

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA NALOXONA ADMINISTRADA POR VIA INTRAMUSCULAR Y ENDOVENOSA EN PACIENTES PEDIATRICOS

\*CARLOS JESÚS AGUILAR-CACHÓN

\*\*MARIO VIDAL PINEDA-DÍAZ

\*\*HOMERO LUNA-DÍAZ

### RESUMEN

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos con peso comprendido entre 10 y 20 kg., sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos.

El universo se dividió en dos grupos de 15 pacientes cada uno, a uno de ellos se les ministró naloxona IM y al otro naloxona IV a dosis de 4 mcg/kg, empleando en ambos grupos fentanyl a dosis de 5 mcg por kg de peso.

Se cuantificaron frecuencia cardíaca, tensión arterial, analgesia residual y sedación postoperatoria posterior a su administración.

Se observó que a los niños a quienes se les administró naloxona IM ofrece ventajas importantes, obteniendo menor repercusión hemodinámica, analgesia y sedación postoperatoria en 14 pacientes y sólo uno recibió analgésico sistémico para el control del dolor, todos los pacientes del grupo II recibieron analgésico para el control del dolor.

Este artículo contiene una discusión acerca del empleo de naloxona en pacientes críticos.

Palabras clave: Narcóticos: Fentanyl. Antagonistas narcóticos: naloxona. Anestesia pediátrica.

### SUMMARY

30 pediatric patients undergoing to different surgical procedures were studied in order to valorate the action of naloxone IM or I.V. after anesthesia with fentanyl.

There were divided in two groups of 15 patients, with weights between 10 and 20 kg. Group I received naloxone I.M. 4 mcg/kg and group II received naloxone I.V. 4 mcgr/kg. Both received fentanyl 5 mcgs/kg. Heart rate and arterial pressure were measured, sedation and analgesia were observed. The group that received naloxone I.M., had minimad haemodynamics changes, sedation and satisfactory analgesia (14 patients) only one patient needed analgesics for pain control. All the patients of group II needed analgesics for pain control.

Key words: Narcotics: fentanyl. Narcotic antagonists: naloxone. Pediatric anesthesia.

**E**l concepto de antagonismo a las acciones de los opiáceos es relativamente complejo. Existen probablemente varias subespecies de receptores para los opiáceos, cada una con su propio conjunto de afinidades por drogas exógenas y ligandos endógenos, y cada una mediando aparentemente diferentes efectos cuando son estudiadas.

Entre los opiáceos conocidos, hay compuestos que

parecen mostrar una unión estereoespecífica saturable en un subtipo de receptor y ejercer poca actividad agonista aunque pueden unirse y ejercer fuertes acciones agonistas en otro. La naloxona, es la que más se aproxima a un antagonista competitivo, relativamente puro, éste se encuentra desprovisto de propiedades agonistas morfinicas.<sup>1</sup>

Para explicar la acción de los antagonistas existen varias hipótesis, que éstos ejercen su acción al desplazar

\*Médico Residente.

\*\*Médico Anestesiólogo.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesiología. Hospital General Centro Médico "La Raza", IMSS.

Recibido: 23 de octubre de 1987. Aceptado: 26 de noviembre de 1987.

Sobretiros: Mario Vidal Pineda-Díaz. Departamento de Anestesiología. Hospital General CM La Raza, Vallejo y Jacarandas. México, D.F.

a los fármacos semejantes a la morfina de los sitios receptores de las membranas celulares; por interacción química directa con el narcótico; por competencia; y por último, que los antagonistas tienen mayor afinidad por los receptores y se combinan con poca actividad farmacodinámica inherente.<sup>2</sup>

La naloxona, cuya fórmula química es, 1-12 a-lil 7, 7a, 8, 9 tetrahidro, 3, 7a dihidroxi, 4 ah, 8, 9c iminooetano fenatrol, 14, 5 bcd, 5, 6 (H) -1 clorhidrato 3, se administra por vía parenteral a semejanza de otros antagonistas y es el derivado más potente con que se cuenta hasta la fecha, la potencia de la N-alil oximorfona es 6 veces más potente que la del levalorfán, y con las mismas bases, es 30 veces mayor que la nalorfina para antagonizar la depresión respiratoria producida por narcóticos.<sup>4</sup>

Se menciona que la naloxona, actúa por competencia al desplazar al narcótico, hecho que trae consigo la desaparición del poder analgésico del mismo, lo que se traduce en dolor y stress, hecho que a su vez induce liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal, lo que ocasiona la respuesta hemodinámica atribuible a la naloxona, ésto último se considera parte del síndrome de supresión al desaparecer el efecto del narcótico. La naloxona estimula la actividad respiratoria deprimida por los barbitúricos, aumenta la PaO<sub>2</sub> disminuyendo la PaCO<sub>2</sub>,<sup>5</sup> incrementa la respiración al interactuar con los receptores opiáceos.<sup>6</sup>

La administración endovenosa de la naloxona después de un morfínomimético provoca un despertar inmediato y completo con disforia y signos de excitación con hiperactividad neurovegetativa de predominio simpático manifestada por enrojecimiento, transpiración, náuseas, taquicardia e hipersecreción.<sup>3</sup> Al ser aplicada por esta vía no solo revierte los efectos depresores del narcótico sino también la analgesia que producen.<sup>7</sup>

