

Neuroleptoanalgesia *

(Bases conceptuales y normas para su manejo)

DR. LUIS CABRERA GUARDERAS

NO pretendemos hacer una revisión completa del tema, imposible en el plazo que se nos concede, ni tampoco presentar un trabajo que fundamente conclusiones originales en base a una casuística abrumadora, como la que pueden exhibir los maestros europeos, alemanes en especial. Nuestro propósito es simplemente de analizar que representa la N.L.A. en el aspecto anestesiológico actual, cuando recurrir a ella y como hacerlo.

Para presentarnos ante Uds. hemos revisado casi todo lo que se ha publicado, con cierto valor, sobre N.L.A. y creemos haberlos informado de todo lo que podría sernos útil, tanto a Uds. como a mí. La N.L.A. es una técnica que se incorporó definitivamente al armamentarium anestesiológico, con la cual tenemos la obligación de estar familiarizados, o para el uso de la cual tenemos que estar preparados si no hemos tenido oportunidad, todavía, de disponer de las drogas necesarias a su ejecución.

La N.L.A. es un concepto al cual se ha llegado por un camino lógico, trazado por los adelantos incesantes de la neurofisiología y de la farmacología del estado artificial denominado anestésico con el cual la humanidad ha logrado sin la menor duda su más trascendental victoria: la supresión del dolor. Si, junto con suprimir el dolor,

se elimina la conciencia, se habla de anestesia general a la cual se ha reconocido desde su advenimiento, hace más de un siglo, la posibilidad de proteger el organismo de los múltiples efectos del dolor quirúrgico por la depresión adecuada que produce de los centros corticales y subcorticales de los cuales dependen esos efectos deletéreos. La era de los agentes anestésicos generales, iniciada con el éter y el cloroformo, se ha caracterizado por la búsqueda de la sustancia capaz de inducir rápidamente la depresión óptima de los centros nerviosos implicados con el trastorno mínimo de las funciones metabólica, circulatoria y respiratoria y la recuperación lo más rápida posible de la normalidad orgánica y funcional una vez suspendida su administración. Es indudable el progreso logrado en la búsqueda del anestésico general ideal y nadie objeta que se dispone actualmente de sustancias, como el halotano por ejemplo, que hacen más fácil, más seguro y más agradable el manejo anestésico en los pacientes quirúrgicos.

En el campo de los anestésicos locales, solución adecuada a innumerables problemas quirúrgicos, el progreso es también evidente y se cuenta en la actualidad con drogas infinitamente mejores que la cocaína que abrió el camino y la procaína iniciado-

* Relato oficial al IV Congreso Peruano de Anestesiología, Lima, Octubre, 1968.

ra del favor, largos años mantenido, de la anestesia local en algunas escuelas quirúrgicas que lograron imponer a sus pacientes la tolerancia de un acto operatorio, a menudo interminable, con plena conservación de la conciencia.

El descubrimiento de los barbitúricos, especialmente los de uso endovenoso, permitió incorporar un elemento primordial, imprescindible para muchos: el sueño, la inconsciencia, rotulada hipnosis por los fisiólogos, narcosis por los farmacólogos (Huguenard, 1959), elemento manejable a voluntad y que dio la posibilidad de aportar a las técnicas de anestesia local y de anestesia regional desarrolladas entretanto lo que les faltaba para satisfacer, no sólo al cirujano, sino sobre todo al paciente. Ciertamente es que la hipnosis podía lograrse con protóxido de nitrógeno, pero el uso de este gas implica condiciones materiales que no siempre se tiene y su limitado poder hipnótico no lo hace adecuado a todos los casos. El sueño inducido por los barbitúricos, por otro lado, no es inofensivo, requiere una vigilancia muy especial y expone a depresiones respiratoria y circulatoria que se hicieron evidentes en cuanto su administración fue prolongada.

Al iniciarse la década del 50, la enseñanza clásica destacaba los elementos constitutivos de la anestesia general: 1º el sueño, 2º la analgesia, y 3º la relajación muscular. Ya se había logrado entonces un tremendo progreso, con una transformación radical de las técnicas de anestesia general, al hacer independiente de los otros ese tercer elemento por el uso de los relajantes musculares. Con el curare fue posible evitar al organismo la verdadera intoxicación que significa obtener, por una impregnación anestésica importante, el grado de relajación muscular necesario a muchas intervenciones quirúrgicas. El uso de los relajantes obligó a

la adopción de lo que se clasificó originariamente como una transgresión fisiológica: la respiración artificial, sin la cual no podríamos concebir actualmente el desempeño de nuestra función profesional.

Faltaba sin embargo la descripción de un cuarto elemento correspondiente a la fundamental participación de diversas funciones nerviosas y glandulares en la reacción de stress. La Escuela de Laborit (Laborit, 1952; Laborit e Huguenard, 1952) puso el acento sobre la necesidad imperiosa de bloquear los reflejos vegetativos y familiarizó rápidamente el ambiente anestesiológico, europeo primero, universal después, con la noción de "desconexión neurovegetativa", bloqueo selectivo de los mecanismos celulares, nerviosos autonómicos y ganglionares que son activados por la reacción de stress. Esos conceptos de "neuroplegia o neroplegia", vertidos a la práctica en las técnicas de anestesia potenciada y de hibernación artificial, se tradujeron en la utilización de una polifarmacia resistida violentamente por las Escuelas Anestesiológicas Clásicas que invocaban justificadamente que no se sabía que se estaba haciendo con las variadas mezclas o "cocktails líticos" de cuyos componentes se perdía el control y que se lograba, por lo demás, resultados tan buenos si no mejores con métodos convencionales si se quiere, pero que se conocía bien y con los cuales se sabía lo que se estaba haciendo. En esa época, sin embargo, el concepto de anestesia balanceada (Little y Stephen, 1954) estaba en todas las mentes abiertas al progreso de la Anestesiología y cuando el grupo de Laborit e Huguenard trataba de imponer por doquier la técnica de la hibernación artificial, el mundo anestesiológico ya había asimilado plenamente el concepto de la potenciación anestésica, descrito por Laborit en 1950, pero incorporado a la práctica de muchos

desde antes, y que hacía posible la obtención de un sueño anestésico adecuado, por lo tanto suficiente, con el uso de ese hipnótico débil que ya hemos mencionado, el protóxido de nitrógeno. Ya se sabía entonces que no se puede pedir a una sola droga, usada dentro de límites seguros, que aporte todo lo que se puede esperar de una anestesia general, cuyos objetivos fundamentales deben ser de dar condiciones operatorias adecuadas con el máximo de seguridad para el paciente, haciéndolo capaz de tolerar el stress operatorio, y de ofrecerle la garantía de una evolución postoperatoria favorable (De Clive-Loye et al., 1958).

Lo fundamental para que la cirugía sea un acto humano es la supresión total del dolor. Los avances de la farmacología, en la década del 50, permitieron lograr esto manteniendo la conciencia y sin que se llevara a efecto una interrupción específica de las vías del dolor como se hace con las anestésicas locales o regionales. En 1957, Hayward-Butt, de Natal, había descrito a "ataralgia", estado especial logrado a base de grandes dosis de meperidina, asociada a un tranquilizante, un atarácico, la mepazina, y un analéptico respiratorio, el aminofenazol ("Daptazol") porque la técnica por él preconizada conservaba la respiración espontánea de un sujeto consciente, capaz de colaborar activamente y de conversar inteligentemente, pero que no percibía dolor. La ataralgia persistió en el ambiente europeo con múltiples modalidades todas tendientes a lo mismo: hacer posible una operación sin pérdida de conciencia.

A dos autores belgas, Joris De Castro y Pierre Mundeleer, corresponde el mérito de haber forjado el término que se ha impuesto: Neuroleptanalgesia, pero el concepto que ese vocablo implica estaba en el aire respirado por todo el grupo europeo influido por las enseñanzas de Laborit.

Cuando nació el término, sus creadores no habían logrado todavía liberarse de la polifarmacia que imperaba en esos ambientes, aunque recalcaron, muy acertadamente a nuestro parecer, que lo que hace soportable una intervención quirúrgica es la supresión del dolor y del "sufrimiento" o "reflectividad desencadenada por la agresión" (Mundeleer y De Castro, 1962) y que las necesidades quirúrgicas pueden reclamar el agregado de relajantes musculares. José Miguel, en una espléndida revisión del tema (1962), destacó que la pérdida de conciencia era un elemento accesorio o de lujo. Sin duda lo es, pero la práctica ha mostrado que la inmensa mayoría de los pacientes reclaman ese pequeño lujo suplementario y muy fácil de otorgar y que, si la N.L.A. como tal, con paciente consciente, capaz de colaborar, se justifica en determinados casos, para la mayoría la pérdida de conciencia es fundamental.

El método nació (1959) cuando se contaba con drogas (dextromoramida, fenoperidina, haloperidol, levopromazina o metotrimetrazina) que han sido superadas desde entonces. En la disponibilidad de mejores agentes y en un conocimiento más racional de su empleo se basa el favor creciente de que goza un método que ha ido imponiéndose cada día más.

¿Por qué? ¿Qué aporta de nuevo o de mejor? ¿Resisten sus fundamentos teóricos el análisis objetivo y sereno de los farmacólogos y de los clínicos anestesiólogos?

Nadie discute la realidad del componente neurovegetativo y glandular de la respuesta al stress, de cualquier tipo (Laborit, 1952). El llamado "sufrimiento vegetativo" puede eliminarse por las drogas neuroplégicas como lo demostró el uso de los cocktails líticos de Huguenard, pero con peligros y desventajas inobjtables: marcada hipotonía postoperatoria, trastornos cardio-

vasculares no siempre corregibles, alteraciones respiratorias y metabólicas graves, etc., etc. El advenimiento de la N.L.A. tal como la conocemos hoy día no habría sido posible sin el aporte inestimable de Paul Janssen, creador de todas las drogas que han permitido el nacimiento y el mejoramiento progresivo de la técnica. La síntesis de las butirofenonas ha significado la incorporación a la farmacología de un grupo importante de "neurolépticos" o sea de drogas capaces de bloquear los sistemas aferentes implicados en la respuesta al stress pero que lo hacen de manera más suave, más corregible, que los conocidos neuroplégicos de los cuales la clorpromazina es el representante típico (Haase y Janssen, 1965). Cuando los anestesiólogos de Francia, Bélgica y Alemania dispusieron de haloperidol (R. 1625) ya contaban con dos analgésicos narcóticos, ambos sintetizados por Janssen y que siguen usándose extensamente, la dextromoramida (R 875) o "Palfium" y la fenoperidina (R 1406). Con la combinación de estas drogas fue posible estructurar una técnica anestesiológica que se impuso, desde un comienzo, por una notable conservación de condiciones cardiovasculares óptimas que la hicieron el método de elección para los riesgos graves en operaciones importantes, a pesar de ciertos inconvenientes innegables, como reacciones extrapiramidales por ejemplo, o ciertos cambios de tipo psicótico observados en el postoperatorio.

En un comienzo, siguiendo la descripción de De Castro y Mundeeler, (1959), se buscó hacer una desconexión tanto periférica con hidergina, como central, con haloperidol, a nivel del tronco cerebral respetándose la integridad funcional de la corteza y de los centros subcorticales (Nisson y Janssen, 1961). Pero parece haberse abandonado muy rápidamente el agregado de Hi-

dergina así como de las otras substancias utilizadas inicialmente (procaina, hémineurina), porque se vio que era mejor evitarse la vasoplegia periférica provocada por ellas, manteniéndose exclusivamente el uso de los productos que implica la denominación N.L.A. Neurolepsia y analgesia sintetizan la técnica que puede definirse como un método que aporta indiferencia psíquica e insensibilidad al dolor por una acción selectiva sobre el tálamo, el hipotálamo, el sistema reticular y las neuronas gama del sistema nervioso central (Henschel, 1964).

