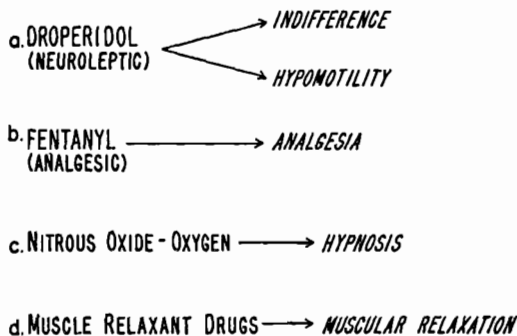


# Respiración, Circulación y Neuroleptanalgesia

Dr. H. A. Ferrari.

**N**EUROLEPTANALGESIA es un nuevo método de anestesia, que emplea dos drogas: un tranquilizante mayor (Droperidol) y un analgésico narcótico (Fentanyl) para producir indiferencia, hipomotilidad y analgesia.

## NEUROLEPT-ANALGESIA



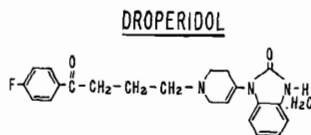
Cuadro N° 1.

Si se desea, puede agregarse hipnosis, preferentemente empleando protóxido de nitrógeno-oxígeno.

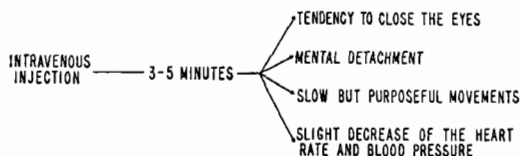
Si es necesario, la relajación muscular puede obtenerse con relajantes musculares de tipo despolarizante o competitivo.

El neuroleptico Droperidol es una butirofenona. Es un discreto bloqueador alfa y un potente antiemético.

Administrado por vía intravenosa produce en 3 a 5 minutos tendencia a cerrar los ojos, desconexión mental, movimientos len-



1. BUTYROPHENONE
2. MAJOR TRANQUILIZER (NEUROLEPTIC)
3. MILD ALPHA ADRENERGIC BLOCKER
4. EFFECTIVE ANTIEMETIC



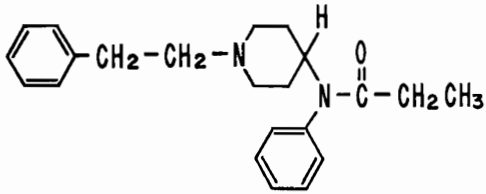
Cuadro N° 2.

tos y disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Su actividad desaparece en 2 a 4 horas, aunque algunos efectos pueden prolongarse durante mucho más tiempo, hasta 12 horas.

El analgésico Fentanyl es un derivado piperidínico, con rápido comienzo de acción y duración breve.

Como todos los narcóticos, produce depresión respiratoria, pero no ocasiona pérdida de la conciencia aún con dosis suficientemente elevadas como para producir apnea. Una dosis intravenosa produce analgesia por unos 30 minutos. No obstante, el efecto residual de la primera inyección potencia inyecciones repetidas.

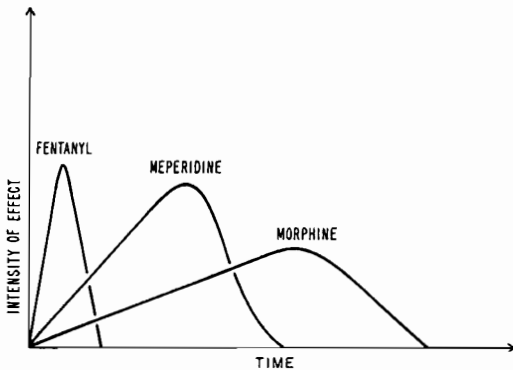
El cuadro N° 4 ilustra cómo se compara

**FENTANYL**

1. PIPERIDINE DERIVATIVE
2. POTENT NARCOTIC ANALGESIC
3. RAPID ONSET OF ACTION
4. SHORT DURATION OF ACTION
5. RESPIRATORY DEPRESSANT
6. A SINGLE I.V. DOSE PROVIDES ANALGESIA FOR ABOUT 30'
7. THE RESIDUAL EFFECT OF THE FIRST DOSE POTENTIATES SUBSEQUENT INJECTIONS

Cuadro N° 3.

esta droga con la morfina y la meperidina en relación a tiempo e intensidad de efecto.