En el terreno cardiovascular, en ausencia de narcóticos causan cambios mínimos en pulso o presión arterial.<sup>7</sup> Revierten la depresión respiratoria y el coma después de la administración del diazepam.<sup>8</sup>

En presencia de narcóticos, antagoniza la depresión respiratoria producida por morfínosímiles,<sup>4</sup> estudios realizados en animales así como en humanos sobre los efectos cardiovasculares de la naloxona a diferentes dosis para antagonizar la depresión respiratoria provocada por la anestesia con narcóticos, revelan modificaciones importantes en las constantes cardiovasculares como son aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la tensión arterial sistémica, aumento del consumo de O<sub>2</sub> por el miocardio, aumento del gasto cardíaco, modificaciones de la relación dp/dt del ventrículo izquierdo y disminución de las resistencias vasculares coronaria y periférica.<sup>9</sup>

Los efectos son más patentes si se administra el antagonista en forma simultánea con los narcóticos o bien después de administrarlos, si se administran antes de aplicar el narcótico se previene parcialmente la depresión respiratoria. En esta forma la acción antagonista de los compuestos de alilo es mayor que su acción preventiva.<sup>4</sup>

Parece ser que la naloxona no actúa directamente sobre el sistema cardiovascular sino en forma indirecta provocando un estado de hiperalgesia e hipertensión arterial producida por los opiáceos endógeno y exógeno respectivamente.<sup>9</sup>

Sus efectos anímicos son mínimos; dosis orales de este fármaco hasta de un gramo no producen efectos importantes subjetivos ni fisiológicos. La naloxona puede aumentar las concentraciones de la hormona luteneizante y folículo estimulante en el plasma y disminuir las de prolactina, concordando con la hipótesis de que las sustancias endógenas de tipo opiáceo tienen un papel importante en la regulación de la función hipofisaria.<sup>1</sup>

Dosis totales de naloxona de 0.4 a 0.8 mg por vía IM o IV impiden o revierten en el hombre los efectos de los agonistas opiáceos del tipo de la morfina, los efectos sedantes se revierten y la presión arterial deprimida retorna a la normalidad, los efectos antagonistas duran de 1 a 4 hrs. según la dosis de la naloxona.<sup>1</sup>

Se ha observado que también antagoniza la acción analgésica producida por el óxido nítrico,<sup>1</sup> posee además acción antagonista de los siguientes efectos: analgesia, hipnosis y depresión del sistema cardiovascular producida por el halotano, este fenómeno podría ser el resultado del bloqueo de sustancias endógenas del tipo de las endorfinas o encefalinas las cuales son liberadas en respuesta a la acción del halotano, agente al cual se le atribuye esta acción.<sup>10</sup> Se ha recomendado también en la depresión respiratoria secundaria a la anestesia general aún cuando no se haya utilizado narcótico.<sup>11</sup>

El antagonismo de la depresión respiratoria se observa al igual que un incremento en la respuesta hemodinámica de uno o dos minutos posteriores a la aplicación endovenosa de la naloxona y entre los tres a cinco minutos posteriores a su administración por vía IM.<sup>2</sup>

En sujetos que dependen de opiáceos, pequeñas dosis por vía subcutánea precipitan un síndrome moderado a severo de abstinencia semejante al que se observa después del retiro abrupto de opiáceos. La naloxona produce fenómenos de rebote excesivo que sugieren dependencia física, aguda, precoz, 24 horas después de una sola dosis elevada de morfina.<sup>1</sup>

La naloxona alcanza una concentración más rápida en el cerebro en relación al plasma por lo que ha sido usada con fines analépticos inespecíficos, intoxicación

alcohólica e inclusive tratando de diferenciar algunos tipos de coma.<sup>12</sup>

Este fármaco se metaboliza en el hígado principalmente por conjugación con ácido glucurónico, esta droga se absorbe también por vía oral, pero se metaboliza tan rápidamente por el hígado en su primer paso, que tiene 50 veces menos potencia que administrada por vía parenteral,<sup>1</sup> se elimina por vía urinaria.<sup>2</sup>

La naloxona desplaza a los agonistas narcóticos de los receptores opiáceos específicos conocidos, cuando se administra por vía endovenosa, como su acción es rápida, su concentración va disminuyendo, los narcóticos residuales en cerebro pueden de nuevo volver a ocupar los receptores opioides y producir sus efectos incluyendo la depresión respiratoria (Remorfinización).<sup>13</sup>

En su ensayo clínico, David Hersterkamp, en Denver, Colorado,<sup>3</sup> encontró que la dosis es mayor a la usualmente usada y recomienda el uso de la naloxona en una dilución de 0.1 mg por kg de peso administrada por vía IV con incrementos cada 2 minutos según respuesta y 30 minutos después de haber corregido la depresión respiratoria, administrar por vía IM, la mitad de la dosis empleada por vía endovenosa.