La conquista de Europa fue fácil y muy rápidamente, en sucesivas reuniones internacionales dedicadas al tema se pudo comprobar como iba aumentando el número de adeptos y como crecía la experiencia acumulada en algunos centros hasta alcanzar cifras impresionantes. Simposios, Coloquios, Mesas Redondas no faltaron en ningún Congreso de cierta importancia, acreditando el interés cada día mayor y el afianzamiento del método por una aplicación más racional de las drogas con las cuales se contaba. Ya en 1962, cuando hubo un importante Simposium en el Primer Congreso Europeo de Anestesiología celebrado en Viena, Janssen había puesto a disposición de diversos autores substancias más perfeccionadas que las iniciales en lo que a requisitos anestesiológicos se refiere. (De Castro y Mundeeler, 1962; Janssen, 1962, (a). Con dextromoramida y fenoperidina se podía, sin duda, lograr un grado de analgesia perfectamente adecuado a las necesidades quirúrgicas ya que se obtenía la abolición tanto del dolor consciente (Analgognosia) como del dolor inconsciente (Analgotimia). Pero ambas drogas exponían a una depresión respiratoria de larga duración que podía crear problemas en el postoperatorio y que hacía a menudo necesario el uso de un antagonista en fin de operación con lo que

corregía, por cierto, la hipoventilación temida, pero se mermaba también la analgesia residual, tan apreciada por los pacientes. El haloperidol, el neuroléptico usado de preferencia, es una droga de acción muy prolongada, productora con cierta frecuencia de trastornos psicóticos en el período postoperatorio, argumento de rechazo por parte de algunos anestesiólogos. Al poner a disposición del cuerpo médico el dihidrobenzoperidol, o droperidol (R. 4749) y el fentanyl (R. 4263), Janssen abrió el camino para que se subsanaran los principales inconvenientes que podía tener la N.L.A. hasta ese momento.

No pretendemos revisar la farmacología de estos compuestos (Janssen, 1962 (b); Janseen et al., 1963 (a) y (b), Janssen, 1967). Bástenos recordar que, como narcótico opiáceo, el fentanyl es la droga más poderosa que se conoce, que su efecto en inyección endovenosa es prácticamente inmediato o ya que se manifiesta al minuto y que la duración de su efecto útil, quirúrgicamente hablando, es de 20 a 30 minutos, de tal manera que la depresión respiratoria que induce es de corta duración lo que lo hace más seguro que sus predecesores y que da la garantía de no crear problemas de depresión respiratoria en el postoperatorio si su última administración no dista mucho del final del acto quirúrgico. Por lo demás su potencia es tal que se puede dosificar de manera fina y que, con inyecciones fraccionadas de cantidades tan pequeñas como 20, o aun 10 microgramos (mcg.) se puede llegar en algunos casos al nivel de analgesia necesario para el mantenimiento de condiciones operatorias adecuadas.

En el droperidol tenemos un derivado de la butirofenona mucho más manejable que el haloperidol, de acción más breve aunque dura de todas maneras varias horas: 4-6 según algunos, 6-8 según otros, poderosa-

mente antiemético, provisto de un efecto alfa-bloqueador que ha demostrado ser de gran utilidad práctica por su acción protectora contra la vasoconstricción (Yelnosky et al., 1964). Es una sustancia relativamente rápida en su acción que ya se manifiesta plenamente 6-8 minutos después de su administración endovenosa. Su efecto tranquilizante, espectacular en los casos agudos psiquiátricos, es felizmente reforzado por el agregado del narcótico, del cual parece, según algunos autores, contrarrestar en pequeña parte el efecto depresor respiratorio (Foldes et al., 1964, Corssen et al., 1964).

En el mismo año 1962 fueron varios los trabajos que atestiguaron las ventajas de la combinación droperidol-fentanyl, que se llamó N.L.A. tipo II, sobre la combinación haloperidol-fenoperidina, rotulada N.L.A. tipo I (De Castro y Mundeleer, 1962).

En nuestro continente, el año 1963 marca la iniciación de una experiencia que ya ha adquirido bastante envergadura en los países que han tenido la suerte de contar con las drogas necesarias. En el IX Congreso Argentino, celebrado en Buenos Aires, tuvimos oportunidad de conocer la experiencia de Ferrari, Ceraso, Elder con la mezcla fija 50:1 (Innovan en Argentina) y de presenciar una demostración efectuada por Moricca que trajo con Ciocatto y Fava una experiencia valiosa y entusiasta que estableció, entre otras cosas, la utilidad de la N.L.A. en las hipotermias. (Ferrari y Ceraso, 1963; Ceraso et al., 1963; Ciocatto, et al., 1963).

De regreso a Chile, con las ampollas de Innovan cedidas por amigos argentinos, iniciamos una pequeña serie que presentamos, en Mayo de 1964, a la Sociedad de Cirujanos de Chile en un trabajo conjunto con Ernesto Frías y Tomás Cooper que aportaron sus casos de Cirugía de Tórax

(Cabrera et al., 1964). Desde entonces y hasta la fecha, la casuística que hemos podido juntar ha requerido el abastecimiento desde fuera de las drogas necesarias al manejo de una técnica que he tenido que adaptar a nuestras posibilidades. El año 1965, después de asistir al X Congreso Francés en Tolosa, tuve la oportunidad de conocer los Laboratorios Janssen, en Beerse, Bélgica, y de traer conmigo, en envases separados Droperidol, Fentanyl y Thalamonal nombre con que se conoce en Europa la mezcla 50: 1. Las drogas por separado permitieron entonces ceñir mi técnica a lo que podríamos considerar la realidad farmacológica de la N.L.A. sobre la cual nos detendremos para dar a mi exposición un carácter utilitario y práctico, y justificar mi presencia ante Uds.

Mientras dispusimos exclusivamente de mezcla y nos atuvimos a la técnica descrita el año 1964, a pesar de haber reducido al máximo la dosis de droperidol que tratábamos de limitar a 10 mg. para la inducción, nos enfrentábamos frecuentemente con depresiones respiratorias perfectamente explicables por la inyección, en un plazo relativamente breve, de 200 mcg. de Fentanyl, cantidad equivalente, en lo que a depresión respiratoria se refiere, a 40 mg. de morfina (Corssen y De Kornfeld, 1965-1966). La acción casi inmediata del Fentanyl nos obligaba a actuar, asistiendo la respiración cuando no había rigidez torácica que lo impidiera, o controlándola después de intubación con ayuda de succinilcolina, en momentos en que no podía actuar todavía plenamente el droperidol (Foldes, 1965). Siempre tratábamos de subsanar este inconveniente manteniendo una respiración normal con incitaciones verbales, ya que pudimos comprobar más de una vez la perfecta indiferencia por respirar que puede experimentar el sujeto que recibe una inyección endo-

venosa de mezcla droperidol-fentanyl en cantidad suficiente para producir la sedación que se pide al droperidol. Esto sigue siendo observado por todos los autores que utilizan exclusivamente mezcla, aunque la usen muy diluida y aunque su administración sea extremadamente lenta como medida de prudencia (Schotz y Zeigler, 1967; Bechtold y Murray, 1968).

En esa época pudimos también experimentar, por otra parte, el desagrado de la aparición de fenómenos extrapiramidales, de carácter angustioso, como crisis oculogiras en niños que nos obligaron a la inyección inmediata de una pequeña dosis de tiopental sódico para yugarlas y nos hicieron descartar a los niños de los beneficios posibles de la N.L.A. ya que parecían presentar una sensibilidad marcada a los efectos extrapiramidales del neuroleptico. Era, por cierto, asunto de dosis, pero no lo sabíamos entonces.

El III Congreso Mundial, en Sao Paulo, nos puso en contacto con una serie de progresos y de investigaciones realizados en el campo de la N.L.A. y fue determinante en nuestro empeño en ir a sus fuentes de origen. Eso, hemos dicho, nos dio la posibilidad de conseguir las drogas por separado y, a la vuelta de Europa, de conocer de primera mano la técnica utilizada por Foldes, a la cual el Maestro americano había llegado por un camino farmacológico inobjetable, trazado y defendido desde tiempo atrás por Henschel (1963).

Desde entonces hemos podido hacer N.L.A. de manera más racional, con resultados infinitamente mejores, sin una sola incidencia de fenómenos extrapiramidales o de depresión respiratoria notoria. Hemos ensayado diversas modalidades técnicas, de acuerdo con nuestras disponibilidades y limitaciones materiales y hemos juntado una casuística, si no importante por su masa,

forzosamente limitada por la disponibilidad de drogas, muy satisfactoria por sus resultados ya que el 90 por ciento de nuestros casos corresponden a riesgos graves que no vemos evolucionar de la misma manera

Para que el tiempo del cual disponemos favorable con las técnicas convencionales. pueda ser útil, nos limitaremos a dos puntos: 1) cuando hacer N.L.A., y 2) como hacer N.L.A.

En síntesis puede decirse que la N.L.A. *está indicada para toda Cirugía en todo tipo de paciente*, sobre todo, si la cirugía es larga y riesgosa y el estado general del paciente es malo. Por eso ha pasado a ser el método de elección en cirugía geriátrica (Aubry et al., 1965, 1966) en cirugía de urgencia, en los estados de shock (Corsen y Chodoff, 1965), traumático u hemorrágico y en los pacientes con conocidas fallas hepáticas, renales o cardíacas (Henschel, 1963, 1964).

Las indicaciones de la N.L.A. han ido deduciéndose automáticamente de las características farmacológicas de sus constituyentes, despejadas de la maraña de interpretaciones antojadizas que pudieron en su comienzo, adulterar el cuadro real (Bergman, 1967; Cabrera, 1965, 1966; Brown et al., 1963; Brown, 1963, 1964).

El Droperidol aporta tranquilización, inmovilidad marcada y cierta desconexión del ambiente. Su efecto anti-emético es asombroso. Su acción bloqueadora alfa-adrenérgica, de magnitud experimental semejante a la de la clorpromazina, la ubica entre las drogas de uso racional en el tratamiento del shock, tanto más que parece respetar enteramente la acción presora de la nora-drenalina y dejar intocados los mecanismos beta-adrenérgicos estimuladores del miocardio (Corssen y Chadoff, 1965). Su administración, en los estados de shock, aporta, sin duda, una protección bastante eficaz con-

tra los efectos reconocidamente deletéreos de la vasoconstricción, pero hay que recordar siempre que la vasodilatación periférica que induce puede ser causa de una hipotensión violenta en presencia de hipovolemia y que, en esas circunstancias, su administración inconsideradamente rápida, puede ser causa de descalabros circulatorios y aun de paro cardíaco (Lawin et al., 1966).

La acción alfa-bloqueadora del droperidol protege de las arritmias inducidas por la adrenalina y permite por lo tanto la aplicación local de esta hormona en diversos tipos de cirugía.

Del fentanyl podemos decir que representa el analgésico anestésico casi ideal por su potencia, cien veces superior a la de la morfina, su brevedad de acción y su falta notable de efectos secundarios ya que ostenta, a diferencia de todos los opiáceos conocidos, poco o ningún efecto hipotensor y que su acción emetizante es muy reducida en el hombre (Janssen, 1962 (b), 1967; Yelnosky y Gardocki, 1963, 1964).

