

11202  
20121



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA

"NALBUFINA EN CIRUGIA CARDIOVASCULAR CON  
CIRCULACION EXTRACORPOREA"

## T E S I S

QUE PRESENTA LA MEDICA CIRUJANA  
DRA. NIEVES MERCEDES CHAVEZ LOPEZ  
PARA OBTENER EL GRADO DE ANESTESIOLOGA



TESIS CON  
FALTA DE ORDEN

MEXICO, D. F. 1984

A handwritten signature or mark, possibly 'L. L. L.', written in ink.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.- INTRODUCCION.

II.- OPIACEOS

- 1.- HISTORIA
- 2.- RECEPTORES
- 3.- GENERALIDADES
- 4.- OXIMORFONA
- 5.- NALOXONA

III.- CLORURO DE NALBUPINA

- 1.- QUIMICA
- 2.- FARMACOCINETICA
- 3.- METABOLISMO
- 4.- MECANISMO DE ACCION
- 5.- EFECTOS CARDIOVASCULARES
- 6.- EFECTOS RESPIRATORIOS
- 7.- OTROS EFECTOS
- 8.- APLICACIONES CLINICAS:
  - A.- PREMEDICACION
  - B.- ANESTESIA BALANCIADA
  - C.- DOLOR POSTOPERATORIO
  - D.- TRABAJO DE PARTO
- 9.- EFECTOS ADVERSOS:
  - A.- DEPENDENCIA FISICA
  - B.- SINDROME DE ABSTINENCIA

C.- EFECTOS PSICOTICOLIMBICOS

D.- OTROS EFECTOS COLATERALES

IV.- OBJETIVO

V.- CASOS CLINICOS

1.- MATERIAL Y METODO

2.- RESULTADOS

3.- CONCLUSIONES

4.- DISCUSION

VI.- BIBLIOGRAFIA.

## I.- INTRODUCCION:

La necesidad de nuevos medicamentos que ofrezcan mayor seguridad y al mismo tiempo prevengan de complicaciones a los pacientes, así como el personal que labora en los quirófanos evitando en lo más posible la contaminación, así como los efectos colaterales de algunos medicamentos, ha llevado a la investigación de nuevos fármacos, así como en 1954 los analgésicos con propiedades agonistas antagonistas, derivados sintéticos morfínicos, realizándose la síntesis del clorhidrato de nalbufina en 1965 por la modificación de la estructura química de un potente analgésico, la oxiorfona y el antagonista -- puro naloxona, teniendo este medicamento ambas características.

Estudios en anestesia balanceada reportan que es una droga eficaz, que ofrece estabilidad cardiovascular, adecuada protección neurovegetativa, con limitado potencial de abuso y baja toxicidad, así como limitada depresión respiratoria con buena analgesia postoperatoria y menor incidencia de efectos colaterales. En reportes breves se ha encontrado que el clorhidrato de nalbufina como anestésico de base da buenos resultados que combinado con halogenados como agente complementario a dosis -- mínimas se mantiene una anestesia en un plano quirúrgico adecuado así mismo se ha encontrado que no produce hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad, no aumenta el gasto cardíaco ni el consumo -- de oxígeno del miocardio y por ello se ha utilizado en cirugía cardiovascular.

## II.- OPIACEOS.

### 1.- HISTORIA:

Se tiene referencia que el opio era conocido desde los antiguos Sumerios por sus efectos psicológicos, pero la primera referencia indudable se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III A.C. Los médicos arabes conocían bien los usos del opio; los mercaderes de esta droga introdujeron la droga en oriente, donde se usó principalmente para combatir la disenteria. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) haber vuelto a popularizar el uso del opio en Europa, donde estaba desacreditada debido a su toxicidad. A mediados del siglo XVI, los usos del opio ya eran bien conocidos y en 1680 Sydenham lo reconoce como medicamento útil para aliviar los sufrimientos. En el siglo XVIII se hizo popular el fumar opio en oriente, entonces el uso de opiáceos por sus efectos subjetivos era mucho más aceptable que actualmente. En Europa la fácil disponibilidad del opio produjo cierto grado de abuso.

El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes. En 1803 Sertürner aisló y describió un alcaloide del opio al que llamó morfina por morfeo el Dios griego del sueño, y desde entonces se han identificado otros alcaloides del opio como la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848). A mediados del sigl. XIX el uso de alcaloides puros en lugar de preparados de opio crudo comenzó a difundirse en todo el mundo mé-

dico. La historia del opio y sus alcaloides en los problemas de adicción están descritos por Terry y Pellns en 1928 y Musto en 1973, se han clasificado en dos grupos: grupo del fenantreno que da origen a los narcóticos, y el grupo de la bencilisoquina que da origen a la papaverina y otras sustancias afines.

El problema de la adicción a los opiáceos estimuló la búsqueda de analgésicos potentes que estuvieran libres de potencial para producir adicción. En 1915 Pohl observó que la N-alilnorcodaina impedía ó abolía la depresión respiratoria inducida por la morfina y la heroína, después de 25 años Unna por un lado y Hart y MacCawley por otro, describieron las propiedades más pronunciadas de los antagonistas de la morfina que poseía la nalorfin. La significancia clínica de este efecto antagonista no se investigó hasta 1951, cuando Eckenhoff y col. anunciaron el uso de la nalorfin como antídoto del envenenamiento con morfina en el hombre. Ya los químicos habían sintetizado muchas entidades químicamente muy diferentes de la morfina pero que producían casi los mismos efectos farmacológicos incluso de adicción. En 1953 Wikler y col. demostraron que la nalorfin precipita los síndromes de abstinencia aguda en los postadictos que habían recibido opiáceos durante breves períodos y que en la mayoría de los sujetos no adictos producía disforia y ansiedad. Poco después Lasagna y Becche notaron que aunque la nalorfin antagonizaba los efectos analgésicos de la morfina era de todas formas un buen analgésico para los pacientes con dolor postope-

ratorio, los efectos secundarios disforicos producidos por la nalorfina la hacen inapropiada para el uso clínico como analgésico, lo que llevó a la búsqueda de otros compuestos antagonistas de los narcóticos sin efectos disforicos, sin dejar de tener actividad analgésica. Esto llevó al descubrimiento de nuevas drogas como el antagonista relativamente puro naloxona por Clark y col. en 1953 y compuestos de acción mixta como la pentazocina, butorfanol, buprenorfina y nalbufina.

La nalbufina sintetizada en 1965, por modificación de la estructura química del analgésico potente oximorfona y el antagonista naloxona, la cual posee ambas características agonistas y antagonistas con baja adicción y mínimos efectos colaterales (8)

## 2.- RECEPTORES OPIACEOS:

Con base a estudios de relación estructura-actividad y estereoespecificidad de los analgésicos narcóticos durante muchos años los farmacólogos sospecharon la existencia de receptores opiáceos en el sistema nervioso y en otros sitios para explicar los efectos de los opiáceos.

En 1973 se demostró la existencia de receptores opiáceos en el sistema nervioso de los vertebrados. Utilizando técnicas de autoradiografía y métodos de ensayo para medir la unión de los analgésicos narcóticos marcados al receptor opiáceo, se han localizado las áreas del sistema nervioso que poseen receptores opiáceos tanto en los vertebrados como en el hombre; no se han

encontrado receptores opiáceos en los invertebrados.

Los receptores opiáceos están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendócrino y otras funciones que son alteradas por la administración de narcóticos. La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es, en parte, mediada a nivel supraespinal y esta relacionada con alteración de la percepción al dolor, sin embargo se ha demostrado que experimentalmente los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal. De hecho la primera estación de relevo de la información del dolor se integra a nivel de la sustancia gelatinosa en las capas I y II de la sustancia gris gelatinosa en las astas dorsales de la médula espinal; en este sitio se encuentra una gran cantidad de receptores de opiáceos y de neuronas ricas en encefalina. En el tallo cerebral se han localizado receptores opiáceos en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino en donde participan en la percepción del dolor localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo, tienen que ver los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica. Los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náuseas y vómito. En el locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo) es el área que según parece,

los narcóticos alteran el comportamiento emocional e inducen euforia. A nivel del diencéfalo los receptores opiáceos están localizados en el infundíbulo de la hipófisis, en donde los opiáceos inducen la secreción de la hormona antidiurética. La parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores opiáceos en donde se interacciona también la percepción al dolor. En el telencéfalo se encuentra una alta concentración de receptores opiáceos, en el núcleo caudado, putámen, globus pálido y núcleo acumbens, sitios en los cuales se cree que los narcóticos generan el desarrollo de rigidez motora.

Fuera del sistema nervioso algunas especies poseen receptores opiáceos en el aparato intestinal como el ileo de cobayo o en otros tejidos como en el vas deferens del ratón. Por estudios citoquímicos y de fraccionamiento subcelular se ha determinado que los receptores opiáceos se concentran en la fracción sinaptosómica (la fracción que contiene las membranas celulares) lo cual apoya su papel funcional como receptor (25)

Estos receptores son altamente específicos que ni la serotonina ni la noradrenalina ni dopamina, pueden desplazar los morfínicos de ellos. La especificidad sugiere que su funcionamiento real sea fijar ciertas sustancias endógenas, éstos receptores tienen una configuración especial esquemática el cual consta de un locus aniónico que tiene como mínimo de 6.5 a 8.5 angstrom de tamaño con el que va a reaccionar la porción básica de los morfínicos. Este locus aniónico está separado de una

superficie plana donde reacciona la porción aromática uniendose mediante fuerzas de Van der Waals, por una cavidad, esta cavidad se queda para una fijación o atracción adicional pues la molécula es tridimensional considerada espacialmente. Las características de éstos receptores no son totalmente conocidas pero se sabe que el sodio favorece la fijación de los antagonistas y el magnesio la de los agonistas (17).

Martín y col. en 1976; Gilbert y Martín en 1977 sobre la base de las acciones farmacológicas en el hombre y en los animales de experimentación han postulado la existencia de 3 subespecies de receptores para los opiáceos llamados  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ .

El receptor  $\mu$ , participa en la producción de analgesia supraspinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. Los receptores  $\kappa$  inducen analgesia espinal, miosis y sedación. Los receptores  $\sigma$  causan disforia y alucinaciones así como efectos estimulatorios de la respiración, efectos vasomotores y midriasis.

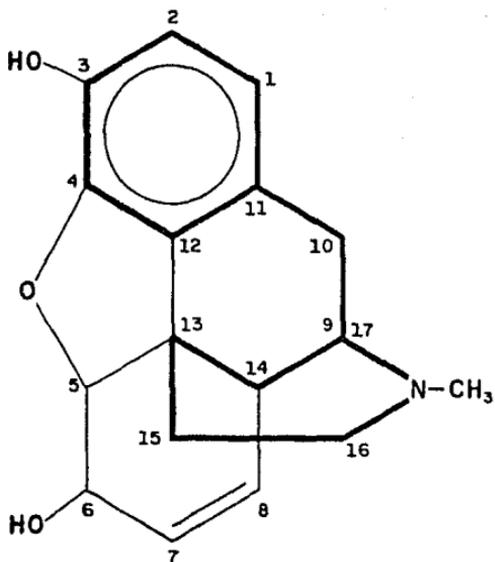
Como todas las acciones de los opiáceos conocidos no pueden explicarse dentro de este modelo, es posible que se identifiquen otras subespecies de receptores; un receptor diferente al  $\mu$ , -- llamado Delta se ha descrito en el conducto deferente del ratón (Lord y col. 1977) su relación con los receptores  $\kappa$  o  $\sigma$  todavía no está aclarado. Casi todos los opiáceos y sus antagonistas parecen tener afinidades distintas por los diferentes -- receptores opiáceos.