En síntesis, las acciones farmacológicas de la naloxona se resumen de la siguiente manera:

- a) Carece de efectos morfínicos, particularmente depresión respiratoria aún en ausencia de narcóticos.
- b) No produce efectos depresores ni respiratorio ni cardiovascular.
- c) Carece de efectos psicoticomiméticos indeseables.
- d) No provoca miosis.
- e) No deprime la actividad del músculo liso intestinal.
- f) No produce tolerancia, dependencia física o síndrome de abstinencia.
- g) Su acción farmacológica se manifiesta solo en presencia de narcóticos.
- h) Cuando se administra a farmacodependientes produce claros efectos de abstinencia.

Los principales usos terapéuticos de la naloxona son los siguientes: se utiliza en el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por opiáceos, en el diagnóstico de la dependencia física de los opiáceos y como agentes terapéuticos de consumidores compulsivos de opiáceos. También se ha empleado con éxito para disminuir la depresión respiratoria neonatal secundaria a la administración de opiáceos a la madre.<sup>1</sup> Por otro lado, los efectos cardiovasculares de la naloxona podrían ser de utilidad terapéutica en el tratamiento de algunos padecimientos como el shock endotóxico e hipovolémico.<sup>14</sup>

Existen comunicaciones que refieren casos de edema agudo pulmonar por el uso de naloxona a dosis farmacológicas (400 mcg) así como fibrilación ventricular con dosis de 100 mcg en pacientes cardíacas.<sup>15</sup>

Cuando se utiliza el fentanyl como medicamento principal durante procedimientos anestésicos a dosis bajas (menores de 30 mcg por kg de peso), producen depresión cardiovascular por inhibición del simpático, lo que explica en cierto modo los efectos colaterales atribuidos a la naloxona al bloquear éstos los efectos analgésicos del narcótico.<sup>16</sup>

Ante el panorama anteriormente revisado, decidimos efectuar un estudio clínico con el objeto de valorar los estudios hemodinámicos que ocasiona la aplicación de la naloxona en sus diferentes vías de administración para revertir la acción del narcótico, y considerando el factor de seguridad que representa la administración de esta droga por vía IM en pacientes pediátricos; tomando como patrón de comparación a este medicamento; estableciendo una dosis única, analizando los cambios tanto en la frecuencia cardíaca como en la presión arterial, además de evaluar la presencia de efectos colaterales, una toxicidad mínima, así como una recuperación anestésica equilibrada y sin complicaciones.

#### MATERIAL Y METODO

Para la realización de este estudio se tomó una muestra al azar de 30 pacientes de ambos sexos de la población pediátrica quirúrgica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", IMSS, con peso entre 10 y 20 kg, programados para cirugía electiva sea abdominal u orológica, sin patología agregada y con un tiempo quirúrgico no menor de 3 horas, el estado físico comprendió I-II según la ASA.

A todos los pacientes se les realizó una visita preanestésica 24 horas antes del estudio para evaluar su estado físico, además de considerar estudios previos como biometría hemática, química sanguínea, y examen general de orina.

Al llegar los niños al quirófano, se les monitorizó para la evaluación de sus constantes vitales, frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial, presión arterial por brazaletes y manómetro anaeroide y el empleo del cardioscopio.

Se eligió una técnica de anestesia general balanceada, la inducción así como la intubación no fueron parámetros a considerar. El mantenimiento anestésico se realizó con halotano al 1% de concentración con O<sub>2</sub> al 100% en un circuito anestésico tipo Bain con ventilación manual controlada, así como dosis fraccionadas de Fentanyl a 5 mcg por kg de peso a dosis respuesta para cada paciente. Al finalizar el procedimiento quirúrgico y habiéndose retirado los gases anestésicos, la muestra se subdividió en dos grupos de a 15 pacientes cada uno, a los primeros 15 se les administró naloxona por vía IM a dosis de 4 mcg por kg de peso y a los otros 15 se les aplicó la misma droga por vía IV a la misma dosis. Al primer grupo la administración del antagonista fue 5

minutos antes de concluir el acto quirúrgico, mientras que al segundo grupo la aplicación de la naloxona fue al momento de finalizar la intervención quirúrgica. En ambos grupos, la última dosis del narcótico fue 40 minutos antes de finalizar el acto quirúrgico.

Se determinó la signología clínica cada 5 minutos posteriores a la administración de la naloxona por vía IM y al minuto y después cada 5 minutos con la naloxona por vía IV.

Una vez recuperado el automatismo respiratorio, con estabilización signológica, se procedió a la extubación del paciente y se inició la evaluación del estado físico según el Índice de Aldrete.

A todos los pacientes se les registraron los signos vitales en el preoperatorio, durante el trans y en el postoperatorio analizando principalmente la frecuencia cardíaca, la tensión arterial; la presencia de analgesia y el estado de conciencia fueron valorados en el postoperatorio mediato.

Los resultados de las variables seleccionadas para esta investigación se realizaron estadísticamente mediante la prueba t de Student.

RESULTADOS

Se efectuó la evaluación de los resultados obtenidos de la administración de la naloxona por ambas vías, IM e IV.

De los 30 pacientes estudiados, 18 correspondieron al servicio de cirugía general y 12 pacientes al servicio de urología. Se analizó la repercusión hemodinámica de ambos subgrupos evaluando la respuesta de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial desde el periodo basal versus los diferentes tiempos del registro para el estudio.

