

11202  
24.34



# Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina

"NALBUFINA - ENFLUORANO: ANESTESIA GENERAL  
BALANCEADA PARA CIRUGIA DE REHABILITACION  
ORAL EN PREESCOLARES"

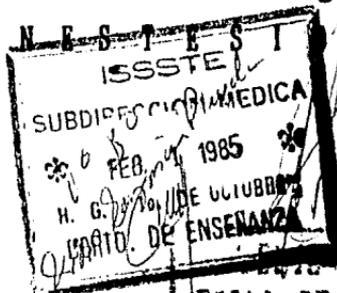
T E S I S

Que presenta el:

**DR. SALVADOR ARTURO LOZANO RODRIGUEZ**

Para obtener el grado de:

**A N E S T E S I O L O G O**



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.

## INDICE

	PAG.
INTRODUCCION . . . . .	1
I.- ENFLUORANO . . . . .	3
II.- CLORHIDRATO DE NALBUFINA . . . . .	11
III.- MATERIAL Y METODOS . . . . .	22
IV.- RESULTADOS . . . . .	26
V.- CONCLUSIONES . . . . .	31
VI.- BIBLIOGRAFIA . . . . .	34

## INTRODUCCION:

La utilización de analgésicos potentes, dentro de la práctica médica especialmente dentro del campo de la anestesiología moderna, para coadyuvar el dolor, así como la realización de técnicas anestésicas que ofrescan mayor seguridad y protección tanto para el paciente como para el equipo quirúrgico, el primero ofreciéndole una protección en su homeostasis y al segundo disminuyendo o evitando la contaminación a que se hayan expuesto por la constante inhalación de agentes volátiles, todo esto ha llevado a la búsqueda de nuevos agentes. De los muchos que se han estudiado hasta ahora, son las drogas con propiedades farmacológicas de los opiáceos, ya que éstos reúnen los requisitos de ser potentes analgésicos, pero con el inconveniente de tener muchos efectos colaterales desagradables. En 1954 se desarrolla un narcótico con efectos de analgesia potente, sin efectos narcóticos severos, pero con muchos efectos psicomiméticos secundarios (12). En 1956 se inicia la búsqueda de un agente que tuviera las propiedades de ser agonista-antagonista opiáceo, se trata de modificar la estructura del potente analgésico: la oximorfona. En 1960 se sintetiza el primer antagonista puro: la naloxona continúan las investigaciones, para culminar en 1965 con la síntesis del clorhidrato de nalbufina, por la modificación de la estructura química de la oximorfona y la naloxona. Después de pruebas, durante 12 años se concluye que el clorhidrato de nalbufina es un analgésico con la eficacia de la morfina, con menos efectos de adicción y menos efectos secundarios, suscitado por otros analgésicos opiáceos (4,7,10,12,19).

De reciente inclusión dentro del campo de la anestesiología la nalbufina se ha utilizado como medicación preanestésica, como analgésico en el postoperatorio en el dolor por cáncer o en el trabajo de parto y últimamente en anestesia balanceada.

En base a lo anterior, nosotros decidimos, aprovechando las propiedades deseables de la nalbufina asociarlo a un anestésico inhalatorio del tipo de los hidrocarburos halogenados de cadena corta que incluye en su molécula un grupo éter: el enflurano; ya que la nalbufina no puede utilizarse sola para anestesia quirúrgica, por lo que es necesario asociarlo con otros agentes anestésicos, escogimos el enflurano por sus características que posteriormente describiremos, así con esta asociación nalbufina-enflurano, como anestésicos de base, prescindiendo del óxido de nitroso, pretendimos obtener:

- a.- una analgesia residual postoperatoria sin depresión respiratoria.

- b.- minimizar o evitar los efectos postanestésicos inmediatos (náuseas, vómito y excitación).

- c.- estabilidad cardiovascular transanestésica.

A continuación describiremos brevemente cada uno de los fármacos que utilizaremos en éste trabajo, para comprender las ventajas que nos proporciona ésta asociación.

## I.- ENFLUORANO:

El enflurano (ethrane) es un anestésico inhalatorio y no inflamable. Su fórmula química es el éter 2-cloro-1,1,2 trifluoroetil-difluorometílico; (1,5,11,17) figura 1.

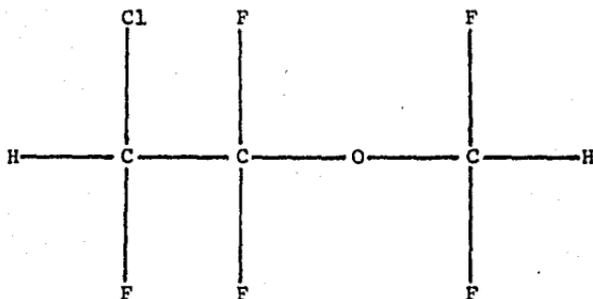
El enflurano fue sintetizado por R.C. Terrell of Ohio Medical y fue usado por primera vez en animales en 1963 por J. C. Krantz Jr. y en el hombre por Virtue y cols. en 1966.

El enflurano es un líquido incoloro, estable, que no precisa de estabilizadores químicos, con olor agradable y característico del éter. Sus vapores, mezclados con oxígeno, aire o una mezcla de oxígeno-óxido nitroso no son explosivos, ni inflamables a concentraciones anestésicas a presión atmosférica y a temperaturas entre 21°C y 45°C, tampoco se aprecia descomposición al hacer circular vapores de este anestésico, oxígeno y vapor de agua en cal soldada a temperatura de 40°C durante 19 horas. Es compatible con aluminio, estaño, latón, hierro y cobre.

Algunas de las constantes físicas del enflurano son:

Peso molecular	184.5
Punto de ebullición a 760 mmHg	56.5 a 57.5 °C
Índice de refracción	1.3026-1.3030
Peso específico a 25°C	1.517
Presión de vapores:	
a 20°C	174.5 mm Hg
a 25°C	217.7 mm Hg
a 36°C	345.2 mm Hg.
Coefficiente de distribución a 37°C.	
agua/gas	0.82
sangre/gas	1.91
aceite/gas	98.5
Coefficiente de partición a 25°C: caucho y plástico.	
Caucho butílico	90.0
Cloruro de polivinílico	120.0

FIGURA NUM. 2



ETER 2-CLORO-1,1,2-TRIFLUORETIL-DIFLUORMETILICO

ENFLUORANO.

