

Alteraciones hemodinámicas provocadas por droperidol y el fentanyl en los perros

Por los Dres.:

ALBERTO TORUNCHA,¹¹ ANASTASIO CABRERA¹² y NICOLAI NOVITSKI¹³

Toruncha A. et al. *Alteraciones hemodinámicas provocadas por droperidol y el fentanyl en los perros*. Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Se realizaron 15 experimentos en 10 perros entrenados con el objeto de estudiar las alteraciones hemodinámicas causadas por la inyección I. V. de 0.15 ml/Kg de una mezcla de Droperidol-Fentanyl en proporción de 50:1. Se encontró reducción del gasto cardíaco y de la tensión arterial en los primeros 10-15 minutos siguientes a la inyección con recuperación parcial de ambos a los 45-50 minutos; reducción del gasto sistólico que se hizo más notable a los 45-50 minutos; reducción paralela de la frecuencia respiratoria y de la frecuencia cardíaca durante los primeros 30 minutos con estabilización de la primera y gran aumento de la segunda después de ese tiempo. Se analizan los probables mecanismos responsables de esos efectos, como son: depresión del centro respiratorio, inhibición o bloqueo simpático alfa, mecanismos adrenolíticos y acción cinérgica. Se supone que la caída del gasto cardíaco obedece a una disminución del retorno venoso aunque no se puede descartar totalmente un efecto inotrópico negativo que requiere investigación futura. Se señala que el uso de la mezcla Droperidol-Fentanyl no es recomendable en procedimientos diagnósticos en los cuales se investiguen los parámetros influidos por las drogas en cuestión. Asimismo, deben considerarse estos efectos si se utilizasen como anestésicos en la práctica experimental.

INTRODUCCION

En los últimos años se ha popularizado entre los anestesiólogos el uso de la Neuroleptoanalgesia y muchos de los informes en la literatura señalan que con ella se logra una buena estabilidad cardiovascular.^{1,2,3,4,5,6,7} Como puede ser utilizada en procedimientos diagnósticos, tales como el cateterismo cardíaco,⁵ nos ha interesado el determinar cuáles son los cambios hemodinámicos a que da lugar

puesto que en dicha investigación se determinan parámetros que pudieran ser afectados por la introducción de cualquier droga en la circulación.

Además, el conocimiento de sus efectos interesa al investigador para establecer su utilidad en la práctica experimental.

Antes de realizar un estudio sistemático en humanos decidimos aclarar previamente su acción en animales lo cual constituye el motivo de este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizaron 15 experimentos en 10 perros previamente entrenados en los cuales se registraron el ECG y la frecuencia respiratoria dada 5 mins., antes y durante el experimento. Se registró la presión arterial media con un manómetro de mercurio y se midió el gasto cardíaco por el método de dilución de un colorante (azul de Evans).⁸ Se determinaron además el volumen plasmático, el volumen de sangre circulante y el hematócrito.

A partir de los datos anteriores se calcularon el gasto sistólico, la resistencia periférica total y el trabajo ventricular izquierdo.

Treinta minutos después del registro de los índices iniciales se inyectó Thalmonal (mezcla de Droperidol: 2.5 mg y Fentanyl: 0.05 mg por mi) de la casa

¹¹Instituto de Cardiología, La Habana.

¹²Laboratorio de Fisiología Cardiovascular. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana.

¹³Laboratorio de Fisiología Cardiovascular. Escuela de Medicina Universidad de La Habana. La Habana.

Janssen Pharmaceutica, *Beerse*, Bélgica, lentamente por vía endovenosa en dosis de 0.15 *mi* por *kg*. Después de la inyección se registraron nuevamente los índices mencionados a los 10-15 mins. y a los 45-50 mins. Dicha dosis fue escogida por ser el equivalente aproximado de la que usa habitualmente el anestesiólogo en la práctica clínica.^{6,9,10}

RESULTADOS

En todos los experimentos el Thalamonal provocó modificaciones de los índices propuestos: en 14 se pudieron calcular el

índice cardíaco, el gasto sistólico, la resistencia periférica total y el trabajo ventricular izquierdo, mientras que en los 15 se midieron los demás parámetros mencionados.