Con la combinación de ambas drogas, en dosis prudentes y bien manejadas en el tiempo, podemos esperarnos a tener tranquilidad, inmovilidad y analgesia fuera de los ya citados efectos antiemético y alfa-bloqueador del droperidol. La estabilidad cardiocirculatoria, notable cuando no hay trastornos subyacentes, no corregidos, de la volemia (Prys-Roberts y Pelman, 1967); la ausencia de depresión miocárdica, demostrada clínica y experimentalmente (Kreuscher, 1964), y la buena perfusión periférica que acompaña su administración, tenían que sugerir el uso de esta técnica para el manejo de los pacientes de gran riesgo, especialmente cuando hay compromiso del sistema cardiovascular. De ahí que desde un comienzo se haya dado preferencia a su aplicación en los casos de cirugía cardíaca, especialmente a corazón abierto (Fox et

al., 1967; Fox y Fox 1967; Corssen et al., 1965). El bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos no es tan completo como con dibenzilina, por ejemplo, y felizmente se retiene los efectos inotrópicos positivo y cronotrópico de las catecolaminas (Corssen et al., 1965; Corssen y Chodoff, 1965).

En la cirugía de tórax, todos los que han usado la N.L.A. recalcan las ventajas que aporta por el control fácil de la respiración sin recurrir forzosamente a grandes dosis de relajantes; por la recuperación rápida de una fisiología normal (tránsito intestinal, diuresis, etc.) que asegura una evolución mejor; por la magnífica analgesia post-operatoria que permite la tos precoz y los ejercicios respiratorios casi inmediatos con plena colaboración del paciente y, finalmente, por la extraordinaria tolerancia al tubo endotraqueal que permite la asistencia respiratoria prolongada en los casos críticos (Aubry et al., 1966) con buena aceptación por parte del paciente (Keeri-Szanto, 1964; Symposium on N.L.A., 1966).

En la cirugía cardíaca se ha señalado además que la desfibrilación, eventualmente necesaria, sería más fácil con la N.L.A. que con los otros tipos de anestesia (Nilsson, Symposium Copenhagen, 1965).

La cirugía de tórax en posición prona (Overholt) implica otra indicación precisa de la N.L.A.: la intubación vigil (Coppens y Fox, 1968). En opinión de muchos, ésta es en realidad la mejor indicación de la N.L.A. por cuanto permite asegurar la permeabilidad de la vía aérea y su protección, contra el vómito por ejemplo, en las más variadas circunstancias (Vourc'h in Symposium, 1966). Al verlo por primera vez, se piensa en "brujería", como dice una de mis auxiliares. La abolición completa del reflejo nauseoso, la tolerancia perfecta a la introducción del laringoscopio, la falta de reacción a la visualización de la glotis y a

su anestesia tópica por pulverización, todo esto con la colaboración activa del paciente que abre la boca, coloca y mantiene su cabeza en posición adecuada, hacen de la intubación vigil una maniobra fácil que el paciente, si la recuerda, no describe como algo supliciente. Es frecuente que no la recuerde.

Las operaciones de urgencia con estómago lleno, las intervenciones de columna, especialmente los tumores medulares de temible labilidad cardiovascular; todas las intervenciones que requieren posición prona o las que requieren posición lateral en pacientes obesos que se hace siempre peligroso movilizar ya anestesiados. (Saba y Sandoz, 1965) son unas de las tantas indicaciones que hay para la intubación vigil, extraordinariamente facilitada por la N.L.A. Como indicación muy próxima tenemos todas las exploraciones endoscópicas de las vías respiratorias y digestiva alta: laringoscopias, broncoscopias, esofagoscopias, gastroscopias, así como la cirugía de laringe. (Ferrari y Stephen, 1967; Vourc'h, Symposium, 1966).

La toxicidad muy reducida de sus componentes ha hecho de la N.L.A. el método de elección en la cirugía de la hipertensión portal y en los pacientes con daño hepático aunque se recomienda, en esos casos, ser más cauteloso que de costumbre con la dosificación del narcótico que se detoxifica en el hígado (Symposium, 1966). Con la misma justificación, puede invocarse el uso repetido de la N.L.A. para las curaciones de los quemados.

Por último debemos citar la cirugía que requiere participación activa del paciente: la cirugía esterotáxica es el mejor ejemplo, inobjetablemente demostrado por Brown (Brown, 1963; 1964; Brown et al., 1963) en Inglaterra, por Vourc'h en Francia (Vourc'h et al., 1967), ejemplo seguido en

todas partes. La Neurocirugía se beneficia también de la posibilidad de tener al paciente despierto, consciente y capaz de colaborar, en las resecciones de focos epileptógenos con cortigrafía, en las cordotomías y en las oclusiones de carótida en que se puede estar haciendo permanentemente la valoración del estado neurológico (Wins et al., 1966).

Hay muchas indicaciones que han sido surgiendo a medida que la práctica se ha difundido: las operaciones oto-rino-laringológicas que requieren el uso de adrenalina local pueden efectuarse sin peligro bajo N. L.A. que permite además el control peroperatorio de la audición. En cirugía oftalmológica la asociación anestesia local-N.L.A. goza del favor de muchos cirujanos que invocan una evolución mejor de sus casos por las condiciones de tranquilidad per y postoperatoria, con ausencia de vómitos (Trifogli y Manni, 1964; Eerola, 1964).

La estabilidad cardiocirculatoria y el respeto comprobado de la irrigación cerebral han hecho de la N.L.A. el método de elección para la cirugía de los arterioesclerosos (Mundeleer y De Castro, 1962) especialmente cuando hay compromiso cerebral.

Sólo citaremos las indicaciones no-quirúrgicas, no por eso menos importantes: tratamiento del Vértigo de Meniere (Dowdy et al., 1965); coadyuvante en el tratamiento del tétanos; excitación psicomotora aguda, infarto del miocardio en fase aguda en que la mezcla neuroleptanalgésica aporta la solución idónea a la tensión emocional, el dolor y el estado nauseoso que caracterizan a menudo el cuadro, sin producir depresión miocárdica, por lo que destaca su utilidad en el shock cardiogénico.

A medida que pasa el tiempo y aumenta la experiencia, las *contraindicaciones de la N.L.A.* han ido reduciéndose en forma notable. Hay una, absoluta en el criterio de

muchos, que sigue incólume: la ausencia de un anestesiólogo experimentado. Otra, que parece también inobjetable es la cirugía de pacientes ambulatorios. No así la cirugía de corta duración si el estado general del paciente, lo justifica o lo reclama.

Henschel, Bergman, por citar dos entre los pioneros de la N.L.A., han enseñado siempre que la cesárea constituye una contraindicación formal por la grave depresión respiratoria que afecta al recién nacido el cual no dispone todavía de los mecanismos hepáticos detoxificadores eficaces por lo que parece imprudente en ellos el empleo de morfínicos en general. Pero Ricardo Samayoa de León (1967) de Guatemala, ha difundido recientemente la técnica de la llamada N.L.A. en dos tiempos, creada por De Castro y Mundeleer y por los autores italianos que han extendido a la Obstetricia la aplicación de las drogas neurolépticas. Samayoa de León ha usado esta técnica en operaciones cesáreas; grandes dosis de droperidol, protóxido-oxígeno, succinilcolina e hiperventilación hasta que se extrae el feto para agregar después Fentanyl. Seguimos creyendo que se dispone para la cirugía obstétrica, fuera de todas las posibilidades de la anestesia general competente, de métodos regionales que han demostrado tan concluyentemente su eficacia y bondad que no se justifica recurrir a un malabarismo farmacológico, con sobredosis (más de 30 mg.) de un producto, el droperidol, que no son inofensivas.

El asma bronquial ha sido citado repetidamente como contraindicación. Las dosis grandes de Fentanyl, como de todo morfínico por lo demás, pueden producir broncoespasmo, referido en los momentos de manipulación hilar en cirugía de tórax y como remedio del cual Foldes recomienda la inhalación de halotano. Pero Allan Brown, en el mismo Simposio (1966) recaló la

utilidad de la fenoperidina en los asmáticos, no constituyendo en su opinión el asma bronquial una contraindicación formal al uso de N.L.A. Aquí también es probablemente un asunto de dosis o de velocidad de administración aunque, en principio, los asmáticos son exageradamente sensibles a los morfínicos.

La contraindicación relativa de la cirugía pediátrica en lactantes y niños menores ha sido puesta en brecha por diversos autores, sobre todo italianos, y parece que la experiencia acumulada va siendo mayor cada día y se presenta como favorable (Cremonesi et al., 1966).

La contraindicación relativa formulada en un comienzo de los trastornos extrapiramidales preexistentes (Enfermedad de Parkinson por ejemplo) ha desaparecido puesto que se ha demostrado su utilidad en la cirugía esterotáxica de los ganglios basales; igual cosa ha sucedido con la epilepsia. (Brown et al., 1963).

El tratamiento preoperatorio con vasodilatadores y con neurolepticos de acción prolongada puede plantear una contraindicación que debe tomarse en cuenta. En los casos de paro cardíaco referidos por Lawin y colaboradores (1966), se cita la terapia dilatadora de las coronarias como factor posiblemente etiopatogénico.

Veamos ahora como hacer N.L.A.

Cuando se inició en el continente americano el estudio de las drogas neuroleptanalgesicas, se lo hizo con un criterio farmacológico-clínico muy distinto del que había, hasta entonces, imperado en Europa. Dobkin en Nueva York, Corssen en Ann Arbor, Dripps en Filadelfia, Keeri-Szanto en Montreal, emprendieron la investigación de una manera más de hacer anestesia balanceada, considerando siempre el protóxido de nitrógeno como su base fundamental, como se destaca taxativamente en los trabajos de

Holderness y colaboradores (1963), de Carignan y colaboradores (1964), de Aubry y colaboradores, (1966), y en las numerosas y minuciosas valoraciones farmacológicas de diversas combinaciones realizadas por Dobkin y su grupo de colaboradores. (Dobkin et al., 1963, 1964, 1965; Dobkin y Lee, 1965; Dobkin y Byles, 1966).

El protóxido de nitrógeno, el anestésico general más antiguamente conocido, es el más atóxico de todos, siempre que se lo utilice con una suficiente proporción de oxígeno. Su combinación con relajantes musculares y un narcótico, meperidina en general, después de una inducción barbitúrica, ha sido sin duda la técnica de anestesia balanceada más usada en el mundo durante muchos años. Cuando los estudios farmacológicos del propio Janssen y de numerosos investigadores alemanes y americanos demostraron la muy reducida toxicidad de las drogas preconizadas por los partidarios de la N.L.A. se justificaba ensayar con ellas una manera de substituir, en la anestesia balanceada clásica (barbitúrico-protóxido-relajante-narcótico), el barbitúrico y el narcótico. Pero la N.L.A. no había nacido así. Por el contrario había irrumpido en el mundo anestesiológico como una manera de ofrecer condiciones de operabilidad sin el uso de barbitúricos y de agentes inhalatorios (De Castro y Mundeleer, 1959). El estado que produce la administración de Fentanyl y de droperidol es uno de analgesia y de sedación, tanto psíquica como motora, sin una inconciencia total aunque el sujeto parezca dormir, esté como en trance hipnótico con un aspecto muy típico descrito como "mineralización" por la Escuela psiquiátrica francesa de Jean Delay (Delay et al., 1960). El sujeto, indiferente al dolor, obedece órdenes verbales. Este mismo estado, con ausencia de respuesta a los estímulos dolorosos, manteniéndose la

respuesta a los estímulos auditivos, es de fácil observación en el perro (Soma y Shields, 1964).