TIME EFFECT CURVES OF VARIOUS NARCOTIC ANALGESICS

Cuadro N° 4.

En cuanto a técnica anestésica, baste decir que posiblemente haya varias completamente satisfactorias.

Nosotros preferimos el goteo continuo. Durante el período de mantenimiento, la velocidad del goteo es regulada de acuerdo

**ANESTHETIC TECHNIQUE****A. PREMEDICATION**

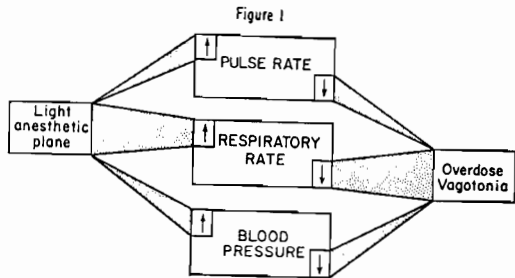
1. DROPERIDOL
2. DROPERIDOL-FENTANYL
3. NO BARBITUATES
4. NO MORPHINE

**B. INDUCTION AND MAINTENANCE**

- a. XLA
  - REPEATED DOSES
  - CONTINUOUS DRIP
    - DROPERIDOL: 10-25 mg
    - FENTANYL: 0.5 mg
    - D<sub>5</sub>W: 250 ml
- b. NITROUS OXIDE - OXYGEN (2:1 RATIO)
- c. MUSCLE RELAXANT DRUGS

Cuadro N° 5.

a la frecuencia del pulso, valores de tensión arterial y frecuencia respiratoria, si no se emplea ventilación controlada.



Cuadro N° 6.

La recuperación es rápida, habitualmente dentro de los 3 minutos de interrumpir el protóxido de nitrógeno. El tubo endotraqueal es bien tolerado durante el despertar, y la extubación puede llevarse a cabo cuando el enfermo tiene activos sus reflejos de defensa. Si está indicado, el tubo endotraqueal puede ser dejado durante el postoperatorio inmediato, con mínima inconveniencia para el paciente. En una serie de 337 pacientes, la incidencia de náuseas fue de 8.6% y de vómitos, 4.6%. En otra serie de 700 pacientes que publicamos hace algo más de tiempo, el porcentaje de náuseas y/o vómitos fue del 5%. Vale decir, que la incidencia de náuseas y vómitos durante el

postoperatorio inmediato es consistentemente baja en nuestra experiencia que, por otra parte, coincide con la de otros autores.

POSTOPERATIVE PERIOD  
(337 Patients)

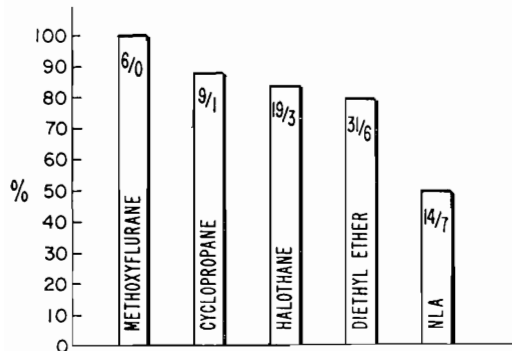
Nausea - - - - - 27 patients (8.6%)  
Vomiting - - - - - 16 patients (4.7%)

POST-ANESTHETIC TIME TO FIRST DOSE OF NARCOTIC  
(after major surgery)

Time in Hours	Number of Patients	Percentage
< 6	39	25.5
6-12	47	31.0
> 12	49	32.3
Not recorded	17	11.2

Cuadro N° 7.