En el Cuadro I, se aprecia el comportamiento de la frecuencia cardíaca posterior a la administración de la naloxona por vía IM, se obtuvo un promedio aritmético de  $93.3 \pm 7.95$  latidos por minuto, que al ser comparados con el promedio aritmético a los 5 minutos no se registraron modificaciones significativas, sin embargo a

CUADRO I  
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE LA NALOXONA POR VIA I.M.

| Tiempo post-adminis-tración | Promedio aritmético | Desviación standar | Error standr | Proba-bilidad |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--------------|---------------|
| Basal                       | 93.30               | $\pm 7.95$         | $\pm 2.05$   |               |
| 5 minutos                   | 93.40               | $\pm 7.83$         | $\pm 2.02$   | > .10         |
| 10 minutos                  | 95.30               | $\pm 8.67$         | $\pm 2.24$   | > .10         |
| 15 minutos                  | 95.30               | $\pm 8.09$         | $\pm 2.09$   | > .10         |
| 45 minutos                  | 94.40               | $\pm 6.42$         | $\pm 1.65$   | > .10         |

partir de los 10 minutos posteriores a su administración se aprecia un incremento sin significancia que se prolonga hasta los 15 minutos con elevación máxima de 2.3 latidos por minuto. A los 45 minutos del estudio las variaciones de este parámetro tampoco tuvieron significancia, ésto quiere decir que el efecto del fármaco por esta vía no produce manifestaciones bruscas en el comportamiento hemodinámico. Su evaluación gráfica se aprecia en la figura 1.

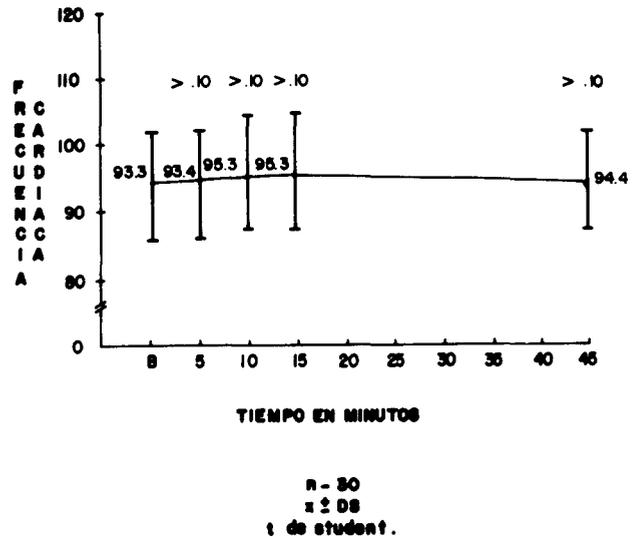


Figura 1. Comportamiento de la frecuencia cardíaca posterior a la administración de naloxona por vía I..

Por otra parte al analizar el comportamiento de este mismo parámetro pero con administración de la droga por vía IV encontramos un promedio aritmético de  $93 \pm 2.85$  latidos por minuto en el periodo basal, observando que en todos los registros la frecuencia cardíaca se incrementó progresivamente obteniéndose su valor más alto a los 10 minutos con un promedio aritmético de  $105.3 \pm 6.95$  latidos por minuto, es decir 12 latidos de diferencia con significancia estadística importante, con una  $P < 0.001$  su análisis estadístico se aprecia en el cuadro II y su expresión gráfica en la figura 2.

Analizando en forma comparativa los promedios aritméticos en los diferentes tiempos de las dos vías de administración se observó en el cuadro III, que los promedios aritméticos de las frecuencias cardíacas cuando se administró naloxona por vía endovenosa presentaron significancia estadística en relación a los promedios aritméticos cuando se administró por vía IM, en la figura 3 se pone de manifiesto este comportamiento en su expresión gráfica.

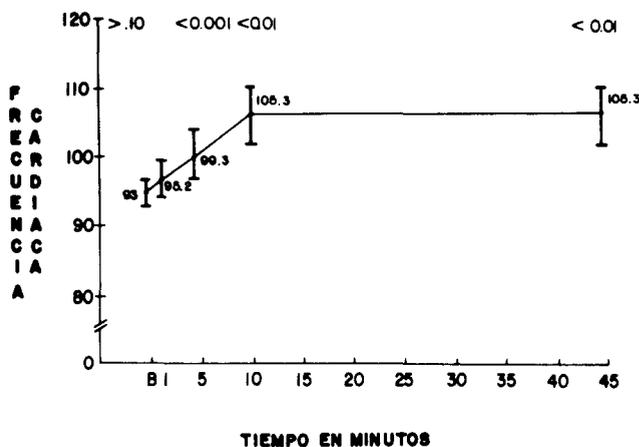
De la misma manera, al evaluar la tensión arterial en sus diferentes tiempos trs la administración de naloxona por vía IM e IV, su análisis estadítico fue el siguiente:

CUADRO II

ANALISIS ESTADISTICO DEL COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE LA NALOXONA POR VIA I.V.

| Tiempo post-administración | Promedio aritmético | Desviación standar | Error standar | Probabilidad |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---------------|--------------|
| Basal                      | 93.00               | ± 2.85             | ± 0.73        |              |
| 1 minuto                   | 95.20               | ± 4.51             | ± 1.16        | > .10        |
| 5 minutos                  | 99.30               | ± 5.59             | ± 1.44        | < .01        |
| 10 minutos                 | 105.30              | ± 6.95             | ± 1.79        | < 0.001      |
| 45 minutos                 | 105.30              | ± 7.40             | ± 1.91        | < 0.001      |

n - 30  
x ± DS  
t de Student



n - 30  
x ± DS  
t de student.

