistan con incremento regional del metabolismo y consumo de oxígeno cerebrales ha sido así mismo señalada.^{4, 15} En estas condiciones, la presencia de fenómenos epileptoides podría ser indicador de una situación funcional del sistema nervioso central, inconveniente durante la anestesia neuroquirúrgica, no obstante que la significación de dichos fenómenos como manifestaciones electroencefalo-

gráficas de actividad epileptoide ha sido motivo de controversia.^{8, 10-14, 28}

En el presente estudio, la administración de dehidrobenzoperidil o clorhidrato de diazepam asociada a la de citrato de fentanil redujo significativamente el número de individuos en cuyos registros EEG se observaron espigas aisladas y/o trenes de espigas; este efecto antagónico del dehidrobenzoperidol y del clorhidrato de diazepam también fue evidente por la disminución progresiva y la pronta desaparición de dichos fenómenos electroencefalográficos en los 2 pacientes de los grupos II y III cuyos registros EEG contenían espigas y/o trenes de espigas en los minutos iniciales a partir de la administración de una u otra asociación de fármacos. De acuerdo con estos hallazgos, el antagonismo que se ha descrito entre dehidrobenzoperidol y algunos efectos de los narcóticos,^{19, 20, 22} podría hacerse extensivo a los fenómenos electroencefalográficos epileptoides inducidos por el citrato de fentanil. Asimismo la supresión o transitoriedad de dichos fenómenos electroencefalográficos en los pacientes del grupo III, podría atribuirse a los efectos anticonvulsivantes del clorhidrato de diazepam.^{24, 25, 29, 30}

De cualquier manera, los resultados del presente estudio sustentan la conveniencia de asociar dehidrobenzoperidol o clorhidrato de diazepam en procedimientos de anestesia neuroquirúrgica, en los que se administran dosis elevadas de citrato de fentanil, asumiendo que la supresión de los fenómenos electroencefalográficos epileptoides disminuyen el consumo de oxígeno y metabolismo cerebrales.⁵

REFERENCIAS

- BOVILL J G, SEBEL P S, STANLEY T H: *Opioid analgesics in anesthesia with special reference to their use in cardiovascular anesthesia*. Anesthesiology 1984; 61:731-755.
- LARSON C P: *Controversies in Neurosurgical Anesthesia in: 1984 Annual refresher course lectures*. American Society of Anesthesiologists. 1984. USA.; 302: pág. 1-6.
- SHUPAK R C, HARP J R, STEVENSON-SMITH W, ROSI D, BUCHHEIT W A: *High-Dose Fentanyl for Neuroanesthesia*. Anesthesiology 1983; 58:579-582.
- CARLSSON C, SMITH D S, KEYKHAH M, ENGLEBACH I, HARP J R: *Effects of High-dose Fentanyl on cerebral circulation and metabolism in rats*. Anesthesiology 1982; 57:375-380.
- MESSICK J M, NEWBERG L A, NEUGENT M, FAUST R J: *Principles of neuroanesthesia for the nonneurosurgical patient with CNS pathophysiology*. Anesth Analg 1985; 64:143-174.
- MICHENFELDER J D, THEYE R A: *Effects of Fentanyl, Droperidol and Innovar on canine cerebral metabolism and blood flow*. Br J Anaesth 1971; 43:630-636.
- BARAKA A, HAROUN S: *Grand Mal seizures following Fentanyl-Lidocaine*. (Letter). Anesthesiology 1985; 62:206.
- BENTHUYSEN J L, STANLEY T H: *Concerning the possible nature of reported Fentanyl seizures*. (Letter). Anesthesiology 1985; 62:205.
- HOEIN A O: *Another case of Grand Mal seizure after Fentanyl administration*. (Letter). Anesthesiology 1984; 60:387-388.
- RAO T L K, MUMMANENI N, EL-ETRA A A: *Convulsions: An unusual response to intravenous Fentanyl administration* (Letter). Anesth Analg 1982; 61:1020-1021.
- SAFWAT A M, DANIEL D: *Grand Mal seizure after Fentanyl administration* (Letter). Anesthesiology 1983; 59:78.
- SCOTT J C, SNARQUIST F H: *Seizure-Like movements during a Fentanyl infusion with absence of seizure activity in a simultaneous EEG recording*. Anesthesiology 1985; 62:812-814.
- SEBEL P S, BOVILL J G, WAUQUIER A, ROQ P: *Effects of High-dose Fentanyl anesthesia on the Electroencephalogram*. Anesthesiology 1981; 55:203-211.
- SEBEL P S, BOVILL J G: *Fentanyl and Convulsions* (Letter). Anesth Analg 1983; 62:858.
- TOMMASINO C, MAEKAWA T, SHAPIRO H M: *Fentanyl induced seizures activate subcortical brain metabolism*. Anesthesiology 1984; 60:283-290.
- NALDA F M A: *Química de los neurolépticos*. En: De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. Salvat Ed. 1980. México. Pág. 69-90.
- OGUCHI K, ARAKAWA K, NELSON S R, SAMOSN : *The influence of Droperidol, Diazepam and Physostigmine on Ketamine-induced behavior and brain regional glucose utilization in rat*. Anesthesiology 1982; 57:353-358.
- SCOTT J C, STANSKI D R, PONGANIS K V: *Quantitation of Fentanyl's effect on the brain using the EEG (abstract)*. Anesthesiology 1983; 59: A370.

