

11202
24.7



*Universidad Nacional
Autónoma de México*

*Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado*

*SECRETARIA DE MARINA
CENTRO MEDICO NAVAL*

*TRATAMIENTO DEL ESTADO DE SHOCK
CON NALOXONA*

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener la Especialidad en

ANESTESIOLOGIA

p r e s e n t a

Dr. Guillermo Bastida Toledano

México, D. F.



1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

	Pág.
SECCION I.	
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	2
SECCION II.	
ANTECEDENTES	4
SECCION III.	
QUIMICA DE LAS ENDORFINAS Y FARMACOLOGIA DE - LA NALOXONA	9
SECCION IV.	
MATERIAL Y METODO	15
SECCION V.	
RESULTADOS	19
SECCION VI.	
CONCLUSIONES	24
SECCION VII.	
RESUMEN	26
SECCION VIII.	
BIBLIOGRAFIA	28

SECCION I
JUSTIFICACION Y OBJETIVO

El estado de shock es una entidad capaz de ocasionar diversas y graves alteraciones en el hombre, en función de su etiología, de su intensidad, de los padecimientos asociados y de las medidas terapéuticas. Es un síndrome donde se presupone una irrigación tisular deficiente en una gran parte del organismo desencadenada por diversos mecanismos produciendo una hipoxia tisular que puede producir severos cambios en la homeostasis y por ende es capaz de ocasionar cambios fisiológicos que pueden producir secuelas severas en el paciente e incluso la muerte. (1)

Se dice que el estado de shock, sobre todo el séptico, es capaz de producir 50% de mortalidad a las 8 horas de establecido, entendiéndose por tanto, la importancia del manejo el cual debe ser oportuno y efectivo. (2)

Es por lo anterior que el presente estudio pretende efectuar una investigación dirigida al empleo de un fármaco utilizado ampliamente en anestesiología y que ha mostrado tener ciertas características que pueden coadyuvar importantemente en la terapéutica del estado de shock, proveyendole de mayor eficacia.

Sabemos actualmente que existen sustancias elaboradas por el organismo que son liberadas por el stress y que juegan un papel importante dentro de la fisiopatología del estado de shock debido a que producen cambios que favorecen la progresión de este síndrome. Estas sustancias, llamadas endorfinas y encefalinas, conocidas también como opioides endógenos o péptidos opioides, poseen una gran similitud farmacológica con los morfinicos, o sea que tienen acciones análogas a los narcóticos. Pero así como poseen esta semejanza en la acción, también pueden ser revertidos sus efectos mediante el empleo de antagonistas de los narcóticos y más específicamente por la naloxona - - (3, 4, 5).

Es así, que en base a este principio se ha inferido -- que este fármaco puede jugar un papel importante en el tratamiento del estado de shock, mediante la limitación de los efectos adversos producidos por las endorfinas durante esta patología y desencadenando otros que favorecen la dirección hacia la homeostasis en conjunción con otros principios terapéuticos.

Es por tanto que el objetivo de este estudio sea el de terminar el grado de utilidad de la naloxona como coadyuvante - en el tratamiento del estado de shock, estableciendo en que tipo de shock tiene más aplicación y cuál es el esquema más efectivo de administración.

SECCION II ANTECEDENTES

Fue con el descubrimiento de la existencia de receptores opiáceos en el organismo en 1973 por Pert y Snyder [6], que se inició una nueva etapa en las investigaciones biomédicas debido a que esto presupuso la existencia de opiáceos endógenos, es decir, producidos por el propio organismo y con características similares a la morfina.

Siendo Martin el primero en deducir la presencia de estos receptores y Goldstein quien estableció las bases para su identificación, en 1967 y 1973, respectivamente.