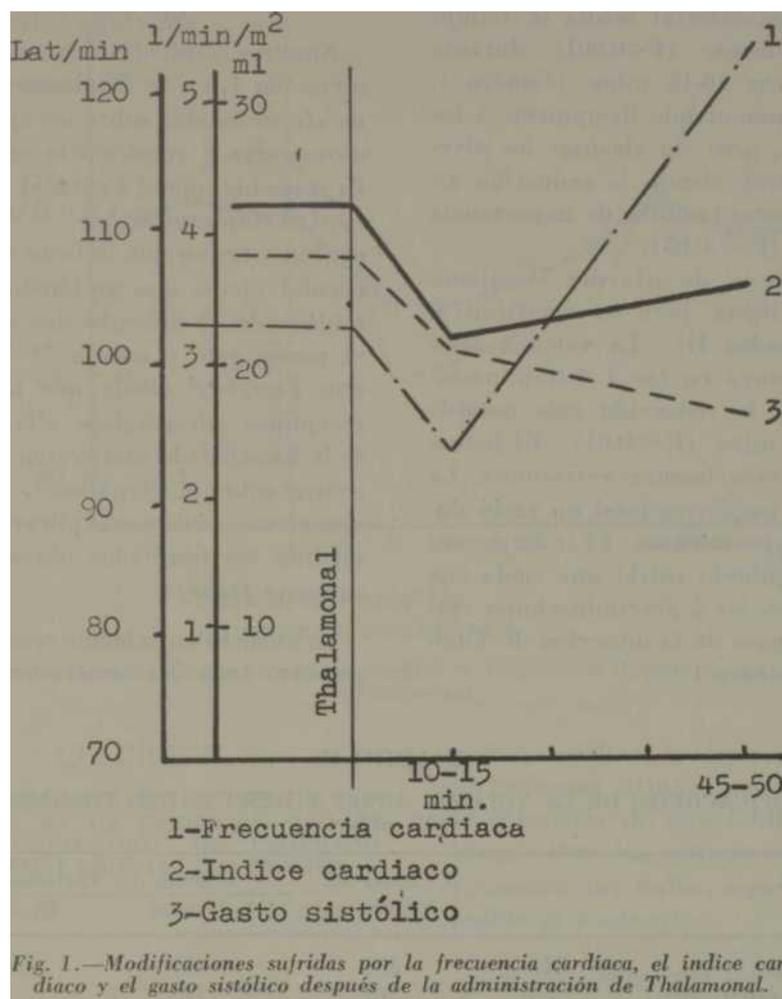
Durante los primeros 10-15 mins. siguientes a la inyección el índice cardíaco disminuyó en 12 experimentos y aumentó ligeramente en los otros dos, siendo la reducción en promedio, de un 23.8 % (P<0.001). (Cuadro I).

CUADRO I

MODIFICACIONES DE LOS PRINCIPALES INDICES HEMODINAMICOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE THALAMONAL (0.15 ml/kg)

		Antes del	Después del Thalamonal	
		Thalamonal 10 - 15 min	45 - 50 min	
Indice cardíaco M (l/min/m ²) _s	M	4.20	3.20	3.62
	s	0.64	0.47	0.53
	e	0.18	0.16	0.17
	N	14	14	14
	P	—	<0.001	<0.05
Gasto sistólico (mi)	M	24	21	18
	s	7	8	5
	e	2	2	2
	N	14	14	14
	P	—	<0.2	<0.02
Frecuencia cardíaca (lat/min)	M	103	95	124
	s	12	15	15
	e	3	4	4
	N	15	15	15
	P	—	<0.2	<0.001
Presión arterial media (mm Hg)	M	87	71	79
	s	10	12	12
	e	3	3	3
	N	15	15	15
	P	—	<0.001	<0.05
Trabajo ventricular izquierdo (kgm)	M	4.86	3.02	3.80
	s	0.75	0.70	0.67
	e	0.20	0.19	0.18
	N	14	14	14
	P	—	<0.001	<0.001

M: promedio s: desviación standard e: error standard N: número de observaciones
P: probabilidad de error



A los 45-50 mins. siguió disminuyendo en 5 casos, se recuperó parcialmente en 2 y completamente en 4, sobrepasando las cifras iniciales en 3 casos. En promedio, la reducción fue de 14% con respecto al control ($P < 0.05$).