Polietileno	2.0
Pureza cromatográfica en fase gaseosa:	99.9%
Inflamabilidad en aire:	nula.
Inflamabilidad en oxígeno:	nula
Concentración alveolar mínima (MAC):	
en el hombre con oxígeno puro	1.68
en el hombre con 70% de óxido nitroso	0.56

#### FARMACOLOGIA:

a.- absorción, distribución y eliminación: el enflurano es menos soluble en sangre que el halotano y mucho menos que el methoxifluorano. A.B. Dobkin y cols. (8,9), han comprobado que el enflurano produce una inducción rápida de la anestesia y una recuperación igualmente rápida al suspender su administración. Estas evaluaciones clínicas permiten establecer que el enflurano es absorbido muy lentamente a nivel de los alveolos pulmonares y que un incremento rápido de la concentración cerebral y así mismo una inducción rápida de la anestesia. Como ya mencionamos el enflurano tiene un coeficiente de distribución sangre/gas de 1.91, siendo moderadamente soluble en sangre; como resultado, el equilibrio entre la concentración inspirada y la concentración alveolar se obtiene rápidamente gracias a la saturación de los tejidos intensamente irrigados. El enflurano según R.E. Chase y col. (6) sufre una transformación biológica hasta el 2.42 % de la dosis administrada. El fluor presente en este agente es excretado, en un 0.51% ( 0.31 a 0.94%) en forma de fluoruros inorgánicos y en 1.91% (1.30 a 3.60%) bajo la forma de metabolitos conteniendo fluoruros orgánicos no volátiles. Así tenemos que la cantidad total en enflurano recuperada alcanza un 85.1% de la cantidad absorbida; un 82.7% fue recuperada en forma no modificada en el aire exhalado y un 2.4 % en forma de metabolitos fluorados, no volátiles en la orina. El porcentaje recuperado

no tiene relación con la duración de la anestesia.

b.- Posología y concentración alveolar mínima: Gion y Saidman (16) la determinaron en 1.68%; pues todos los pacientes estudiados reaccionaron a concentraciones alveolares inferiores al 1.63% y ninguno reaccionó a concentraciones por encima del 1.75%. Estos autores demuestran que el CAM varía según la edad, por ejemplo son más elevadas en sujetos jóvenes que en mayores; estiman que en los jóvenes se puede elevar hasta un 1.90% y disminuir a 1.55% en enfermos de más de 70 años. También los valores del CAM disminuyen con una premedicación a base de hipnóticos y con la administración concomitante de óxido nitroso (70%) hasta un 0.56%.

c.- Efectos sobre el sistema cardiovascular; la anestesia con enfluranol produce estabilidad cardiovascular (2,9,22,23,24,28) el ritmo cardiaco es particularmente estable y tampoco se ve afectado por el aumento del bióxido de carbono arterial; generalmente la frecuencia cardiaca permanece constante sin signos de bradicardia; la tensión arterial desciende durante la inducción para volver a valores normales después de la insición quirúrgica. El volumen sanguíneo no se altera, ni la coagulación sanguínea; sensibiliza menos que el halotano al miocardio a la adrenalina, pero puede aparecer arritmia con el uso de éstos medicamentos. El electrocardiograma muestra un ritmo cardiaco estable.

d.- Efectos sobre el sistema respiratorio: el empleo de enfluranol no provoca secreción salival ni bronquial o si ocurre es mínima; los reflejos faríngeos y laríngeos disminuyen permitiendo una intubación traqueal sin problemas, al igual que otros anestésicos, el volumen minuto disminuye con la mayor profundidad de la anestesia. El ritmo respiratorio, al contrario de otros agentes permanece en general constante o solo disminuye escasamente; además difiere de otros halogenados en que no inhibe el suspiro de la respiración. En intervenciones quirúrgicas menores, la respiración espontánea es

satisfactoria a un nivel de anestesia con enflorano que asegura una pérdida de conciencia apropiada y una relajación moderada de los músculos abdominales inferiores (8,9,11).

e.- Efectos sobre el sistema nervioso central: durante la anestesia con enflorano la actividad del electroencefalograma (EEG) es más rápida que en otros anestésicos; a medida que la anestesia se profundiza, puede aparecer un cuadro de picos-onda. Una anestesia de profundidad excesiva, acompañada de hiperventilación puede provocar movimientos espontáneos y en algunos casos el EEG muestra un trazo análogo al observado durante una crisis epiléptica; ésto no se observa en una anestesia con concentraciones clínicas. Cuando una anestesia profunda es obtenida inicialmente, las reacciones de irritabilidad persisten a veces a niveles más ligeros (1,8,11,17,35). Con lo que respecta al flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral, H. Wollman y col. (40) lo han estudiado durante el curso de anestesia con enflorano y han observado un flujo sanguíneo cerebral normal, a pesar de una disminución de la irrigación cerebral, a tres niveles de anestesia con enflorano. Esta estabilidad del flujo está aparentemente asegurada gracias a reducciones apropiadas de la resistencia vascular cerebral, indicando una autorregulación cerebral que es la que interviene durante la anestesia, tanto del enflorano como en otros anestésicos.

f.- Efectos sobre el sistema músculo-esquelético: estudios realizados ( 2,8,9,11,22,23,24) aseguran que el enflorano produce buena relajación muscular y potencializa los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, por lo que se debe tener cuidado con las dosis administradas normalmente. P.J. Cohen ha estudiado la acción del enflorano en la transmisión neuro muscular en el hombre y concluye que actúa directamente sobre el músculo o sobre la unión neuromuscular, de ésto nos refiere que la anestesia con el enflorano es susceptible de asegurar una excelente relajación muscular

con el resultado obtenido en la acción directa sobre la unión neuromuscular y/o sobre el músculo mismo; sin embargo el mecanismo principal sobre el cual realiza el enflorano su relajación quirúrgica es la depresión de la actividad refleja central, probablemente a nivel medular (5,17). Lebowitz y cols (22) señalan una relajación abdominal suele exigir una concentración alveolar alrededor del 3% de enflorano, que corresponde a un trazo encefalográfico de supresión de los paroxismos y a un bloqueo neuromuscular de un 30%. El efecto de relajación muscular producida por este anestésico no es reversible por la neostigmina.

g.- Efectos sobre la función hepática: numerosos estudios clínicos y biológicos se han realizado para determinar alteraciones producidas por la anestesia con enflorano, éstas pruebas comprenden: cuantificación de transaminasas glutámico oxalacéticas y pirúvica, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bromosulfoftaleína y floculación de la cefalina, estos han arrojado resultados no muy determinantes pues unos autores han encontrado alteraciones mínimas en algunas pruebas, sin embargo refieren que esto puede ser por el acto quirúrgico o alteraciones ya existentes en el paciente (1,5,11,17), aunque no han sido reportado ningún caso de toxicidad hepática como los atribuidos a otros agentes anestésicos halogenados, deben ser utilizado con precaución en pacientes con antecedente o presencia de enfermedades hepáticas.