Más tarde, Gilbert y Martin en 1977, clasificaron los receptores en tres subespecies a los que se han designado con letras del alfabeto griego, siendo clasificados basados en diferentes síndromes producidos por el prototipo de las siguientes drogas:

Morfina: receptor (μ) - μ

Ketociclazocina: receptor (κ) - κ

N-Alilnormetazocina: receptor (σ) - σ

Desde estas observaciones originales varios otros re--

ceptores han sido postulados, así los receptores lambda han sido identificados en los vasos deferentes del ratón por Lord et. al. en 1977, aunque aún no han sido identificados en el hombre. (7)

Los receptores mu y kappa están involucrados en la analgesia inducida por opioides, depresión respiratoria y costricción pupilar, mientras que los receptores sigma son responsables de los efectos sicomiméticos. Los receptores mu son responsables de los efectos depresores en el sistema cardiovascular. (3,5).

Una vez establecida la presencia de los receptores opioides en el organismo, pudo inferirse la existencia de péptidos opioides en el organismo, siendo Hughes y Kosterlitz en 1975 (8) quienes lograron identificar y aislar tales péptidos. Estas sustancias debido a que se aislaron en el encefalo recibieron el nombre de encefalinas. Un año más tarde, en 1976, -- varios grupos de investigadores identificaron largos péptidos -- y al purificarlos se observó que eran fragmentos de una pro-hormona: la B-Lipotropina. A estos fragmentos se les denominó alfa, beta y gama endorfinas.

Estas sustancias, las encefalinas y las endorfinas, -- se investigaron ampliamente en los años subsecuentes y se determinaron sus efectos en el organismo encontrándose que juegan un

papel importante en numerosos procesos fisiológicos tales como regulación de conducta, termoregulación, regulación neuroendocrina, analgesia, respuesta al stress, respiración y circulación. Encontrándose que en relación a este último aspecto, el de la circulación, las endorfinas producen una disminución de la presión arterial, observándose un paralelismo entre la secreción de endorfinas e hipotensión arterial, siendo esto observado más específicamente en el estado de shock, ya que este estado condiciona una situación de stress, lo que a su vez produce la liberación de tales péptidos. (9,10,11).

Algunos de los péptidos opioides han mostrado tener -- preferencia por algún receptor opioide, así la dimorfina, por ejemplo, muestra preferencia por el receptor k. Además, los -- agonistas opioides y los antagonistas tienen diferentes afinidades por los receptores opioides. También se ha demostrado que los diferentes efectos de los opioides en los sistemas fisiológicos puede ser mediado por diferentes sistemas de receptores, -- por ejemplo Freye et. al. en 1982 encontró que los receptores -- u son responsables de los efectos depresores en el sistema cardiovascular, mientras que la depresión respiratoria puede estar medida por los receptores d en el perro.

La historia de los antagonistas opioides se remonta a los inicios de siglo cuando Pohl en 1915 estudió la N-alil norcodeína, pensando que el grupo alil confería propiedades de es-

estimulación respiratoria en los perros. El mostró que la N-alil norcodeína podía antagonizar la depresión respiratoria producida por la morfina y la heroína. Estas observaciones fueron olvidadas hasta que se sintetizó la nalorfina y mostró muchos --- efectos antagonistas de los analgésicos opiáceos. Aunque estos datos sugirieron que la nalorfina tendría valor en el tratamiento de la sobredosis de narcóticos, no fue sino hasta los estudios de Eckenhoff et. al. en 1951 que su potencial para tratar la intoxicación morfinica fue realizada en el hombre. (7)

Blumberg se interesó en el desarrollo de un antagonista narcótico menos tóxico y más potente mediante la sustitución de un grupo alil en el nitrógeno de la oximorfona, un analgésico 10 veces más potente que la morfina (12). Este compuesto -- fue sintetizado por Fishman y Lowenstein. La naloxona tuvo una pequeña actividad analgésica en los animales y se encontró que era un potente antagonista de los opioides y que no producía -- depresión respiratoria en el hombre.

La naloxona fue estudiada por el centro de investigación de la adicción por su potencial abuso; estos estudios mostraron que no producía efectos narcóticos y que su larga administración no inducía dependencia física.