En el cuadro podemos ver que, después de operaciones mayores, no hubo necesidad de administrar analgésicos durante el postoperatorio (primeras 12 horas) a más de 30% de los pacientes. Alentados por estos primeros resultados, resolvimos realizar un estudio retrospectivo de las necesidades de analgésicos en el período postoperatorio. A tal efecto, revisamos las historias clínicas de enfermos a los cuales se les extirpó un aneurisma de la aorta abdominal, con colocación de injerto. Los resultados obtenidos en 79 pacientes se presentan a continuación:

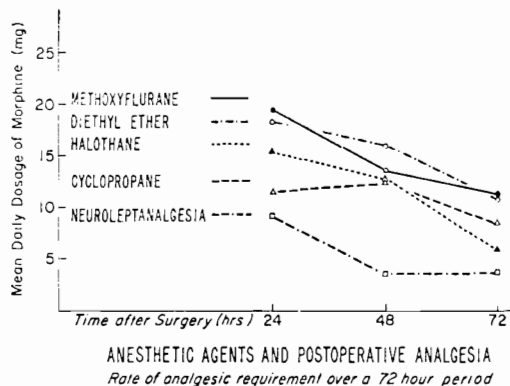


ANESTHETIC AGENTS AND POSTOPERATIVE ANALGESIA  
Percentage of patients receiving analgesics during the first 8 hours after surgery

Cuadro N° 8.

El gráfico muestra el porcentaje de enfermos que necesitaron analgésicos durante las primeras 8 horas del período postoperatorio y la distribución de acuerdo al agente anestésico empleado.

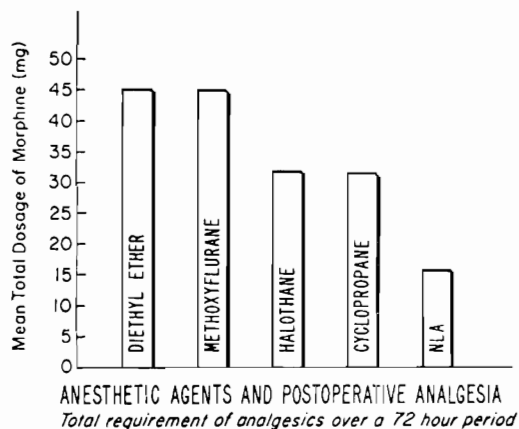
Las necesidades de analgésicos en estos 5 grupos en un período de 72 horas, se muestran en el cuadro 9.



ANESTHETIC AGENTS AND POSTOPERATIVE ANALGESIA  
Rate of analgesic requirement over a 72 hour period

Cuadro N° 9.

Finalmente fueron sumadas las dosis administradas durante las primeras 72 horas del período postoperatorio, y el cuadro nos muestra las diferencias entre los 5 grupos.



ANESTHETIC AGENTS AND POSTOPERATIVE ANALGESIA  
Total requirement of analgesics over a 72 hour period

Cuadro N° 10.

La valoración estadística de estas distintas cifras muestra de manera incontrovertible que el período postoperatorio requiere

menor cantidad de analgésicos después de emplear droperidol-fentanyl como agentes anestésicos ( $p < .001$ ).

Es difícil explicar esta analgesia residual, ya que el fentanyl se metaboliza en forma rápida. Es probable que el droperidol produzca un cambio de actitud con respecto al dolor. Tal vez el enfermo experimente cierto tipo de dolor, pero el cerebro no lo recoje como tal, y el sufrimiento no se manifiesta.

La disminución de la cantidad de analgésicos necesarios durante el periodo postoperatorio es importante, pues aumenta el margen de seguridad, siempre disminuido al emplear analgésicos potentes.