La frecuencia cardíaca disminuyó no significativamente ($P < 0.2$) durante los primeros 25-30 mins. A partir de ese momento comenzó a aumentar sobrepasando francamente el nivel inicial a los 50 mins. La frecuencia respiratoria también disminuyó inicialmente, sobre todo entre los 6 y 15 mins., después de administrado el Thalamonal, recuperán

dose después de los 30 mins. y estabilizándose en cifras semejantes a las de control durante el resto del experimento. En la figura 2 se observa un notable paralelismo entre las variaciones de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria en los primeros 30 mins. El diagrama de correlación entre estos parámetros (Fig. 3) mostró una buena correlación entre ambos ($r = 0.88$).

El gasto sistólico disminuyó ligeramente (12.4% en promedio) durante los primeros 10-15 mins. (Cuadro I, figura 1), siendo aún menor a los 45-50 mins. en que cayó a un 25% por debajo del nivel de comienzo ($P < 0.02$).

La presión arterial media se redujo significativamente ($P < 0.001$) durante los primeros 10-15 mins. (Cuadro I, figura 4) aumentando ligeramente a los 45-50 mins., pero sin alcanzar los niveles de control, siendo la reducción en estos momentos también de importancia estadística ($P < 0.05$).

El volumen de plasma circulante disminuyó ligera, jjero no significativamente (Cuadro II). La volemia también disminuyó en las 2 determinaciones, riendo la reducción más notable a los 45-50 mins. ($P < 0.01$). El hema- tócrita no experimentó variaciones. La resistencia periférica total no varió durante los experimentos. El trabajo ventricular izquierdo sufrió una caída significativa en las 2 determinaciones realizadas después de la inyección de Thal- amoual (Cuadro I).

DISCUSION

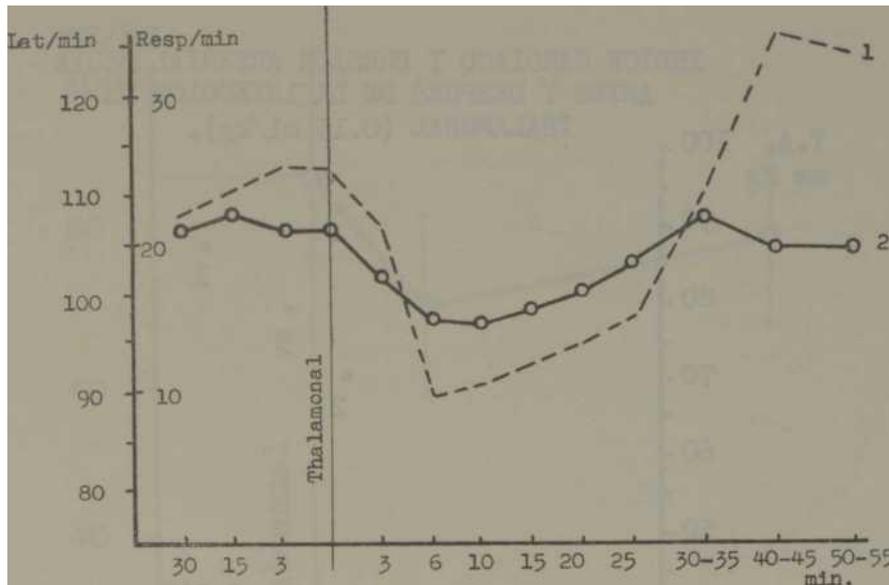
Nuestros resultados demuestran que la inyección I V. de Thalamonal produjo un efecto notable sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio en el perro. Es conocido que el Fentanyl deprime el centro respiratorio^{17,10,11,12,18}; además, existen estudios que indican que el Droperidol ejerce una acción adrenolítica, inhibiendo el músculo liso vascular en el perro, gato y conejo^{13,4,14}, mientras que *Tverskoj*⁶ añade que bloquea los receptores adrenérgicos alfa. También se le ha señalado una acción inhibitoria central sobre el simpático¹⁵. A la luz de esos efectos podemos explicarnos en gran medida los resultados obtenidos en el presente trabajo.