La pentazocina ha sido caracterizada como un débil antagonista competitivo de los receptores mu, un fuerte agonista kapa y un agonista sigma, ésto es considerado en igual forma para la nalbufina, sin embargo estudios sobre los efectos subjetivos de éstos medicamentos indican diferencias en sus características al producir euforia, sedación y efectos psicoticomiméticos; la pentazocina se ha visto que es más euforigénica y produce mayor incidencia de efectos psicoticomiméticos. (8).

DiPazio y col. en 1981, indica que el principal efecto de la nalbufina como opioide agonista antagonista parece ser que es por su principal actividad a nivel de los receptores kapa, en el hombre al observar que la nalbufina produce pocos efectos disforicos sugiere que la nalbufina no actúa significativamente sobre el receptor sigma. Se reportan hallazgos de que la nalbufina y la morfina interactúan en el receptor mu, resultando solamente limitada depresión respiratoria con nalbufina y la analgesia -- pudo ser mantenida por la acción de la nalbufina en los receptores kapa. (2).

### 3.- GENERALIDADES DE LOS OPIACEOS.

La estructura de la morfina propuesta originalmente por Gulland y Robinson en 1925 se representa en la figura 1 y sus modificaciones de acuerdo a la posición de sus radicales se observan en la figura 2, en donde 1, indica unión única en lugar de doble entre C7 y C8; 2 indica CH añadido a C14; 3 sin O2 entre



Morfina

Fig. 1

## ESTRUCTURA DE LOS OPIACEOS Y ANTAGONISTAS OPIACEOS QUIMICAMENTE RELACIONADOS CON LA MORFINA

NOMBRE NO COMERCIAL	RADICALES QUIMICOS Y POSICIONES			OTROS CAMBIOS
	3	6	17	
Morfina	- OH	- OH	- CH <sub>3</sub>	-
Heroína	- OCOCH <sub>3</sub>	- OCOCH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	-
Hidromorfona	- OH	= O	- CH <sub>3</sub>	{1}
Oximorfona	- OH	= O	- CH <sub>3</sub>	{1}, {2}
Levorfanol	- OH	- H	- CH <sub>3</sub>	{1}, {3}
Codeína	- OCH <sub>3</sub>	- OH	- CH <sub>3</sub>	-
Hidrocodona	- OCH <sub>3</sub>	= O	- CH <sub>3</sub>	{1}
Oxicodona	- OCH <sub>3</sub>	= O	- CH <sub>3</sub>	{1}, {2}
Nalorfina	- OH	- OH	- CH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>	-
Naloxona	- OH	= O	- CH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>	{1}, {2}
Naltrexona	- OH	= O	- CH <sub>2</sub> 	{1}, {2}
Buprenorfina	- OH	- OCH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> 	{1}, {2}, {4}
Butorfanol	- OH	- H	- CH <sub>2</sub> 	{2}, {3}
Nalbupina	- OH	- OH	CH <sub>2</sub> 	{1}, {2}

Fig. 2

C4 y C5; 4 puente endoeteno entre C6 y C 14; hidroxitrimetilpropil substitución en C7.

Los derivados del opio o analgésicos narcóticos se agrupan en naturales , semisintéticos y sintéticos; estos se consideran como agonistas.

Los opiáceos naturales son : la morfina, codeína y pantopón.

Los opiáceos semisintéticos son: La heroína, dionina, dilaudid, metopon, eucodal y oximorfona.

Los opiáceos sintéticos se dividen en varios grupos:

Derivados del morfinao: Levorfanol, dextrometofán.

Derivados de la fenilpiperidina: Meperidina, alfraprodina, anileridina, piminodina, feneperidina y fentanyl.

Derivados del difenilheptano: metadona, isometadona, dextromoramida, dipanona, fenadoxona.

Derivados del Benzomorano: Fenazocina, pentazocina, ciclazocina  
Hipoanalgésicos "puente" Etoheptacina, dextropropoxifeno.

Los antagonistas de los narcóticos puros son: La Natrexona, naloxona y oxilorfan.

Los agonistas antagonistas son ciclazocina, lorfán , nalbufina, nalmeona, nalorfina y Pentazocina.

La morfina y sus opiáceos afines producen sus principales efectos sobre el sistema nervioso central e intestino.

Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión o receptores estereoespecíficos y saturables en el encéfalo y otros tejidos ver Fig. 3 y 4. Estos sitios de unión tienen una distribución amplia pero irregular en todo el sistema

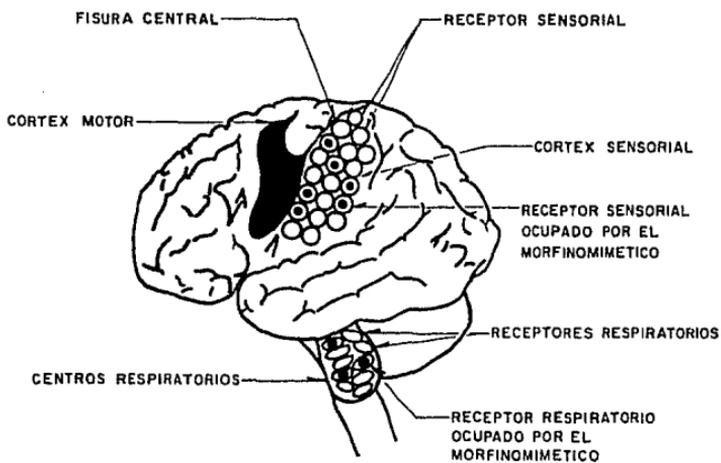


Fig. 3

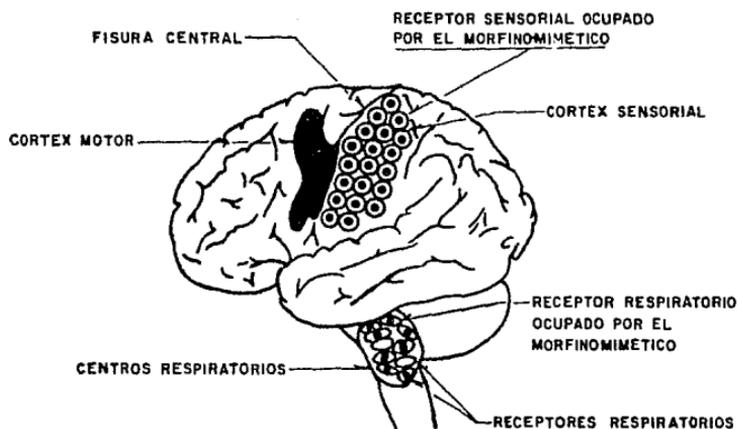


Fig.4

ma nervioso central. Están presentes en concentraciones máximas en el sistema límbico, tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo, mesencefalo y médula espinal (Snyder y col. 1974; Simon y Hiller 1979). Los efectos de los analgésicos sobre el dolor experimental y patológico se han estudiado cuidadosamente en el hombre y se ha encontrado una elevación del umbral del dolor espontáneo o provocado; disminución del dolor en razón directa de la intensidad de dicho dolor, la acción de éstos analgésicos se considera potente, constante, iterativa, sobre prácticamente todas las formas o tipos de dolor. Se presume un cierto poder ansiolítico y Jacob asegura que estos fármacos eliminan las reacciones a los estímulos, no solamente dolorosos sino simplemente nociceptivos aunque en ocasiones son euforizantes, no obstante euforia y analgesia no son paralelas y en ocasiones aparece malestar y sensaciones desagradables incluso con agitación psicomotriz.

Los efectos psicomotores son muy complejos, que resulta de -- dos efectos opuestos, ejercicios a diferentes niveles del sistema nervioso central (sedación y excitación). En el hombre predomina la sedación, el efecto analgésico va precedido de un estado de bienestar que ha dosis más elevadas se transforma en sueño sin embargo en ocasiones aparece sensación de malestar con sudoración, náuseas y vómito, además fases de excitación e incluso crisis convulsivas. El paciente bajo morfínicos tiene tendencia a la introversión, disminuye la capacidad de responder; aunque no se deprime la motricidad que en algunos casos está au-

mentada, las reacciones motrices simples al dolor no están disminuidas aunca; la receptibilidad está modificada en parte, la porción supraspinal está deprimida, pero los reflejos espinales por el contrario están aumentados.

La acción de la morfina sobre la médula espinal, es conocida desde Claudio Bernard, "Existe una mezcla de depresión y de excitación, pero mientras la depresión es cortical, la excitación es solo medular". Las acciones espinales no son atribuibles, - como se supuso a la acción convulsivante de los morfínicos.

Parece no existir ninguna acción de los morfínicos sobre los nervios periféricos.

Se conoce desde 1935, Pinesinger y Cobb, como la administración de morfina aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo, lo cual se debe a los siguientes mecanismos indirectos: Al aumento de la PCO<sub>2</sub> como consecuencia de la depresión respiratoria producida por los morfínicos, y debido al aumento del flujo sanguíneo cerebral y en consecuencia de la presión del líquido cefalorraquídeo; aunque el aumento de la presión no se produce cuando la PCO<sub>2</sub> se mantiene a niveles normales con ventilación artificial.

La acción sobre el sistema nervioso autónomo es compleja, ya que interviene en el campo del simpático como del parasimpático por un mecanismo de origen mixto, central y periférico. A nivel simpático, los morfínicos producen aumento de la liberación de catecolaminas (esta acción sería de origen central y se explica

por estimulación de los núcleos posteriores del hipotálamo pero desaparece si se seccionan los espláncnicos. Está descrita una liberación de catecolaminas a otros niveles, cerebral, hipotálamo, tronco cerebral, sin embargo a nivel periférico en los nervios simpáticos, se describe una disminución de la liberación de noradrenalina. A nivel de corazón parece no haber movilización de catecolaminas.

A nivel central, los morfínomiméticos, actúan estimulando los centros parasimpáticos, esto explica la miosis, la bradicardia y la acción sobre el tubo digestivo a nivel periférico, esta acción se ve reforzada por la anticolinesterasa que disminuye la destrucción de la acetilcolina. La acción de los morfínomiméticos sobre el sistema nervioso autónomo a nivel periférico es de predominio parasimpaticomimético.

La acción de la morfina sobre los centros respiratorios se conoce desde Gscheidlen 1869, encontrándose que existe una depresión ventilatoria al CO<sub>2</sub>, un desplazamiento hacia la derecha de la curva de PCO<sub>2</sub>, con una disminución eventual de la pendiente de ésta curva al administrar dosis más elevadas de morfínomiméticos, el centro neumotáxico está fuertemente deprimido y su estimulación no va seguida de la aceleración respiratoria habitual.

La acción sobre el árbol traqueobronquial es importante, por intervención de un fenómeno vagal y la sección de los vasos impide la broncoconstricción pero otros autores piensan que esta acción es por el efecto colinesterasa de los morfínomiméticos.

Las consecuencias ventilatorias se consideran como alteraciones del ritmo ventilatorio que pueden llegar a la apnea, alteraciones del volumen corriente, alteraciones del volumen minuto - que pueden llevar hasta acidosis respiratoria.

Se ha descrito depresión del reflejo de la tos, acción laringotraqueopiléjica, y disminución de la compliancia.

La acción de la morfina y los opiáceos en el paciente en posición supina a dosis terapéuticas no tiene mayor efecto sobre la presión arterial ni sobre la frecuencia y ritmo cardiaco; a pesar de la depresión respiratoria con dosis que causan toxicidad la presión arterial se mantiene generalmente hasta una etapa relativamente tardía de la intoxicación y desciende principalmente como consecuencia de la hipoxia; por lo tanto la respiración artificial con oxígeno puede causar aumento de la presión arterial a pesar de la depresión bulbar; existe una vasodilatación de los vasos de resistencia y capacitancia y por lo tanto hay disminución de la capacidad del sistema cardiovascular para responder a los desplazamientos gravitacionales por lo que los pacientes - al ponerse de pie pueden tener hipotensión ortostática y desmayo.