En Febrero de 1963 realizamos en el Instituto de Oncología Angel H. Roffo lo que creemos fue la primera neuroleptanalgesia con droperidol-fentanyl en Latinoamérica. Sorprendidos por los primeros resultados, hicimos partícipes de nuestra inquietud a un gran amigo, Dr. Ceraso, y a un gran maestro, Dr. Elder. Ellos confirmaron y ampliaron nuestra primera impresión favorable, y hoy podemos decir que, desde un punto de vista clínico, la neuroleptanalgesia con droperidol-fentanyl ofrece ventajas definidas sobre técnicas anestésicas convencionales.

Pero el punto de vista clínico no es suficiente, y es importante evaluar cada nueva droga a ser empleada en anestesia de acuerdo con su potencial para producir hipoxia y cambios en el débito cardíaco.

El oxígeno disponible para los tejidos resulta de multiplicar el volumen minuto cardíaco por el contenido de oxígeno en sangre arterial (saturación de  $O_2$  en sangre arterial  $\times$  concentración de hemoglobina  $\times 1.34$ ).

### OXYGEN AVAILABLE TO THE TISSUES

$$\begin{aligned} \text{AVAILABLE OXYGEN} &= \text{CARDIAC OUTPUT} \times \text{ARTERIAL } O_2 \text{ CONTENT} \\ &= \text{CARDIAC OUTPUT} \times \text{ARTERIAL } O_2 \text{ SATURATION} \times \text{HEMOGLOBIN CONCENTRATION} \times 1.34 \\ &= \text{CARDIAC OUTPUT} \times \text{ARTERIAL } O_2 \text{ SATURATION} \times \text{HEMOGLOBIN CONCENTRATION} \times 1.34 \end{aligned}$$

$$1,000 \frac{\text{ML}}{\text{MIN}} \times 5,250 \frac{\text{ML}}{\text{MIN}} \times \frac{95}{100} \times \frac{15}{100} \frac{\text{G}}{\text{ML}} \times 1.34 \frac{\text{ML}}{\text{G}}$$

Cuadro N° 11.

Si alguna de las 3 variables en la parte derecha de la ecuación cambia, el oxígeno para los tejidos se altera proporcionalmente. Por ejemplo, si alguna de esas cifras se reduce a la mitad, el oxígeno para los tejidos también se reduce a la mitad. Si 2 de las 3 variables en la parte derecha de la ecuación disminuyen simultáneamente, mientras la tercera permanece constante, el efecto sobre el oxígeno disponible para los tejidos resulta de multiplicar los cambios individuales. Por ejemplo, si la hemoglobina y el volumen/minuto cardíaco están reducidos a la mitad de lo normal, mientras la saturación permanece normal, el oxígeno disponible para los tejidos es 1/4 de lo normal, o sea, 250 ml./minuto. Este nivel no es compatible con la vida. Si las 3 variables están moderadamente reducidas el efecto es considerable, pues el oxígeno para los tejidos se reduce por un factor igual al producto de los 3 cambios individuales. En consecuencia, si el volumen minuto cardíaco, la hemoglobina y la saturación se reducen solamente en 1/3 cada una, el oxígeno disponible será de unos 300. ml./minuto, nivel rápidamente fatal.

$$\begin{array}{l} \text{Oxígeno disponible} \\ \text{para los tejidos} \\ (300 \text{ ml./minuto}) \end{array} = \begin{array}{l} \text{Volumen Minuto} \\ \text{cardíaco} \\ (3,500 \text{ ml./minuto}) \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Saturación } O_2 \\ \text{sangre arterial} \\ (64) \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Concentración} \\ \text{de hemoglobina} \\ (10 \text{ gr./100 ml}) \end{array} \times 1.34$$

Ninguno de los valores en la parte derecha de la ecuación causa alarma si se consideran independientemente: un débito cardíaco de 3.5 litros/minuto ha sido hallado frecuentemente durante la anestesia; saturación de 64% puede ocurrir durante anestesia y la cianosis no ser aparente; concentración de hemoglobina de 10 gr/100 ml es habitual. No obstante, esos 3 valores discretamente alejados de lo normal son fatales cuando se presentan combinados.