Figura 2. Comportamiento de la frecuencia cardíaca posterior a la administración de naloxona por vía I.V.

CUADRO III

ESTUDIO COMPARATIVO POR TIEMPO DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS SEGUN LAS DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION EN LA FRECUENCIA CARDIACA

| Tiempo post-administración | I.M.  | I.V.   | Probabilidad |
|----------------------------|-------|--------|--------------|
| BASAL                      | 93.30 | 93.00  | > .10        |
| 5 minutos                  | 93.40 | 95.20  | > .10        |
| 10 minutos                 | 95.30 | 105.30 | < 0.05       |
| 45 minutos                 | 94.40 | 105.30 | < 0.01       |

n - 30  
x  
t de Student

En el cuadro IV se aprecia su comportamiento tras la administración por vía IM, los cambios aritméticos observados en sus diferentes tiempos y en sus dos valores (sistólica y diastólica) manifestaron un incremento mínimo no significativo con una P > de 0.1. Esto refleja en forma semejante los valores obtenidos de la frecuencia cardíaca, es decir, presenta una repercusión hemodinámica mínima, su comportamiento gráfico se observa en la figura 4.

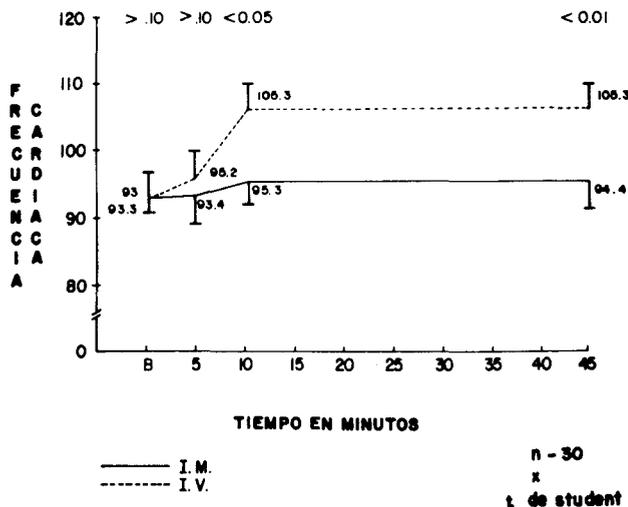


Figura 3. Comportamiento comparativo de la frecuencia cardíaca posterior a la administración de naloxona por vía IM e IV.

CUADRO IV

ANALISIS ESTADISTICO DEL COMPORTAMIENTO DE LA TENSION ARTERIAL POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE LA NALOXONA POR VIA I.M.

| Tiempo post-administración | Promedio aritmético | Desviación standar | Error standar | Probabilidad |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---------------|--------------|
| BASAL                      |                     |                    |               |              |
| Sist.                      | 92.30               | ± 7.20             | ± 1.88        |              |
| Diast.                     | 59.30               | ± 7.90             | ± 2.06        |              |
| Sist.                      | 93.00               | ± 8.40             | ± 2.17        | > 0.01       |
| 5 minutos                  |                     |                    |               |              |
| Diast.                     | 59.30               | ± 7.98             | ± 2.06        | > 0.1        |
| Sist.                      | 93.00               | ± 8.40             | ± 2.17        | > 0.1        |
| 10 minutos                 |                     |                    |               |              |
| Diast.                     | 59.60               | ± 8.12             | ± 2.09        | > 0.1        |
| Sist.                      | 91.30               | ± 7.10             | ± 1.85        | > 0.1        |
| 15 minutos                 |                     |                    |               |              |
| Diast.                     | 58.60               | ± 5.16             | ± 1.33        | > 0.1        |
| Sist.                      | 90.00               | ± 7.55             | ± 1.95        | > 0.1        |
| 45 minutos                 |                     |                    |               |              |
| Diast.                     | 58.30               | ± 5.87             | ± 1.51        | > 0.1        |

n - 30  
x ± DS  
t de Student

Al observar el cuadro V, encontramos los cambios de la presión arterial en sus diferentes tiempos cuando se administró naloxona por vía IV, se encontró un promedio aritmético basal de la presión arterial sistólica de  $92 \pm 2.53$  y diastólica de  $58 \pm 5.27$ , a partir de entonces estas cifras se incrementaron hasta los 10 minutos con una diferencia de 9 mm Hg en la sistólica y de 9 mm Hg en la diastólica, posteriormente declinó esta ci-

fra pero sin alcanzar los valores basales. Nuevamente se manifiesta la influencia del fármaco al interactuar con los receptores específicos de los morfínicos, su comportamiento gráfico lo observamos en la figura 5.