El uso de la naloxona en el tratamiento del estado de shock fue estimulado por Holaday y Faden en 1978 (13), cuando -

mostraron que la naloxona revertía la hipotensión de shock endotóxico en ratas. En otro trabajo de los mismos autores, publicado en 1980 (14), se confirmaron y extendieron estos hallazgos mostrando que altas dosis de naloxona eran más efectivas que -- las bajas y que solo la (-) naloxona era efectiva en el shock -- endotóxico ya que la (+) naloxona no tenía efecto en la tensión arterial. La naloxona también antagonizó la caída de la ten-- sión arterial en el shock hipovolémico y en el shock espinal en ratas y en el endotóxico e hipovolémico en perros.

Como la naloxona es inefectiva para revertir el shock-hipovolémico en ratas hipofisectomizadas, Holaday y Faden en -- 1981 postularon que la naloxona antagonizaba los opiáceos endógenos liberados de la pituitaria en respuesta al stress del es-- tado de shock (15). Estas endorfinas pituitarias se presume -- que actúan en los centros cardiovasculares de la médula proba-- blemente bloqueando el acceso a las estructuras medulares.

SECCION III

A) QUIMICA DE LAS ENDORFINAS

B) FARMACOLOGIA DE LA NALOXONA

A) QUIMICA DE LAS ENDORFINAS

Estos péptidos consisten básicamente en una secuencia ordenada de aminoácidos derivados de un precursor llamado Pro-opio-cortina que a su vez origina la ACTH y la beta-lipotropina (B-LPH) siendo esta última la precursora de las endorfinas. (16)

La B-LPH es, entonces, una pro-hormona de donde se derivan unos fragmentos. A estos fragmentos se les llamó Alfa, -Beta y Gama endorfinas y a otros fragmentos más cortos se les denominó encefalinas.

La B-LPH contiene una secuencia de 91 aminoácidos. La beta endorfina corresponde a una secuencia de 20 aminoácidos -- (61-91 de B-LPH) siendo más afín y potente que las encefalinas y la morfina.

La gama endorfina tiene una secuencia de 16 aminoácidos (61-77 B-LPH) y la secuencia de la alfa endorfina es de -- 61-76 B-LPH).

La met-enkefalina consiste básicamente en Tyr-gly-phe-met (posición 61-65 de B-LPH), el nombre fue debido a que el último aminoácido es la metionina. La Leu-enkefalina contiene -- los mismos aminoácidos pero el último cambia, siendo leucina -- (17,18).

El sistema endorfinico localiza sus cuerpos celulares principalmente en la región arcuata del hipotálamo, en hipofí-- sis, distribuyendo sus fibras hacia la región talámica periven-- tricular. Al parecer este sistema se encuentra más localizado-- restringiéndose a las áreas hipofisarias e hipotalámicas mien-- tras que el sistema enkefalínico se encuentra distribuido en -- forma no uniforme y más generalizado en el tejido nervioso. -- (19)

Los sitios donde se concentran los péptidos opiáceos -- contienen enzimas que inactivan estas sustancias, tales como -- las aminopeptidasas, carboxipeptidasas y las enkefalinasas.

Las enkefalinas muestran menor potencia que las endor-- finas y que los opiáceos exógenos debido a su rápida degrada-- ción tisular y dentro de las endorfinas, la beta-endorfina es -- menos susceptible que las otras dos a la degradación enzimáti-- ca.

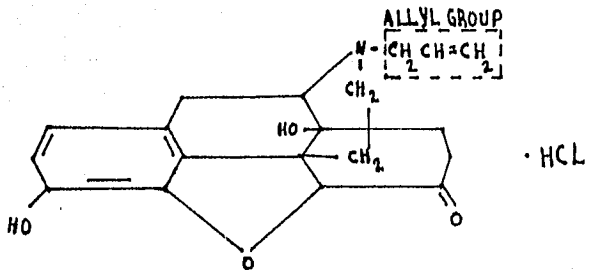
B) FARMACOLOGIA DE LA NALOXONA

La substitución de un grupo alil por un grupo metil de la base nitrogenada de un agente analgésico narcótico produce un antagonista narcótico. Para producir naloxona se substituye el grupo metil por el N- alil derivado de la oximorfona, un analgésico 10 veces más potente que la morfina. (12)