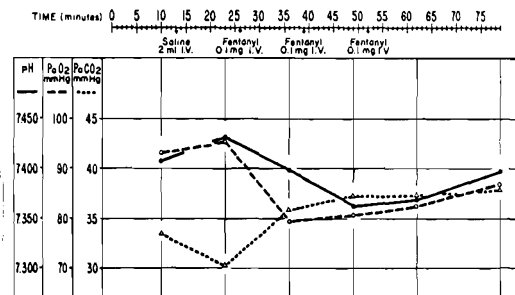
Considerando que se presta atención adecuada a la concentración de hemoglobina, es importante establecer el efecto de nuevas drogas empleadas en Anestesiología sobre el débito cardíaco y la saturación de oxígeno en sangre arterial. Preocupados por este hecho, resolvimos encarar una serie de experiencias en la Universidad de Duke, empleando jóvenes atletas, de 22 años de edad promedio y sin afecciones orgánico-funcional aparentes. La presión arterial y muestras de sangre fueron obtenidas a través de un catéter de Teflón colocado percutáneamente en la arterial radial o cubital. El electrocardiograma se registró de manera continua. El débito cardíaco se obtuvo con el método de isótopos radioactivos.

Todos los voluntarios respiran aire ambiental, y ningún esfuerzo se realizó para compensar la depresión respiratoria, cuando ésta se hizo presente. En la parte superior de cada cuadro se verá una escala de

tiempo, y el momento en que fueron realizadas inyecciones de: solución salina isotónica, droperidol, fentanyl o droperidol-fentanyl en relación 50:1.

En el cuadro se puede observar los cambios en pH, PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> cuando se inyectan 15 miligramos de droperidol, repartidos en 3 dosis. Los discretos cambios observados no tienen significación estadística. En otras palabras, la inyección de Droperidol en jóvenes voluntarios no afecta la ventilación pulmonar.

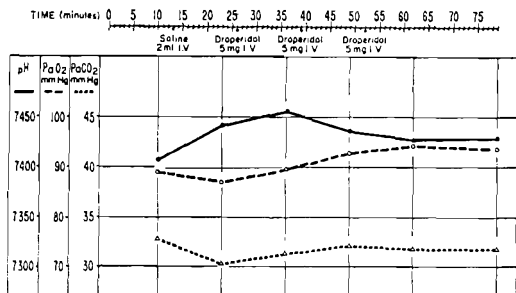
En el cuadro 13 se observa que la inyección de 0.3 mg. de Fentanyl, repartidos en 3 dosis iguales, produce cambios que conducen a una acidosis respiratoria.



FENTANYL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL pH, PO<sub>2</sub> AND PCO<sub>2</sub>

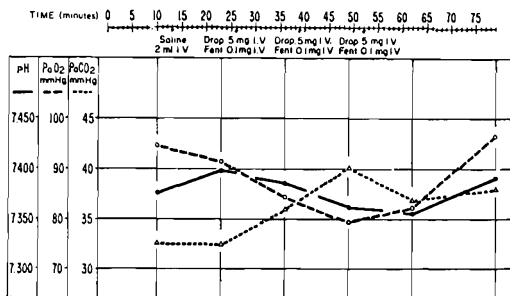
Cuadro N° 13.

La inyección combinada de Droperidol-Fentanyl produce cambios prácticamente semejantes a la inyección de Fentanyl, pero la recuperación de la depresión respiratoria se realiza de manera más rápida.



DROPERIDOL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL pH, PO<sub>2</sub> AND PCO<sub>2</sub>

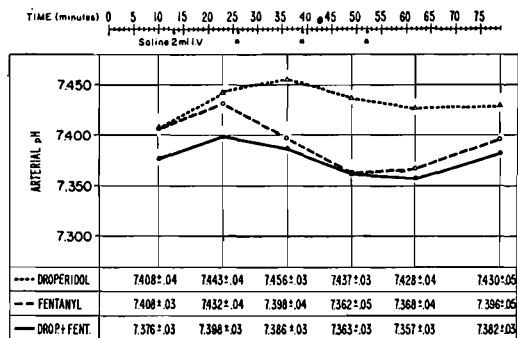
Cuadro N° 12.