En el hombre la inyección endovenosa de una dosis ponderalmente mínima de Fentanyl, 8,8 mcg/Kg, o sea 6/10 de milígramo para un hombre de 70 kilos, produce en un minuto una apnea que dura un promedio de 8 minutos sin que se manifieste una depresión notoria de las áreas corticales ya que los sujetos respiran perfectamente si se les ordena que lo hagan. El mismo fenómeno, pero con una apnea más prolongada, se observa si el Fentanyl es inyectado 10 minutos después de 0,44 mg/Kg de droperidol; el sujeto no se da cuenta que no respira ni siente la necesidad de hacerlo (Corssen et al., 1964). Un paciente en esas condiciones, tolera perfectamente los actos quirúrgicos más variados y el método que lo permite puede, en realidad, definirse como una "alternativa a la anestesia general" como fue descrito por Nilsson y Jansen en 1961. Ya entonces se sabía que si se quería aislar completamente al sujeto del medio ambiente, más de lo que podía hacer la desconexión aportada por la mezcla neurolepanalésica, bastaba hacerle inhalar partes iguales de protóxido-oxígeno o una proporción de 60/40 o sea 3:2. El protóxido aporta un elemento más, la inconciencia, a un estado artificial muy especial que permite, sin su agregado, toda la gama de las operaciones quirúrgicas. Por eso, seguimos creyendo que lo que hacemos fundamentalmente cuando administramos las drogas neurolepanalésicas en forma correcta, es un acto farmacológico distinto de la anestesia general convencional en la cual está abolida toda comunicación con el exterior. Creemos que el estado especial que se logra merece bien su nombre específico de N.L.A. la cual, en su forma absolutamente pura, sirve perfectamente para muchas intervencio-

nes quirúrgicas y, sobre todo, para muchos procedimientos diagnósticos, endoscopías en especial, pero también exámenes radiológicos contrastados o investigaciones engorrosas y penosas para el paciente como los catterismos cardíacos por ejemplo, que han encontrado en este sistema la mejor solución ofrecida hasta la fecha.

La N.L.A. es, sin duda, una entidad nueva en el mundo anestesiológico (Nilsson, 1963). Tiene rasgos propios evidentes. El trazado E.E.G. con droperidol seguido al cabo de un rato por Fentanyl se distingue apenas del trazado control, registrado antes de la administración de las drogas (Marshall y Gordon, 1968). El agregado de protóxido lo modifica algo, pero muy poco, lo que se aprecia mejor si se compara con el efecto evidente de la inhalación de un anestésico general inhalatorio, halotane en este caso.

Foldes (1967) enseña que es perfectamente posible hacer N.L.A. con reespiración espontánea. Estamos enteramente de acuerdo, sobre todo si se está haciendo N.L.A. pura que permite la respuesta respiratoria del paciente a la incitación verbal con lo cual se logra sin duda mantener un nivel adecuado de ventilación alveolar. Cuando se hace neuroleptanestesia la cosa cambia. Ferrari (1966) en Caracas nos mostró cifras perfectamente normales de gases en sangre, pero eran pacientes mantenidos desde un comienzo con respiración controlada. Si se deja actuar la respiración espontánea, aunque se limiten las cantidades del analgésico al mínimo compatible con las necesidades quirúrgicas, hay siempre un grado apreciable de depresión respiratoria traducida en el aumento de PCO_2 , como se observa en el trabajo de Bechtold y Murray (1968), síntesis de las determinaciones hechas en 13 pacientes muy bien estudiados. No hay que engañarse con el aumento no-

table de la amplitud respiratoria que compensa sin duda gran parte del espacio muerto fisiológico, pero la disminución de la frecuencia respiratoria es tal que se explica la reducción comprobada en el volumen minuto y que destaca el citado trabajo.

Por eso creemos que si se puede dejar actuar la respiración espontánea en N.L.A. pura, apenas se agrega pérdida de conciencia hay que suplementar la ventilación pulmonar.

La búsqueda de un narcótico potente, o de una combinación narcótico-antagonista, que logre la abolición del dolor quirúrgico sin deprimir la respiración, ha fallado hasta la fecha. En el hombre los narcóticos deprimen la respiración en proporción con el grado de analgesia que aportan. El Fentanyl parece único en este sentido porque la depresión que produce, muy intensa, es de menor duración, y además porque carece prácticamente de efectos secundarios desagradables o peligrosos. Sabemos que una N.L.A. pura, sin otro agregado, expone a un grado de depresión respiratoria que podemos compensar satisfactoriamente por incitaciones verbales o corregir inmediatamente por el empleo de un antídoto.

Existe por lo tanto un método anestesiológico que podemos justificadamente llamar N.L.A. y que podría llamarse "Neuroleptanalgesia" cuando su componente analgésico fuera menos intenso, manteniéndose esa indiferente tranquilidad psíquica que es la nota sobresaliente del método. "Neuroleptanalgesia" fue la expresión que le oí al propio Mundeleer (1965) y en ese entonces no aprecié, en realidad, la diferencia que ahora hago yo mismo.

Para operar, hemos dicho, lo fundamental es la abolición lo más completa posible del dolor, del sufrimiento. Pero ¿para in-

tubar un paciente despierto es acaso necesario abolir totalmente su percepción sensorial? La experiencia muestra que con una base neuroleptica suficiente las dosis del narcótico analgésico pueden ser substancialmente reducidas y que se podrá proceder a la realización de un acto en extremo desagradable en condiciones de tranquilidad absoluta y de tolerancia perfecta por parte del paciente que muy a menudo ni lo recordará después (Coppen y Fox, 1968; Ferreri y Stephen, 1967; Cabrera et al., 1964).

Para la ejecución de intervenciones quirúrgicas dolorosas y prolongadas, cuando se dispuso del Fentanyl, narcótico más manejable que la fenoperidina o la dextromoramide por su duración menor, se vio rápidamente que se podía reducir notablemente su posología si se agregaba un anestésico y de escasa o nula toxicidad, el protóxido de nitrógeno (De Castro y Mundeleer, 1962). La reducción de las dosis necesarias de Fentanyl ha sido comprobada por muchos autores (Ferrari y Ceraso, 1963) y Foldes (Foldes et al., 1966), viene enseñando desde hace algunos años que en los pacientes graves o muy debilitados, al cabo de dos horas de N.L.A. ya no se necesita más narcótico, que basta con el protóxido. Una de las ventajas del agregado del protóxido, fuera de inducir la pérdida de conciencia y de aislar por lo tanto al sujeto en forma completa, fue de reducir la magnitud de la depresión respiratoria porque se usó dosis menores de las drogas y, en especial, del Fentanyl, haciendo aún posible que se pudiera respetar una respiración espontánea aparentemente adecuada. Mejor aceptación hubiera tenido la N.L.A. en muchos ambientes si se hubiera procedido en esa forma desde un comienzo, apoyando una respiración que las dosis prudentes de Fentanyl no obligaran a contro-

lar. Pero queremos recalcar que el protóxido fue un agregado a una técnica viable sin él.

No todos los que han utilizado y divulgado la N.L.A. han procedido como lo enseñó Henschel durante mucho tiempo: premedicación intramuscular, 30 a 45 minutos antes, con Thalamonal (1 a 2 ml) con un pequeño agregado de atropina (0,25 mg.); inducción con cierta cantidad de una mezcla preparada para cada caso, variable según el estado del paciente y que comprendía, en su Relato Oficial al XIII Congreso Francés (Burdeos, Mayo-Junio, 1963), 20-30 mg. de droperidol y 0,3 - 0,8 mg. de Fentanyl, mientras que las cifras que indicó en Sao Paulo, al año siguiente, si fueron las mismas para la premedicación, variaron algo, aunque insignificamente, para la inducción: 15-30 mg. de droperidol y 0,3 a 0,7 de Fentanyl. Henschel recalca, ya en 1963, los inconvenientes de la mezcla fija (50:1) que no permite manejar separadamente, con dos drogas distintas, los dos factores del complejo analgesia y neurolepsia que pueden no necesitarse en una proporción siempre fija aunque, experimental y clínicamente, la proporción más frecuente sea la de 70:1. En esa oportunidad, anotando la diferencia notoria en la duración de acción de ambas drogas, Henschel recalco que había abandonado completamente las reinyecciones de droperidol y que el mantenimiento de la N.L.A., fuera de la inhalación de protóxido en proporción elevada (3:1) que reducía considerablemente el gasto de Fentanyl, lo hacía con reinyecciones de 50 a 200 mcg de Fentanyl basándose en los signos de sufrimiento: alza de tensión arterial o de pulso, sudoración o movimientos del enfermo.

Fue una lástima que un grupo importante de Anestesiólogos siguiera más bien el camino más fácil de utilizar una mezcla fi-

ja. No podemos entender como se puede estudiar las curvas dosis/tiempo (Keeriszanto et al., 1963) con una mezcla de la cual se sabe que uno de los componentes es de acción breve y el otro de acción prolongada y como se puede seguir estudiando la mezcla neuroleptanalgesica como si fuera una sustancia única (Dobkin y Byles, 1966). Si hay que esperar 6 a 8 minutos para tener, después de su administración intravenosa, el efecto pleno del droperidol, como fue establecido desde las primeras investigaciones farmacológicas (Janssen et al., 1963 (a); Yelnovsky y Gardocki, 1964; Yelnovsky et al., 1964) difundidas ampliamente antes de su publicación, no es lógico inyectar al mismo tiempo la cantidad total del Fentanyl que corresponde a la dosis seleccionada del neuroleptico: es simplemente buscarse las complicaciones bien conocida de la inyección endovenosa de una dosis importante de un narcótico que expone, no sólo a la apnea inmediata, sino además a la rigidez muscular generalizada que a nivel del tórax da el cuadro de tórax leñoso", accidente temible frecuentemente descrito en los primeros años de la N.L.A. y que había que combatir con una inyección inmediata de succinilcolina. Si este fenómeno de "rigidez catatónica" observado igualmente después de la inyección endovenosa rápida de meperidina, fenazocina o alfaprodina (Eckenhoff y Oech, 1960) puede aparecer después de la inyección rápida de 0,1 mg. de Fentanyl, ¿cómo no va a ser frecuente si se inyecta de una vez 0,3 a 0,5 mg. como lo hemos visto hacer y como lo hicimos nosotros mismos?

El mantenimiento de la N.L.A. con dosis fraccionadas o con un goteo de la mezcla fija diluida, no es racional tampoco. El droperidol actúa durante horas y si la dosis inicial ha sido suficiente, no se necesita más hasta 5 ó 6 horas después si es que se

necesita. Por eso, el estar agregando dosis acumulativas cada vez que se necesita reforzar la analgesia, es un absurdo farmacológico que sólo puede llevar a la sobredosificación del neuroleptico, con aparición de signos extrapiramidales a veces alarmantes y a un estado de profunda depresión psíquica que no es tranquilizador aunque el paciente pueda responder a las llamadas. En muchos ambientes se sigue usando desgraciadamente esa modalidad técnica que impone, ipso facto, el empleo de dosis mantenidas de relajantes musculares y de respiración controlada desde un comienzo, así como también el uso de antagonistas al finalizar la intervención. Sin duda, en esos casos, el agregado sistemático de protóxido de nitrógeno, en proporción generosa (hasta 80%), reduce bastante la necesidad de analgésico y, por ende, achica la sobredosis del neuroleptico, pero asusta de todos modos comprobar las cantidades de droperidol que reciben, inútil y azarosamente muchos pacientes todavía.