La dilatación periférica arteriolar y venosa producida por la morfina disminuye varios mecanismos siendo el principal que la morfina y casi todos los opiáceos provocan liberación de histamina, la que tiene un papel importante en la hipotensión, otra causa de la dilatación arteriolar es por supresión central del tono adrenérgico y disminución de la vasoconstricción refleja causada

por aumento de la PCO<sub>2</sub>.

Otros efectos en el miocardio no son significativos para el hombre normal, la frecuencia cardíaca no está afectada o aumenta ligeramente y no hay efecto constante sobre el gasto cardíaco, aunque en pacientes con menor volumen sanguíneo puede causar severa hipotensión.

Los morfínicos aumentan en forma clara el tono postural la acción sobre el músculo estriado puede ser de origen central, ya que es abolida por los barbitúricos, los morfínicos aumentan el metabolismo de la fibra estriada y liberan histamina y serotonina.

Las náuseas y los vómitos producidos por la morfina y sus derivados son desagradables efectos colaterales causados por la estimulación directa de la zona receptora gatillo para la emesis, en el área postrema del bulbo raquídeo; estos efectos aumentan marcadamente por la estimulación vestibular.

La morfina y las drogas afines causan cierta disminución del ácido clorhídrico, también hay un aumento del tono de la primera parte del duodeno, hay disminución de la motilidad asociada con un aumento del tono de la porción antral del estómago, demora el paso del contenido gástrico a través del duodeno hasta por doce horas. Las secreciones biliares y pancreáticas disminuyen, hay aumento del tono de las vías biliares por lo que la digestión de los alimentos en el intestino delgado demora, también se encuentra aumentado el tono de la válvula ileocecal.

Algunos pacientes con cólico biliar pueden experimentar exacerbación del dolor y no alivio del dolor cuando reciben éstas drogas.

La morfina y sus derivados provocan una disminución de la diuresis explicada por una caída de la tensión arterial además de la liberación de hormona antidiurética hipofisaria o por acción directa o indirecta.

A nivel de la musculatura lisa del tracto urinario existe aumento del tono, amplitud y frecuencia de las contracciones de las fibras musculares circulares, y a nivel del uréter del esfínter vesical y del trigono, esta es antagonizada por la atropina lo que nos indica que existe un mecanismo colinérgico.

Los morfínicos disminuyen el tono y facilitan la distensión uterina, el cuello se relaja, la amplitud de las contracciones disminuye por lo que puede prolongar el trabajo de parto; atraviesa la barrera placentaria fácil y rápidamente por lo que puede ocasionar en el feto depresión respiratoria, disminución del aporte del oxígeno al cerebro, miosis, bradicardia, arritmias, hipotermia, etc.

Los morfínomiméticos a nivel hipofisario producen un aumento de secreción de hormona antidiurética, hay liberación de vasopresina, hay un aumento en la liberación de hormona folículo estimulante y luteinizante.

A nivel suprarrenal aumenta la secreción de adrenalina.

A nivel tiroideo disminuye la secreción de hormona tiroidea.

A nivel gonadal en el hombre se produce un cambio regresivo de las células de Leydig y de los caracteres sexuales secundarios, en la mujer la morfina bloquea la ovulación apareciendo -- amenorrea.

La morfina en el hombre a dosis terapéuticas causa dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos lo cual puede deberse en parte a la liberación de histamina y puede ser responsable del prurito y la sudoración que sigue comúnmente a la administración de morfina. Los opiáceos se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, la mucosa nasal y el pulmón, además por la inyección subcutánea o intramuscular o por vía endovenosa, cuando las concentraciones terapéuticas están presentes en el plasma aproximadamente un tercio de la droga unida a proteínas, la morfina libre se acumula en los tejidos del riñón, pulmón, hígado, bazo y músculo esquelético, la morfina no persiste en los tejidos más de - 24 hrs., después de la última dosis las concentraciones tisulares son muy bajas; la principal vía de detoxificación es la conjugación con el ácido glucurónico, en pacientes jóvenes la media plasmática de morfina es de 2.5 a 3 hrs. pero puede ser mayor en ancianos. En la orina se encuentran pequeñas cantidades de morfina libre y cantidades mayores de morfina conjugada; la vía principal de eliminación de los metabolitos es la filtración glomerular; aproximadamente del 7 al 10% de la morfina administrada aparece en las heces.

Todas las drogas opiáceas que se utilizan repetidamente traen

el desarrollo de tolerancia, dependencia física y por tanto existe el peligro de abuso (8,17).

#### 4.- OXIMORFONA.

El clorhidrato de oximorfona es un derivado específico de la morfina y es diez a doce veces más potente (fig. 5), la duración de su acción es un poco mayor, 6 hrs , pero puede desarrollar tolerancia con más rapidez al administrar dosis repetidas; la dosis subcutánea terapéutica es de 1.5 mg desde el punto de vista químico éste fármaco es 14 hidroxidihidromorfano, (fig 2 y 6), su acción farmacológica es semejante a la de la morfina y es útil para aliviar el dolor intenso y también proporciona una acción sedante eufórica. Produce menos estreñimiento que la morfina y su efecto antitusígeno es relativamente reducido. La depresión respiratoria central con dosis equianalgesicas es desde el punto de vista cuantitativo, semejante a la de la morfina, aunque hay opiniones contrarias. En sujetos jóvenes no cambia en forma importante la frecuencia respiratoria y la ventilación por minuto en reposo disminuye en un 6 a 10%, en sujetos ancianos y debilitados se observa rápidamente depresión respiratoria y la ventilación por minuto disminuye en un 15 a 35%.

#### 5.- NALOXONA.

La naloxona es un antagonista puro y es el derivado alilo de la oximorfona, se administra por vía parenteral, la do-

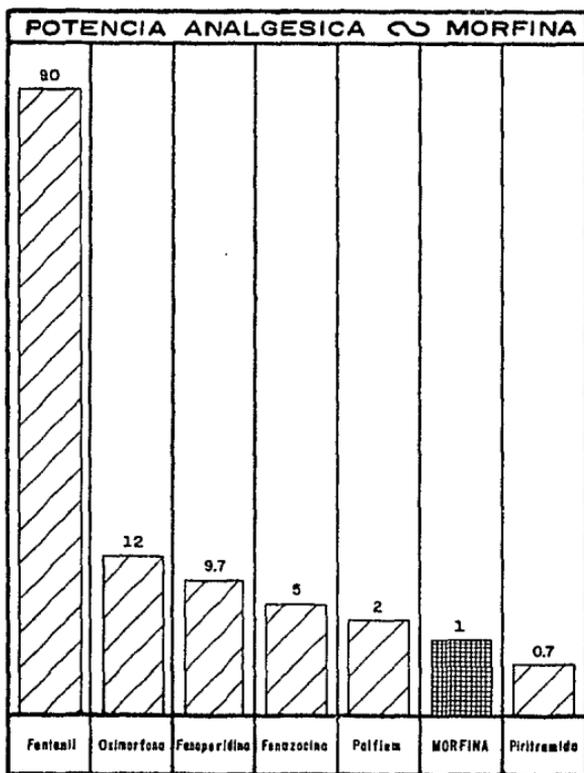


Fig. 5

sis intravenosa corriente de naloxona es de 5 a 10 microgramos por Kg de peso (dosis total de 0.3 a 0.8 mg en el adulto). Es el antagonista de narcóticos con el que se cuenta hoy en día, es aproximadamente 30 veces más potente que la nalorfina. Su efecto farmacológico más importante es evitar y corregir la depresión respiratoria producida por narcóticos. Cuando no se administra con anterioridad un narcótico, prácticamente no tiene efectos farmacológicos ni produce dependencia, en cambio la nalorfina y el levallorfan, cuando se administran solos tienen efectos similares a los narcóticos.

La naloxona no tiene efecto importante en la frecuencia cardíaca ni en la tensión arterial. La falta de efectos subjetivos o de la dependencia física, elimina la posibilidad de que se abuse de este fármaco. La naloxona se metaboliza en el hígado -- principalmente por conjugación del ácido glucurónico, otros metabolitos se producen en pequeñas cantidades, después de la administración parenteral la acción de la naloxona dura de 1 a 4 hrs. su vida media plásmatica es de aproximadamente 1 hr. La administrada oralmente se metaboliza rápidamente y tiene cincuenta veces menos potencia que la administrada por vía parenteral. Se utiliza en el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por opiáceos, en el diagnóstico de la dependencia física de los opiáceos y como agente terapéutico en el tratamiento de consumidores compulsivos de opiáceos. (8).

### III.- CLORHIDRATO DE NALBUFINA.

#### 1.- QUÍMICA:

Es un analgésico con propiedades agonistas antagonistas, derivado sintético morfínico del grupo fentantrénico químicamente relacionado con el antagonista Oximorfona, potente analgésico y con el narcótico antagonista Naloxona (4,5,6,9,10, 11, 12, 19, 20 y 22).

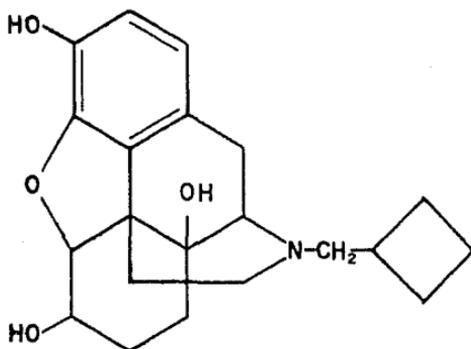
Su diferencia química en relación a estos dos compuestos radica en la substitución de un anillo ciclobutilmetílico en el sitio de unión con el nitrógeno y en la reducción de un oxígeno en el grupo hidroxílico, resultando 17 ciclobutilmetil 4-5 epoximorfina 3-6,14 triol, hidroclorehidro (4,12,19). Ver fig. 6.

El clorhidrato de nalbufina es un potente analgésico, aproximadamente igual a la morfina, sobre todo, el principio de acción el efecto máximo y la duración de la acción, en relación de un miligramo igual a un miligramo. (3,4,5,6,11,19,20,22).

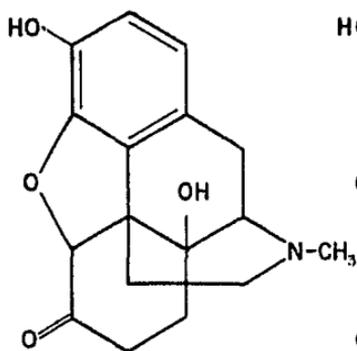
Su potencia analgésica en relación a la pentazocina es 3 a 4 veces mayor; en relación a la meperidina, 10 a 15 mg de nalbufina son equivalentes a 75 -113 mg de meperidina; y la nalbufina es 8,5 veces más potente que la codeína. (4,9,11,18,20,22).

La potencia antagonista en relación a la pentazocina es 10 - veces mayor; 0.26 veces la potencia de la nalorfina y 0.04 veces la potencia de la naloxona (4,9,20).

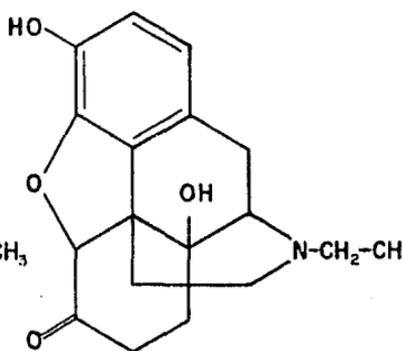
La estructura cristal de nalbufina ha sido descrita, así --



Nalbuphina



Oximorфина



Naloxona

Fig. 6

como el procedimiento para la determinación cuantitativa de la droga en el plasma usando detectores de captura de electrones.