DROPERIDOL-FENTANYL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL pH, PO<sub>2</sub> AND PCO<sub>2</sub>

Cuadro N° 14.

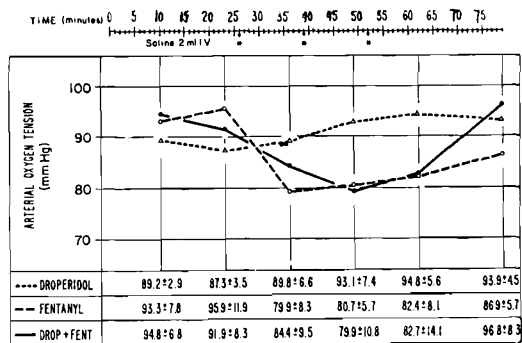
En el cuadro 15 se pueden comparar los cambios en pH arterial cuando se emplea droperidol, fentanyl o ambas drogas en relación 50:1.



DROPERIDOL, FENTANYL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL pH AND STANDARD DEVIATIONS

Cuadro N° 15.

Una comparación semejante con relación al PaO<sub>2</sub> se puede ver en el cuadro 16.

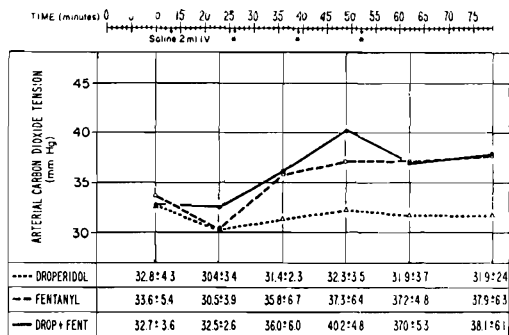


DROPERIDOL, FENTANYL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL PO<sub>2</sub> AND STANDARD DEVIATIONS

Cuadro N° 16.

De igual manera, se pueden apreciar los cambios en PaCO<sub>2</sub> en los tres casos en el cuadro 17.

El Análisis de Lindquist Tipo I mostró una diferencia significativa entre sujetos en el grupo de pH, y también que los efectos en tiempo y entre drogas son significativos a niveles diferentes.



\* Intravenous injection of: Droperidol 5mg; or Fentanyl 0.1mg; or Droperidol 5mg + Fentanyl 0.1mg  
DROPERIDOL, FENTANYL AND VARIATIONS IN MEAN ARTERIAL PCO<sub>2</sub> AND STANDARD DEVIATIONS

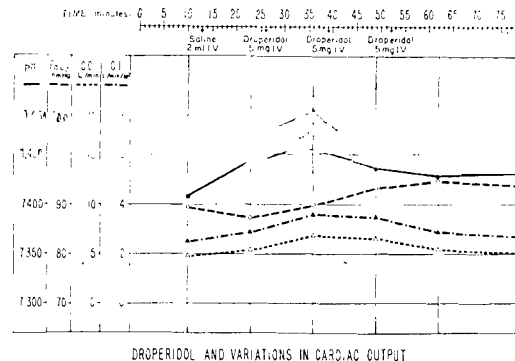
Cuadro N° 17.