La estructura química se muestra en la siguiente página en la figura n.º 1. (21)

La naloxona es un antagonista competitivo específico de los receptores opiáceos por lo que es capaz de revertir la analgesia provocada por opiáceos, la euforia, la depresión respiratoria, la constricción pupilar y el vaciamiento gástrico -- retardado, el coma y las convulsiones provocadas por opiáceos -- (22,23). Cuando se administra exclusivamente, la naloxona no deprime la frecuencia cardíaca ni la respiración en voluntarios sanos. En los pacientes dependientes de opiáceos puede precipitar un síndrome grave y agudo de abstinencia.

Los efectos bloqueadores de la naloxona empiezan 1-2 minutos después de su inyección intravenosa. En los adultos -- tiene una vida media plasmática de 1 - 1 1/2 hrs. después de la inyección intravenosa que actúa de 45 - 70 minutos, en los neonatos la vida plasmática es de 3 horas. Cuando la droga se ad-



Estructura química de la Naloxona

ministra por vía intramuscular o subcutánea el principio de acción se retrasa y la duración se prolonga. La administración oral no es confiable a causa de su amplia inactivación en el hgado en el "primer paso". (24-15)

En la sobredosis de opídeos la naloxona actúa en el término de 2 - 3 minutos después de su inyección i.v. y revierte el coma y la depresión respiratoria. Después de la anestesia con opídeos suplementarios, la naloxona puede usarse para controlar las depresiones respiratorias provocadas por opídeos. (26)

En los neonatos nacidos de madres que reciben un analgésico opídeo en el trabajo de parto, la depresión respiratoria provocada por opídeos responde rápidamente a la naloxona. La naloxona puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo en el niño de una madre narcodependiente. (27)

La naloxona también se ha usado para tratar la intoxicación alcohólica, la obesidad, psicopatías, lesión medular y otras patologías, aunque se encuentra en fase experimental.

La toxicidad a corto plazo de la naloxona es despreciable y se han dado dosis hasta de 24 mg por vía intravenosa sin encontrar efectos colaterales en pacientes libres de cardiopatía.

En los niños la dosis para tratar la sobredosis de opioidéicos es de 5 a 10 microgramos iniciales por kg y por vía intravenosa. Mientras que en los adultos la dosis inicial es de 0.4 - 1.2 mg también por vía intravenosa y puede requerir de dosis subsecuentes e incluso infusión continua.

Cabe mencionar, sin embargo, que la naloxona debe manejarse con cuidado en pacientes que cursan con alteraciones cardiovasculares ya que en los hipertensos puede ocasionar una elevación brusca y alta de la tensión arterial que puede conducir al paciente a una falla de bomba y edema pulmonar. En pacientes con alteraciones del ritmo también puede producir alteraciones ya que se ha observado que puede producir extrasístoles auriculares e incluso fibrilación ventricular. Estas alteraciones se han visto más frecuentemente en pacientes postoperados de corazón y están relacionadas con el bloqueo de la analgesia y estimulación en la liberación de catecolaminas. (28)

SECCION IV
MATERIAL Y METODO

Se realizó una revisión de material bibliográfico que incluyó revistas que aparecen en el index medicus y libros de apoyo a la investigación.

Se revisaron las investigaciones realizadas en humanos y los reportes de casos de shock tratados con naloxona, analizando el tipo de shock, el esquema terapéutico y los resultados obtenidos para establecer si existe o no eficacia en el tratamiento con naloxona y cuál es el mejor esquema de administración.

Se estudiaron 45 casos de shock tratado con naloxona - en humanos, de los cuales 43 cursaban con shock séptico, uno -- con shock barbitárico y uno con shock cardiogénico.

Estos 45 casos corresponden a ocho reportes de casos - publicados en diferentes revistas y cada reporte maneja un número diferente de pacientes.