Numerosos anestesiólogos, sobre todo en América usan mezcla fija; la usan en la premedicación y la usan para la inducción que hacen lenta para evitarse el peligro de la llegada rápida de una cantidad importante de narcótico al sistema nervioso central, o que hacen más rápida con la protección de relajantes musculares y de respiración controlada o asistida desde un comienzo. Pero esos anestesiólogos aseguran el mantenimiento de la N.L.A. exclusivamente con Fentanyl y relajantes, por cierto, si estos se requieren. Esa es la técnica que preconiza Corssen y que siguen haciendo muchos europeos. Otros, siguiendo a Ferrari y Stephen (1966 (a) y (b)) inducen con un goteo de mezcla preparada extemporáneamente según las condiciones físicas del paciente (10 a 25 mg de droperidol + 0,5 mg de Fentanyl en 250 ml de

suerro) y mantienen con esa mezcla fija hasta agotar esas cantidades, siguiendo después con una proporción menor de droperidol o con puro Fentanyl y utilizando siempre respiración controlada.

Después de la primera serie que publicamos en 1964, nosotros modificamos nuestra técnica de acuerdo con lo que habíamos ido leyendo y nuestras posibilidades materiales. El manejo de las drogas por separado nos había convencido (Henschel, 1963, 1964), pero disponíamos sólo de mezcla fija (Innovan) que usábamos para la inducción ateniéndonos a la posología recomendada por la Escuela de Dripps (Holerness et al., 1963): 4-5 mg de droperidol seguidos al cabo de 3-4 minutos por una dosis menor. Una vez inducida la N.L.A., hacíamos el mantenimiento con pequeñas dosis de meperidina (10 a 30 mg cada 15 a 20 minutos) y asegurábamos la hipnosis, cuando no disponíamos de protóxido, con dosis reducidas de halotano o de éter. Cuando conseguimos por fin, en 1965, Droperidol y Fentanyl por separado, pudimos trabajar como lo deseábamos en casos seleccionados. En efecto, nuestra provisión de Fentanyl fue limitada y si bien hemos contado desde entonces con droperidol en cantidades suficientes, hemos tenido que restringir siempre el consumo de Fentanyl puro, con el agravante que no hemos dispuesto siempre de protóxido de nitrógeno. Después de la inducción nos hemos resistido al empleo de mezcla que no nos ha faltado nunca, y son contadas las ocasiones en que hemos reinyectado droperidol, para aprovechar en realidad el Fentanyl de la mezcla. El reemplazo del Fentanyl por meperidina o por alfaprodina (Nisentil) no logra satisfacernos después de haber experimentado la notable inocuidad circulatoria del Fentanyl.

¿Cómo procedemos? Como eso va a depender de las disponibilidades materiales y de lo que pretendamos hacer, describiremos por separado la N.L.A. pura, sin pérdida de conciencia y después lo que se ha dado en llamar "Neuroleptanestesia" en la cual hay pérdida de conciencia y, dentro de esta modalidad, analizaremos lo que se hace cuando se dispone de protóxido de nitrógeno y cuando no se cuenta con este gas.

Para todas las modalidades de N.L.A., con o sin pérdida de conciencia, la premedicación puede ser la misma que para una anestesia general convencional. De un punto de vista farmacológico, no parece racional usar un neuroléptico en la premedicación porque lo que se busca es sedar al paciente, lo que se puede obtener por cierto con el sedante clásico tipo barbitúrico de acción corta y que se logra mejor con los tranquilizantes ansiolíticos, tipo clordiazepóxido o diazepam, yendo a este último nuestra preferencia.

El empleo de droperidol puro por vía parenteral parece provocar a veces una reacción disléptica, bastante molesta, que ha sido bien analizada, en voluntarios, por Israel y colaboradores (1965) y por Siker y colaboradores (1968), aunque este mismo equipo de investigaciones (Wolfson et al., 1968) en un grupo de 100 Neumoencefalografías, usando N.L.A., no comprobaron efectos desagradables del droperidol en las 36 horas siguientes; cierta proporción de estos pacientes, sin embargo, especialmente en el grupo más joven (de 6 a 18 años), manifestó desasosiego después de la inyección de 150 mcg/Kg., desasosiego que pasó con la primera inyección de 0,75 mcg/Kg de Fentanyl. Foldes y colaboradores (1966) recomiendan agregar siempre una pequeña dosis de narcótico al droperidol y es norma que hemos adoptado sistemáticamente

para evitarnos un posible efecto desagradable del neuroléptico en algunos pacientes.

Pequeñas dosis de Thalamonal (1 a 2 ml.), 30 a 45 minutos antes de la intervención parecen dar buen resultado y constituyen la premedicación preferida por muchos (Henschel). Lo que nos parece útil, si no hay cierta contraindicación para ello como es el caso en Neurocirugía cerebral por ejemplo, es hacer llegar al paciente que va a recibir una N.L.A. con cierto grado de analgesia, asegurando esto por un narcótico que ha sido generalmente la meperidina en nuestra práctica, a razón de 1a 1,5 mg/Kg según el desarrollo físico del paciente.

En los sujetos robustos, un barbitúrico de acción corta (secobarbital o pentobarbital) dos horas antes ayudará a obtener una tranquilidad que se obtiene mejor en los sujetos nerviosos o muy tensos con un tranquilizante ansiolítico del tipo diazepam del cual prescribimos 10-20 mg dos horas antes. Siguiendo a Foldes hemos usado también difenhidramina (Benadryl) dos horas antes, por boca, ya que no disponemos de la forma inyectable.

Lo que no incluimos sistemáticamente en la premedicación es la atropina que muchos recomiendan para contrarrestar el efecto indiscutiblemente vagotónico del Fentanyl. Si el paciente es vagotónico de por sí, la prescribimos junto con el narcótico 45 a 60 minutos antes. Si al llegar a la inducción la bradicardia por ejemplo persiste a pesar de eso, usamos una pequeña dosis (0,20 a 0,25 mg) por vía endovenosa como

Podemos sintetizar la premedicación así: primer gesto de la inducción misma.

dos horas antes:

un ansiolítico, tipo diazepam (10 a 20 mg); o bien un barbitúrico de acción corta (100 mg); o bien difenhidramina (antihistamínico, también antiparkinsonismo) una cápsula.

una hora antes:

meperidina (1 a 1,5 mg/kg intramuscular con/sin atropina 0,4 a 0,6 mg; o bien

30 - 45 Min. antes:

Thalamonal 1 - 2 ml intramuscular, con /sin atropina.

Ahora un comentario indispensable. La N.L.A. es una *técnica endovenosa*. Eso exige la seguridad permanente de un acceso venoso. El ideal es, por cierto, la canulación venosa con aguja o cateter plásticos. Pero puede confiarse en una aguja corriente bien ubicada, que no perfora la vena en un eventual movimiento inesperado, y conectada a un sistema que permita la inyección repetida sin tocar la aguja. Son detalles prácticos que pueden parecer nimios o insubstanciales, pero que pueden hacer la diferencia entre un manejo existoso de la técnica y un fracaso inexcusable.

Si se dispone de un dispositivo de fleboclisis que permite punciones repetidas con aguja fina, no hay problema. Si la tubulura del sistema no resiste eso, con orificios de punción que quedan filtrando lastimosamente, se puede recurrir al dispositivo sencillo de clavar la fleboclisis con una aguja fina de "scalp vein infusion set" que se puede pinzar entre cada reinyección. Lo más adecuado es probablemente intercalar una llave de tres pasos a cierta distancia de la aguja. Los modelos plásticos que permiten el paso simultáneo del suero y de lo que está inyectando y diluyendo al mismo tiempo, son sin duda los que dan mayor facilidad de trabajo.

La fleboclisis que se instale puede ser de cualquiera de los líquidos usuales, siempre que sea *isotónica*: glucosa al 5%, salino al 0,9%, Ringer-Lactato, glucosalino isotónico. Si la aguja ha sido de buen calibre, se cuenta con la posibilidad de poder pasar, a gran velocidad, un líquido fisiológico

(Ringer-Lactato o glucosalino isotónico); en caso de hipovolemia latente que se hace manifiesta con la acción del Droperidol. Esto es de vital importancia.

A) NEUROLEPTANALGESIA PURA: Con el paciente despierto conservando su posibilidad de colaboración.

Inducción

Tiempo 0: Inyectar lentamente, en un minuto, 200 mcg/Kg. de Droperidol para el sujeto standard, hasta los 60 años. (Si no se conoce el peso exacto se puede tener una idea aproximada por la talla y el grado de corpulencia). Disminuir la dosis en un cuarto (1/4) o aún un tercio (1/3) en los ancianos y los enfermos muy debilitados. Aumentar a 250 mcg/Kg en los muy robustos.

Para ganar tiempo, la inyección del Droperidol (diluido 2,5 veces de tal manera que cada ml contenga 1 miligramo), puede hacerse a la jeringa como primera medida, siguiéndose después con la fleboclisis de suero.

Aún si hay premedicación con Thalamonal o con un analgésico opiáceo y con mayor razón si no la hay debe agregarse a la *dosis única de Droperidol* alrededor de 1 - 2 mcg/Kg de Fentanyl. La dilución del Fentanyl a 2,5 veces también facilita su administración ya que cada mililitro contendrá 20 microgramos.

Tiempo 6: Esperar cinco minutos por reloj. (Ojalá podamos disponer en todas nuestras máquinas de anestesia de un cuenta-segundos; constituyen un agregado de increíble utilidad. El cronómetro se echa a andar cuando se termina la primera inyección de droperidol; ese es el tiempo "cero").

Este plazo de cinco minutos se ha podido aprovechar, por parte del cirujano, iniciando la preparación del campo operatorio, pero sin pinzar la piel todavía, y por

parte del anestésista, haciendo anestesia tónica de boca y faringe, con un enjuagatorio de solución anestésica (lidocaína al 2 ó 4%, pantocaína al 1%) o con una pulverización de la solución, o ambas cosas.

Cuando aparezcan los primeros signos del efecto del neuroléptico: expresión de tranquilidad, inmovilidad, cierre de los ojos, inyectar otra dosis de Fentanyl (1-2 mcg/Kg.) pidiendo al paciente que respire lenta y profundamente, y observando los signos de actividad narcótica: ritmo respiratorio, escozor nasal, miosis, etc.

Tiempo 8: Transcurrido 6-8 minutos de la inyección del Droperidol y uno o dos minutos después de la segunda inyección de Fentanyl, se puede habitualmente hacer laringoscopia directa y pulverizar la glotis con solución anestésica. Si no se ha visto reacción franca de la glotis al impacto del líquido pulverizado, es entonces muchas veces posible intubar sin mayor reacción.

Tiempo 9: Inyectar una tercera dosis de Fentanyl (1-2 mcg/Kg.) con lo que se llega a un total de 3-6 mcg/Kg, con un promedio que sugeriríamos de 4-5 mcg/Kg para tener la analgesia suficiente para iniciar el acto quirúrgico en la mayoría de los casos.

Tiempo 10: Se puede intubar con mayor seguridad; se puede probar la sensibilidad cutánea a la pinza y, si no hay respuesta, se puede proceder a la incisión operatoria.