La estrecha correlación encontrada por nosotros entre las variaciones de la fre-

CUADRO 11

MODIFICACIONES DE LA	VOLEMIA ANTES Y (0.15 ml/kg)	DESPUES DEL THALAMONAL		
		Antes del Thalamonal	Después del Thalamonal 10 -15 min 45 - 50 min	
Volumen plasmático (mi)	M	898	853	774
	s	262	166	288
	e	67	58	71
	N	15	15	15
	P	—	<0.5	<0.2
Volumen de sangre circulante (mi)	M	1220	1 170	1 070
	s	97	117	130
	e	25	30	33
	N	15	15	15
	P	—	<0.5	<0.01
Hematoerito (%)	M	30	29	29
	s	7	8	8
	e	2	2	2
	N	15	15	15
	P	—	>0.5	>0.5

M. promedio s: desviación standard e: error standard N: número de observaciones
P: probabilidad de error



1- frecuencia cardíaca
2- frecuencia respiratoria

Fig. 2—Cambios de las frecuencias cardíaca y respiratoria después de administrar Thalamonal.

CUADRO 111

MODIFICACIONES DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN UN PERRO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE PROPRANOLOL, THALAMONAL Y ATROPINA

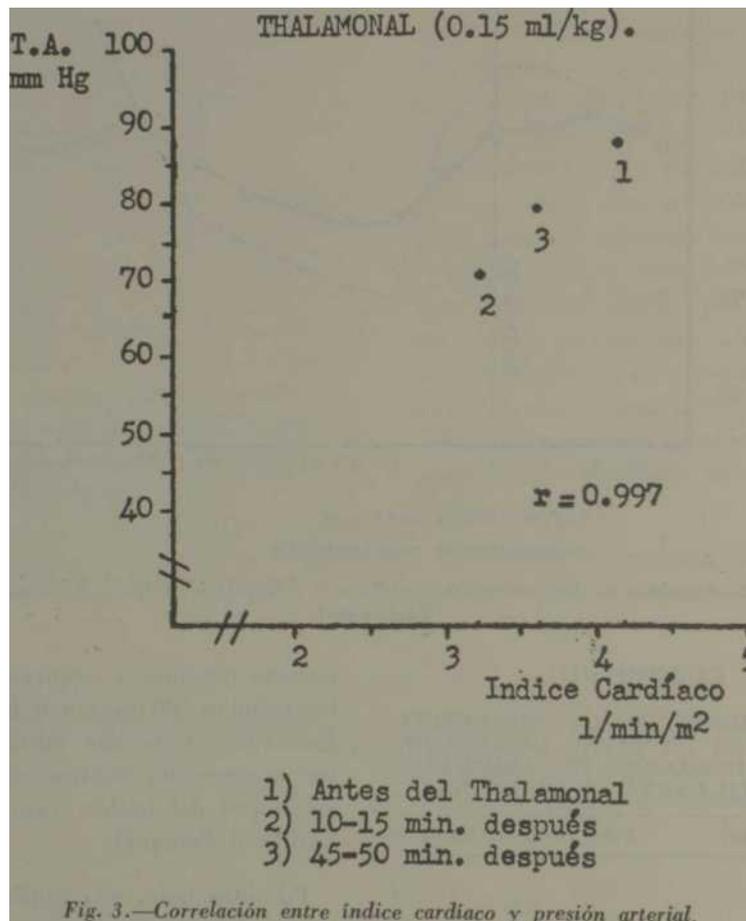
Tiempo (min)	Frec. card. (lat/min)
Antes	109 106 106 113
Después de Propranolol (0.2 mg/kg)	
3 min	107
5 "	105
7 "	105
Después de Thalamonal (0.15 ml/kg)	
3 min	107
6 "	82
8 "	79
10 "	78
Después de Atropina (1.0 mg)	
2	182
5	200
10	200

cuencia cardíaca y respiratoria durante los primeros 30 mins. nos hace suponer la existencia de una inhibición simultánea sobre los centros respiratorio y vasomotor del bulbo, seguramente atribuible al Fentanyl.