h.- Efectos sobre la función renal: durante la anestesia con enflorano se han realizado determinaciones de urea y creatinina sanguínea y urinaria, no revelando nada anormal, con relación al anestésico sobre la función renal, la diuresis es comparable a la postoperatoria normal, no evidencia de trastorno de diuresis ni cambio de osmolaridad o alteraciones significativa en el equilibrio de electrolitos, indicadores de una afección renal (1,8,9,11,23).

i.- Efectos sobre el sistema endócrino: A.B. Dobkin y cols (8,9,36) han informado que en las pruebas bioquímicas la glicemia está generalmente aumentada, mientras que el fósforo sérico no acusa más que variaciones mínimas; el cortisol plasmático aumentó alrededor de un 50% en 152 pacientes. Hay un aumento apreciable de noradrenalina plasmática en 79 pacientes y una ligera elevación de adrenalina en 46 de los 144 pacientes estudiados. No se ha observado ningún cambio significativo con la relación de histamina y serotonina. Lo que respecta al ionograma sérico, los cambios de sodio, cloruro y calcio son invariables, sin embargo con el potasio la concentración está ligeramente disminuida.

#### INDICACIONES:

El enflorano está indicado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en adulto, niños (37) y en operaciones cesárea puede utilizarse.

#### CONTRAINDICACIONES:

El enflorano no debe utilizarse después de haberse usado éste u otros anestésicos halogenados en menos de tres meses, ni cuando halla aparecido un cuadro de ictericia y/o fiebre inexplicable, por la posibilidad de necrosis hepática.

#### PRECAUCIONES:

En pacientes con historia de crisis epilépticas, no profundizar la anestesia a más de las concentraciones clínicas requeridas, así como evitar la hiperventilación. Tomando en consideración que el enflorano potencializa a los relajantes musculares no despolarizantes, debe tenerse cuidado en reducir las dosis habituales. En consideración con los estudios realizados en ratas y conejas embarazadas no han demostrado nocividad del anestésico para el feto, pero en ausencia de estudios en la mujer embarazada no nos permite afirmar su inocuidad en el embrión humano.

El aumento de la glucosa en sangre que ha sido observado en cierto numero de casos debe tenerse en cuenta al anestesiar al paciente diabético con éste agente. Aunque es poco la presencia observable de arritmia con el uso de epinefrina, debe tenerse cuidado cuando se administra con concomitadamente

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

Como ya mencionamos una anestesia profunda con el enflorano puede desencadenar convulsiones o excitación muscular localizada, durante la inducción a hipotensión y depresión respiratoria, la frecuencia de náusea y vómito durante el periodo de recuperación es menor que la señalada por otros anestésicos, el escalofrío e hipo son poco frecuentes.

#### EMERSION ANESTESICA:

La recuperación es generalmente rápida y los enfermos están casi despiertos y lúcidos al llegar a la sala de recuperación; los reflejos protectores se recuperan con rapidez, y el delirio es excepcional.

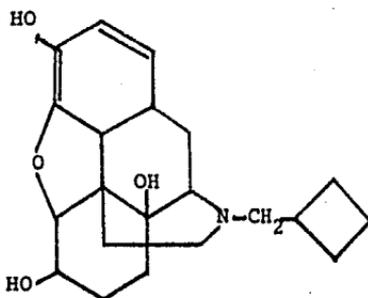
## II.- CLORHIDRATO DE NALBUFINA.

El clorhidrato de nalbufina (Nubafin) , cuyo nombre químico es (-)-17- (ciclobutilmetil)-4,5-epoximorfina-3,6,14-triol clorhidrato (fig. 2). Tiene un marcado efecto agonista, y una acción antagonista, de la serie fenantrénico, derivado de la estructura química del potente analgésico oximorfona y del antagonista puro: naloxona. La diferencia química con relación con éstos dos compuestos radica en la sustitución de un anillo ciclobutilmetílico en el sitio de unión con el nitrógeno y en la reducción de un oxígeno en la 6-posición en el grupo hidroxílico. Son éstas uniones las que le confieren al fármaco propiedades antagonistas asociadas a una acción agonista con limitado potencial de abuso y toxicidad (4,10,12,13,14,19 21,29,30,33,34,38)

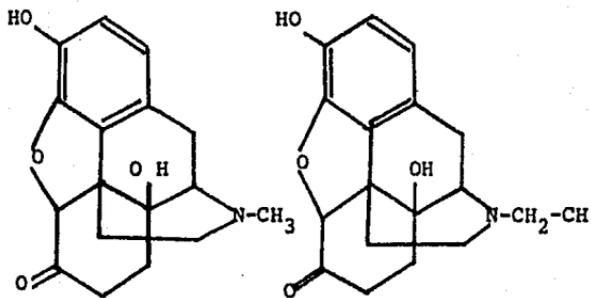
### FARMACOLOGIA.

a.- Farmacocinética y metabolismo: los estudios de farmacocinética realizados en perros y ratas indican que la nalbufina después de su aplicación subcutánea es rápidamente absorbida, los valores de vida media plasmática en ratas y perros son de 12 minutos y 8.3 horas respectivamente. Las propiedades farmacocinética después de 5 dosis diarias, subcutánea en perro, no difieren de aquella observada después de una dosis simple, ni hubo diferencia en los niveles plasmáticos máximos. Estos resultados indican que la nalbufina no se acumula en el tejido, ni ocurre inducción enzimática, ni saturación (7,10,12,30). En los sujetos humanos siguiendo una dosis intramuscular de 10 mg. los niveles plasmáticos máximos de 48 ngr/ml, ocurrieron en 0.5 horas después de su administración. La vida plasmática en humanos es de 5 horas. Los experimentos en perros y ratas indican que la nalbufina y su metabolito son excretados por orina y heces; la excreción fecal es la ma

FIGURA NUM, 1



NALBUFINA



OXIMORFONA

NALOXONA

por ruta de eliminación, a través de la secreción biliar. Estudios en humanos indican que la nalbufina se metaboliza en hígado y que aproximadamente el 7% fue cuantificada en orina como clorhidrato de nalbufina sin cambio y dos productos metabólicos: 14-hidroxi-7-8 dihidronormofina y 14-hidroxi-7-8 dihidro-N-ciclobutilmetilnormofina.