En general la analgesia es suficiente y dura 15 a 20 minutos, o aún un poco más. Controlar pulso, presión, frecuencia y amplitud respiratorias. Estar atento a los *signos de sufrimiento*: muecas, transpiración, taquicardia, hipertensión, taquipnea. Para reforzar la analgesia, usar dosis fraccionadas de 40-80 mcg de Fentanyl (aproximadamente 1 mcg/Kg), esperando un minuto por lo menos antes de reinyectar una nueva dosis.

Tiempo 29: Reinyección de Fentanyl: 40-80 o aún 100 mcg, dependiendo de la corpulencia del paciente y de la importancia de los estímulos dolorosos. Seguir reinyectando cada 20-30 minutos, guiándose por los signos de analgesia insuficiente. Si esta es suficiente, el paciente parece dormir, pero contesta si se lo llama.

Salvo que se observe una estabilidad perfecta de pulso y de presión, pasados 30 minutos de la última inyección de Fentanyl, conviene administrar aunque sea una muy pequeña dosis (10-20 mcg). Espaciar demasiado las reinyecciones expone a no tener un nivel parejo de analgesia.

Si la frecuencia respiratoria cae por debajo de 12 por minuto y la respiración no es muy amplia, debe pensarse en una sobredosis de Fentanyl y debe entonces asegurarse una ventilación adecuada por el mantenimiento sistemático de la orden verbal de respirar o por el apoyo mecánico de la respiración con mascarilla y bolsa. Con una dosificación correcta del Fentanyl, el paciente respira lenta y profundamente, parece dormir, pero contesta en forma inmediata si se lo solicita y mantiene, en general, una actitud de perfecta tranquilidad e inmovilidad.

B) NEUROLEPTANESTESIA

Neuroleptoanalgesia + pérdida de conciencia.

Consideramos dos posibilidades:

I. *Se dispone de protóxido de nitrógeno*

Es la combinación más segura de un punto de vista cardiovascular.

Premedicación: igual que para la N.L.A. pura

Inducción: fleboclisis asegurada

Tiempo 0: Droperidol: 150-250 mcg/Kg., en un minuto, diluido, agregándose de 1 a 1,5 mcg/Kg. de Fentanyl; esperar 5 minutos por reloj. Mientras tanto se puede pre-

parar el campo, hacer anestesia tópica de boca y faringe. Hacer respirar oxígeno puro, a gran caudal, para denitrogenar durante dos o tres minutos y luego iniciar la administración de protóxido (6: 3 ó 4: 2 litros).

Tiempo 6: Inyectar una segunda dosis de Fentanyl (1-2 mcg/kg). Mantener el protóxido en la misma proporción (6: 3 ó 4: 2 según la corpulencia). Controlar periódicamente si el paciente obedece órdenes ("respire profundo", "abra los ojos", "mueva los dedos"). Se presume que ha perdido la conciencia cuando deja de obedecer.

Tiempo 8: Si se requiere intubación traqueal, inyectar succinilcolina (0,6-1,0 mg/kg) y proceder a la intubación.

Tiempo 9: Tercera dosis de Fentanyl: completar por lo menos 4-5 mcg/kg para poder iniciar la intervención en un adulto. Esta podrá ser menor en el viejo (3 mcg/kg). Mantener el protóxido en 4: 2 litros durante diez minutos, después de lo cual se puede bajar a 2: 1.

Tiempo 29: Reinyección de Fentanyl: 20-80 mcg. según la corpulencia y la edad. Se puede seguir reinyectando cada 20 minutos 20-40 mcg., o algo más, según las necesidades, y espaciar las reinyecciones a 30 minutos después de la primera hora. El gasto de Fentanyl será mayor si se mantiene el protóxido en 2: 1 que si se continúa con un flujo de 4: 2. En la tercera hora pueden bastar en el viejo dosis de 10-20 mcg. cada 20 ó 30 minutos o aún más espaciadas. Las reinyecciones deben hacerse a la demanda.

Cuando se requiere relajación muscular, usar el relajante con el cual se esté más familiarizado, d-tubocurarina o succinilcolina según las necesidades.

En los pacientes muy robustos puede requerirse mantener el flujo de protóxido por lo menos en 3: 1,5 ó aún 4: 2 a lo largo

de toda la intervención y la dosis de Fentanyl serán mayores: 50-100 mcg. cada 20-30 minutos.

Teóricamente si se prolonga la intervención más de 4 ó 5 horas, debería procederse a reinyectar Droperidol: 100 mcg/Kg., parece una buena dosis de reinyección. En tal caso se justifica también hacer reinyecciones de thalamonal: 1 ml. cada 20-30 minutos.

Postoperatorio:

En los postoperatorios muy dolorosos o molestos, se recomienda una inyección intramuscular de Tlalomonal (1-8 ml.) cada seis horas, siempre que haya la posibilidad de una buena vigilancia del paciente.

En general la analgesia residual, una vez terminada la intervención, dura varias horas.

II. *No se dispone de Protóxido de Nitrógeno*

La premedicación y la primera parte de la inducción son iguales.

Tiempo 1: Droperidol 150-250 mcg/kg., minutos.

Tiempo 6: Varias modalidades posibles para provocar la pérdida de conciencia:

a) Inyección I.V. de 100-150 mg. de tiopental sódico; Fentanyl: 1-2 mcg/kg., succinilcolina 1 mg/kg., intubación traqueal. Circuito semicerrado con oxígeno puro y respiración controlada o asistida.

b) Halotano-oxígeno: 160-200 ml. de vapor por minuto, durante dos o tres minutos, asistiendo la respiración; Fentanyl: 1-2 mcg/kg.; succinilcolina: 1 mg/kg.; intubación. Circuito semicerrado con aporte de 40-80 ml. de vapor de halotano por minuto durante cinco minutos.

c) Diazepam endovenoso: 10-20 mg. según la corpulencia. Fentanyl: 1-2 mcg/kg.;

succinilcolina (1 mcg/kg.); intubación. Circuito semicerrado con halotano-oxígeno (40-80 ml. de vapor por minuto).

Tiempo 9: Fentanyl: 1-2 mcg/kg. la cantidad suficiente para tener 4-5 mcg/kg. Seguir con el paciente conectado a un circuito semicerrado:

a) Con oxígeno puro y reinyecciones de pequeñas dosis de tiopental sódico (25-50 mg.) cuando aparezcan signos de despertar;

b) Halotano-oxígeno: 20 ml. de vapor por minuto (0,5% con 4 litros de flujo);

c) Éter-oxígeno: Concentraciones analgésicas: 1-2% en volumen.

Tiempo 10: Paciente listo para iniciar la operación.

Las reinyecciones de Fentanyl se harán con la misma frecuencia señalada para el protóxido si se está usando éter (o metoxiflurano, o tricolretileno), algo más frecuentemente si se usa halotano o tiopental.

Con halotano el despertar será más rápido, pero no tan espectacularmente como con protóxido.

Cuando se mantiene la hipnosis con dosis repetidas de tiopental o con un goteo de este agente, el despertar es bastante más prolongado y se aprecia mayor grado de depresión cardiocirculatoria. Esta se puede manifestar también con el halotano, y en menor grado, con éter. El despertar, con este último agente, es también menos rápido.

INTUBACIÓN VIGIL BAJO NEUROLEPTANALGESIA

Atropina: 0,4 - 0,6 mg. I.V., Droperidol: 200-250 mcg/kg. (si no hay hipovolemia). Fentanyl: 1 a 1,5 mcg/kg. Esperar 6-8 minutos durante los cuales se hace un enjuagatorio de solución anestésica. Pasados los 8 minutos, cuando ya está actuando bien el Droperidol:

Laringoscopia, anestesia tópica de laringe (spray) y de tráquea si es posible; intubación deteniéndose una vez franqueada la glotis. Inyección de anestesia local por el mismo tubo y esperar que actúe para introducirlo más. Cuando aparece intolerancia al tubo, pequeñas dosis de Fentanyl (40-60 mcg.)

En honor a la verdad, aún cuando hemos dispuesto de protóxido de nitrógeno en estos dos últimos años hemos usado casi sistemáticamente una dosis única de diazepam inyectable (Valium), para asegurar una rápida pérdida de conciencia. Diez o veinte miligramos inyectados después de la primera dosis de la mezcla (150-250 mcg/kg. de droperidol+1,0 - 2,0 mcg/kg. de Fentanyl) bastan, en general para que el paciente se duerma con plena tranquilidad o para que tolere la mascarilla y se duerma con protóxido mucho más rápidamente que cuando se usa exclusivamente el gas para obtener la inconciencia. Con el agregado de diazepam se gana tiempo, apreciablemente, se induce un sueño muy agradable, se asegura las más de las veces una amnesia notable y se realiza una importante economía de protóxido. Cuando se trabaja en un ambiente poco bullicioso es posible mantener el sueño por pequeñas dosis repetidas de diazepam (2 mg. en general). Esta modalidad nos ha dado resultados plenamente satisfactorios en procedimientos neurorradiológicos, en endoscopías urológicas y aun en algunas intervenciones urológicas. El diazepam inyectable es un espléndido hipnótico que no logra, sin embargo, eliminar del todo las percepciones auditivas: el paciente despierta con los ruidos fuertes. Con esa salvedad, para nosotros ha sido un buen sustituto del protóxido (Cabrera, 1967).

Existen muchas maneras de hacer N.L.A. y no creemos, por supuesto, que la nuestra sea la mejor. En muchas partes se trata

de acelerar el proceso, de ganar tiempo. La técnica que hemos descrito permite iniciar una operación 10 a 12 minutos después de inyectada la primera dosis de droperidol-fentanyl. Son minutos que pueden hacerse eternos para un cirujano impaciente o que entorpecen el movimiento vertiginoso de algunos pabellones con listas interminables de operaciones. Con el agregado de diazepam, seguido inmediatamente después por una pequeña dosis de succinilcolina e intubación, ganamos unos minutos porque se puede entonces inyectar el Fentanyl que falta en un paciente ya intubado y que el cirujano ha terminado de preparar. Lo que nosotros buscamos en el inofensivo diazepam, otros lo han pedido al propanidid oomo ya fuera sugerido por Breinl (1966) y como hace Mundeleer (1968). Muchos recurren a una pequeña dosis de un barbitúrico endovenoso.

Más racional puede parecer el procedimiento descrito ya en 1964 por Rittmeyer y que corresponde a la técnica actualmente preconizada por Foldes (1968): inyección intramuscular de una dosis suficiente de droperidol (25 mg. para Rittmeyer, 200 mcg/kg. para Foldes) una hora antes e inducción con la inyección endovenosa de Fentanyl (0,1 a 0,2 mg.) seguido de succinilcolina, intubación y respiración controlada con oxígeno. Rittmeyer que describe esa técnica para la implantación de marcapasos en sujetos afectados de enfermedad de Adam-Stokes, mantiene la N.L.A. pura con el goteo de 0,4 mg. de Fentanyl en 500 ml. de levulosa isotónica. Sabiéndose que el efecto del Fentanyl es prácticamente inmediato, esta técnica parece aportar la solución buscada en cuanto al acortamiento de la inducción. Como el efecto del droperidol es duradero no parece importante que su administración se efectúe una hora y media antes de la intervención con tal que se de tiempo para que esté actuando plena-

mente. Nos parece, si, indispensable asociarle una pequeña dosis de Fentanyl para evitarse las desventajas de la inyección previa de droperidol puro. Nuestros ensayos de premedicación con droperidol puro, siguiendo a Jaquenoud y Ambrosi (1965) no han sido numéricamente suficientes para formarse una opinión imparcial.