Por otro lado, una inhibición simpática podría también ser responsable de la reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto sistólico, lo que a su vez condicionaría la caída del gasto cardíaco al perderse simultáneamente dos de los mecanismos encargados de mantenerlo; sin embargo, para ello sería necesario postular que el Thalamonal, o alguno de sus componentes inhibe o bloquea los receptores adrenérgicos beta, hecho no referido en la literatura.

Un bloqueo simpático alfa puede explicar la hipotensión arterial a la que también debe contribuir la disminución del gasto cardíaco en

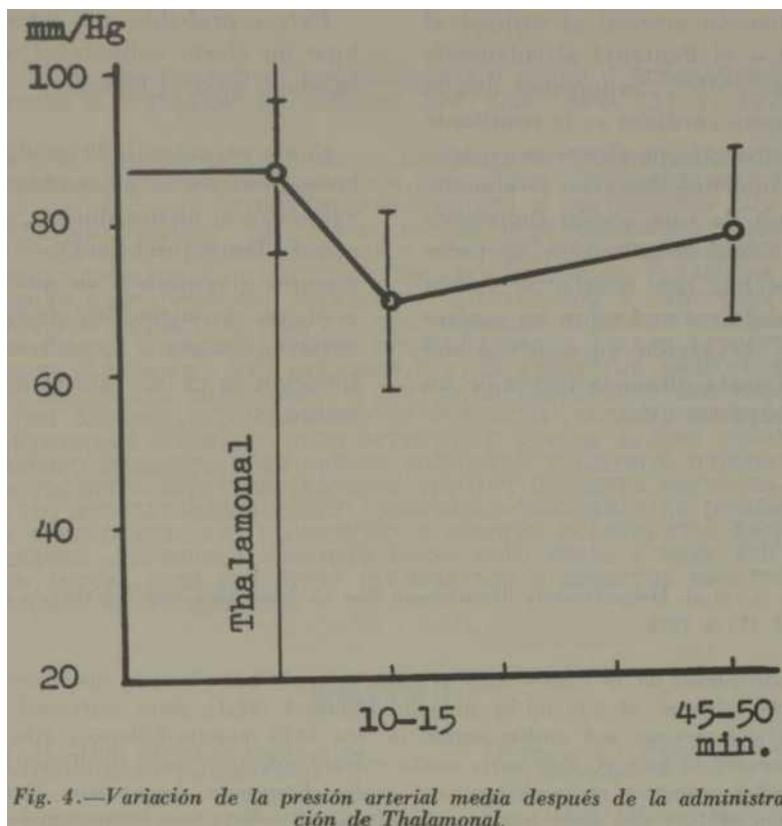
ausencia de una elevación compensatoria de la resistencia periférica total. Resulta sugestivo el dato



de que la presión arterial y el índice cardíaco disminuyeron paralelamente, ya que la reducción mayor ocurrió a los 10-15 mins., con recuperación parcial a los 45-50 mins. En la figura 5 observamos una correlación positiva prácticamente perfecta entre ellos, $r = 0.997$, por lo que creemos que el factor cardiogénico tiene gran importancia en el determinismo de la hipotensión arterial ocasionada por el Thalamonal.

La caída del índice cardíaco y del gasto sistólico nos obliga a especular acerca de la existencia de un efecto inotrópico negativo, ya que existen dos opiniones en sentido

contrario,^{11,20} pero debemos reconocer que en nuestros experimentos no obtuvimos datos que nos permitan asegurarlo. Nos parece importante aclarar este detalle en el futuro. Por otro lado, la disminución del índice cardíaco y del gasto sistólico pueden resultar de un mecanismo diferente al de la depresión miocárdica como sería, por ejemplo, una disminución del tono venoso, con aumento de la capacitancia de ese sector con reducción subsiguiente del retorno venoso al corazón como se sabe puede ocurrir con la Acetil Colina¹⁰ y la Morfina.¹ La reducción de la vole-



mia ya referida, tiende a apoyar esta suposición. Además, ello sería otra consecuencia del bloqueo simpático alfa, que se atribuye al Droperidol. Lebedeva y cois.²² afirman que el Thalamonal disminuye el retorno venoso.