Cada mililitro de la solución comercial disponible para solución parenteral contiene: clorhidrato de nalbufina 10 mg, cloruro de sodio 6.1%, citrato de sodio 0.44%, ácido cítrico anhidrido 1.26%, metabisulfito de sodio 0.1% y 0.2% de una relación 9:1 de preservativo, metilparaben y propilparaben. (15).

## 2.- FARMACOCINETICA.

El inicio de su acción ocurre dos a tres minutos después de la administración endovenosa y quince minutos después de la administración subcutánea o intramuscular, encontrándose que los niveles plásmaticos en humanos han sido en 3 a 6 hrs, y en promedio 5 hrs. (4,11,15).

Las propiedades farmacocinéticas después de la administración diaria durante cinco días, no difiere de las observadas después de una dosis única o de múltiples, estos resultados muestran que no tiene acumulación tisular, y que no ocurre inducción o saturación enzimática. (15).

## 3.- METABOLISMO.

Desafortunadamente no hay estudios publicados y sus fabricantes han resumido algunos estudios; pero se supone que siguen el metabolismo de los opiáceos en general. Experimentos en ratas y perros, indican que la nalbufina es rápidamente -

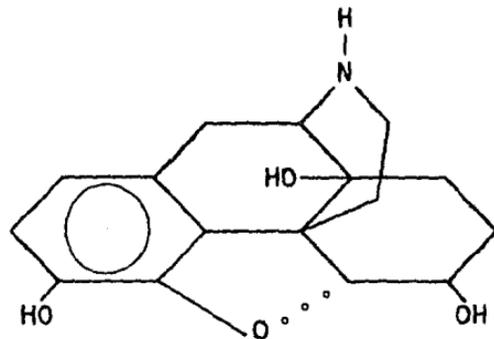
absorbida y que está, así como sus metabolitos son excretados por orina y heces. La excreción fecal es la mayor forma de -- eliminación como resultado de la excreción biliar. En estudios en humanos cerca del 7% de la nalbufina administrada se encontraba sin cambios en la orina y dos metabolitos los cuales --- fueron identificados como 14 hidroxí-7,8-dihidromorfina y 14 hidroxí-7,8-dihidro-N-ciclobutínamorfona (4,15), ver fig. 7.

#### 4.- MECANISMOS DE ACCIÓN:

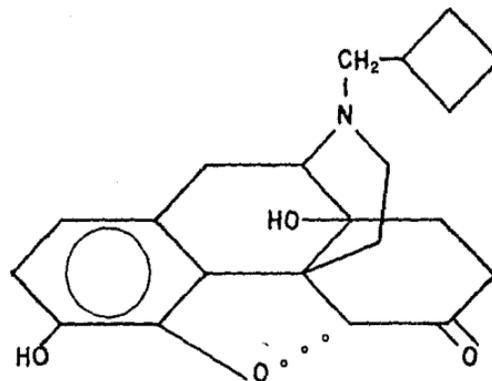
El mecanismo de acción de la nalbufina no ha sido determinado y sigue la teoría de los analgésicos agonistas tales como la morfina y la oximorfona, actuando por unión a los receptores opiáceos específicos en el sistema nervioso -- central, ya que recientemente se han encontrado concentraciones relativamente altas de estos receptores en áreas en las cuales están localizados en asociación con el sistema límbico. (4). - Ver fig. 3 y 4.

#### 5.- EFECTOS CARDIOVASCULARES:

En pacientes con infarto agudo del miocardio la nalbufina parece tener ventaja sobre otros analgésicos, de Lee y Mason indican que la nalbufina endovenosa, 10 mg no causa ningún efecto cardiovascular, después de la administración de la nalbufina, la presión arterial, la presión arterial pulmonar y la presión de llenado del ventrículo izquierdo y el



14-Hidroxi-7,8-dihidronormorfina



14-Hidroxi-7,8-dihidro-N-ciclobutilmetilbormorfina

METABOLITOS URINARIOS HUMANOS DE NALBUFINA

Fig. 7

y el índice de trabajo del corazón, se reportarán estables. La frecuencia cardíaca y la contractibilidad dos determinantes mayores de las demandas de oxígeno del miocardio, se reducen levemente cuando la nalbufina es administrada, mientras que la presión aortica es mantenida, por lo tanto la nalbufina puede prevenir la isquemia del miocardio en pacientes con infarto agudo del miocardio, por lo cual es preferida a la morfina principalmente porque no causa hipotensión arterial.

La nalbufina tiene distintas ventajas hemodinámicas sobre la pentazocina y el butorfanol, la pentazocina incrementa importantemente la presión sistémica, la presión de la arteria pulmonar, la presión de llenado del ventrículo izquierdo y las resistencias vasculares periféricas; el butorfanol incrementa el índice cardíaco y la presión de la arteria pulmonar (15).

Romagnoli y Keats en 1978 (19), quienes administraron nalbufina a dosis de 10 mg y morfina a dosis de 10 mg a 10 pacientes con enfermedad coronaria durante cateterismo cardiaco, encontraron que todos los paciente excepto uno tuvieron una estabilidad de la enfermedad oclusiva arterial coronaria, después de la morfina y de la nalbufina, al ser inyectada dentro de la arteria pulmonar, no hubo cambios importantes en la frecuencia cardiaca, en las presiones, de la aurícula derecha, de la arteria pulmonar de la pulmonar media, de la aortica, de la presión final de la diastole del ventrículo izquierdo, resistencias pulmonares y periféricas, ni índice cardiaco. (19).

Los cambios hemodinámicos producidos con pequeñas dosis de nalbufina son mínimos (6,19). La pentazocina a dosis de 60 mg ó más parenteralmente tiende a producir un aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco, de las resistencias vasculares periféricas, en la presión sanguínea y en la presión de la arteria pulmonar, en contraste con la morfina que tiende a disminuir las resistencias vasculares periféricas con un efecto variable - en el gasto cardíaco y baja de la presión sanguínea. La nalbufina actúa más como agonista (morfina) que como antagonista (pentazocina) en términos de consecuencias hemodinámicas.(19).

A dosis de 2 a 5 mg. por Kg de peso de nalbufina Lake y col. en 1982 (10) reportan que en pacientes con enfermedad arterial coronaria con función ventricular izquierda normal no hubo cambios significativos en el índice cardíaco, en el índice de trabajo, en la presión arterial media, en la presión pulmonar media y distólica, ni en la presión venosa central dentro del período preoperatorio, pero como la nalbufina por sí sola es inadecuada para producir anestesia quirúrgica (2,10,12,14,15,19) por lo cual debe de asociarse a otros agentes anestésicos utilizándose siempre como anestesia balanceada con oxid. nitroso, flutane, enflurano, diazepam y dehidrobenzoperidol (5,6,10).

En pacientes con enfermedad coronaria la adición de flutane para complementar la analgesia quirúrgica ocasiona disminución del índice cardíaco, aumento de la presión pulmonar media y aumento de las resistencias vasculares periféricas. En los pacien-

tes con enfermedad valvular mitral no se reportan cambios significativos hasta antes de la incisión quirúrgica y a la adicción de flutane se reportan pequeños pero significativos cambios -- como disminución en el índice cardíaco y en la fuerza contractil del ventrículo izquierdo, además de un aumento de las resistencias vasculares periféricas. (10).

La nalbufina definitivamente no es un sustituto de la morfina ni del fentanyl como anestésico primario; los analgésicos --- narcóticos tales como la meperidina, morfina, metadona y heroína tienden a producir hipotensión, ocasionalmente profunda en pacientes con infarto agudo del miocardio. La morfina disminuye las resistencias vasculares sistémicas y aumenta el gasto cardíaco.

Stanley y Webster en 1978 (21) reportaron que la adicción de diazepam después de fentanyl a dosis de 50 microgramos por Kg de peso, disminuyó la presión arterial media, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas y aumento de la presión venosa central sin alterar la frecuencia cardíaca. (21).

Si el fentanyl y la morfina se asocian con diazepam y óxido nítrico produce depresión cardiovascular importante por aumento del gasto cardíaco, de las resistencias vasculares periféricas (13), lo cual no sucede con la nalbufina al asociarse diazepam u óxido nítrico en pacientes con reemplazo valvular mitral, -- aunque la presión arterial media disminuye significativamente, y después disminuye el índice de trabajo ventricular izquierdo.

Sin embargo en situaciones en donde un agonista antagónista

es preferible como en el infarto agudo del miocardio, durante el cateterismo cardiaco y en pacientes con enfermedad valvular cardiaca, la nalbufina a dosis de 1 mg por Kg de peso proporciona analgesia y sedación sin respuesta adversa hemodinámica ni respiratoria ((4,5,10,12,14,19).

Lozano y col. (12), en un estudio preliminar en 70 pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto a dosis de 1, 2, y 3 mg por Kg de peso reportaron buena estabilidad cardiovascular y en los casos que hubo necesidad de administrar drogas inotrópicas por hipotensión o insuficiencia cardiaca (21%) fue similar a -- las que se presentaron con otro tipo de anestésicos morfínicos. (12). La potencia de la nalbufina disminuye el MAC del enflurano y está limitada por un efecto tope similar al efecto tope de la depresión respiratoria (16). Gal, DiFazio y Moscicki en 1982 (7), también consideran que existe un efecto tope en relación a la analgesia, en el dolor experimental paralelo al efecto tope de la depresión respiratoria. (7).

#### 6.- EFECTOS RESPIRATORIOS:

La capacidad de producir depresión respiratoria de la nalbufina endovenosa en relación a la morfina a dosis equianalgésicas menores de 0.15 mg por Kg de peso -- por dosis, ambas drogas presentaron un aumento significativo al umbral y tolerancia del dolor, la depresión respiratoria inducida por la nalbufina no es mayor de la administrada a 0.1 mg por

Kg de peso hasta 50 mg por Kg de peso en una dosis, esto es, - que a dosis mayores no es mayor el aumento de la depresión respiratoria como ocurre con los narcóticos convencionales, "esto es lo que se conoce como efecto tope". (7,19,20).

El aumento de la dosis de morfina esta asociada con progresivo desplazamiento a la derecha y disminución de la respuesta a la curva de CO<sub>2</sub>; la nalbufina produce un desplazamiento inicial de la curva de respuesta al CO<sub>2</sub> similar a la morfina, ver fig 8, pero al continuar la administración de la droga no favorece el desplazamiento. Ver fig 9. Estos hallazgos demuestran que la nalbufina en contraste con la morfina muestran un efecto "tope" para la depresión respiratoria. (6,16,20).

En casos de sobredosis de nalbufina la profundidad de la depresión respiratoria o apnea puede no aparecer; está representa un factor de seguridad en terapéutica como analgésico, además de rápido antagonismo de la depresión respiratoria por la naloxona a dosis de 0.5 a 0.3 mg dosis única, así como por la nalorfina a dosis de 10 mg ó por el levallorfan a dosis de 1 mg (20).