19. SWONGER A K, CONSTANTINE L L: *Neuroleptics*. In: *Drugs and Therapy*. Little Brown & Co. 1976. Boston Mass U.S.A. Pag. 171-183.
20. BECKER L, PAULSON B, MILLER R: *Bifasic Respiratory Depression after Fentanyl-Droperidol and Fentanyl alone used to supplement Nitrous Oxide Anesthesia*. *Anesthesiology* 1976; 44:291-296.
21. NALDA F M A: *Asociaciones empleadas y su farmacología*. En: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Salvat Ed. 1980. México. Pag. 90-100.
22. PROKOCIMER P, DELAVAUULT E, REY F, LE FEBRER P: *Effects of Droperidol on respiratory drive humans*. *Anesthesiology* 1983; 59:113-116.
23. SHAPIRO H M: *Intracerebral Vascular Procedures*. In: 1984 Annual Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists. 1984. U.S.A.; 114: pag. 1-7.
24. ALBERTSON T E, BOWYER J F, PAULE M G: *Modification of the anticonvulsant efficacy of Diazepam by RO-15-1788 in the kindled amygdaloid seizure model*. *Life Sci* 1982; 31:1597-1601.
25. LOYD G K, BOVIER P, BROEKKAMP C L, WORMS P: *Reversal of the antiaversive and anticonvulsant actions of Diazepam, but not of Progabide, by a selective antagonist of benzodiazepine receptors*. *Eur J Pharmacol* 1981; 75:77-78.
26. HERNÁNDEZ P: *EEG en el Transoperatorio*. En: *Manual de técnicas de EEG*. Méndez Oteo Ed. 1975. México. Pag. 39-41.
27. SIEGEL S: *El caso de K muestras independientes*. En: *Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. Trillas Ed. 1980. México (8): pag. 204-225.
28. MURKIN J M, MOLDENHAUER C C, HUG JR C C, EPSTEIN C M: *Ab-sence of seizures during induction of anesthesia with high-dose Fentanyl*. *Anesth Analg* 1984; 63:489-494.
29. LE GAL-LASALLE G, FELDBLUM S: *Reversal of the anticonvulsant effects of Diazepam on amigdaloïd-Kindled seizures by a specific benzodiazepine antagonist*. *Eur J Pharmacol* 1983; 86:91-93.
30. LEPPIK I E, DERIVAN A T, HOLMAN R W, WALKER J, RAMSEY E, PATRICK B: *Double-blind study of Lorazepam and Diazepam in Status Epilepticus*. *JAMA* 1983; 249:1452-1454.