

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

18



NALBUFINA-ETHRANE EN CIRUGIA DE PULMON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PRESENTA LA
DRA. MA. GRACIELA CARRILLO TOLEDO
PARA RECIBIR EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
MEXICO, D. F.



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).

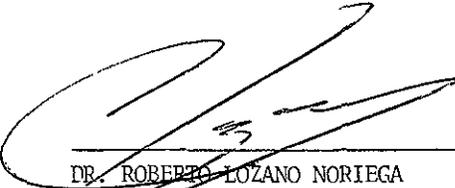
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES.
FACULTAD DE MEDICINA.

TESIS QUE PRESENTA LA
DRA. MA. GRACIELA CARRILLO TOLEDO
PARA RECIBIR EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO.



Dr. RICARDO SANCHEZ MARTINEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO -
DE ANESTESIOLOGIA.



DR. ROBERTO LOZANO NORIEGA
DIRECTOR DE TESIS.



HOSPITAL GENERAL E.M.N.
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. FERNANDO FLORES BARROETA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTI-
GACION DEL HOSPITAL GENERAL-
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1

I N D I C E.

	Pág.
I. INDICE.....	1
II. INTRODUCCION.....	2
III. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	5
IV. FARMACOLOGIA.....	7
V. MATERIAL Y METODOS.	14
VI. RESULTADOS.....	18
VII. CONCLUSIONES.....	21
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	24

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

Uno de los medicamentos más antiguos que ha sido conocido y manejado por el hombre, es el opio; el cual fué usado 4,000 y 2,000 Años A.C. por los sumerios y egipcios para aliviar el dolor y por sus efectos euforizantes.

También los médicos griegos reconocieron las propiedades analgésicas del opio, y observaron que producía alteraciones de los movimientos y reflejos respiratorios, y además-dependencia física y psicológica.

Sertürner, en 1803, al aislar la Morfina, inicia la etapa científico-experimental del estudio de las propiedades de los alcaloides. Pohl en 1915 sintetiza la N-alil-norcodeína, antagonista del efecto depresivo respiratorio, causado por la morfina, despertando el interés científico por conocer los mecanismos de acción de agonistas y antagonistas opiáceos; postula que la Morfina y la N-alil-norcodeína son incorporadas por el mismo receptor, pero que producen efectos opuestos.

En 1975 varios investigadores como Rughes, Koster--litz, Terenius, Walstrom, Pasternac y Snyder identificaron ---



morfinomiméticos extraídos del cerebro porcino, posteriormente en otros animales se descubrieron otras endomorfina y fué así como se logró entender los mecanismos cerebrales que regulan el dolor, la emoción y los trastornos patológicos mentales.

Para cuantificar la potencia analgésica de los diferentes morfínicos se ha tomado como patrón de referencia a la morfina, ya que fué el primer analgésico usado. Toda sustancia que tiene afinidad por el receptor opiáceo y reproduce los efectos de la morfina es un agonista o morfinomimético, mientras aquella sustancia que tiene afinidad por el receptor, pero no presenta actividad morfínica se denomina Antagonista.

La nueva generación de narcóticos analgésicos agonistas antagonistas, entre los que se incluye la nalbufina, tienen gran aceptación actualmente en el campo de la anestesiología, con mayores ventajas sobre la pentazocina, debido a que producen buena estabilidad hemodinámica y menor depresión del Sistema Nervioso Central, además ha sido utilizada como complemento anestésico y producen escasa depresión respiratoria y por su fácil reversibilidad con naloxona.

Este trabajo tiene la finalidad de evaluar la utilidad de la nalbufina en combinación con el enflurane como ---

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

anestésicos en cirugía de tórax. Para esto se investigó la posibilidad de encontrar efectos adversos, se valoró el efecto-analgésico de esta asociación para el transy postoperatorio, los posibles cambios hemodinámicos y efectos colaterales, así como las condiciones al término de la cirugía.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La síntesis de la nalbupina se llevó al cabo en 1965 y desde entonces, se han efectuado estudios de investigación en animales y humanos para observar los efectos producidos -- por esta droga.