El efecto tope a la depresión respiratoria producido por la nalbufina en procedimientos quirúrgicos es de particular importancia sobre todo cuando es necesario una extubación temprana. Considerando que la morfina y el fentanyl pueden producir una depresión respiratoria después de un período de tiempo prolongado de tiempo transoperatorio, además de que también pueden producir rigidez de las paredes pulmonares no observándose éste

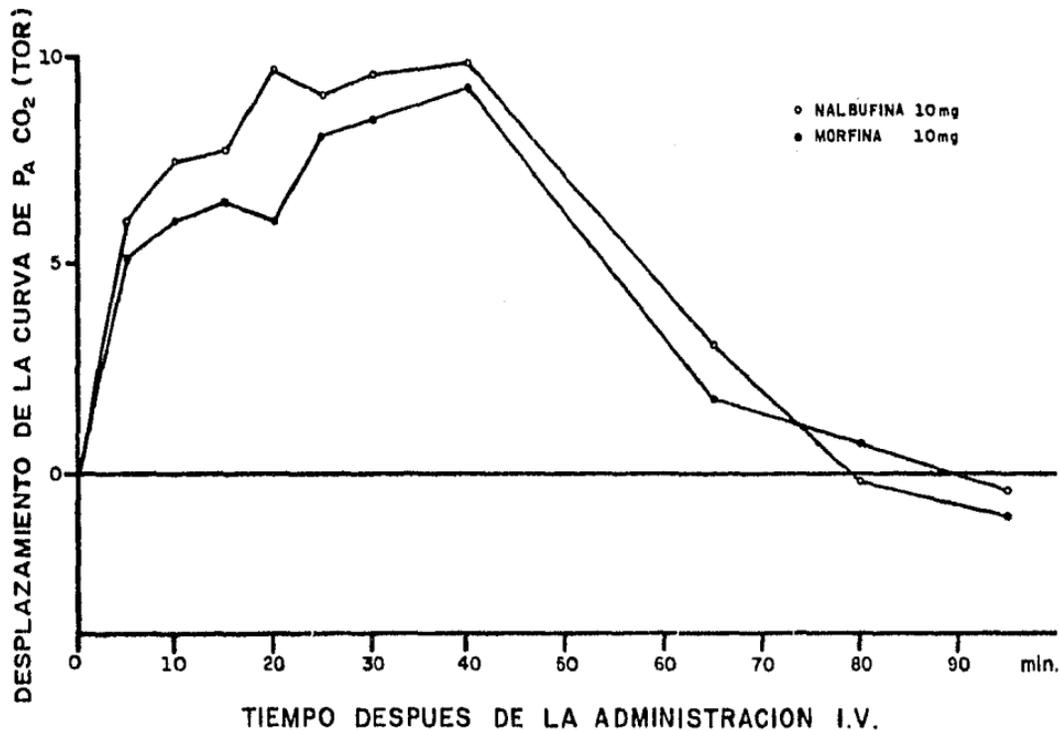


Fig. 6

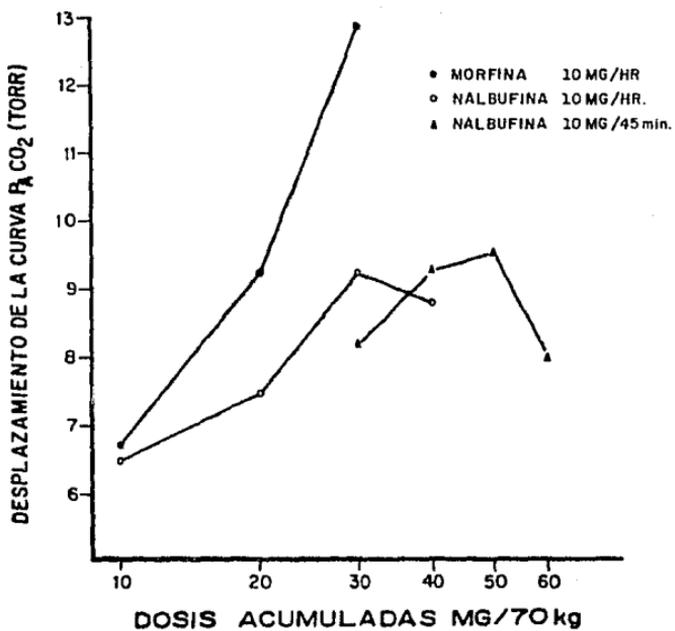


Fig. 9

fenómeno con la nalbufina ni a pequeñas ni a grandes dosis. (7, 10,20).

#### 7.- OTROS EFECTOS:

Elliot, Navarro y Momof, en un estudio para determinar la farmacología y los efectos físicos, administrando 10 mg de nalbufina y 10 mg de morfina cuatro veces al día durante siete días reportan:

A nivel del diámetro pupilar una respuesta similar a la obtenida por morfina, ocurriendo la miosis máxima después de la primera dosis, no obteniéndose cambios marcados con dosis subsecuentes, siguiendo un trayecto laminar, la respuesta pupilar al levallorfan con nalbufina fue poco notorio el aumento del diámetro pupilar por el antagonista, mientras que con la morfina todos los pacientes mostraron incremento notorio en el diámetro pupilar (por este criterio se cree que la nalbufina tiene menos propiedades agonistas que la morfina).(3,9). Ver fig. 10.

En la respuesta ventilatoria a 5.1% de CO<sub>2</sub> apareció depresión en los sujetos que recibieron nalbufina al igual que los que recibieron morfina, sin embargo se encuentra desarrollo de tolerancia con la nalbufina en relación a los cambios de CO<sub>2</sub> después de dosis subsecuentes. (3).

Electrocardiográficamente, no hubo cambios en la frecuencia, ni en el ritmo ni en la morfología del QRS ni en la onda T en relación a la nalbufina; ni a la morfina.

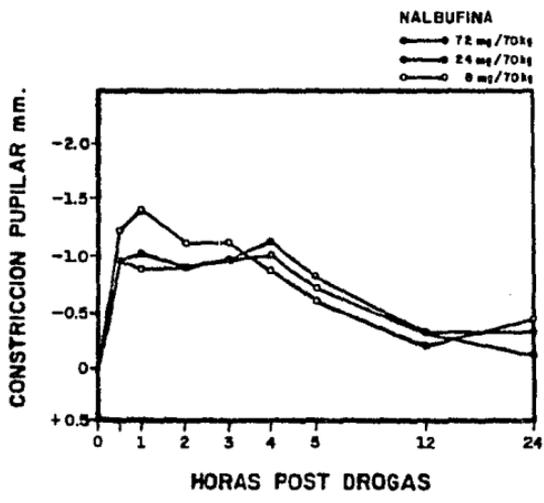
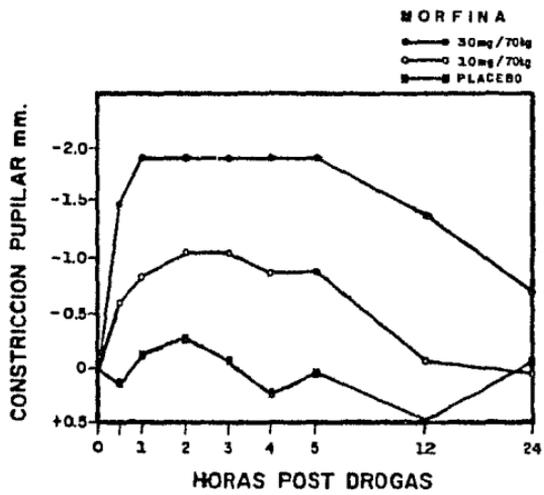


Fig. 10

Electroencefalográficamente, no hubo cambios apreciables en relación a la nalbufina; en cambio con la morfina se encuentra disminución de la frecuencia y aumento del patrón alfa en el electroencefalograma. (3).

En los signos vitales no se reportan cambios a la aplicación de nalbufina a dosis únicas ni crónicas en el pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria ni temperatura (3,9,14).

Hallazgos de la borstorio: la biometría hemática y el examen general de orina se reportan sin alteraciones y se encuentra cierto grado de alteración de las funciones hepáticas y de niveles enzimáticos (3).

Efectos sobre la presión intracraneana. Se ha encontrado que en lesiones craneales y en donde existe un aumento de la presión endocraneana, los posibles efectos depresores de la respiración (6,9,20), y el efecto potencial de los analésicos potentes de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo (resultante de la vasodilatación debida a la retención de CO<sub>2</sub>, puede exagerarse notablemente, la presencia de lesiones craneales o de hipertensión intracraneal existente. Además los analésicos potentes pueden producir efectos que enmascaran los datos clínicos de las lesiones craneales (4).

Efectos sobre el embarazo. Los efectos de la administración parenteral de la nalbufina sobre la reproducción fueron estudiados en ratas y conejos durante el desarrollo reproductivo y fertilidad a dosis diaria de 4 a 100 mg por Kg de peso, no habiendo

se demostrado efectos adversos a la administración de nalbufina no habiendo evidencia de que el compuesto induzca embriotoxicidad o teratogénesis. En el humano no se encuentran reportes - sobre alteraciones en la fertilidad o embriogénesis (14,15).

### g.- APLICACIONES CLINICAS:

#### A.) MEDICACION PREANESTESICA:

La nalbufina se ha utilizado en la premedicación a dosis de 0.1 mg por Kg de peso, encuentran dose gran efectividad para producir sedación y mitigar la ansiedad así como la aprensión preoperatoria, encontrándose estabilidad cardiovascular importante no habiendo cambios significati-- vos (5,6). Fragen y Caldwell en 1977 (6), en un estudio doble ciego a dosis de 0.1 mg por Kg de peso observaron que los pacien-- tes que recibieron morfina y nalbufina p ara la medicación preo-- peratoria tenían una reducción de la ventilación y una incidencia mayor de efectos colaterales inmediatos; no reportan arritmias ni flebitis en el sitio de administración (6).

Pahamyl en 1980 (5), reporta efectiva sedación con mitiga-- ción de la ansiedad; no habiendo cambios en la presión arterial o auricular derecha, ni en el ritmo cardiaco, volúmen sistólico ni electrocardiograma, sin embargo con morfina reporta taquicar-- dia e hipotensión en algunos pacientes (5).

#### B.- ANESTESIA BALANCEADA:

Como ya se refirió anteriormente la nalbufina no puede ser utilizada para analgesia quirúrgica como único elemento, siendo necesaria la asociación de otros anestésicos como óxido nítrico, fluroano, enfluroano, etc. (5,6,10,14).

Magruder, Chistofforetti y DiFazio en 1960 (14), en un estudio de 150 pacientes utilizando como dosis promedio un miligramo por Kg de peso y hasta 5 mg por Kg de peso además de óxido nítrico, tiopental, dehidrobenzoperidol, obtuvo una muy buena anestesia en 135 pacientes y en los 15 pacientes restantes que además eran hipertensos en el período preoperatorio se agregó enfluroano a la mezcla de óxido nítrico-oxígeno en concentraciones de 0.01 a 0.25% para prevenir un incremento mayor del 20% sobre los niveles basales de la presión sanguínea. Los valores de PaCO<sub>2</sub> después de nalbufina fueron 2-3 torr más altas que los valores preoperatorios, lo que indica una depresión respiratoria en aquellos pacientes que estaban ventilando espontáneamente. -- No se observaron cambios en los parámetros cardiovasculares, -- presión sanguínea, pulso, electrocardiograma. En 20 casos seleccionados en donde se instaló catéter de Swan-Ganz, para la presión venosa central, no se observaron cambios en la presión pulmonar capilar ni en cuña ni en la presión venosa central durante la administración de nalbufina. La analgesia postoperatoria en pacientes que fueron anestesiados con nalbufina a dosis de 1 mg. por Kg de peso fue clínicamente comparable con la de otros narcóticos utilizados en anestesia balanceada, a dosis de 2 mg por

Kg de peso de nalbufina durante la cirugía se observó que bajaba notablemente la necesidad de administrar medicamentos adicionales para el dolor durante las primeras horas postoperatorias. (14).

Fahamyl (5), a dosis de 1 a 1.5 mg por Kg de peso de nalbufina obtuvo una analgesia transoperatoria efectiva en 70 pacientes sometidos a tratamiento ortopédico similar, manteniéndose la anestesia además con oxígeno-nitroso-oxígeno, no habiendo cambios significativos en la potencia cardíaca, presiones arteriales, aurícula derecha, ni electrocardiograma. La incidencia de depresión respiratoria postoperatoria y vómito fue mucho menor que con morfina (5).

Lake y col. en 1982 (10), reporta en 14 pacientes con enfermedad coronaria y en 7 pacientes con enfermedad valvular mitral que a dosis mayores de 2 a 3 mg por Kg de peso más la adición de flunitrazepam, con la estimulación quirúrgica disminuye significativamente el índice cardíaco, aumenta la presión arterial media y pulmonar y aumenta las resistencias vasculares periféricas en pacientes con enfermedad arterial coronaria; en pacientes con enfermedad valvular mitral hay pequeñas pero significativas disminuciones del índice cardíaco y en el índice de fuerza del ventrículo izquierdo y aumento de las resistencias vasculares periféricas (10).