El ritmo de administración de la naloxona fue en bolos iniciales por vía intravenosa en todos los casos y el mantenimiento fue con bolos subsecuentes en 29 casos, con infusión con

tinua en 13 casos y administración subcutánea en un caso. Las dosis con las que fueron manejados son las siguientes:

El reporte núm. 1 (29) corresponde a un paciente de 8 años de edad que cursaba con shock séptico y fue manejado con una dosis inicial 0.01 mg/kg por vía intravenosa, posteriormente se le administraron 2 dosis subsecuentes, la primera a los 20 minutos a dosis de 0.02 mg/kg por vía subcutánea y posteriormente se administró nuevamente a la misma dosis y por la misma vía.

El reporte núm. 2 se trata de un paciente de 68 años de edad quien cursaba con shock séptico y a quien se le administró una dosis única de 5 mg por vía intravenosa. (30)

El reporte núm. 3 consta de 13 pacientes con shock séptico a quienes inicialmente se les administró 0.4 mg de naloxona en 1 ml de solución fisiológica. Cada 5 minutos se incrementó la dosis de la naloxona hasta que la tensión arterial alcanzaba la cifra de 100 mm Hg. o hasta cubrir una dosis total de 8.0 mg. Este reporte incluye un caso de Adición aunado al proceso séptico. (31)

El reporte núm. 4 corresponde a una paciente de 64 años con shock séptico la cual fue manejada con una dosis inicial de 0.8 mg por vía intravenosa, una dosis subsecuente de --

0.4 mg i.v. seis horas más tarde y se continuó con una infusión de 1.2 mg en 500 ml de solución cada 6 hrs. durante 48 hrs. - - (32)

El reporte número 5 se trata de una mujer de 23 años - quien cursaba con shock séptico, la cuál fue manejada con dosis de 0.4 mg por vía intravenosa cada 5 minutos y posteriormente - fue mantenida con una infusión de naloxona a dosis de 0.25 - - mg/kg/hora. (33)

En el reporte número 6 se manejó a 57 personas dividi- das en 6 grupos como sigue: Grupo A.- Naloxona en bolos a 10 - mcg/kg además de una dosis única de metilprednisolona (MPSS) a - 30 mg/kg. 30 minutos más tarde se administró otro bolo de na - loxona a dosis de 100 mcg/kg. Grupo B.- Dosis única de MPSS a - 30 mg/kg. A los siguientes dos grupos se les denominó con n^ume - ros, Grupo I.- Un bolo único de naloxona i.v. a 30 mcg/kg segui - da de una infusión continua de 30 mcg/kg/hora y para una hora, - además de una dosis única de MPSS a 30 mg/kg. Grupo II.- Se - administró una dosis de 30 mcg/kg seguida de 30 mcg/kg por hora sin PMSS. En el grupo III se administró MPSS a 30 mg por kg y - en el grupo IV se dió terapia convencional exclusivamente. (34)

El reporte número 6 corresponde a una paciente de 62 - años de edad que cursaba con shock cardiogénico consecutivo a - un extenso infarto del miocardio y a quien se le administraron-

5 mg de naloxona en dosis divididas. (30)

Finalmente, el reporte número 7 corresponde a un paciente de 70 años de edad con hipotensión severa provocada por una sobredosis de hipnóticos (7.2 g. de ciclobarbitona, 5.4 mg de hexobarbitona, 3.6 mg de meprobamato y 3.6 mg de carbromal). La dosis administrada de naloxona fué de 0.8 mg intravenosos en dosis única. (36)

Los resultados obtenidos consecutivos a la administración de la naloxona son presentados en la siguiente sección.

SECCION V

RESULTADOS

En el 93.4% de los casos reportados de pacientes manejados con naloxona durante el estado de shock se observaron cambios hemodinámicos manifestados principalmente por una elevación de la tensión arterial media con un promedio de 32.7 mmHg, la cuál fue transitoria y en la mayoría de los casos (97.6%) -- se requirieron de dosis subsecuentes. La frecuencia cardiaca no mostró cambios notables tras la administración de naloxona, manifestando moderadas altas en algunos pacientes y ligeras disminuciones en otros, por lo que el comportamiento no fue uniforme en este renglón. La tendencia hacia la mejora fue evidente en la mayoría de los reportes, aunque se manifestó más claramente en los pacientes que fueron manejados con la asociación de naloxona y metilprednisolona, observándose que mejoraba bastante el índice de trabajo ventricular izquierdo.