Se ha observado que en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y cirugía cardiovascular no hubo cambios hemodinámicos importantes. También se observó estabilidad cardiovascular sin trastornos del ritmo en pacientes con enfermedad de arteria coronaria; en este estudio como en muchos otros en donde se ha comparado a la nalbupina con la morfina, se ha -- visto que ambas, en dosis equivalentes, fueron buenas para -- controlar los reflejos simpáticos despertados por intubación y estímulo quirúrgico, se observó efecto analgésico postoperatorio más prolongado con la nalbupina, así como extubación -- más pronta y poca o ninguna protección para las respuestas -- simpático adrenérgicas.

En otro estudio con anestesia balanceada usando nalbupina, N_2O y O_2 , se observó sedación en la preanestesia con nalbupina sola, con liberación de la ansiedad, posteriormente

durante la cirugía estabilidad cardiovascular, poca elevación de la PaCO_2 , analgesia transoperatoria, depresión respiratoria, y en el postoperatorio, analgesia en todos y vómito en algunos pacientes.

En anestesia balanceada con nalbufina, N_2O , O_2 , droperidol y enflurane, los autores de este estudio observaron que la nalbufina es un complemento efectivo y seguro para este tipo de anestesia, sin producir trastornos cardiovasculares y mínima depresión respiratoria, los gases en sangre se mantuvieron en límites normales.

Otros estudios hechos en pacientes cardiopatas sometidos a cirugía de corazón abierto, han demostrado buenos resultados con respecto a su estabilidad hemodinámica y su analgesia en el postoperatorio.

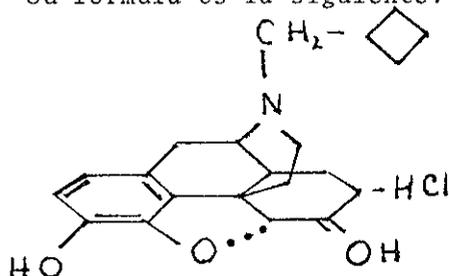
FARMACOLOGIA.

El clorhidrato de nalbufina es un analgésico sintético agonista-antagonista del grupo fenantrénico, derivado de la oximorfona, que substituyendo al nitrógeno del grupo morfínico por un grupo ciclobutil, lo hace un potente analgésico - y con propiedades antagonistas, dándole además un bajo potencial de abuso y baja frecuencia de otros efectos secundarios-indeseables de los morfínicos.

Su nombre químico es:

(-)-17-(ciclobutilmetil)-4,5 , -epoximorfina-3,6 , 14-triol, clorhidrato.

Su fórmula es la siguiente:



La vida media de la nalbufina en sangre es de 5 ho-

ras. Su efecto se inicia a los 2 a 3 minutos de su aplicación intravenosa y en menos de 15 minutos después de la aplicación intramuscular o subcutánea. La duración de su acción analgésica según diversos estudios clínicos es de 3 a 6 horas. Su acción antagonista de narcóticos es de una cuarta parte de la nalorfina y 10 veces más que la de la pentazocina.

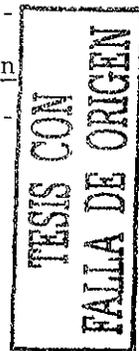
Es metabolizada en el hígado. Los experimentos que se han hecho en ratas y en perros, indican que la nalbufina y sus metabolitos se excretan con la orina y las heces. La excreción fecal es la principal vía de eliminación debido principalmente a secreción biliar. En estudios hechos en el hombre se recuperó casi el 7% de la dosis de nalbufina y sus conjugados de la orina sin modificación alguna, así como 2 productos metabólicos que son:

14-hidroxi-7,8-dihidronormorfina y

14-hidroxi-7,8-dihidro-N-ciclo butilmetilnormorfona.

La teoría más aceptada sobre su mecanismo de acción es que se une a los receptores específicos opiáceos en el sistema nervioso central y en áreas del sistema límbico.

No ha sido demostrado que la nalbufina atraviese la barrera placentaria, ya que estudios de reproducción en animales no han demostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos.-



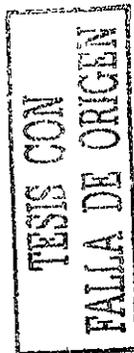
Sin embargo es conveniente no administrar esta droga durante el embarazo a menos que se considere que los posibles beneficios sean mayores que los riesgos.

Interacción con otras drogas: su acción produce adición si se le administra junto con otros sedantes, fenotiazinas, hipnóticos u otros depresores del sistema nervioso central incluyendo el alcohol. En estos casos es conveniente reducir la dosis de la nalbufina.