Como algunos de nuestros resultados pudieron obedecer a mecanismos colinérgicos, realizamos la siguiente experiencia: En un perro al que se le administró Propanolol (0.2 mg/kg) I.V. la frecuencia cardíaca cayó ligeramente (desde 113 a 105) durante los 7 mins. que siguieron a su administración. Al cabo de ese tiempo se inyectó Thalamonal en la misma dosis utilizada en los experimentos antes relatados encontrando una caída más ostensible de la frecuencia (desde 105 a 78) a los 10 mins.

En este momento se inyectó 1 mg de Atropina I.V. la que produjo una elevación notable de la frecuencia cardíaca que llegó hasta 200/min.

Todo ello nos ha inducido a pensar que el Thalamonal ejerció sus efectos por un mecanismo distinto al bloqueo simpático beta y que se agregó a él, y que, además, fue anulado por la Atropina lo que sugiere una acción colinérgica que también ha sido señalada para el Fentanyl^{8,12}.

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto estamos en desacuerdo con los informes que señalan una buena estabilidad cardiovascular siguiendo el empleo del Thalamonal y a la vez coincidimos con la opinión de otros autores que también encontraron bradicardia, reducción del gasto cardíaco

co e hipotensión arterial al utilizar el Droperidol o el Fentanyl aisladamente o asociados^{2,9*12,14,19}. Suponemos que la caída del gasto cardíaco es la resultante de una disminución en el retorno venoso, aunque no podemos descartar totalmente la existencia de una acción inotrópica negativa. Como responsables de todos esos efectos hay que señalar la acción depresora del Fentanyl sobre los centros bulbares y la acción adrenolítica del Droperidol (esta última a través de un bloqueo simpático alfa).

Parece probable que intervenga también un efecto colinérgico que ha sido señalado para el Fentanyl.

Como es natural, la modificación de los parámetros mencionados tiende a invalidar, o al menos limitar, el uso de la mezcla Droperidol-Fentanyl en procedimientos diagnósticos en que ellos se investigan. Asimismo sus efectos deben tenerse en cuenta si se utilizara esa combinación en el laboratorio de experimentación.

SUMMARY

Torunchn A., et al. Hemodynamic disturbances due to droperidol and fentanyl in dogs. Rev. Cub. Med. 11 : 3, 1972.

Fifteen experiments on 10 trained dogs in order to study hemodynamic disturbances due to intravenous injection of 0.15 ml/kg droperidol-fentanyl (50:1), were performed. A reduction of blood pressure and cardiac output in first 10-15 minutes following injection, with partial recovery of both at 45-50 min; stroke volume reduction, more significant after 45-50 min; parallel reduction of respiratory and cardiac frequencies during first 30 min, with stabilization of first and great increase of second after that time, were found. Probable mechanisms accounting for those effects, some of them just known, are analyzed: respiratory center depression, alpha-sympathetic inhibition or blockade, adrenolytic mechanisms and/ or cholinergic actions. It is supposed that cardiac output decrease is due to a diminished venous return, although it cannot be totally discarded a negative inotropic effect which needs of further investigation. Droperidol-fentanyl mixture is not recommendable in diagnostic procedures here drug-induced parameters are investigated. These effects must be considered if they are to be used as anaesthetics in experimental practice