b.- Mecanismo de acción: no ha sido precisado con exactitud, de como se produce su efecto analgésico, pero se a teorizado que los analgésicos agonistas como la morfina y la oximorfona actúan uniéndose a receptores opiáceos específicos en el sistema nervioso central. Por lo que parece que la nalbufina produce analgesia y débiles efectos antagonistas, hipotéticamente por acción de los receptores "mu" (7,10,12,19,21,30). La acción analgésica la nalbufina se inicia a los dos o tres minutos de su aplicación enofovenosa y alcanza su máximo entre los 15 y 20 minutos. La duración analgésica media se prolonga en forma satisfactoria por espacio de 4 a 6 horas, ya que su vida media plasmática es de 5 horas (39,40,41).

c.- Efectos sobre el sistema nervioso central; la nalbufina es un analgésico, cuya potencia es equivalente a la de la morfina miligramo a miligramo, ésto es debido a su acción sobre los receptores "mu", localizado como ya se mencionó en el sistema nervioso central. Estudios realizados han demostrado que tiene poco potencial de abuso, comparado con otros medicamentos sin acción agonista-antagonista. Entre los efectos que se pueden producir son: nerviosismo, depresión, inquietud llanto, euforia, hostilidad, sueños raros, confusión, alucinaciones, disforia, sentimiento de culpabilidad, parestesia y fantasia. Los posibles efectos depresores de la respiración y el efecto potencial de los analgésicos potentes de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo (resultante de la vasodilatación debido a la retención de bióxido de carbono), puede exagerarse notablemente en presencia de lesiones craneales

o de hipertensión endocraneana preexistente (7,10,12,30,41)

d.- Efectos sobre el sistema cardiovascular: Lee y Mason refieren que la nalbufina endovenosa a 10 mg no causa ningún efecto cardiovascular, pues la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, la presión de llenado del ventrículo izquierdo y el índice de trabajo del corazón se reportaron estables. La frecuencia cardiaca y la contractilidad, dos determinantes mayores de las demandas de oxígeno del miocardio se reducen levemente mientras que la presión aórtica es mantenida, por lo que la nalbufina puede prevenir la isquemia del miocardio, por lo que se prefiere, a la morfina ya que no causa hipotensión arterial importante (10,12,13). Las ventajas hemodinámicas sobre la pentazocina y el butorfanol, que el primero incrementa importantemente la presión arterial sistémica, la presión de la arteria pulmonar, la presión del ventrículo izquierdo y la resistencia vascular periférica y el segundo incrementa el índice cardiaco, la presión de la arteria pulmonar (20,21). Los cambios hemodinámicos producidos con pequeñas dosis de nalbufina son mínimos (38). Pues la morfina tiene a -- disminuir las resistencias vasculares periféricas con un efecto variable en el gasto cardiaco y baja de la presión sanguínea, considerando esto podemos decir que la nalbufina actúa más como agonista (morfina) que como antagonista (pentazocina en términos de consecuencia hemodinámica (4,41). Lake y cols (20) reportan que la administración de la nalbufina a dosis de 2 a 3 mg/kg de peso en pacientes con enfermedad arterial coronaria con función ventricular izquierda normal no hubo cambios significativos en el índice de trabajo, presión arterial media, presión pulmonar media y diastólica, ni en la presión venosa central dentro del periodo preoperatorio, resultados similares de Romagnoli y cols (38). Aquí es conveniente señalar que la nalbufina por sí sola es inadecuada para producir anestesia quirúrgica (21,25,29), por lo que debe asociarse con otros anestésicos: oxido nítrico, halotano y enflura-

no (3,13,26,31,32,33,42,43). En pacientes con enfermedad coronaria, la adición de halotano para complementar la analgesia quirúrgica ocasiona disminución del índice cardiaco, aumento de la presión pulmonar media y aumento de las resistencias vasculares periféricas. En los pacientes con enfermedad vascular mitral no se reportan cambios significativos hasta antes de la insición quirúrgica y a la adición de halotano, se reportan pequeños, pero significativos cambios como disminución en el índice cardiaco y en la fuerza de contracción ventricular izquierda, además aumento de la resistencias vasculares periféricas. Ahora bien la asociación de fentanyl y de morfina con diazepam y óxido nitroso se produce depresión cardiovascular importante por aumento del gasto cardiaco, de las resistencias periféricas (27), lo cual no es observable con la nalbufina al asociarse con diazepam u óxido nitroso en pacientes con reemplazo valvular mitral, aunque la presión arterial media disminuye significativamente y después disminuye el índice de trabajo ventricular izquierdo.

e.- Efectos sobre el aparato respiratorio: estudios realizados han concluido que la nalbufina que a dosis de 10 mg en adultos con peso de 70 kilogramos, le causa un grado de depresión respiratoria aproximadamente igual a la producida por dosis similares a la morfina, sin embargo encontraste con ésta la depresión respiratoria no aumenta cuando se aplican dosis mayores, es decir que nalbufina tiene un efecto "tope" como lo ha señalado Romagnoli y otros autores (13,14,39) que la dosis de 30 mg/70 kg, es igual a la depresión respiratoria producida si la dosis de nalbufina son de 0.250 mg/kg de peso o más altos. Los resultados de gases se ha observado poca variación con respecto a los controles, antes de la administración de la nalbufina (15,21,25,29,30,43). (ver cuadro 1).

El efecto tope de la depresión respiratoria producida por la nalbufina en procedimiento quirúrgico es de particular importancia sobre todo cuando es necesario una intubación tem

CUADRO NUM. 1

GASES ARTERIALES.

1 mg. x kg.			2 mg. x kg.			3 mg. x kg.		
pH	7.43	± 0.02	pH	7.44	± 0.02	pH	7.42	± 0.01
PaO <sub>2</sub>	78	± 3.00	PaO <sub>2</sub>	76	± 3.0	PaO <sub>2</sub>	76	± 2.0
PaCO <sub>2</sub>	38	± 2.00	PaCO <sub>2</sub>	39	± 1.0	PaCO <sub>2</sub>	39	± 1.0
1 mg. x kg.			2 mg. x kg.			3 mg. x kg.		
pH	7.43	± 0.03	pH	7.42	± 0.02	pH	7.35	± 0.02
PaO <sub>2</sub>	76	± 4.0	PaO <sub>2</sub>	72	± 3.0	PaO <sub>2</sub>	66	± 5.2
PaCO <sub>2</sub>	38	± 1.8	PaCO <sub>2</sub>	41	± 2.1	PaCO <sub>2</sub>	44	± 3.1

Datos tomados de "Clorhidrato de Nalbufina en Cirugía de Corazón abierto"  
 Dr. Roberto Lozano Noriega y col. (25).