Los pacientes que cursaban con hipoadrenocorticotropismo no respondieron importantemente a la terapia con naloxona, aunque algunos pacientes presentaron una discreta elevación de la TA, media con un promedio de 4.3 mmHg.

Se reportaron 10 defunciones dentro del grupo de shock séptico, a quienes no se les pudo controlar el proceso séptico-

y en el caso de shock cardiogénico también se reportó defunción aunque también mostró una alza importante de la tensión arterial consecutiva a la administración de naloxona y la causa de muerte fue por falla del marcapaso y la paciente cursaba con un infarto masivo.

Tres pacientes fallecieron el mismo día; uno un día -- después otro dos días después; dos al quinto día y los otros -- tres al 10o.; 14o. y 20o. día.

En tres casos (6.6%) no se reportaron cambios hemodinámicos con la administración de naloxona, dos de los cuales cursaban con hipoadrenocorticotropismo.

Se observó que las dosis altas son más efectivas que las bajas y que la administración inicial en bolos seguida de insufición continua produce mejores resultados ya que la primera carga induce una elevación de la tensión arterial y es estabilizada con la infusión continua.

En el reporte uno se manejó al paciente con bolo inicial y dosis subsecuentes por vía subcutánea, consiguiéndose -- una evolución satisfactoria, manteniéndose el paciente hemodinámicamente estable.

En la página siguiente se muestran dos gráficas en las

cuales se esquematiza la respuesta hemodinámica tras la administración de naloxona en dos pacientes con estado de shock.

En la gráfica 1 se presenta la respuesta de un paciente manejado con naloxona en bolos y en la gráfica 2 se muestra la respuesta con una dosis inicial en bolo y la administración consecutiva en infusión continua.

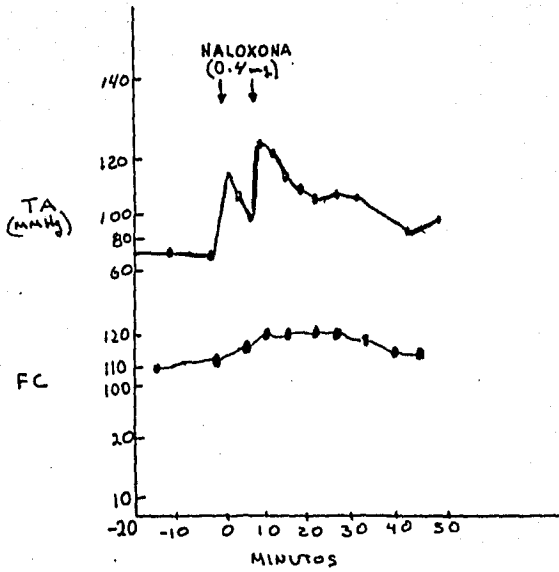


FIGURA No. 1

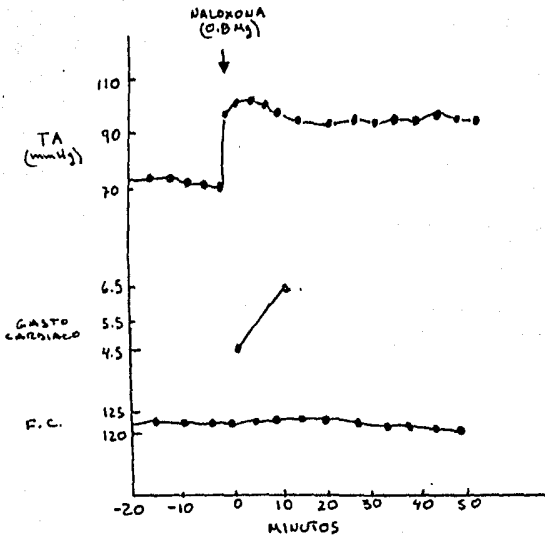


FIGURA No. 2

SECCION VI

CONCLUSIONES

Las endorfinas juegan un papel importante en el organismo interviniendo en varios procesos fisiológicos como ya qu
dó enunciado. En el renglón de la circulación, las endorfinas parecen formar parte en la producción de la hipotensión durante un estado de stress como sucede en el estado de shock.