RESUME

Torunchn A. et al. *Altérations hémodynamiques provoquées par la neurolepto-analgésie chez le chien*. Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Les auteurs ont fait 15 expérimentations chez 10 chiens entraînés, afin d'étudier les altérations hémodynamiques produites par l'injection intraveineuse de Droperidol-Fentanyl à raison de 50:1. Les observations principales ont été: une réduction du débit cardiaque et de la tension artérielle dans les premières minutes avec récupération partielle dans 45-50 minutes suivantes; diminution simultanée de la fréquence respiratoire et cardiaque pendant les premières 30 minutes, avec stabilisation de la première et augmentation de la seconde après cette période. On analyse les probables mécanismes qui provoquent ces effets tels que: dépression du centre respiratoire et du vasomoteur, blocage alpha-sympathique et action cholinergique. On pense que la chute du débit cardiaque obéit fondamentalement à une diminution du retour veineux par le Droperidol, bien qu'on ne peut pas écarter totalement un effet inotrope négatif. La neuroleptoanalgésie ne doit pas être employée dans les procédés diagnostiques tels que le cathétérisme cardiaque. De même, on doit tenir compte de ses effets au cas qu'on l'utilise comme anesthésique dans la pratique expérimentale.

PE3KME.

Topyirea A. ,n jtp. H3MeHeim reMOjüfflaMKKM b cbh3h c Hcn0jn>30BaHneM
sponepunojia w qjsHTaHiuia Ha coCanax. Rev. Cub. lied. 11: 3, 1972.

npOBejiocB 15 omiTOB na 10 coáa'<ax,cneunaxBKO TperoipOBaHHHX c ueJiBio
HCCJie^OBaTt H3MeneHiw reMOimHaMHKW,BH3BaHHie BHyTpHBeHOSHOM iihBei-
Heñ 0,15 Mji/Kr cMecn jiponcpí'o.^ooiiTaKitjia b cooTHomeHMH 50: 1.06- HapysabiocB
cOKpameHue cep^cMHoro odiem iiapTepiajitHoro naBjisHiw b nepBue 10-15 MjiHy?
nocjie miBeKutw u MacTwioc BOccTaHOBJieHue ^epe3 45-50 MHHyT.yMeHBuiehi'ie
cncTOjimecKoro oOtcMa.tioJiee ycmieHHoe nepe3 45-50 MHHyT, ojiHOBpeMeMHoc
yweHBmeHKe itaxaTejiBHou n cepjienHoH ^ac- tot B Te^eHra nepBHX 30 p.omyT h
cTa<5miH3aunH nepBOM c <3oj!2iig:m yBe- fie^eHKeM BTopoi cnyCTHyKa3aHHoe
BpeMH.JiejiaeTCH anajrn3 bspohthux MexaHH3MOB,BH3HBaK)UIHX 3TU
fleUCTBHH.tyjiy'IH HeKOTOpae 3HaKof.IEIMH,K3K HanpHMep jienpeccufl
jHxaTejiBHoro ueHTpa, HHRHdKpoBaHHe um ajiija ghm- naTH^eckan
óJiOKajia.ajipoHOJiHTmecKHe MexaKH3MH,x0JiHH3pnpaecK0e j.e-
zctBHe.iipejrhojiaaeTcH.HTO cnaji cep^e^Horo ooteMa BU3Ban yweHBmeHB- eM
BeH03H0r0 B03BpaTa.XOTfl HeJIB3H nOJLHOCTBIO HCKJKraiTB OTpHYaTeJIB- Horo
hhoTpoimoro jieáctbhh. .KOTopoe TpedyeT dyjiymero H3y>ieHiífi. OTMe-
•qaeTCfl.'JTO HcncwiB30BaHiie cwecu aponepHEOji-cl)3HTaHHjia He peKOMeHjye-
tchn nnp jraarHocTirqecKiEi nponejypax.E kotophx HccJiejiyioTCH napaMeTpa noj.
BPHHHHeM Ha3BaHHHX JTKapCTB.TaKSe HajIO HMeTB B BHjiy 3TU 3á\$eK th B
tom cjiy^ae, ecjra ohh tyjiyT npmieHHTBCfl b KanecTse aHecTe3M b npaKTinecKHx
SKnepmieHTax.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Sabathie, A.*: Huit années de pratique de la neuroleptanalgesie; enseignements cliniques et expérimentaux. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, Moscú, págs. 15-30. Mayo 23-24, 1967.
2. —*Bunatium, A. A.*: Neuroleptanalgesia in surgery of the heart. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 54-55, Moscú, Mayo 23-24, 1967.