En el cuadro VI, se efectúa el análisis comparativo de la tensión arterial sistólica de los promedios aritméticos de las diferentes vías de administración y solamente en el tiempo de los 10 minutos sí hubo significancia estadística, por otra parte en los siguientes tiempos su significancia mostró una  $P > 0.10$  no significativa, su representación gráfica se observa en la figura 6.

De la misma manera al analizar comparativamente los promedios aritméticos de la tensión arterial diastólica, los valores obtenidos por vía endovenosa mostraron significancia estadística con  $P < 0.05$  siendo la mayor significancia a los 10 minutos en relación al control, su manifestación gráfica se observa en la figura 7.

Se valoró el efecto analgésico residual del morfínico

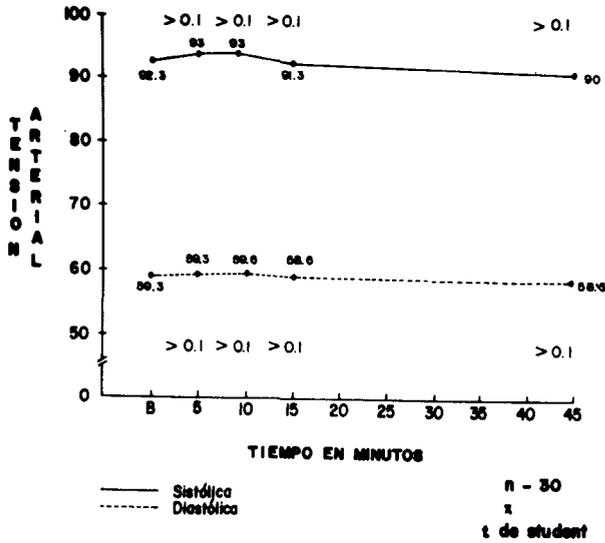


Figura 4. Comportamiento de la tensión arterial posterior a la administración de naloxona por vía IM.

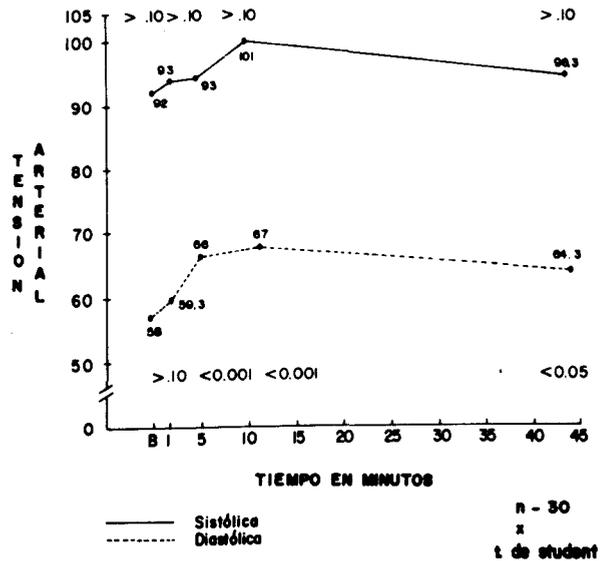


Figura 5. Comportamiento de la tensión arterial posterior a la administración de naloxona por vía IV.

CUADRO V  
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL COMPORTAMIENTO DE LA TENSION ARTERIAL POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE LA NALOXONA POR VIA I.V.

| Tiempo post-administración | Promedio aritmético | Desviación standar | Error standar | Probabilidad |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---------------|--------------|
| BASAL                      |                     |                    |               |              |
| Sist.                      | 92.00               | $\pm 2.53$         | $\pm 0.65$    |              |
| Diast.                     | 58.00               | $\pm 5.27$         | $\pm 1.36$    |              |
| 1 minuto                   |                     |                    |               |              |
| Sist.                      | 93.00               | $\pm 4.49$         | $\pm 1.16$    | $> .10$      |
| diast.                     | 59.30               | $\pm 4.17$         | $\pm 1.07$    | $> .10$      |
| 5 minutos                  |                     |                    |               |              |
| diast.                     | 66.00               | $\pm 3.87$         | $\pm 1.00$    | $< 0.001$    |
| Sist.                      | 101.00              | $\pm 9.81$         | $\pm 2.53$    | $> .10$      |
| 10 minutos                 |                     |                    |               |              |
| diast.                     | 67.00               | $\pm 4.14$         | $\pm 1.06$    | $< 0.001$    |
| Sist.                      | 96.30               | $\pm 6.11$         | $\pm 1.53$    | $> .10$      |
| 45 minutos                 |                     |                    |               |              |
| diast.                     | 64.30               | $\pm 4.58$         | $\pm 1.18$    | $< 0.05$     |

n - 30  
x  $\pm$  DS  
t de student

CUADRO VI  
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA POR TIEMPO DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS SEGUN LAS DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION

| Tiempo post-administración | I.M.  | I.V.   | Probabilidad |
|----------------------------|-------|--------|--------------|
| BASAL                      | 92.30 | 92.00  | $> .10$      |
| 5 minutos                  | 93.22 | 93.30  | $> .10$      |
| 10 minutos                 | 91.30 | 101.00 | $< .05$      |
| 45 minutos                 | 90.00 | 96.30  | $> .10$      |

n - 30  
x  $\pm$  DS  
t de Student

primario, encontrando que en 14 pacientes del grupo al que se le administró naloxona por vía IM, ellos cursaron con analgesia residual y sedación y un solo caso necesitó de la administración de un analgésico sistémico para el control del dolor. Para el segundo grupo, todos necesitaron de la administración de analgésicos, de los cuales a 6 se les administró el mismo por vía endovenosa y que el dolor presentado era intenso y a 9 se les administró por vía rectal, que aunque manifestaban dolor, éste era poco significativo.