Cuando el efecto de las endorfinas es bloqueado por me
dio de la naloxona, se observa una elevación de la presión arterial lo cual conlleva al paciente a un mejoramiento de su estado general, mejorando la perfusión tisular, la función renal y el estado de conciencia.

Con estos beneficios se da tiempo al organismo para --
responder adecuadamente a las medidas terapéuticas adyacentes -
como la antibioticoterapia. Si los pacientes no responden adecuadamente a este último punto, el pronóstico es malo a pesar -
del uso de la naloxona.

En el caso de shock por sobredosis de barbitúricos el resultado fué excelente con una dosis y, aunque no mejoró el es
tado de conciencia la naloxona estabilizó al paciente hemodinámicamente.

Para los casos de shock cardiogénico, el uso de la naloxona debe usarse con presunción ya que el aumento brusco de la tensión arterial y del trabajo ventricular podría agravar -- los procesos isquémicos o producir edema pulmonar.

En los casos de shock el eje hipofisis - suprarrenal no debe estar alterado ya que en el hipoadrenocorticotropismo no se obtuvieron mejoras con el empleo de naloxona.

Se concluye que la naloxona puede jugar un papel altamente benéfico en el tratamiento del estado de shock, principalmente en el séptico y por sobredosis de hipnóticos.

SECCION VII

RESUMEN

Se hace una revisión histórica de la evolución de las investigaciones efectuadas con respecto al descubrimiento de -- los receptores opiáceos, las endorfinas y la naloxona y se establecen las bases bioquímicas de estos compuestos.

Se efectuó una revisión bibliográfica que se basó en -- el análisis de los reportes efectuados de casos de shock tratados con naloxona y que fueron publicados en el index medicus.

Se analizaron 45 casos de shock correspondiendo 43 al tipo séptico, uno consecutivo a sobredosis de barbitúricos y el otro a shock cardiogénico.

Los resultados obtenidos consisten en que se encontró una elevación significativa de la tensión arterial y una tendencia a la mejoría en la mayoría de los casos, observándose una -- respuesta inmediata tras la aplicación de la naloxona.

Se observa una falta de respuesta a la naloxona en pacientes que sufren de hipoadrenocorticotropismo aunado al estado de shock.

Se reportaron 11 defunciones, debido a recurrencia del cuadro séptico o falta de control de este y en el caso de shock cardiogénico por falla del marcapaso.

Solo un caso no mostró elevación de la TA con la administración de la naloxona, con el sistema hipófisis-suprarrenal-intacto.

Se recomienda emplear dosis altas de naloxona, con dosis iniciales en bolos y posteriormente en infusión continua -- hasta que se estabilice el paciente.

La conclusión es que la naloxona puede ser de gran utilidad en el manejo del estado de shock.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guyton AC: *Tratado de Fisiología Médica*. Editorial Interamericana. 1: 381, 1977.
- 2.- Villazón SA: *Cuidados Intensivos en el Enfermo Grave*. Editorial Continental 1: 174, 1973.
- 3.- Villarejo DM: *Receptores Opiáceos y Péptidos Opioides*. -- *Rev Mex Anest* 5: 97; 1982.
- 4.- Galhos F: *Endorphins in Septic Shock*. *Arch Surg*. 177: - - 1957, 1981.
- 5.- Mosqueda GA: *Encefalinas y Endorfinas*. *Rev Fac. Med.* 25: 452, 1982.
- 6.- Pert CB; Snyder SH: *Opiate Receptors: Demonstration in Nervous Tissue*. *Science* 179: 1011, 1973.
- 7.- Mc. Nicholas LF, Martin WR: *New and Experimental Therapeutic Roles for Naloxone and Related Opioid Antagonists*. -- *Drugs* 27: 81, 1984.
- 8.- Hughes J, Kosterlitz H: *Nature* 258: 577, 1975.
- 9.- Faden AI, Holaday JW: *Experimental Endotoxin Shock: The Pathophysiologic Function of Endorphins and Treatment with Opiate Antagonists*. *J. Infect Diseases*. 42: 229, 1980.