Lozano y col. (14) en un estudio de 70 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, utili-

zandose además de nalbufina, flutane a concentraciones que --  
oscilaron entre 0.4 a 0.9%, las dosis de nalbufina utilizadas  
fueron de 1,2, y 3 mg por Kg de peso, reportandose que con dosis  
de 1 mg por Kg de peso se encuentran mayores ventajas puesto --  
que la dosis de nalbufina es suficiente para producir buena --  
analgesia quirúrgica como postoperatoria y durante el acto qui-  
rúrgico muestra una buena estabilidad hemodinámica y neurovege-  
tativa. (12).

C.- DOLOR POSTOPERATORIO O POR CANCER:

La evaluación de estudios claramente demuestran que --  
la nalbufina es efectivamente un buen analgésico, cuando se uti-  
liza en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Tammisto y col. en 1977 (22), refiere que con dosis de 0.07 -  
a 0.14 mg por Kg de peso de nalbufina en comparación con 0.3 mg.  
a 0.6 mg por kg de peso de pentazocina endovenosa se encontro -  
mejoría del dolor postoperatorio el cual fue similar, el efecto  
pico fue de media hora a una hora después de la inyección de ---  
ambas drogas. Un miligramo base de nalbufina fue tres veces más  
potente que la pentazocina. La duración de la acción fue lige--  
ramente mayor, pero aproximadamente la duración fue de 2.5 hrs.  
después de la inyección. Excepto por el sueño fueron pocos los  
efectos colaterales los cuales fueron similares en ambas drogas  
no se observaron efectos psicoticomiméticos. (22).

En un estudio doble ciego de Stambaugh Jr., evaluó la efica--  
cia y seguridad en pacientes con dolor crónico severo debido al

cáncer por un período de 186 días. La nalbufina fue tan efectiva como la morfina, causando poca euforia y pocos efectos adversos, algunos de estos pacientes quienes habían recibido --- analgésicos narcóticos desarrollaron signos y síntomas de abstinencia, cuando se dió nalbufina los cuales fueron manejados sin dificultad.(15).

Bikhazi en 1973 (1) en un estudio comparativo de nalbufina y morfina en el dolor postoperatorio en pacientes pediátricos a dosis de 0.1 a 0.12 mg por kg de peso, administrados intravenosamente, reporta similar mejoría al dolor referido, no habiendo diferencias significativas y los efectos colaterales fueron similares (1).

D.- EN EL TRABAJO DE PARTO:

E.H. Newkom, reporta que la eficacia analgésica de 10 a 15 mg de nalbufina fue encontrada equivalente a 75-113 mg de morfina, no encontrando diferencias significativas en el alivio máximo del dolor, duración del alivio del dolor, los efectos sobre la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia de las contracciones uterinas y la duración de estas, así como la dilatación cervical fueron equivalentes excepto por la contractilidad uterina la cual fue mayor con nalbufina; en la puntuación APGAR no hubo variaciones y no hubo diferencias significativas en los valores de gases en sangre, hematocrito, bilirrubinas o reflejos neurológicos (15,13).

9.- REACCIONES ADVERSAS.

A.- DEPENDENCIA FISICA:

La administración crónica de nalbufina produce dependencia física la cual es parecida a la producida por la pentazocina (3,9). Por lo cual se concluye que la nalbufina puede conducir el abuso potencial, el que se considera en mayor grado que el visto por el uso de la nalorfina y ciclazocina, el cual es aproximadamente similar al producido por la pentazocina (3,9).

B.- SINDROME DE ABSTINENCIA:

Jasinski y Mansky en 1971 (9), en un estudio en pacientes con antecedentes de abuso a opiáceos en administración crónica, después de la administración de 51 días de nalbufina se suspendió ésta aplicándose nalorfina 30 mg como dosis única no habiendo respuesta; sin embargo con naloxona a dosis de 4 a 6 mg, precipitaron definitivamente el síndrome de abstinencia el cual se presentó en promedio a las 26 hrs, siendo este moderado reportándose incomodidad y demanda de la droga, aplicándose al primer día de abstinencia 15 mgs de nalbufina subcutánea, encontrándose mejoría parcial de los síntomas (9), ver fig. 11.

Se ha observado que el síndrome de abstinencia por nalbufina es en menor grado que el síndrome de abstinencia por morfina y

LA PUNTUACION DIARIA PROMEDIO  
EN ABSTINENCIA

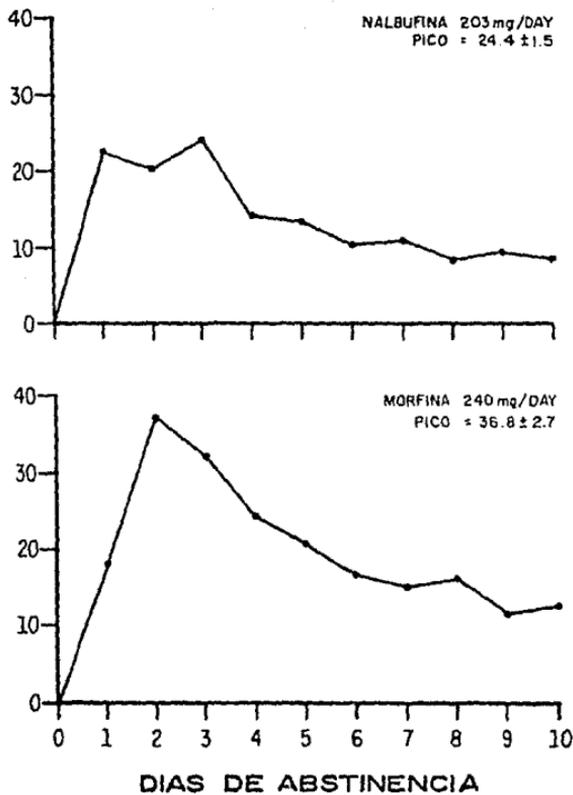


Fig. 11

pentazocina y similar al síndrome de abstinencia por nalorfina.

La presión sanguínea se incrementó importantemente en el -- síndrome de abstinencia por morfina en relación con el síndrome de abstinencia por nalbufina, la hipernea fue similar en los -- síndromes de abstinencia por nalbufina y pentazocina y menor en el síndrome de abstinencia por morfina; la presencia de fiebre fue similar a la observada en los síndromes de abstinencia por morfina y nalbufina que en los síndromes de abstinencia por pentazocina y nalorfina. La agitación e inquietud fue similar a la presentada en los síndromes de abstinencia por nalbufina y morfina. El vómito en el síndrome de abstinencia por nalbufina fue menor que en los síndromes de abstinencia por morfina y pentazocina y no se presentó en el síndrome de abstinencia por nalorfina (5,9).

#### C.- EFECTOS PSICOTICOMIMÉTICOS:

Con dosis de 72 mg de nalbufina se refieren mínimos efectos psicoticomiméticos, los cuales fueron presentados como evidencia a pequeñas respuestas en escg las similares a L.S.D. En un estudio comparativo de nalbufina en 1066 pacientes, morfina 486, pentazocina 252 pacientes -- se reportó que los efectos psicoticomiméticos eran menores que los producidos por la pentazocina y morfina, los cuales consistían principalmente en fantasías, despersonalización, ilusiones disforia y alucinaciones (4,9,11). Ver fig. 12.

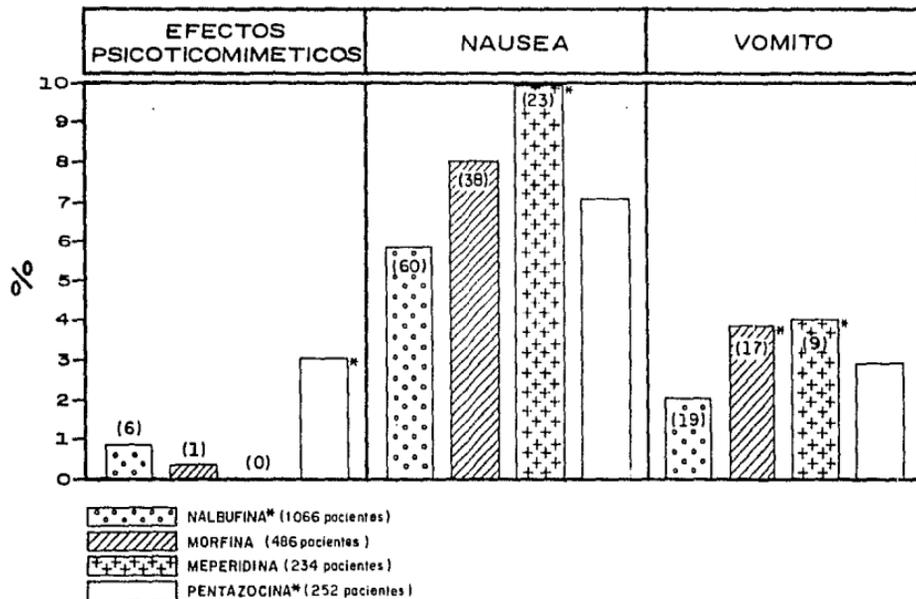


Fig. 1.2

D.- OTROS EFECTOS COLATERALES:

El efecto indeseable más frecuente observado en un estudio de 1066 pacientes tratados con nalbufina la sedación se presentó en un 36%.

Las reacciones menos frecuentes fueron: sudoración pegajosa en un 9%, náuseas en un 6% ver fig 12, vómito en un 2%, vertigo o mareo en un 5%, resequead bucal en un 4% y cefalea en un 3%.

Los efectos indeseables los cuales fueron observados con una incidencia menor del 1% fueron:

A nivel del sistema nervioso central, nerviosismo, depresión inquietud, llanto euforia, hostilidad, sueños raros, confusión, debilidad, alucinaciones, disforia, sentimientos de culpabilidad entumecimiento, hormigueo, fantasías y efectos psicotocometicos como fantasías, despersonalización, ilusiones, disforia y alucinaciones (4,11).

A nivel cardiovascular fueron: hipertensión, hipotensión, bradicardia o taquicardia.

A nivel gastrointestinal, cólicos, dispepsias, sabor amargo.

A nivel respiratorio, depresión respiratoria, disnea, asma (4,7,11,20).

A nivel de piel, prurito, ardor y urticaria (4,9).

Diversos: dificultad de lenguaje, urgencia urinaria, visión borrosa, calor (4).

En estudios en voluntarios sanos la nalbufina administrada -

intramuscularmente a dosis de 30 a 40 mg causa mínimos disturbios cerebrales que duran aproximadamente 12 hrs., mientras -- que con dosis similares de morfina causan cambios similares -- hasta por 24 hrs. o más.(15).

La toxicidad clínica de la nalbufina es pacientes con una variedad de enfermedades no ha sido evaluado. No hay datos disponibles sobre los efectos adversos de la nalbufina cuando se ha usado repetidamente en el dolor crónico, no se ha observado dano tisular en el sitio de la inyección con nalbufina, - en cambio si se ha observado numerosos casos de mielotoxicidad con la pentazocina (15).

IV.- OBJETIVO:

En el presente estudio se tiene por objeto el análisis desde el punto de vista hemodinámico del clorhidrato de nalbupina en anestesia balanceada en cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, así como la analgesia postoperatoria.