Source	df	pH		Pa O <sub>2</sub>		Pa CO <sub>2</sub>	
		F	p	F	p	F	p
BETWEEN S <sub>s</sub>	14						
Drug	2	4.000	<.05	.843	NS	1.450	NS
Error (MS)	12	(0.0062)		(210.78)		(110.94)	
WITHIN S <sub>s</sub>	75						
Time	5	9.000	<.001	6.357	<.001	12.452	<.001
Time x Drug	10	2.750	<.05	4.147	<.001	2.811	<.01
Error (MS)	60	(.0004)		(35.36)		(4.98)	

VARIANCE ANALYSIS OF DROPERIDOL AND FENTANYL EFFECTS OVER TIME ON ARTERIAL pH, PO<sub>2</sub> AND PCO<sub>2</sub>

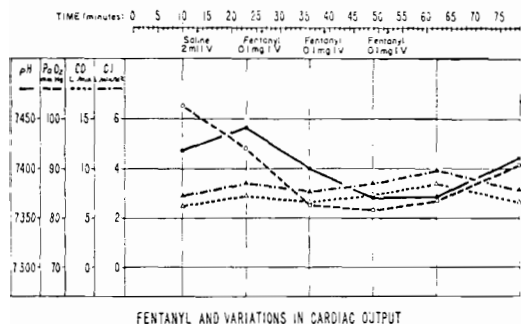
Cuadro N° 18.

También trabajando con jóvenes voluntarios determinamos el débito cardíaco empleando Xenón radioactivo. Hemos pensado que sería útil ver en el mismo cuadro los cambios en el débito cardíaco, índice cardíaco, pH arterial y PaO<sub>2</sub>.



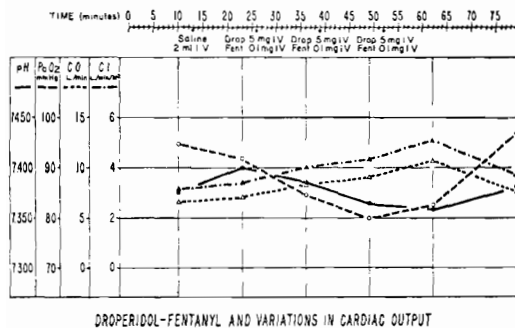
Cuadro N° 19.

Se puede apreciar en el cuadro 20 los cambios en el débito cardíaco ocasionados por el droperidol. El débito cardíaco aumenta en forma significativa, retornando al valor base al finalizar la experiencia.



Cuadro N° 20.

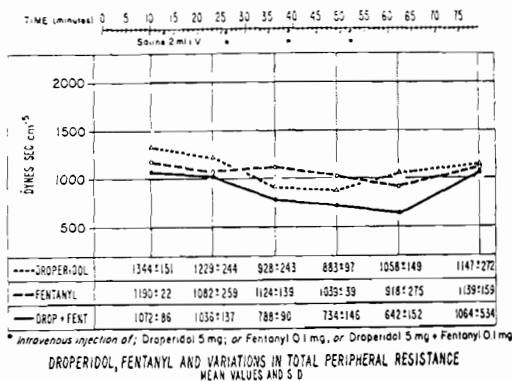
Los cambios del débito cardíaco ocasionados por el Fentanyl son significativos solamente después de la segunda inyección del analgésico.



Cuadro N° 21.

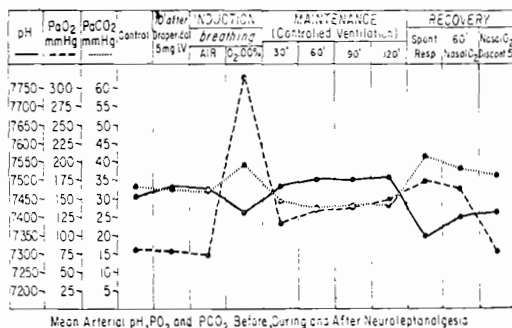
La inyección combinada de Droperidol-Fentanyl produjo cambios discretamente significativos ( $p < .05$ ) al terminar la primera y la tercera inyección. Es interesante destacar que el débito cardíaco, en todos los casos, mostró cambios solamente en una dirección: aumento. Es probable que cuando se emplea Fentanyl el aumento del débito cardíaco deba atribuirse a la acidosis respiratoria. La misma explicación no es

válida en el caso del Droperidol. Una nueva serie de experiencias actualmente en curso tiende a clarificar este aspecto. La resistencia periférica total fue también calculada, y los resultados pueden apreciarse en el cuadro 22.