Durante todo el tiempo del estudio, no se registraron efectos colaterales como náuseas y vómitos.

El promedio aritmético de egreso de la sala de recuperación fue de 75 minutos, canalizándose a su servicio correspondiente y con un Índice de Aldrete de 10.

Se registraron los tiempos quirúrgicos en ambos grupos siendo para el primero de 3.39 hrs., mientras que para el segundo fue de 3.70 hrs., como promedios aritméticos. Al analizar el consumo promedio de morfino-mimético se registró 282 mcg. en dosis total para el primer grupo y para el segundo de 270.6 mcg.

### DISCUSION

El hombre desde que aprendió a administrar sustancias farmacológicas para provocar una serie de cambios en las funciones orgánicas con el fin de curar o mitigar procesos patológicos, también necesitó conocer una serie de antidotos para abolir o contrarrestar los efectos colaterales depresores o estimulantes. de este modo, durante muchos siglos se trató de encontrar esta sustancia para los morfínicos, sin embargo es a partir de 1915 en que Phol examina las propiedades de la N-alil norcodeína como antagonista específico. Más adelante Meissner en 1923, Hart en 1941 y Unna en 1943 demostraron este antagonismo con la morfina.

En la actualidad, se han sintetizado diferentes grupos de antagonistas puros y agonistas, de los cuales los más utilizados hasta el momento son la nalorfina, pentazocina, nalbufina y naloxona.

Para explicar su mecanismo de acción, la hipótesis más acertada es de que "el antagonismo competitivo con los morfínicos a nivel de los receptores celulares o de sus enzimas, tienen afinidades diferentes según las estructuras nerviosas".

Martin en 1967 clasifica los antimorfínicos en antagonistas agonistas y antagonistas no agonistas, poseen todavía algunas de las propiedades excitantes o depresoras, mientras que los antagonistas puros, neutralizan las acciones de los morfínicos sin tener una acción activa o pasiva propia. Su empleo en Anestesiología, resultan muy valiosos durante la fase del despertar postanestésico-operatoria, sobredosificación morfínica, etc.

Una ventaja indudable de los antagonistas puros es que nunca agravan una depresión central, tienen pocos efectos psicoticomiméticos, no producen dependencia ni

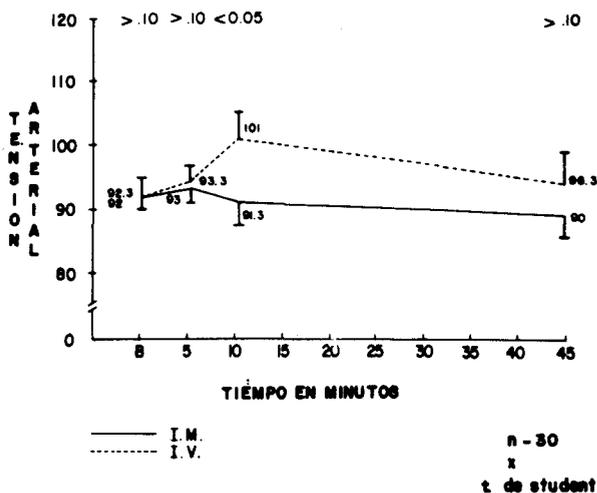


Figura 6. Comportamiento comparativo de la tensión arterial sistólica posterior a la administración de naloxona por vía IM e IV.

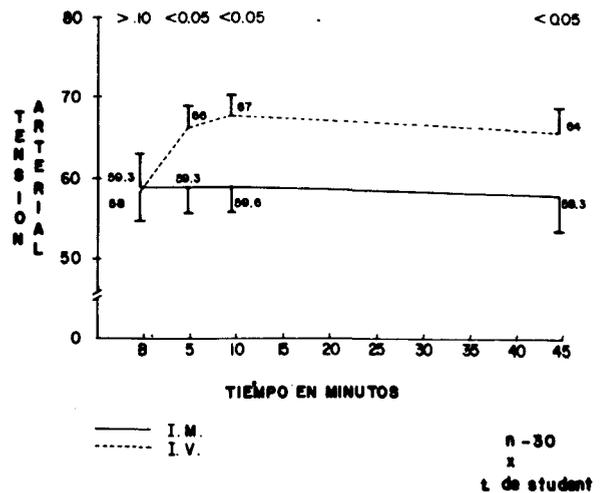


Figura 7. Comportamiento comparativo de la tensión arterial diastólica posterior a la administración de naloxona por vía IM e IV.