prana. Considerando que la morfina y el fentanyl pueden producir una depresión respiratoria después de un período de tiempo prolongado de transoperatorio, además de que también puede producirse rigidez de las paredes del tórax, no observándose éste fenómeno con la nalbufina ni a pequeñas ni a grandes dosis. La depresión respiratoria que se pueda presentar con el uso de nalbufina puede antagonizarse fácilmente con 0.400 mg de naloxona, nalorfina 10 mg, levarlofán 1 mg. Por sus efectos respiratorios se debe administrar con cuidado y a dosis bajas en enfermos con trastornos respiratorios (39)

f.- Efectos sobre otros aparatos: en el gastrointestinal se ha observado que puede tener efectos probablemente similares a la pentozocina y a otros opiáceos (la pentazocina a dosis relativamente pequeñas 15 mg. intramuscular, disminuye significativamente el tiempo de vaciamiento gástrico, pero a dosis mayores 30 a 45 mg, aumenta el tiempo de tránsito a través del tracto intestinal y produce menos elevación de la presión biliar que dosis equianalgésicas de morfina). Se ha observado cólicos, dispépsias, sabor amargo, baja incidencia de náusea y vómito, puede producir espasmo del esfínter de Oddi. En piel: se ha observado prurito, ardor, urticaria, enrojecimiento y calor. Otros efectos como dificultad para el lenguaje urgencia urinaria, visión borrosa (17,19,21,30,41).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS.

En estudios realizados se observó que 1066 pacientes a quien se les administró nalbufina, las reacciones adversas más frecuentes fueron: sedación 36%; otras menos frecuentes náusea, vómito 6%; mareos o vértigos 5%; resequedad bucal 4% y cefalea 3%. En los pacientes que han recibido narcóticos crónicamente pueden presentar síndrome de abstinencia con la administración de nalbufina; depresión respiratoria ya señalado anteriormente (10,12,14,19,21,30,41).

## PROPIEDADES DESEABLES.

En vista de lo que hemos realizado previamente, podemos decir que las propiedades deseables de la nalbufina son: la rapidez de acción, actividad analgésica a los dos o tres minutos de su administración endovenosa y en menos de 15 minutos después de su aplicación intramuscular; la duración de acción analgésica de tres a seis horas, teniendo una acción residual que se prolonga por más de 24 horas; baja incidencia de náusea y vómito; no se observan cambios hemodinámico significativo en ninguna de las variables y junto con esto, otra propiedad deseable que considero importante, es lo que Romagnoli ha llamado el efecto "tope" que tiene la nalbufina sobre la de - presión respiratoria.

## PREPARACION:

La presentación del clorhidrato de nalbufina es la siguiente:

Cada ampolleta contiene:	
Clorhidrato de nalbufina	10mg
vehículo c.b.p.	1 ml

## VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular y endovenosa. Con respecto a la dosis éstas deben individualizarse de acuerdo con el caso, las condiciones generales del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. Las dosis que se usan en adultos de 70 kg. de peso es de 10 mg. tomando en cuenta la vida plasmática puede repetirse cada 3 a 6 horas, así como considerando la severidad del caso esto es cuando la indicación es analgésica, pues cuando se usa en anestesia balanceada se ha aplicado dosis de 1 a 3 mg/kg de peso, unos autores lo han utilizado hasta 5 mg/kg. de peso (3,10,12,13,21,25,26,29,31,32,33).

## INDICACIONES:

Las más comunes en las que se han utilizado son para yular el dolor moderado o grave, producido por diferentes en ti dad es pat ol óg ic as (cáncer), dolor en el trabajo de parto y en el postoperatorio, últimamente como premedicación anestésica y en anestesia balanceada.

a.- Medicación preanestésica: con éste fin la nalbufina se ha utilizado a dosis de 0.100 mg/kg. de peso, encontrándose gran efectividad para producir sedación y mitigar la ansiedad, así como la aprehensión preoperatoria, encontrándose estabilidad cardiovascular importante, no habiendo cambios significativos. Fahamyl y cols reportan efectiva sedación con mi ti ga ci ó n de la ansiedad no habiendo cambios en la presión arterial o auricular derecha, ni en el ritmo cardíaco, ni volumen sistólico, ni en el EKG; sin embargo con la morfina reporta taquicardia e hipotención en algunos pacientes (13,14, 43).

b.- Anestesia Balanceada: anteriormente mencionamos que la nalbufina no puede utilizarse sola para anestesia quirúrgica por lo que es necesario la adición de otros agentes anestésicos. Como los estudios de Magruder y cols donde se utilizó la nalbufina a dosis de 1 hasta 3 mg/kg. de peso asociado con óxido nitroso, obteniéndose buena estabilidad cardiovascular y anestesia en 135 pacientes de 150 que comprendió su estudio, el 15 restante se trataba de pacientes con cifras tensionales altas, a las que hubo necesidad de adicionar 0.01 a 0.25% de enflurano para estabilizarla, en éste mismo estudio refieren los autores que cuando se utilizaron dosis de dos -- miligramos por kilogramo de peso de nalbufina, durante la cirugía se observó baja notable de la necesidad de administrar analgésico durante las primeras horas del postoperatorio. Fahamyl con la misma asociación pero con dosis de nalbufina de

1 a 1.5 mg./kg. de peso obtuvo una analgesia transoperatoria efectiva en 70 pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Otros autores que han asociado nalbufina con halogenado además de la analgesia transoperatoria y estabilidad cardiovascular - que han obtenido, han observado disminución importante de la concentración de dichos anestésicos inhalatorios (3,13,25,26, 29,31,32,33,42,43).

#### PRECAUCIONES:

Deben ser como cualquier fármaco, hay que tomar en cuenta antes de administrarlo, su farmacología. Así tenemos que por su efecto depresor de la respiración debe administrarse con cautela en paciente con restricción del patrón ventilatorio; en los pacientes con insuficiencia renal o hepática debe administrarse con precaución y a dosis menores ya que se metaboliza en hígado y es excretado por riñones, en éstos pacientes las reacciones pueden ser exageradas con las dosis habituales; en pacientes con colédocolitiasis o pancreatitis puede producir espasmo del esfínter de Oddi y exacerbar más el cuadro o agudizarlo; cuando se usan otros medicamentos como fenotiazinas, tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol la dosis de los medicamentos deben de reducirse puesto que -- pueden presentar efectos cinérgicos; en pacientes ambulatorio que realicen actividades que requieran destreza física y mental debe de administrarse con precaución ya que pueden disminuir las aptitudes; su uso durante el trabajo de parto no está bien estudiado, pero puede deprimir al producto, por lo que su uso debe ser con cautela.

#### MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION:

Se ha mencionado de los efectos antagonistas de la nalbufina sin embargo éste es débil, los estudios realizados han demostrado que los efectos agonistas de éste fármaco son antagonizado por la naloxona, por lo que es el antidote específico.

co; claro está que en caso de una sobre dosis debe emplearse según sea necesario líquidos paratrales, oxígeno (intubación o ventilación asistida), vasopresores y otras medidas generales de reanimación (12,15,30,33,34,39).

### III.- MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 20 pacientes preescolares de 2 a 5 años de edad; 8 mujeres y 12 hombres con peso promedio de 15kg, que fueron sometidos a cirugía de rehabilitación oral por ser portadores de caries múltiples, siendo clasificado su estado físico con ASA E I A; según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología y con un Pizarro bajo (cuadros 2, 3, 4, 5).

En el presente estudio no se realizó premedicación la noche anterior a la cirugía, sino hasta que el paciente estuviese en quirófano.

Antes de iniciar el procedimiento anestésico se registraron los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca (F.C.), tensión arterial (T.A.), frecuencia respiratoria (F.R.), temperatura .

Inmediatamente se procedió a la premedicación anestésica a base de atropina 10 mcg/kg de peso; droperidol 50 mcg/kg de peso más 500 mcg de peso de nalbufina administrándose endovenosa diluida y lentamente, 10 minutos después con previo registro de T.A. y F.C., se procedió a la inducción de anestesia por vía endovenosa con acetato de alfadolona y alfaxolona a dosis de 50 microlitros por kilogramo de peso; como todos pacientes necesitaron intubación nasotraqueal, una vez lograda la hipnosis se administró por vía endovenosa, succinilcolina 1 mg/kg. de peso, se asistió con mascarilla oxígeno al 100 por ciento, y encontrándose relajado el paciente se practicó intubación con la sonda apropiada, en seguida se comprobó la insuflación de ambos campos pulmonares y se inició la administración de enflorano a concentraciones del 3% más oxígeno al 100%, con reducción progresiva de la concentración del halogenado hasta encontrar la mínima necesaria para el mantenimiento durante el procedimiento quirúrgico.

Durante el período transanestésico se monitorizaron los

CUADRO NUM. 2

HOMBRES			MUJERES	
No.	EDAD	PESO	EDAD	PESO
1.-	2 años	11.500 kg	2 años	10.000 kg
2.-	2 años	12.000 kg	2 años	10.200 kg
3.-	2 años	12.100 kg	3 años	13.500 kg
4.-	3 años	14.800 kg	4 años	15.200 kg
5.-	3 años	15.000 kg	4 años	15.500 kg
6.-	4 años	15.500 kg	5 años	17.100 kg
7.-	4 años	15.800 kg	5 años	17.300 kg
8.-	4 años	16.000 kg	5 años	17.500 kg
9.-	5 años	17.500 kg		
10.-	5 años	17.800 kg		
11.-	5 años	18.000 kg		
12.-	5 años	18.100 kg		

CUADRO NUM. 3

E D A D	S E X O	
	MUJERES	HOMBRES
MINIMA	2,00 años	2,00 años
PROMEDIO	3,75 años	3,60 años
MAXIMA	5,00 años	5,00 años

CUADRO NUM. 4

S E X O		
MASCULINO	12 CASOS	60%
FEMENINO	8 CASOS	40%

CUADRO NUM. 5

P E S O		
	MUJERES	HOMBRES
MINIMA	10.000 kg.	11.500 kg.
PROMEDIO	14.530 kg.	15.340 kg.
MAXIMO	17.500 kg.	18.100 kg.

siguientes parámetros: F.C., T.A. (sistólica y diastólica) y el plan quirúrgico (presencia de sudoración, lagrimeo, dilatación pupilar o movimientos del paciente).

Dos minutos antes de la terminación del acto quirúrgico se procedió a cerrar el enfluretec, se realizó lavado y aspiración de la cavidad bucal dejándose respirar aire del medio ambiente, cuando éste rechazó la sonda se realizó la extubación, ventilándose con mascarilla y oxígeno al paciente.

Ahí en la sala de quirófano se valoró el nivel de recuperación de acuerdo con el índice de Aldrete (actividad, respiración, circulación, estado de conciencia y coloración de piel).; continuándose esta valoración en la sala de recuperación cada 5,15,30,45,60 minutos, así mismo se valoró la presencia de náusea, vómito, la necesidad de analgésico o la de antagonizar el efecto depresivo de la respiración de la nalbufina con naloxona.

#### IV. RESULTADOS.

Veinte pacientes preescolares de 2 a 5 años, 8 mujeres y 12 hombres con peso promedio de 15 kg, se sometieron a cirugía de rehabilitación oral, por ser portadores de caries múltiples, clasificados con ASA E I A y Pizarro bajo; fueron anestesiados con anestesia general balanceada; nalbufina - enflurano, como anestésicos de base, prescindiendo el uso de óxido nitroso.

Como ya se mencionó la medicación preoperatoria se realizó en quirófano, 15 minutos antes de iniciar el acto quirúrgico, con previo registro de signos vitales, con los siguientes medicamentos: atropina, droperidol, nalbufina endovenosa lentamente, posteriormente a los 10 minutos se registraron nuevamente signos vitales ( F.C., T.A.) y se observó buena observación, disminuyendo la ansiedad y aprehensión preoperatoria. Diez minutos después se inició la inducción con alfadolona y alfaxolona (ver cuadro 6 y 7), empleándose éste fármaco por carecer de efecto analgésico y por poseer una acción hipnótica fugaz, con el fin de interferir lo menos posible -- con los efectos de los anestésicos bases utilizados en este trabajo.

La anestesia posteriormente fue mantenida con enflurano oxígeno, las concentraciones iniciales en todos los casos fueron del 3% durante 10 minutos, mismos en que se ventiló al paciente con PPI ( Presión positiva intermitente) hasta el inicio de la cirugía, en que se comprobó un plano anestésico adecuado disminuyendo las concentraciones de enflurano, valorando los signos vitales ( F.C. y T.A.) o datos de anestesia insuficiente (sudoración, lagrimeo, dilatación pupilar o movimientos del paciente ). El promedio de la concentración del enflurano fue del 2.02% (cuadro 8).

En todos los casos la ventilación, una vez iniciada la cirugía fue asistida.