Cuadro N° 22.

Los cambios estadísticamente más significativos se observaron después de la inyección de Droperidol y en segundo término con Droperidol-Fentanyl. En un grupo de 67 pacientes, con una edad media de 47.9 años, estudiamos los valores de pH,  $PO_2$  y  $PCO_2$  en sangre arterial antes, durante y después de la neuroleptanalgesia.



Cuadro N° 23.

Podemos ver en este cuadro que la  $PaO_2$  en pacientes no premedicados que aguardan ser sometidos a operaciones mayores es di-

ferente de la  $\text{PaO}_2$  "ideal". Los valores de pH y  $\text{PaCO}_2$  son considerables normales.

Cuando éstos pacientes son agrupados de acuerdo a la edad, considerando la edad de 50 años como línea divisoria, surge una diferencia estadísticamente significativa en lo que a  $\text{PaO}_2$  respecta ( $p < .005$ ). Las cifras de pH y  $\text{PaCO}_2$  no mostraron diferencias significativas.

Estos 67 enfermos fueron divididos en grupos restringidos para valorar los efectos de las drogas neuroleptanalgésicas en distintas etapas del acto anestésico. Después de obtener la muestra de control, 25 pacientes recibieron 10 mg de Droperidol por vía intravenosa. Diez minutos más tarde, cuando ya los efectos clínicos de la droga eran evidentes, obtuvimos una nueva muestra de sangre arterial, que no reveló cambios significativos en los parámetros estudiados.

Durante la inducción se administró Droperidol-Fentanyl en forma de goteo continuo, tratando de compensar la depresión respiratoria pidiendo al enfermo que respirara profundamente a intervalos frecuentes. Veinte pacientes respiraron aire ambiental durante la inducción, y el análisis de muestras obtenidas cuando se habían administrado 0.2 mg de Fentanyl no mostró variantes con respecto a los valores de control. A 23 enfermos les administramos oxígeno durante la inducción, y lógicamente los valores muestran diferencias muy marcadas en cuanto a la  $\text{PaO}_2$  se refiere.

Los valores obtenidos 30, 60, 90 y 120 minutos después de comenzar la anestesia son adecuados, revelando cierta alcalosis respiratoria producida por la discreta hiperventilación que empleamos en nuestros pacientes.

En 12 pacientes una muestra de sangre arterial fue obtenida cuando se hizo evidente la primera respiración espontánea, ya terminado el acto anestésico-quirúrgico.

Los valores de  $\text{PaCO}_2$  fueron significativamente más altos ( $41.5 \pm 8.5$  mm Hg) que los del período de control ( $32.3 \pm 4.8$  mm Hg). Las cifras de  $\text{PaO}_2$  ( $174.5 \pm 90.5$  mm Hg) también fueron significativamente más altas que durante el período de control ( $82.1 \pm 11.4$  mm Hg). La alta  $\text{PaO}_2$  permite prácticamente descartar el rol de la hipoxia en la reiniciación de la respiración espontánea después de la neuroleptanalgesia.

Una nueva muestra fue obtenida en 26 pacientes una hora después de la operación, mientras recibían oxígeno a razón de 6 litros por minuto por vía de un catéter intranasal.

Los últimos valores muestran los cambios observados al interrumpir la administración de oxígeno por 5 minutos.

Esta representación gráfica del sentido de las variaciones observadas se presenta como un resumen extrapolado de los cambios en los parámetros arteriales durante la inducción, anestesia y recuperación. El hecho de que ni los mismos pacientes ni un número comparable de pacientes se presenta en cada punto considerado impide aceptar el gráfico como un reflejo exacto del curso de los acontecimientos. No obstante, la información así presentada transmite la impresión de que no existe marcada desviación de los valores estudiados hacia la hipoxia, durante o después de la anestesia.

En resumen, nuestras investigaciones en voluntarios y en pacientes han confirmado la favorable impresión clínica inicial.