IV.- CASOS CLINICOS:

1.- MATERIAL Y METODO:

Se estudiaron 8 pacientes, 6 hombres y 2 mujeres que fueron sometidos a cirugía cardiovascular con -- circulación extracorpórea; las edades oscilaron entre 8 a 59 -- años con los siguientes diagnósticos:

DOBLE LESION MITRAL	3 PACIENTES
COMUNICACION INTERAURICULAR	3 PACIENTES
ESTENOSIS SUBAORTICA	1 PACIENTE
ESTENOSIS MITRAL	1 PACIENTE

los cuales fueron sometidos a:

REEMPLAZO VALVULAR MITRAL	3 PACIENTES
CIERRE DE COMUNICACION INTERAURICULAR	3 PACIENTES
VENTRICULOTOMIA	1 PACIENTE
COMISURATOMIA	1 PACIENTE

El estado físico según la clasificación ASA, fue:

ASA II	4 PACIENTES
ASA III	3 PACIENTES
ASA IV	1 PACIENTE

El peso promedio fue de 56.5 Kg siendo el más alto de 91 Kg y el más bajo de 30 kg.

La medicación preanestésica se realizó dando a todos los pacientes la noche previa a la cirugía 10 mg de diazepam por vía oral; y una hora antes de la cirugía se les aplicó clorhidrato

de nalbufina a dosis de 10 microgramos por Kg de peso, diazepam a dosis de 100-200 microgramos por Kg de peso y escopolamina a dosis de 10 microgramos por Kg de peso.

La inducción se realizó con clorhidrato de nalbufina a dosis de 1 mg por Kg de peso, flunitrazepam a dosis de 50 microgramos por Kg de peso y como relajante muscular bromuro de pancuronio a dosis de 80 microgramos por Kg de peso, ventilándose con oxígeno al 100 % con mascarilla y procediéndose a la intubación en dotraqueal a los cinco minutos después con sondas de baja presión. A los pacientes se les aplicaron dos dosis iguales a la primera, en el momento de iniciar la circulación extracorpórea; en dos pacientes cuando se observaron signos de analgesia insuficiente se aplicó una dosis adicional de nalbufina igual a la primera. - Las dosis totales de clorhidrato de nalbufina fueron de 60 mg la más baja y de 180 la más alta.

La anestesia fue mantenida con halotano a dosis de 0.2 a 1 % siendo las concentraciones más altas durante la incisión en piel y esternotomía; la concentración media fue de 0.6%.

Para la relajación muscular transanestésica se utilizó bromuro de pancuronio a dosis de 40 microgramos por Kg de peso cada hora, siendo la dosis total mínima de 8 mg, la máxima de 26 mg y la dosis media de 12.9 mg.

Cuando se inició la circulación extracorpórea se aplicó la segunda dosis de nalbufina acompañada de tiopental a dosis de 5 mg, por Kg de peso y metilprednisolona a dosis de 30 mg por -

KG de peso y se continuo con bromuro de pancuronio con el mismo esquema, durante esta fase de la cirugía se bajo la temperatura del paciente hasta 26 grados centígrados y posteriormente se elevó la temperatura hasta cifras basales aproximadamente y se reinició la ventilación controlada del paciente con oxígeno al 100%, siendo los requerimientos de halotano durante esta fase los mínimos; durante el tiempo que estuvo el paciente en circulación extracorpórea hubo un flujo de oxígeno constante de 2 litros por minuto. El tiempo en circulación extracorpórea mínimo fue de 30 min. y el máximo de 2 hrs. 20 min. y el promedio fue de 1 hr. 15 min.

Todos los pacientes fueron monitorizados con cardioscopio, termómetro esofágico, baumanometro, cateter central, cateter arterial radial, tomándose los siguientes parámetros clínicos: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media, presión venosa central y temperatura. Estos parámetros clínicos se siguieron cuidadosamente antes de la premedicación durante la inducción y en el transoperatorio cada 5 minutos como máximo, en la hoja de evolución trancañestésica.

Se vigilaron los trazos electrocardiograficos en forma continua; se obtuvieron muestras de gases sanguíneos trancañestésicos, después de la inducción con nalaufina, antes de pasar a circulación extracorpórea y al salir de está, así como al salir del quirofano.

El tiempo quirurgico fue de 4.45 hrs en promedio siendo el -

tiempo mínimo de 3 hrs. 10 min. y el máximo de 7 hrs. 15 min.

También se midió la diuresis en forma horaria por un mejor control de líquidos.

Al terminar la cirugía todos los pacientes fueron llevados a la unidad de Cuidados Intensivos Postquirúrgica, intubados, en donde fueron sometidos a ventilador volúmetrico hasta que se logró la recuperación del automatismo ventilatorio, una adecuada estabilidad hemodinámica, gasometrías arteriales satisfactorias y un estado neurológico satisfactorio. Se valoró la analgesia postoperatoria, la calidad de la ventilación y el estado de conciencia.

## 2.- RESULTADOS.

Se estudiaron 8 pacientes sometidos a cirugía de corazón con circulación extracorpórea, utilizándose clorhidrato de nalbufina como analgésico de base, cuyas características físicas se resumen en el cuadro I.

La medicación preoperatoria se realizó con nalbufina diazepam y escopolamina, ver cuadro II, con lo que se observó excelente sedación, ya que se mitigó la ansiedad y aprensión preoperatoria. Posteriormente se realizó la cateterización de la arteria radial por punción o arteriodisección, habiendo necesidad en todos los pacientes de anestésico local y en 5 pacientes de iniciar la inducción.

Durante la inducción con nalbufina, flunitrazepam y pancuronio

CUADRO I

SEXO	EDAD	PESO	ASA	
6 MASCULINO	MINIMA 8 AÑOS	MINIMO 30 KG.	II	50%
2 FEMENINO	MAXIMA 39 AÑOS	MAXIMO 91 KG	III	37.5%
	MEDIA 21.6-12.1	MEDIA 52.5-19.7	IV	12.5%

CARACTERISTICAS FISICAS DE LOS PACIENTES  
Media = desviación estandar.

CUADRO II

DIAZEPAM	100-200 mcg por Kg de peso
NALBUPINA	10 mcg por Kg de peso
ESCOPOLOMINA	10 mcg por Kg de peso

DOSIS DE PREMEDICACION

CUADRO III

NALBUPINA	1 mg por Kg de peso
FLUNITRAZEPAM	50 mcg por Kg de peso
BROMURO DE PANCURONIO	80 mcg por Kg de peso.

DOSIS DE INDUCCION

se intubaron todos los pacientes sin problema ver cuadro III.

La anestesia fue mantenida además de la nalbufina con halotano a concentración media de 0.6% siendo la mínima de 0.2% y la máxima de 1%, en dos pacientes que durante la realización de la esternotomía requirieron concentraciones más altas al presentar signos de analgesia insuficiente como taquicardia y/o sudoración, estos dos pacientes que continuaron con signos de analgesia insuficiente se les administró una dosis adicional de clorhidrato de nalbufina igual a la primera con lo que disminuyó las concentraciones de halotano.

Cuando se inició la circulación extracorpórea se administró una segunda dosis de nalbufina igual a la primera además de -- tiopental, metilprednisolona, estando el paciente en hipotermia la duración promedio del tiempo de circulación extracorpórea -- fue de 1 hr. 19 min., siendo el nivel de temperatura mínimo de 26 grados centígrados, la cual al terminar la circulación extra corpórea se elevó a niveles basales.

Para realizar la valoración hemodinámica se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: Presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardiaca, presión venosa central y -- temperatura; tomando las cifras basales antes de la premedicac-- ción, controles a los dos minutos después de la incisión, ---- durante la esternotomía, treinta minutos después de iniciar cirugía, cinco minutos antes de circulación extracorpórea, cinco minutos después de circulación extracorpórea y al salir de qui-

rofano, tozandose la media y el error estandar, los resultados se representan en el cuadro IV. Se observó que la tensión arterial sistólica, diastólica y media, la frecuencia cardíaca y la presión venosa central se mantuvieron en forma estable hasta 5 minutos antes de la circulación extracorpórea, encontrandose una disminución de la tensión arterial sistólica de 12.2%, en la tensión arterial diastólica de 10.2%, la frecuencia cardíaca aumento en un 11.6%, la presión venosa central disminuyo en 1.3% y la presión arterial media disminuyo en un 17.7.

Al salir de la circulación extracorpórea se observó que las cifras de tensión arterial sistólica disminuyeron en un 20.9%, la tensión arterial diastólica en un 14.5%, la presión arterial media disminuyo en un 25.5%, la frecuencia cardíaca disminuyo en un 6%, la presión venosa central aumento en un 15.2% y la temperatura disminuyo en 0.5%.

Los cambios al salir de quirófano, fueron los siguientes: La tensión arterial sistólica disminuyo en relación a las cifras -- basales en un 10.0%, la tensión arterial diastólica en menos del 6%, la tensión arterial media disminuyo en menos del 3.0%, la -- frecuencia cardíaca disminuyo en un 6%, la presión venosa central aumento en un 3%, y la temperatura disminuyo en menos del 1.0%.

Considerando el tiempo quirúrgico el cual fue en promedio de 4.45 hrs. y el tiempo de circulación extracorpórea en promedio - de 1hr. 17 min.

Por todo esto podemos decir que se observó una aceptable es-

CUADRO IV

	PRESION ARTERIAL SISTOLICA/DIASTOLICA	P.A.M.	F.C.	P.V.C.	TEMP.
CONTROL	107.5±4.1/68.7±3.9	73.5±3.5	103.1±13.2	9.12±1.0	36.4±0.1
2 MIN. DESPUES DE INCISION	100.0±5.9/70.0±4.9	78.6±2.3	105.6± 9.1	8.7 ±0.8	36.8±0.2
DURANTE ESTERNOTOMIA	106.2±9.7/73.5±5.9	80.4±2.9	116.2±11.3	9.0 ±0.8	36.6±0.1
30 MIN. DESPUES DE INICIAR CIRUGIA	95.0±3.2/61.2±2.3	74.9±4.4	115.0± 9.7	9.0 ±0.7	36.4±0.1
5 MIN. ANTES DE CIRCULACION EXTRACORPOREA	93.7±3.2/61.2±1.2	64.6±2.6	96.9± 5.0	9.0± 0.9	36.6±0.2
5 MIN. DESPUES DE CIRCULACION EXTRACORPOREA	85.0±3.2/58.7±2.3	56.2±2.2	96.9± 4.2	10.6 ±0.4	36.2±0.1
AL SALIR DE QUIROMANO	97.1±4.2/64.2±2.9	72.2±3.2	108.1±11.2	12.37±0.7	36.4±0.5

MEDIA ± ERROR ESTANDAR

tabilidad hemodinámica.

En el trazo electrocardiográfico durante el transoperatorio solamente en un paciente se observó extrasístoles ventriculares las cuales fueron controladas con una sola dosis de lidocaina al 1% a 1 mg por kg de peso, no se observaron otros cambios.

Los gases sanguíneos fueron tomados de la arteria radial y - las muestras fueron analizadas al inicio de la cirugía, cinco minutos antes de pasar a circulación extracorpórea, antes de -- salir de quirófano, en la unidad de cuidados intensivos aproximada mente cada hora, observándose los resultados en el cuadro V.

Al estar en quirófano los pacientes recibieron concentraciones de oxígeno al 100% durante el periodo transanestésico, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos fueron asistidos con un ventilador de volumen a concentraciones de oxígeno del 70 a el 100%, de acuerdo al resultado de los gases arteriales posteriormente fueron pasados a puritan con tubo en "T" a concentraciones de oxígeno del 40 al 60%, antes de ser extubados. Tomando en cuenta lo anterior consideramos que en los resultados de los gases sanguíneos no hubo cambios significativos.

El tiempo de intubación fue en promedio de 8.6hrs con un mínimo de 8 hrs. y un máximo de 18 hrs, después de salir del quirófano, tolerando bien la intubación durante este lapso de 8 a 10 hrs con buena sedación y analgesia.