3. —*Kusin, M. I.*: Some remarks on the clinical study of Neuroleptanalgesia - type 2. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 112-113, Moscú, Mayo 23-24, 1967.
4. —*Vande Walle, J.*: Personal experiences with Thalamonal. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 149-158, Moscú. Mayo 23-24, 1967;
5. —*Fleurov, E. V.*: Premier essai d'application de la neuroleptanalgesie pendant les explorations diagnostiques du coeur et des vaisseaux sanguins. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 264-265. Moscú, Mayo 23-24, 1967.
6. —*Tverskoj, A. L.*: Acid-base balance and Neuroleptanalgesia. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 166-167. Moscú, Mayo 23-24, 1967.
7. —*Zauder, H. L., del Guercio, B. M., Feins, Barton, N. Woliman, S.*: Hemodynamics during Neurolept Analgesia, Anesthesiology, 26: 2, 266, 1965.
8. —*Nash, C. B., David, F., Woodbury, R. A.*: Cardiovascular effects of anesthetic doses of Pentobarbital sodium, Am. J. Physiol., 185: 1, 107, 1956.
9. —*Filipescu, Z.*: Notre expérience avec du Déhydrobenzperidol et du Fentanyl, Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 223-227. Moscú, Mayo 23-24, 1967.
10. —*Natansom, M. G.*: Respiratory mechanics and Neuroleptanalgesia, Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 202-203. Moscú, Mayo 23-24, 1967.
11. —*Janssen, P. A. J.*: The pharmacology of Neuroleptanalgesia. Symposium on Dehydrobenzperidol-Fentanyl, págs. 7-14. Moscú, Mayo 23-24, 1967.
12. —*Roquebert, J., Canellas, Dumartin, A., Sabathie, M.*: Etude expérimentale comparative des affects secondaires du Dextromoramide, du Fentanyl et de la Phéno-péridine. Arch. Int. Pharmacodyn, 167: 2, 297-307, 1967.
13. —*Corssen, G., Dekornefeld, T. J.*: Comparison of the respiratory depressant effects of Phentanyl, Phentanyl and Dehydrobenzperidol, and Morphine. Anesthesiology, 27: 2, 213-214, 1966.
14. —*Canellas, J., Dumartin, A., Roquebert, J., Sabathie, M.*: Etude de quelques effets secondaires du Droperidol. Arch. Int. Pharmacodyn., 161: 1, 94-101, 1966.
15. —*Krepel, E.*: Tierexperimenteller Beitrag zum Wirkungsspektrum einiger Butyrophenon-derivate. Arzneimittel-Forsch., 16: 257, 258, 1966.
16. —*Emerson, T.E., Jr.*: Effects of Acetylcholine, Histamine and Serotonin infusion on venous return in dogs. Am. J. Physiol., 215: 1, 41-48, 1968.

- 17.—*Prys-Roberts, C., Kelman, G. R.*: The influence of drugs used in neuroleptanalgesia on cardiovascular and ventilatory function. *Brit. J. Anaesth.*, 39: 2, 134-145, 1967.
- 18.—*Cavagna, R., Valini, A.*: Modificazioni dell'equilibrio acido-basico in dotte dalla Neuroleptoanalgesia. *Minerva Anest.*: 34: 5, 653-656, 1968.
- 19.—*Norris, W., Telfer, A. B. M.*: Thalamonal as a pre-operative sedative. *Brit. J. Anaesth.*, 40: 7, 517, 1968.
- 20.—*Gemperle: citado por Lebedeva et al.*: Empleo de la Neuroleptoanalgesia en el tratamiento del edema pulmonar agudo. *Cardiología (Soviética)* 4: 47-51, 1969.
- 21.—*Mark, A. L., Eckstein, J.*: Venomotor tone and central venous pressure. *Med. Clin. N. A.*: 52: 1077-1090, 1968.
- 22.—*Lebedeva et al.*: Empleo de la Neuroleptoanalgesia en el tratamiento del edema pulmonar agudo. *Cardiología (Soviética)* 4: 47-51, 1968.