CUADRO VII  
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA POR TIEMPO DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS SEGUN LAS DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION

| Tiempo post-administración | I.M.  | I.V.  | Probabilidad |
|----------------------------|-------|-------|--------------|
| BASAL                      | 59.30 | 58.00 | > .10        |
| 5 minutos                  | 59.30 | 66.00 | < 0.05       |
| 10 minutos                 | 59.60 | 67.00 | < 0.05       |
| 45 minutos                 | 58.30 | 64.30 | < 0.05       |

n - 30  
x  
t de Student

hábito y no poseen ninguna acción depresora propia sobre la respiración, sin embargo deben ser utilizados con mucha corrección y bajo vigilancia constante. Una desventaja importante es que su administración rápida y a dosis elevadas suprime totalmente la analgesia y pueden aparecer fenómenos de estimulación nerviosa, neurovegetativa, motriz y psíquica.

Desde 1974, Nalda y De Castro preconizaron estudios sobre naloxona para anestesia analgésicas secuenciales empleándola por vía endovenosa e intramuscular. Sus resultados encontrados por vía endovenosa los refieren como "no estables", con una evolución de algunos parámetros fisiológicos con diferencias entre efectos inmediatos y los más tardíos. La frecuencia del pulso, presión venosa central y arterial, la temperatura central y periférica, el diámetro pupilar y la conciencia aumentan inicialmente para regresar a continuación, lo mismo sucede con el volumen y la frecuencia respiratoria. Estos fenómenos no los encontró cuando se administraron por vía IM, en esta última la reversión fue lenta pero progresiva sin aparecer presencia de dolor o excitación.

Existen interacciones medicamentosas que interfie-

ren en un antagonismo progresivo, en Anestesiología se ha comprobado con benzodiazepinas, barbitúricos, butirofenonas.

En el estudio realizado por nosotros se observó que la naloxona produjo estimulación cardiovascular principalmente cuando fue administrada por vía endovenosa lo que se explicaría por el aumento en las catecolaminas en sus niveles, debido a que la principal interacción de la naloxona se efectúa con los receptores de estas drogas.

Cuando fue empleada la vía IM, el incremento no fue tan significativo, por lo que se recomienda aplicar la naloxona por esta vía, de acuerdo a la respuesta individual, relacionando la dosis empleada con un nivel adecuado de conciencia, la presencia de analgesia residual y sedación postoperatoria. Con esta vía además se evita la presencia de remorfización. Es necesario enfatizar el hecho de que, en pacientes con una reserva cardíaca disminuida, la administración indiscriminada de naloxona, puede producir elevaciones importantes en los niveles séricos de catecolaminas y agravar el estado del miocardio.

#### REFERENCIAS

1. GOODMAN GILMANN. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 1982 Cap. 22; 495-532. Editorial Panamericana. 6a. Edición. Buenos Aires, Argentina.
2. NALDA F, DE CASTRO J. *Los morfínicos y la anestesia analgésica secuencial*. Monografía de Anestesiología y Reanimación de la cátedra de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Salamanca. 1976, 7-10. Polígono de Salamanca, España.
3. BLANE G, DUGDALL. *Interaction of narcotics and antagonist-analgesic*. J Pharm Pharmacol 1968; 20:547-552.
4. COLLINS V. *Anestesiología*. 1982, Cap. 56, 791-792. Editorial Interamericana. Nueva York, N.Y.
5. JOHNSTONE R. *Reversal of morphine anaesthesia with naloxone*. Anesthesiology 1974; 41:361-367.
6. STELLA I, CRESCENTI A. *Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by I.V. anaesthetic agents in man*. Br J Anaesth 1984; 56:369-372.
7. CAMPBELL SPENCE. *Anestesia, reanimación y cuidados intensivos*. 1980, Cap. 10: 168. Editorial El Manual Moderno, 2a. Edición. Glasgow.
8. TIGERSTED I, TAMMISTO T. *Effect of naloxone reversal on CO2 output oxygen uptake and cardiac index during recovery from fentanyl- Supplemented Anesthesia*. Acta Anaesth Scand 1978; 22:158-166.
9. DESMOND J M. *Hemodynamic responses to low doses of naloxone after narcotic-nitrous oxide Anaesthesia*. Anesthesiology 1978; 19: 12-16.
10. ARNDT J O. *Perfusion of naloxone through the fourth cerebral ventricle, reverses the circulatory and hypnotic effects of halothane in dogs*. Anesthesiology 1979; 51:58-63.
11. ALDRETE J A. *Is naloxone a non-specific analeptic?* Anesthesiology 1979; 50:270-271.
12. JORDAN C, TECH B. *Respiratory depression following diazepam, reversal with high doses naloxone*. Anesthesiology 1980; 53: 293-298.
13. PRYS C R. *Farmacocinética de los medicamentos*. 1984, Cap. 9, 163-202. Editorial El Manual Moderno. 2a. Edición. Atlanta, Georgia.
14. HOLADAY J W. *Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggest role endorfin in shock*. Nature 1978; 275:450-451.
15. FLACKE J W. *Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high doses morphine anaesthesia*. Anesthesiology 1977; 47:376-378
17. FREYE E. *Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine and naloxone in dogs*. Anesth Analg 1974; 53:40-47.