CUADRO NUM. 6

MEDICACION PREANESTESICA.	
ATROPINA	10 mcg./kg. de peso
DROPERIDOL	50 mcg./kg. de peso
NALBUFINA	500 mcg./kg. de peso

CUADRO NUM. 7

INDUCCION ANESTESICA.	
ACETATO DE ALFADOLONA Y ALFAXOLONA	50 mc1/ kg. de peso
SUCCINILCOLINA	1 mg./ kg. de peso

CUADRO NUM. 8

CONCENTRACION	DE	ENFLUORANO
MINIMA		1.50 %
PROMEDIO		2.02 %
MAXIMA		2.50 %

CUADRO NUM. 9

TIEMPO	ANESTESICO
MINIMO	32 minutos
PROMEDIO	50 minutos
MAXIMO	85 minutos

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El tiempo anestésico en promedio fue de 55 minutos (cuadro 9).

En lo que respecta a los parámetros clínicos registrados durante el transanestésico observamos que en la F.C. hubo un aumento del 17% en comparación con las cifras basales antes de la premedicación, misma que se mantuvo durante toda la cirugía; en cuanto a la T.A. encontramos un descenso de la sistólica y diastólica que en promedio, con las basales fueron para la primera un 16% y para la segunda un 25% (cuadro 10 y 11).

La emersión de los pacientes manejados fue en un 95% --- tranquila y en un 5% con excitación y llanto ( un caso) ya que este se retiró el anestésico a los 5 minutos antes de que terminara la cirugía. La clasificación de Aldrete en quirófano en promedio fue de 8 puntos, alcanzando entre 20 a 30 minutos un Aldrete de 10 en la sala de recuperación.

En ningún caso hubo depresión respiratoria, por lo que no hubo necesidad de revertir el efecto agonista de la nalbu-fina.

En cuanto a la analgesia postoperatoria fue satisfactoria ya que los pacientes no habían presentado dolor a las dos horas, después de que se valoraron en su cama de hospitalización.

No observamos en ningún caso náusea ni vómito.

La excitación solo se presentó en un caso.

CUADRO NUM. 10

P R O M E D I O.		
	PREANESTESICO	TRANSANESTESICO
FRECUENCIA CARDIACA	105 x minuto	122 x minuto
TENSION ARTERIAL	90/57	76/45

CUADRO NUM. 11

P R O M E D I O		
	PREANESTESICO	TRANSANESTESICO
FRECUENCIA RESPIRATORIA	27 x minuto	25 x minuto

#### V.- CONCLUSIONES.

Como se mencionó anteriormente, al describir los fármacos utilizados en este estudio: el enflurano anestésico inhalatorio del grupo de los halogenados cuyas propiedades físicas químicas le configuran una farmacodinamia caracterizada por fácil, rápida inducción y emersión; su efecto anestésico es menor que el halotano y cuando se incrementa a concentraciones, más de lo que se necesita clínicamente aparecen movimientos anormales (1,5,11,17). Ahora bien, la reciente inclusión dentro de la arsenal del anestesiólogo, del clorhidrato de nalbufina derivado sintético de la morfina con características de agonista-antagonista, le dan a este fármaco dos propiedades deseables en anestesia: su poder analgésico comparable en potencia con inicio de acción, efecto máximo y duración a la morfina, pero sin los efectos indeseables de ésta, como son la depresión respiratoria, adición psicomiméticas importantes (12,13,14,15,21,38,39).

Por las razones expuestas decidimos asociar estos dos anestésicos, tomando en cuenta la experiencia de otros autores (25,26,29,31,32,33,37,42), que esta asociación farmacológica tiene poca o mínima repercusión sobre los órganos nobles de la economía de los pacientes pediátricos, los que pudimos constatar con el registro de la F.C., T.A., F.R.,

En base a nuestro estudio y experiencia encontramos que las concentraciones promedio del enflurano fue de 2.02%, mismo que difiere con la de otros autores (25,26,32,42) que utilizaron la misma asociación, pero además óxido nitroso, han logrado una disminución de la concentración hasta 1.3% a 1.4% en adultos y en niños hasta 1.57%.

Podemos decir que encontramos cierta estabilidad cardiovascular durante el transanestésico y nuestros resultados coinciden con otros (25,26,32,33,42); si bien es cierto que hu-

bo un aumento del 17% de la F.C. con respecto a la basal sin premedicación, ya que después de ésta, se elevó manteniéndose constante. En lo que se refiere a la T.A. sistémica, el porcentaje en promedio de descenso de la sistólica no es significativo, sin embargo el descenso de la diastólica del 25% es significativa, pero esto es debido a la asociación de fármacos, que sus acciones se potencializan, deprimiendo las resistencias periféricas, como son el droperidol, enflurano y la nalbufina.

La emersión total de la anestesia en estos pacientes en realidad fue satisfactoria en el 95%; alcanzando en la sala de recuperación un despertar total a los 30 minutos, calificándose con un Aldrete de 10.

Como lo refieren varios autores (3,29,31,32,42) nosotros tampoco tuvimos depresión respiratoria en nuestros casos.

No observamos la acción coleteral más común, en todos los morfínicos: náusea y vómito, esto es debido al uso del droperidol en la premedicación, resultados iguales a otros investigadores (3,29,31,32,42).

Respecto a la analgesia postoperatoria, después de las dos horas de emersión no se necesitó el empleo de analgésicos, estos resultados son semejantes con las de otros autores (26,31,32,42), a las dosis utilizadas, pues hay estudios que refieren que si se aumentan las dosis de nalbufina, menos se requiere de analgésicos en las primeras 24 horas (25,29,43).

De acuerdo con nuestro estudio y los resultados obtenidos la anestesia balanceada con nalbufina-enflurano como anestésico de base, a las dosis utilizadas, prescindiendo de óxido nitroso nos confiere una estabilidad cardiovascular -- transanestésica, así como una analgesia residual postoperatoria satisfactoria en las primeras horas, sin peligro de depresión respiratoria, sin los efectos secundarios ya mencionados