La nalbufina está indicada en casos de dolor moderado o severo. También en pre y postoperatorio y como complemento de la anestesia. La dosis usual en adultos es de 10 mg/70-Kg. de peso por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Esta dosis puede repetirse cada 3 a 6 horas si es necesario. La dosis debe individualizarse de acuerdo con la severidad del dolor, condiciones físicas del enfermo y administración de otros medicamentos.

En casos de intolerancia la dosis máxima única ha sido de 20 mg. y la dosis máxima total por día de 160 mg.

Efectos colaterales: El efecto más frecuente es la sedación (36%). Menos frecuentes son sudoración (9%), náusea o vómitos (6%), mareo o vértigo (5%), sequedad de mucosa bucal (4%) y cefalea (3%). Otros efectos cuya frecuencia es de



l% son: nerviosismo, depresión, inquietud, llanto, euforia, -
 hostilidad, confusión, debilidad, alucinaciones, sentimiento-
 de culpabilidad, disforia, hormigueo, fantasías, hiper o hipo-
 tensión arterial, bradicardia o taquicardia, cólicos gastroin-
 testinales, dispepsia, depresión respiratoria, disnea, asma,-
 prurito de la piel, urticaria, dislalia, deseo imperioso de -
 micción, visión borrosa, enrojecimiento y calor.

No debe administrarse en enfermos hipersensibles al
 medicamento o con antecedentes de adicción.

Precauciones: Con la dosis usual de 10 mg/70 Kg. de
 peso, la nalbufina produce algún grado de depresión respirato-
 ria, la cual puede revertirse con clorhidrato de naloxona. La
 nalbufina debe ser administrada con cautela y a dosis bajas -
 en pacientes con asma bronquial, respiración afectada por ---
 otros medicamentos o por uremia, infecciones severas, ciano-
 sis u obstrucción respiratoria.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal de-
 be administrarse con precaución y en dosis menores, ya que al
 estar afectados los sitios donde se lleva al cabo el metabo-
 lismo y la excreción de la droga, puede presentarse mayor ---
 efecto o más prolongado de ésta, a dosis habituales.

El enflurane es un líquido volátil que puede admi-
 nistrarse por medio de los vaporizadores ordinarios y siste---

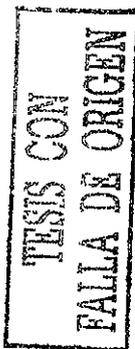
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

mas anestésicos circulares semicerrados o cerrados.

Deprime la dinámica cardiovascular y respiratoria, produce hipotensión arterial debido a la vasodilatación y --
disminución en la resistencia vascular periférica. Sensibiliz
a el sistema miocárdico de conducción a la adrenalina y no-
radrenalina. Disminuye el volúmen respiratorio minuto, aun--
que la frecuencia se mantiene casi constante. Ocasionalmente
puede producir tos o espasmo laríngeo.

Con el ethrane se obtiene un grado aceptable de re-
lajación del músculo esquelético. Los relajantes no despola-
rizantes son potencializados y deben administrarse a la mi--
tad de la dosis empleada habitualmente. El electroencefalo--
grama muestra elevación de la frecuencia que alterna con pe-
ríodos de supresión eléctrica; si se aumenta la concentra --
ción de la droga, pueden aparecer formas de espiga que sugier
en actividad del tipo convulsión o aumento de actividad mo-
tora.

Las complicaciones postanestésicas con el enfluorar
ne son mínimas, escasa frecuencia de náusea o vómito, así co-
mo de cefalea. Debe usarse con precaución en pacientes con--
daño renal, ya que sufre biotransformación a metabolitos --
fluorados los cuales se han encontrado en la orina, ya sean-
orgánicos o inorgánicos. La adrenalina y la noradrenalina --



están contraindicados en presencia de enflurane. Las drogas-relajantes deben ser usadas con precaución. No son bien conocidos los efectos sobre el útero grávido o sobre el feto, por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

El paciente tributario de cirugía de tórax se considera de alto riesgo por:

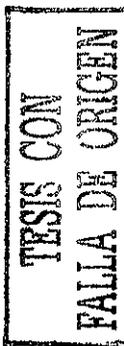
- 1.- Patología preexistente.
- 2.- Extensión y complejidad del tratamiento quirúrgico.
- 3.- Cuidado pre-tans y postanestésico requerido.