Zegveld (1966), en Holanda, usa 5 mg. de droperidol intramuscular hora y media antes, 0,5 mg. de atropina media hora antes y hace una inducción con 0,4 a 0,5 mg. de Fentanyl endovenoso, seguido inmediatamente por protóxido-oxígeno, succinilcolina, intubación, respiración asistida y succinilcolina para las intervenciones que duran más de cinco minutos. Esta técnica tiene como objeto hacer aplicable la N.L.A. a las intervenciones cortas y requiere, a menudo el uso de nalorfina al final de la operación.

Existe por lo tanto la posibilidad de eliminar una de las objeciones mayores que se ha hecho, en ciertos ambientes, a la N.L.A.: ser una técnica engorrosa y lenta. Con las últimas modalidades que hemos señalado no parece que pueda mantenerse ese argumento. No parece tampoco indispensable el uso sistemático de succinilcolina y de intubación ya que con dosis fraccionadas de Fentanyl es perfectamente posible alcanzar el nivel de analgesia necesario y conservar una respiración espontánea que puede ser adecuada en algunos casos, aunque debe partirse de la base que no lo será en general.

Hay un punto, sin embargo que creemos necesario analizar. Podríamos decir que el efecto del Fentanyl es bastante predecible. Sin duda algunos sujetos requerirán más de 5 mcg/kg. para tolerar una incisión operatoria y en otros bastará con 3 mcg/kg, podemos suponer que un asmático reconocido no tolerará bien la droga; pero, en general no tendremos mayores problemas

con el narcótico si estamos observando, de cuerpo presente, su acción y estamos preparados para corregir cualquier inconveniente. Igual cosa sucede con el droperidol al cual son extremadamente sensibles los sujetos hipovolémicos en los cuales el bloqueo alfa-adrenérgico producido por el derivado butirofenónico puede provocar una catástrofe. Nos parece por lo tanto indispensable, si va a usarse una dosis importante de la droga, que se tenga un buen control del estado cardiocirculatorio del paciente y que no se corra el riesgo de inducir un bloqueo de los receptores alfa del sistema simpático si no se está en condiciones de remediarlo inmediatamente. En un paciente shoqueado, no titubeamos en utilizar droperidol. Constituye por el contrario, para nosotros, una magnífica indicación (Corsen y Chodoff, 1965), pero lo inyectaremos entonces, no a la jeringa, sino que diluido en cierta cantidad de suero isotónico que infundiremos en un plazo de 10 a 15 minutos al mismo tiempo que otra infusión de sangre o de líquido fisiológico según las circunstancias, porque trataremos de rellenar su capacidad vascular a medida que vaya actuando el efecto vasodilatador del neuroleptico. En principio, nos asusta pensar en lo que puede suceder si la administración de la dosis suficiente de la droga se hace fuera del alcance de nuestra vigilancia y, por ende, de nuestra posibilidad de corrección inmediata del único inconveniente serio que puede tener el neuroleptico en las dosis que preconizamos.

Con esta salvedad reconocemos que la modalidad técnica nos seduce y que probablemente la adoptaremos para los casos en que el balance circulatorio no ofrezca dudas o cuando contemos con una vigilancia competente desde el momento en que se inyecta la dosis calculada hasta que el paciente llegue a nuestras manos.

Mucho más quedaría por decir de la N. L.A. que consideramos un verdadero progreso y de la cual esperamos cada día más porque aprendemos, con la enseñanza de los otros y la experiencia propia creciente, a manejar mejor unas drogas que se debe citar como ejemplo de lo que puede lograr el ingenio humano aplicado en bien de la humanidad.

RESUMEN

Se analizan las bases conceptuales que han llevado a la descripción del método denominado neuroleptanalgesia (N.L.A.) que se rubrica como Neuroleptanestesia cuando se agrega pérdida de conciencia al estado de tranquilidad y de analgesia que se obtiene con las drogas que han hecho posible estos procedimientos anestésicos recientes que constituyen indudablemente un progreso real.

Se enumeran sus principales indicaciones y contraindicaciones. Se describen detalladamente las modalidades técnicas del manejo racional de la Neuroleptanalgesia y anestesia, destacándose la dosificación recomendable en base a la experiencia acumulada desde el año 1964.

SUMMARY

An analysis is made of the principal elements that conform the methods known as Neuroleptoanalgesia and Neuroleptoanesthesia.

The main indications are discussed as well as the technical aspects involved in the administration such as dosage etc., considering the experience of the last five years.

REFERENCIAS

1. Aubry, U.U.; Denis, R.; Keeri-Szanto, M.; y M. Parent: Factors affecting survival of the geriatric patient after major surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 12: 510 (Sept.) 1965.
2. Aubry, U.; Carignan, G.; Charette, D.; Keeri-Szanto, M.; y J. P. Lavallee: Neuroleptanalgesia with Fentanyl-Droperidol: an appreciation based on more than 1,000 anaesthetics for major surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 13: 263 (May) 1966.
3. Bechtoldt, A. A.; y W. J. Murray: Innovar respiratory depression. *Anesth. & Analg. C. R.* 47: 395 (July-Aug.) 1968.
4. Bergman, H.: Indikationen und kontraindikationen zur Neuroleptanalgesie. *Wien. Med. Wschr.* 27/28: 673, 1967.
5. Breinl, A.: In Round-Table Conference on clinical problems in N.L.A., III Bremer N.L.A. Symposium, Mayo 1966, pp. 211 en: Henschel, W. F.: Neuroleptanalgesie Klinik und fortschritte. Schattauer-Verlag, 1967.
6. Brown, A. S.: Neuroleptanalgesia. The present position for neurosurgery. *Irish J. Med. Sci.:* 535 (Noov.), 1963.
7. Brown, A. S.: Neuroleptanalgesia for the surgical treatment of Parkinsonism. *Anaesthesia* 19: 70 (Jan), 1964.
8. Brown, A. S.; Horton, J. M.; y W. R. MacRae: Anaesthesia for Neurosurgery. The use of haloperidol and phenoperidine with light general anesthesia. *Anaesthesia* 18: 143 (April), 1963.
9. Cabrera G., L.: Indicaciones de la N.L.A. Mesa Redonda, X Congreso Argentino de Anestesiología. Córdoba, Octubre, 1965.
10. Cabrera G., L.: Indicaciones de la N.L.A. Mesa Redonda, VIII Congreso Latino-Americano y II Venezolano de Anestesiología. Caracas, Octubre, 1966.
11. Cabrera G., L.: Diazepam (Valium) en Anestesiología. IX Congreso Latino-Americano y XI Argentino de Anestesiología. Buenos Aires, Noviembre, 1967, pp. 291-302.
12. Cabrera G., L.; Frías M., E.; y T. Cooper: Neuroleptanalgesia. *Arch. Soc. Cir. Chile*, 16: 464 (Mayoo), 1964.
13. Carignan, G.; Keeri-Szanto, M.; Lavallee, J. P.; y C. Lepage. First experiences with a new intravenous anesthetic in a teaching hospital. *Anesth. & Analg. C. R.* 43: 560 (Sept.-Oct.), 1964.
14. Ceraso, O. L.; Elder, R. O.; y H. A. Ferrari: Neuroleptanalgesia con dehydrobenzperidol-fentanil: técnica ay resultados. IX Congreso Argentino de Anestesiología. Buenos Aires, Octubre, 1963, pp. 293-295.
15. Ciocatto, E.; Moricca, G.; y E. Fava: Nuevas técnicas en anestesiología. La Neuroleptanalgesia. IX Congreso Argentino de Anestesiología. Buenos Aires, Octubre, 1963, pp. 415-430.
16. Coppen, J. E.; y J. W. C. Fox. Endobronchial intubation under Neuroleptanalgesia for a patient with severe hemoptisis. *Anesth. & Analg. C.R.* 47: 70 (Jan.-Feb) 1968.
17. Corssen, G.; y P. Chodoff.: Neurolep Analgesia. pp. 138-149 in: Orkin, L. R. Clinical Management of the patient in Shock. *Clin. Anesth.* 2: 1965.
18. Corssen, G.; Domino, E. F.; y R. B. Sweet.: Neuroleptanalgesia and anesthesia. *Anesth. & Analg. C.R.* 43: 748 (Nov-Dec) 1964
19. Corssen, G.; y T. J. DeKornfeld.: Comparison of the respiratory depressant effects of phentanyl and morphine. A double blind study. Clinical Progress Reports, February, 1965. Beerse, Belgica, Janssen Pharmaceutica.
20. Corssen, G.; Chodooff, P.; Domino, E. F.; y D. R. Kahn.: Neuroleptanalgesia and Anesthesia for open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 49: 901 (June) 1965.
21. Corssen, G.; y T. J. DeKornfeld. Comparison of the respiratory depressant effects of phentanyl, phentanyl and dehydrobenzperidol and morphine. *Anesthesiology* 27: 213 (March-April) 1966.
22. Cremonesi, E.; Machado-Lopes, E.; y G. Soares-Bairão. Neuroleptanalgesia tipo II: sua utilização en cirugía peditrica. *Rev. Brasil, Anest.* 16: 47, 1966.
23. De Castro, J.; y P. Mundeler.: Anesthésie sans barbituriques: la Neuroleptanalgesie. *Anesth. Analg.* (Paris) 16: 1022 (Nov.-Dec.) 1959.
24. De Castro, J.; y P. Mundeler.: Dehydrobenzperidol et phentanyl. Deux anesthésiques nouveaux qui apportent de nouvelles possibilités à la Neuroleptanalgesie. Symposium on N.L.A. First European Congress of Anesthesiology. Vienna, Sept. 1962.
25. De Clive-Lowe, S. G.; Desmond, J.; y J. North: Intravenous lignocaine anesthesia. *Anaesthesia*, 13: 138 (April) 1958.
26. Delay, J.; Pichot, P.; Lempérière, T.; y B. Elisalde: L'action du Haloperidol dans les psychoses. *Acta Neurol. Belg.* 60: 21, 1960.
27. Dobkin, A. B.; Lee, P. K. Y.; Byles, P. H.; y J. S. Israel: Neuroleptanalgesia: a comparison of the cardiovascular, respiratory and metabolic effects of Innovan and thiopentone plus methotrirepazine. *Brit. J. Anaest.* 35: 694 (Nov.) 1963.
28. Dobkin, A. B.; Israel, J. S.; y P. H. Byles: Innovan-N20. Anesthesia in normal men: effect on respiration, circulatory dynamics, liver function, metabolic functions, acid-base balance, and psychic responses. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 11: 41 (Jan.) 1964.
29. Dobkin, A. B.; y P. K. Y. Lee: Neuroleptanalgesica: 1. Effects of drooperidol, fentanyl, Innovan, benzquinamide and pentazocine on the duration of thiopental-induced sleep in dogs. *Canad. Anesth. Soc. J.* 12: 34 (Jan.) 1965.
30. Dobkin, A. B.; Lee, P. K. Y. y P. H. Byles: Neuroleptanalgesics: 2. Laboratory evaluation of combination of analgesics and neuroleptics