Por último podemos agregar que la asociación de estos anestésicos, podrían utilizarse en anestesia para el paciente

ambulatorio, aprovechando las cualidades de ambos anestésicos ya referidos; en nuestra experiencia con pocos casos no de - significancia estadística, en el manejo de ésta técnica en - pacientes pediátricos, sometidos a procedimientos quirúrgicos como circuncisiones, orquidopexias, plastfas inguinales, pudi mos observar que éstos conservaban buena estabilidad cardio-- vascular analgesia residual postoperatorio, pocos efectos se- cundarios y calificados con Aldrete de 10 a los 45 minutos; se ria cuestión de profundizar más en este aspecto.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Adams, A.P.: Enflurane in clinical practice. Br. J. Anaesth., 53: 27-41 S (1981).
- 2.- Botty, C. et. al.: Clinical Experiences with compound 347, a halogenated anesthetic agent; Anesthesia and Analgesia (current researches) 47 (5): 499-505, (1968)
- 3.- Blanco Pajón M.J.: Anestesia General Balanceada: nalbufina-halotano; Rev. Mex. Anest. 7: 27-31; (1984).
- 4.- Bikhazi, George B.: Comparison of morphine and nalbuphine in postoperative pediatric patients. Anesthesiology Review; Vol. V (7): 34-36; (1978).
- 5.- Collins, J.V.: Anestesiología; México, D.F., 2a. ed., Editorial Interamericana; 966-973. (1980).
- 6.- Chase, R.E., et.al.: The biotransformation of ethrane in man; Anesthesiology; 35 (3): 262; (sep. 1971).
- 7.- DiFazio, Cosmo A., et.al.: Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. Anesthesia and Analgesia; 60 (9); 629-632; (1981).
- 8.- Dobkin, A.B., et. al.: Clinical and Laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347, Anesthesiology 29 (2); (march-april, 1968).
- 9.- Dobkin, A.B., et.al.: Ethrane (compound 347) anesthesia; A clinical and laboratory review of 700 cases. Anesthesia and Analgesia (current researches) 48 (3); 477-494; (1969).
- 10.- Elliot, H.W., et.al.: A double blind controlled study of pharmacologic effects of nalbuphine. Journal of Medicine 1: 74-89 (1970).
- 11.- Ethrane: Monografía. Abbott Laboratories de México, S.A. (1979).
- 12.- Endo Laboratories.: Nubain Physician's Monograph, Garden City, N.Y. 1979.
- 13.- Fahmy, N.R.: Nalbuphine in balanced anesthesia: Its analgesic efficacy and hemodynamic effects. Anesthesiology,

- 53 (3): 66-72; (1980)
- 14.- Frage, R.J., et. al.: Acute intravenous premedication -- with nalbuphine. *Anesthesia and Analgesia*; 56: 808-812; (1977).
  - 15.- Gal, Thomas J., et. al.: Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine. *Anesthesiology*, 57 (5); (1982).
  - 16.- Gion, H. et.al.: The minimum alveolar concentration of enflurane in man *Anesthesiology* 35 (4): 361 (oct 1971).
  - 17.- Goodman Gilman A., et. al.: Las bases farmacológicas de la terapéutica; 6a. ed.; Editorial Médica Panamericana 289-291; 494-527, (1981).
  - 18.- Halsey, M.J., et.al.: Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, ethrane and forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35 (1): 43 (july 1971).
  - 19.- Jasinski, D.F., et.al.: Evaluation of nalbuphine for abuse potential. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 13 (1): 78-90, (1971).
  - 20.- Lake, C.L., et.al.: Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. -- *Anesthesiology* 57 (6); 498-503, (1982).
  - 21.- Lewis, J.R.: Evaluation of new analgesics: butorphanol and Nalbuphine. *JAMA*; 243 (14): 1465-1468; (1982).
  - 22.- Lebowitz, M.H., et.al.: Depression of twitch response to stimulation of the ulnar nerve during ethrane anesthesia in man. *Anesthesiology* 33 (1): 52 (july 1970).
  - 23.- Lebowitz, M.H., et.al.: Clinical investigation of compounds 347 (ethrane). *Anesthesia and Analgesia* (current researches); 49 (1): 1-10; (1970).
  - 24.- Linde, H.W., et.al.: The search for better anesthetic -- agent: Clinical investigation of ethrane. *Anesthesiology* 32 (6): 555 (june 1970).
  - 25.- Lozano, N.R., et.al.: Nalbufina en cirugía de corazón abierto. *Rev. Mex. Anest.* 5:145-148; (1982).

- 26.- Lozano, N.R., et.al.: Nalbufina-ethrane en cirugía pulmonar. Rev. Mex. Anest. 6: 13-16- (1983).
- 27.- Lunn, J., K., et.al.: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesthesia and Analgesia, 58 (5):390-395, (1979).
- 28.- Marshall, B.E., et.al.: Some pulmonary and cardiovascular effects of enflurane anaesthesia with varying PaCO<sub>2</sub> in man. Br.J. Anaesth., 43:966 (1971).
- 29.- Magruder, M.R., et.al.: Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. Anesthesiology, 7 (9): 25-29, (1980).
- 30.- Miller, R.R.: Evaluation of nalbuphine hydrochloride. Am Journal of Hosp. Pharm. 37: 942-949, (1980).
- 31.- Mier y Terán G.J., et.al.: Nalbufina en anestesia pediátrica. Rev. Mex. Anest. 6: 9-12, (1983).
- 32.- Moreno Alatorre, C.R.: Asociación de nalbufina-enflorano en anestesia para paciente pediátrico. Rev. Mex. Anest. 7: 21-26, (1984).
- 33.- Muphy, M.R. and Hug Carl C. Jr.: The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalbuphine. Anesthesiology 57 (6): 484-492, (1982).
- 34.- Nalda Felipe: De la Neuroleptoanalgesia a la anestesia-analgesia. 2a.- ed. Editorial Salvat: 9-68, (1980).
- 35.- Neigh, J.L., et.al.: The electroencephalographic pattern during anesthesia with enflurane. Anesthesiology, 35 (5) 482, (nov. 1971).
- 36.- Oyama T. et.al.: Effect of enflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. Anaesthesia, 27 (2): 179 (april 1972).
- 37.- O'Neill, M.P.: A comparative study of enflurane and halothane in children Anaesthesia, 37: 634-641, (1982).
- 38.- Romagnoly, A. and Keat, A.: Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. Cardiovascular Diseases, Bulletin

- of Texas Heart Institute, 5 (1): 19-24, (1978).
- 39.- Romagnoli, A. and Keats, A.S.: Ceiling effects for respiratory depression by nalbuphine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57 (4): 478-485 (1980).
- 40.- Smith Alland and Wollman, H.: Cerebral blood flow and metabolism; *Anesthesiology* 36 (4):378 (april 1972).
- 41.- Tammisto T. and Tigerstedt: Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentozocina in patients with postoperative pain. *Act. Anesth. Scans.*, 21: 390-394, (1977).
- 42.- Vega Ramos R. y Meza Mijangos, V.M.: Nalbufina en anestesia balanceada: Trabajo presentado en el XX Congreso Mexicano de Anestesiología (León Gto.).
- 43.- Chavez López N.M.: Nalbufina en cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. Tesis UNAM. México, D.F. (1984).