LOS TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Myrddin R. Payne JC.: *Naloxone Reverses Tissue Effects of Live Escherichia coli sepsis.* *Surgery* 91: 81, 1982.
- 11.- Fivos NG, Ray CJ: *Endorphins in Septic Shock.* *Arch Surg* 117: 1053, 1982.
- 12.- Blumberg H, Dayton HB: *N - Allylnoroxmorphe: A potent narcotic Antagonist.* *Fed Proc* 20: 311, 1961.
- 13.- Holaday JW, Faden AI: *Naloxone Reversal of Endotoxin hypotension suggest role of endorphins in shock.* *Nature* 275: 450, 1978.
- 14.- Faden AI, Holaday JW: *Naloxone Treatment in Shock.* *Lancet* 2: 8239, 1981.
- 15.- Holaday JW, O'hara M: *A m J Physiol* 241: 479, 1981.
- 16.- Hore J, Lowry P: *Pro-opiocortin: The Acth Lph Common Precursor Protein.* *Frontiers of Hormone Research* 8: 44, 1981.
- 17.- Frederickson R: *Enkephalin Pentapeptides. A review of current guidance for a Physiological Role in Vertebrate Neurotransmission.* *Life Scie.* 21: 23, 1977.
- 18.- Snyder S. Simantou R: *The opiate Receptor and Opioid Peptides.* *J. Neurochem.* 28: 13, 1977.

- 19.- Watson S, Barchas J: *Anatomy of the Endogenous Opioids - Peptides and related Sustances: The encephalis, B-Endorphin, B-Lipotropin and ACTH: Mecanisms of Pain and Analgesic Compounds.* Raven Press N.Y. 1: 227, 1979.
- 20.- Miller R, Cuatrecasas P: *Enkephalins and Endorphins Horm* 36: 297, 1978.
- 21.- Jan D, Hasbrouck MD: *The Antagonism of Morphine Anesthesia and Analgesia Current Researches* 50: 6, 1971.
- 22.- Evans LE, Roscoe P: *Lancet* 1: 452, 1973.
- 23.- Nimmo WS, Heading RC: *British Medical Journal* 2: 189, 1979.
- 24.- Berkowitz BA: *Clinical Pharmacokinet* 1: 219, 1976.
- 25.- Moreland TA, Brice JE: *British Journal Clinical Pharmacology.* 9: 609, 1980.
- 26.- *Drug Ther Builetin* 13: 75, 1975.
- 27.- *Committe on Drug. Ibid* 65: 677, 1980.
- 28.- Thomas JP, Gill CJ: *Nalaxone-Associated Morbidity and Mortality.* 52: 602, 1981.
- 29.- Tiengo M: *Naloxone in Irreversible Shock. Lancet* 27: 690, 1980.

- 30.- Letter: Naloxone in Shock. *Lancet* 12: 360, 1980.
- 31.- Peters WP: Pressor effects of Naloxone in Septic Shock. - *Lancet* 3: 529, 1981.
- 32.- Swinburn WR, Phelan P: Response to Naloxone in Septic -- Shock. *Lancet* 1: 8264, 1982.
- 33.- Kenneth R, Cohen MD. Naloxone Treatment of Toxic Shock - Syndrome. *Arch Intern Med* 143: 5, 1983.
- 34.- Hughes GS: Naloxone and Methylprednisolone Sodium Succinate Enhance Sympathomedullary Discharge in Patients With - Septic Shock *Life Sciences* 35: 2319, 1984.
- 35.- Lenz K., Druml W: Naloxone in Shock. *Lancet* 1: 8224, 1981.