- with nitrous oxide. *Canad. Anesth. Soc. J.* 12: 39 (Jan.) 1965.
31. Dobkin, A. B.; y P. H. Byles. Comparison of anesthesia with Innovar, halothane and methoxyflurane-nitrous oxide. *Acta Anaesth. Scand. Supp. No. 18*, 1966.
 32. Dowdy, E. G.; Goksen, N.; Arnold, G. E.; Moore, W. T.; y L. W. Fabian: A new treatment of Menières disease. *Arch. Otolaryng.* 82: 494, 1965.
 33. Eckenhoff, J. E.; y S. R. Oech: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. *A review. Clin. Pharmacol. Ther.* 1: 483 (4), 1960.
 34. Eerola, R.: Neuroleptanalgesia in ophthalmic surgery. III Congr. Mundial. *Anaesth.* 2: 245 (Sept.) 1964.
 35. Ferrari, H. A.: Neuroleptanalgesia y análisis de sangre arterial. Actas, VIII Congr. Lat. Amer. y II Venezolano Anestesiología. Caracas, octubre 1966.
 36. Ferrari, H. A.; y O. L. Ceraso: Ventajas de la asociación del protóxido de nitrógeno a la neuroleptanalgesia con R. 4749 y R. 4263. Actas. IX Congr. Argentino Anestesiología. Buenos Aires, octubre 1963, pp. 297-300.
 37. Ferrari, H. A.; y O. A. Fuentes: Neuroleptanalgesia en Neuroanestesiología. III Congr. Mundial. *Anaesth.* 2: 321 (Sept.) 1964.
 38. Ferrari, H. A.; y C. R. Stephen: Neuroleptanalgesia with droperidol-fentanyl. International Anesthesia Research Society Meeting, Bal. Harbor, Florida, Feb. 28-March 3, 1966 (a).
 39. Ferrari, H. A.; C. R. Stephen: Neuroleptanalgesia and clinical experiences with droperidol and fentanyl. *Southern. Med. J.* 59: 815 (July) 1966 (b).
 40. Ferrari, H. A.; C. R. Stephen: Bronchoscopy and oesophagoscopy under neuroleptanalgesia with droperidol-fentanyl. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 54: 153, 1967.
 41. Foldes, F. F.: Problemas especiales de la Neuroleptanalgesia. Cuadernillo 72. X Congreso Argentino de Anestesiología, Córdoba, octubre, 1965.
 42. Foldes, F. F.: Dimethode der Neuroleptanalgesie für operative Eingriffe, die keine endotracheale intubation und muskelrelaxierung erfordern. III Bremer N.L.A. Symposium, Mayo, 1966, pp. 199 en: Henschel, W. F.: "Neuroleptanalgesie. Klinik und fortschritte". Schattauer-Verlag, 1967.
 43. Foldes, F. F.: Comunicación personal. Sept., 1968.
 44. Foldes, F. F.; Kepes, E. R.; Torda, T. A. G.; Bailey, R.; y N. L. Wulfsohn: Clinical pharmacological studies with fentanyl and droperidol. III Congr. Mundial. *Anesth.* 2: 239 (Sept.), 1964.
 45. Foldes, F. F.; Kepes, E. R.; Kronfeld, P. P.; y H. P. Shiffman: A rational approach to Neuroleptanesthesia. *Anaesth. & Analg. C. R.* 45: 642 (Sept.-Oct.), 1966.
 46. Fox, J. W. C.; y E. J. Fox: Neuroleptanalgesia: technique of choice for cardiac surgery? *Southern. Med. J.* 60: 1228 (Nov.) 1967.
 47. Fox, J. W. C.; Fox, E. J.; y D. L. Crandell: Neuroleptanalgesia for heart and major surgery. *Arch. Surg.* 94: 102 (Jan) 1967.
 48. Haase, H. J.; y P. A. J. Janssen: The action of neuroleptic drugs. A Psychiatric and pharmacological investigation. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1965.
 49. Hayward-Butt, J. T.: Altaralgesia. Operations without anesthesia. *Lancet* 2: 972 (Nov. 16), 1957.
 50. Henschel, W. F.: Principes et technique de la Neuroleptanalgesie. XIII Congr. Français d'Anesthesiologie. Bordeaux, Mai-Juin, 1963.
 51. Henschel, W. F.: Experiencia con la Neuroleptanalgesia. *Bremer Arzteblatt* 17: 10 (Mayo) 1964.
 52. Holderness, M. C.; Chase, P. E.; y R. D. Dripps: A narcotic analgesic and a butyrophe none with nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 24: 336 (May-June) 1963.
 53. Huguenard, P.; Narcose, ataralgésie, cocktail lytique. Définitions et indications respectives. *Anesth. Analg.* (Paris) 16: 110 (Jan.-Fev.) 1969.
 54. Israel, J. S.; Janssen, G. T.; y A. B. Dobkin: Circulatory and respiratory response to tilt with Pentazocine (Win 20, 228), Droperidol (R. 4749), Droperidol-fentanyl (Innovar) and methotrimeprazine in normal healthy male subjects. *Anesthesiology* 26: 253 (Mar.-Apr.) 1965.
 55. Janssen, P. A.: On the pharmacology of analgesics and neuroleptics used for surgical anesthesia. Symposium on N.L.A. First European Congr. AAneesthesiology. Viena, Sept., 1962 (a).
 56. Janssen, P. A.: AA review of the chemical features associated with strong morphinelike activity. *Brith. J. Anesth.* 34: 260 (April) 1962 (b).
 57. Janssen, P. A.; Niemegeers, C. J.; Schellekens, K.; Verbruggen, F.; y J. Van Nueten: The pharmacology of dehydrobenserpidol (R. 4749), a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol. *Arzneimittelforschung* 13: 205, 1963 (a).
 58. Janssen, P. A.; Niemegeers, C. J.; y J. G. H. Dony: The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneimittelforschung* 13: 502, 1963 (b).
 59. Janssen, P. A.: The pharmacology of neuroleptanalgesia. pp. 7-14, en: Symposium on droperidol-fentanyl. Moscow, May, 1967.
 60. Jaquenoud, P.; y C. Ambrosi: Premedication parentérale: le droperidol. *Ann. Anesthesiologie Fr.* 6: 755, 1965.
 61. Keeri-Szanto, M.: Mesa Redonda sobre N.L.A. III Congr. Mundial Anaesthesia, São Paulo, Sept. 1964.
 62. Keeri-Szanto, M.; Telmosse, F.; y D. Trop: Anesthetic time/dose curves. V. Data on neu-

- roleptic drugs with remarks about their action. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 10: 484 (Sept.), 1963.
63. Kreuzscher, H.: The action of dehydrobenzperidol on the cardiovascular system in man. *Acta Anaesth. Scand. Supp.* 15: 123, 1964.
 64. Laborit, H.: Reflexions sur la potentialisation des anesthésiques généraux et les anesthésies combinées. *Anesth. Analg.* (Paris) 7: 289 (Juin), 1950.
 65. Laborit, H.: Réaction organique à l'agression et choc. Paris, Masson et Cie., 1952.
 66. Laborit, H.; y P. Huguenard: Technique actuelle de l'hibernation artificielle. *Presse Med.* 60: 1455 (25 Oct.), 1952.
 67. Lawin, P. et al.: *Anaesthesist* 15: 19 (Jan) 1966, citado en: Kern, E.: Trois cas d'arrêt cardiaque à l'induction de neuroleptanalgesie. *Cah. Anesth.* 14: 763 (Sept.-Oct.), 1966.
 68. Little, D. M. Jr.; y C. R. Stephen: Modern balanced anesthesia: a concept. *Anesthesiology* 15: 246 (May), 1954.
 69. Marshall, B. M.; y R. A. Gordon: Electroencephalographic monitoring in anesthesia with droperidol and phentanyl. *Canad. Anesth. Soc. J.* 15: 357 (July), 1968.
 70. Miguel-Martinez J.: Anestesia crepuscular o neuroleptanalgesia. *Rev. Es. Anest.* 9: 344 (Oct.), 1962.
 71. Mundeeler, P.: Comunicación personal, Junio, 1965, Sept., 1968.
 72. Mundeeler, P.; y De Castro, J.: La Neuroleptanalgesie. *Cah. Anesth.* 10: 23 (Sept.-Oct.), 1962.
 73. Mundeeler, P.; y De Castro, J.: Trois indications de choix en Neuroleptanalgesie. Symposium on N.L.A. First European Congress of Anesthesiology. Vienna Sept., 1962.
 74. Nilsson, E.: Origin and rationale of Neurolept-Analgesia. *Anesthesiology* 24: 267 (May-June), 1963.
 75. Nilsson, E.; y P. A. Janssen: Neuroleptanalgesia - an alternative to general anesthesia. *Acta Anaesth. Scand.* 5: 73, 1961.
 76. Prys-Roberts, C.; y G. R. Kelman: The influence of drugs used in neurolept-analgesia on cardiovascular and ventilatory function. *Brit. J. Anaesth.* 39: 134 (Feb.), 1967.
 77. Rittmeyer, P.: Anaesthesiologische probleme bei schrittma cherimplantationen. II Bremer N.L.A. Symposium, Mayo, 1964 en: Henschel, W.F.: "Die Neuroleptanalgesie", pp. 77. Alemania, Springer-Verlag, 1966.
 78. Saba, G.; y A. Sandoli: Esperienze cliniche sull'uso della Neuroleptanalgesia nel paziente obeso. *Acta Anaesth.* (Padova) 16: 31 1965.
 79. Samayoa de León, R.; y R. Escanilla: Neuroleptanalgesia en operación cesárea: ensayo clínico en 100 casos. pp. 108-128. Actas. IX Congreso Latino-Americano y XI Argentino de Anestesiología. Buenos Aires, Noviembre, 1967.
 80. Schotz, S.; y M.L. Zeigler: Neuroleptanalgesia with Innovar. Controlled technique with a dilute intravenous drip. *Anesth & Analg. C.R.* 46: 69 (Jan-Feb.), 1967.
 81. Siker, E. S.; Wolfson, B.; Steward, W. D.; y H. E. Cicarelli: The effect of fentanyl and droperidol, alone and in combination, on pain thresholds in human volunteers. *Anesthesiology* 29: 834 (July-August), 1968.
 82. Soma, L. R.; y D. R. Shields: Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 145: 897 (Nov.), 1964.
 83. Symposium on N.L.A. (Chairman: J. Lassner): II European Congress of Anaesthesiology. Copenhagen, 1966. *Proceedings* 3: 251.
 84. Trifogli, L.; y C. Manni: The use of neuroleptanalgesia in ophthalmic surgery. III Congr. Mundial Anaesth. 2: 248 (Sept.), 1964.
 85. Vourc'h, G.; Arfel, G.; y J. M. Besson: Effects of certains agents anesthésiques sur l'activité électrique cérébrale. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 14: 519 (Nov.), 1967.
 86. Wins, M. H.; Woolff, F.; Askenasy, H. M.; y J. Israeli: Neuroleptanalgesia in carotid artery ligation. *Acta Anaesth. Scand.* 10: Supp. 23: 22, 1966.
 87. Wolfson, B.; Siker, E. S.; Wibed, L.; y J. Dubnansky: Pneumoencephalography using Neuroleptanalgesia. *Anesth. & Analg. C.R.* 47: 14 (Jan-Feb.), 1968.
 88. Yelnosky, J.; y J. F. Gardocki: Studies on the pharmacological actions of phentanyl and dihydrobenzperidol alone and in combination. *Fed. Proc.* 22: 188 (March-April), 1963.
 89. Yelnosky, J.; y J. F. Gardocki: A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate and droperidol. *Toxic Appl. Pharmacol.* 6: 63, 1964.
 90. Yelnosky, J.; Katz, R.; y E. Dietrich: A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. *Toxic Appl. Pharmacol.* 6: 37, 1964.
 91. Zegveld, C.: Neurolept-Analgesia for operations of short duration. *Deutsch. Zahnärztl. Z.* 21: 1218, 1966.