La analgesia fue satisfactoria en el postoperatorio en el - 62.5% de los casos los cuales fueron extubados a las 8 hrs. , y

en los casos que fue necesario que los pacientes permanecieran intubados por un tiempo mayor fue necesario la administración de una dosis adicional de analgésico. Después de 24 hrs. de postoperado el 87.5% de los pacientes recibió una dosis de analgésico. El principal efecto colateral fue la sedación en todos los pacientes y el 24.5% presentó náuseas.

### 3.- CONCLUSIONES:

Los resultados observados en este estudio nos indican que el clorhidrato de nalbufina se puede utilizar como analgésico de base ya que disminuye en forma importante las concentraciones de otros anestésicos inhalados como en éste caso del flutane, no pudiéndose utilizar solo por lo que se debe utilizar siempre en anestesia balanceada. La inducción fue llevada a cabo sin problemas, durante la esternotomía fue donde se utilizaron las concentraciones más altas de halogenados y en dos pacientes fue necesaria la administración de una dosis adicional de clorhidrato de nalbufina la cual fue administrada a pacientes de 40 Kg con lo que podría pensarse que pacientes menores de este peso podrían requerir dosis mayores de clorhidrato de nalbufina, pero en este mismo estudio hubo un paciente con un peso menor de 40 Kg, que no requirió de una dosis adicional,

Durante el trananestésico la estabilidad cardiovascular observada fue satisfactoria.

CUADRO V

GASES SANGUINEOS	PH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
AL INICIAR CIRUGIA	7.43±.08	255.6±78	26.47±5.2
5 MIN. DESPUES DE PASAR-A CIRCULACION EXTRACORPOREA	7.38±.17	202.0±87	25.26±13.2
5 MIN. DESPUES DE SALIR DE CIRCULACION EXTRACORPOREA	7.40±.10	342.0±24	26.31±6.8
AL SALIR DE QUIROFANO	7.39±.11	246.6±62	29.59±7.9
1 HR. DESPUES DE SU INGRESO A TERAPIA.	7.39±.01	132.6±40	29.40±5.3
3 HR. DESPUES DE SU INGRESO A TERAPIA	7.39±.04	146.4±36	26.8± 3.2
8 HR. DESPUES DE SU INGRESO A TERAPIA	7.39±.04	112.5±47	27.4± 2.9

MEDIA ± DESVIACION ESTANDAR.

Otras de las ventajas de ésta técnica sería la poca contaminación que se ofrece al equipo quirúrgico al disminuir al mínimo la contaminación ambiental del quirófano, debido a las bajas concentraciones que se utilizan de halogenados; además de su -- baja toxicidad y la analgesia residual que fue buena en este -- tipo de pacientes.

#### 4.- DISCUSION:

El clorhidrato de nalbufina agonista antagonista narcótico se ha utilizado para la premedicación con excelentes resultados por producir sedación y mitigar la ansiedad, la cual consideramos en este tipo de pacientes debe ser profunda por lo que se asoció con un benzodiazepínico con lo cual la sedación -- fue excelente. Panamyl en 1950 (5) reporta con nalbufina, en la medicación preoperatoria efectiva sedación y muy buena anestesia balanceada con muy buena estabilidad cardiovascular no -- reportando cambios en las presiones arterial, auricular derecha ni en el ritmo cardiaco, ni en el volumen sistólico ni en el -- electrocardiograma, si reportando cambios como taquicardia e -- hipotensión en pacientes con morfínicos a dosis equianalgesi-- cas. Romagnoli y Keats en 1978 (19), en pacientes con enfermedad coronaria en un estudio comparativo de los efectos hemodinámicos de nalbufina y morfina no reportan cambios importan-- tes en la frecuencia cardiaca, ni en las presiones auricular -- derecha de la arteria pulmonar, de la aortica,

de la presión final de la diástole del ventrículo izquierdo ni resistencias pulmonares ni sistémicas ni índice cardiaco.

Judd y col. (13), observaron que con dosis de 25 microgramos por Kg de fentanyl en pacientes con enfermedad arterial coronaria producían significativamente una disminución de la presión arterial media, de la presión arterial media pulmonar, de la presión en suela capilar pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares y resistencias vasculares periféricas, la nalbufina no produce este tipo de cambios.

Magruder y col. 1980 (14) en 150 pacientes sometidos a cirugía con anestesia balanceada con nalbufina a dosis de 1 mg a 1.5 mg por Kg de peso reporta buena estabilidad cardiovascular.

Lake y col. 1982 (10) reporta en pacientes con enfermedad coronaria a dosis mayores de 2 mg. por Kg de peso con flunitrazepam disminución del índice cardiaco, aumento de la presión arterial media y pulmonar y aumento de las resistencias vasculares periféricas y en pacientes con enfermedad valvular mitral, disminución del índice cardiaco y del índice de fuerza del ventrículo izquierdo y aumento de las resistencias vasculares periféricas.

Lozano y col. (14) en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto con circulación extracorpórea utilizando clorhidrato de nalbufina a dosis de 1 a 5 mg por Kg de peso, reportan buena analgesia quirúrgica como postoperatoria y estabilidad hemodinámica durante el acto quirúrgico.

En nuestro estudio a dosis de 1 mg por Kg de peso de clorhi-

dr. to de nalbufina además de flutane a bajas concentraciones observamos al salir de circulación extracorpórea disminución de la presión arterial sistólica en un 20%, de la presión arterial diastólica en menos del 15%, de la presión arterial media en un 23%, la frecuencia cardiaca disminuyo en un 6%, la presión venosa central aumento en un 15%, mientras que al salir de quirofano los cambios en relación a las cifras basales fueron de la tensión arterial sistólica en un 10%, de la presión diastólica en menos del 6%, la presión arterial media en menos del 3%, la frecuencia cardiaca disminuyo en un 6% y la presión venosa central aumento en un 35%, con lo cual podemos reportar una aceptable estabilidad hemodinámica.

El efecto tope de la depresión respiratoria producido por el clornidrato de nalbufina (20) en este tipo de cirugía fue valorado en la unidad de cuidados intensivos en donde se observo que los pacientes al desaparecer el efecto del relajante muscular ventilaban en forma adecuada lo cual favorecio a una extubación más rápida; mientras que la morfina y el fentanyl producen una profunda depresión respiratoria en el periodo postoperatorio e incluso pueden producir rigidez de las paredes musculares pulmonares. (8).

La analgesia postoperatoria fue aceptable aunque algunos -- autores reportan analgesia postoperatoria hasta por más de 24 hr. recomendando una dosis adicional de nalbufina al final del acto quirúrgico de menos de 500 microgramos por Kg de peso(12).

VI.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Bikhazi, George B., M.D. Comparison of Morphine<sup>9</sup> and Nalbuphine in Postoperative Pediatric Patients. *Anesthesiology Review* Vol. V No. 7, pág. 34-36. 1978.
- 2.- DiPazio, Cosmo A., Moscicki, Jeffrey C. and Magruder Michael R., Anesthetic Potency of Nalbuphine and Interaction with Morphine in Rats. *Anesthesia and Analgesia*, Vol. 60 No. 9 pág. 629-632. 1981.
- 3.- Elliot, H.W., Navarro, G. and Komof., A Double Blind Controlled Study of Pharmacologic Effects of Nalbuphine. *Journal of Medicine* Vol. 1 pág 74-89. 1970.
- 4.- Endo Laboratories. Nubain Physician's Monograph, Garden City, N.Y. 1979.
- 5.- Fahmy, N.R., M.D. Nalbuphine in "Balanced" Anesthesia: It's Analgesic efficacy and Hemodynamic Effects. *Anesthesiology* Vol. 53, No. 3, 1980.
- 6.- Fragen, Robeth J., and Caldwell, Nancy. Acute Intravenous Premedication with Nalbuphine. *Anesthesia and Analgesia* - Vol. 56 pág. 808-812. 1977.
- 7.- Gal, Thomas J., DiPazio Cosmo A., Moscicki, Jeffrey. Analgesic and Respiratory Depressant Activity of Nalbuphine: *Anesthesiology* Vol. 57. No. 5. 1982.
- 8.- Goodman Gilman A., Goodman Louis S., Gilman A. Las Bases - *Farmacologicas de la Terapéutica* 6a. Ed. pág.494-527. 1981.

- 9.- Jacinski, Donald R., and Mansky, Peter A. Evaluation of -  
Halbuphine for Abuse Potential. Clinical Pharmacology -  
and Therapeutics Vol. 13 No.1 pág 78-90. 1971.
- 10.- Lake, Carol L., Duckworth, Elizabeth N., DiFazio Cosmo A., -  
Durbin, Charles G., Magruder, Michael R. Cardiovascular -  
Effects of Halbuphine in Patients with Coronary or Valvu-  
lar Heart Disease. Anesthesiology Vol. 57 No. 6 pág. 498-  
503. 1982.
- 11.- Lewis, John R., PhD. Evaluation of New Analgesics. Butorphe  
nol and Halbuphine. JAMA. Vol. 243 No. 14 . 1980.
- 12.- Lozano Koriega R., Méndez Guerrero B., Moreno Alatorre A.A.  
Bejor Ojeda A.A. Clorhidrato de Halbuphina en Cirugía de -  
Corazón Abierto Reports Proliminar. no publicado Lab. Endo.
- 13.- Lunn, J.K., Stanley T.H.; Eisele J., Webster, L., and Woodward  
A.: High Dose Pentanyl Anesthesia for Coronary Artery Surger  
ry: Plasma Pentanyl Concentrations and Influence of Nitrous  
Oxide on Cardiovascular Responses. Anesthesia and Analgesia  
Vol. 58 No. 5 pág 500-595. 1979.
- 14.- Magruder, Michael R., Chistofforetti, Russel., DiFazio, Cos-  
mo A. Anesthesiology Review Vol. VII No. 9 pág. 25-29. 1980.
- 15.- Miller, Russell H. Evaluation of Halbuphine Hydrocloride.  
Am. Journal of Hosp. Pharm. Vol. 37 pág. 942-949. 1980.
- 16.- Murphy, Michael R. and Hug Carl C. Jr., The Enflurane Spa-  
ring Effect of Morphine, butorphanol and Halbuphine. Anes-  
thesthesiology Vol. 57 No. 6 pág 489-492. 1982.
- 17.- Maldonado Felipe M.A. de la Neuroleptanalgesia a la Anestesia

Analgesica 2a. ed. pág 9 a 66. Ed. Salvat. 1980.

- 18.- Newkum, Elisabeth H.M.D. Evaluation of the Safety and Efficacy of Halbuphine in the Management of Pain Associated - with Labor. no publicado Lab. Eado.
- 19.- Romagnoli, A. and Keats, A. Comparative Hemodynamic Effects of Halbuphine and Morphine in Patients with Coronary Artery Disease. Cardiovascular Diseases, Bulletin of Texas - Heart Institute Vol. 5 No. 1 pág. 19 a 24. 1976.
- 20.- Romagnoli, A. and Keats, A.S., Ceiling Effect for Respiratory Depression by Halbuphine. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 57 No. 4 pág 476-485. 1960.
- 21.- Stanley, Theodore H and Webster, Lynn R. Anesthetic Requirements and Cardiovascular Effects of Pentanyl-Oxigen and Pentanyl-Diazepam-Oxigen Anesthesia in Man. Anesth. Analg. Vol. 57 pág 411-426. 1978.
- 22.- Tammiö T. and Tigerstedt. Comparison of the Analgesic Effects of Intravenous Halbuphine and Pentazocine in Patients with Postoperative Pain. Acta Anesth. Scand. Vol. 21. pág. 390-394. 1977.
- 23.- Villarejo Díaz Mario. Receptores Opiáceos y Peptidos -- Opioides. Rev. Mex. Anestesiología. Ep. II. Vol. 5 No. 2 y 3 pág. 97-166 y 169-171. 1982.