El anesthesiólogo clínico se enfrenta a este tipo de paciente con el interés de proporcionar una técnica anestésica útil y desprovista hasta donde es posible de inconvenientes. Para lograr esto, ha ensayado numerosas técnicas anestésicas.

Los morfínicos han sido drogas de gran utilidad en el manejo anestésico de estos pacientes. Estas drogas tienen dos posibilidades de empleo:

- 1) Asociados a anestésicos inhalatorios.
- 2) Como únicos agentes anestésicos.

La nalbufina es un morfinosímil y existe pues la posibilidad de emplear este morfínomimético asociado al en --



fluorane, ya que como se anota en antecedentes científicos, -- ambos fármacos poseen gran estabilidad hemodinámica.

La asociación nalbufina-enflurane, es útil para -- mantener una anestesia para cirugía de tórax. Permitiendo la -- disminución de las dosis de estos medicamentos, como conse -- cuencia de un fenómeno farmacológico denominado Potencializa -- ción y con una estabilidad hemodinámica basada en lo que se -- observa con el uso de estos fármacos en forma individual.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes, sometidos a cirugía de pulmón, de los cuales 14 fueron del sexo femenino y 36 del sexo masculino. Las edades oscilaron entre los 18 y 64 años. Y el peso entre 49 y 77 Kg. Se obtuvo la aprobación de los pacientes para el estudio.

Su RAQ según la clasificación de la ASA fué de I a III.

Los diagnósticos fueron: Neumotórax espontáneo 4, Paquipleuritis 16, Bronquiectasias 3, Mesotelioma 6, Bulas gigantes 7, Tumorações 12, Eventración diafragmática 1, Bocio intratorácico 1.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes menores de 15 años de edad y aquellos cuyo RAQ fuera grado IV o más, así como en los que el fármaco estuviera contraindicado.

La medicación preanestésica fué con nalbufina 10 mg. I.M. más atropina 0.5 a 1 mg. I.M. una hora antes de la-

intervención quirúrgica. Se les practicó a todos los pacientes una espirometría durante la preanestesia, midiendo volumen corriente y volumen minuto.

Todos fueron monotorizados para obtener los siguientes parámetros:

Electrocardiograma.

Frecuencia cardiaca.

Presión arterial media (colocando un cateter en la arteria radial, que sirvió también para obtener muestras de sangre para determinación de gases y electrolitos en el trans y postoperatorio).

Todos estos parámetros fueron registrados cada 10 minutos durante el tiempo que duró la anestesia.

La inducción se realizó con nalbufina a dosis de 1-mg/Kg de peso, aplicada por vía I.V. lentamente. Diez minutos después se tomaron signos vitales y una muestra de sangre para gases arteriales. Posteriormente se administró a todos los pacientes tiopental 6 a 7 mg/Kg y pancuronio de 40 a 80 mcgr/Kg de peso para intubación y como dosis única, oxigenándose al 100% con mascarilla durante 4 minutos y procediéndose a la intubación endotraqueal. El mantenimiento de la anestesia fue con oxígeno, óxido nitroso, enflurane y nalbufina.

Al inicio de la cirugía se administró una segunda-- dosis de nalbufina de 500 mcgr/Kg I.V. y una tercera dosis -- de 500 mcgr/Kg una hora después. Diez minutos después de la-- administración de cada dosis se tomó muestra de sangre para-- determinación de gases.

Cinco minutos antes de terminar la cirugía se sus-- pendieron las concentraciones de óxido nítrico y enflurane,-- oxigenando al 100% hasta obtener automatismo respiratorio del paciente.

La ventilación antes de la extubación se valoró por medio de una espirometría, tomándose como parámetros el volú-- men corriente y el volúmen minuto y comparando estos valores-- con los de la espirometría que se efectuó durante la preanes-- tesia y se les practicó gasometría cinco minutos antes de la-- extubación.

Al terminar la cirugía todos los pacientes pasaron-- a la sala de terapia postquirúrgica para su recuperación. Fue-- ron calificados en la escala de Aldrete en la sala de opera-- ciones y después a los 10, 30, 60 y 120 minutos en el postope-- ratorio.

A los 30 minutos de la extubación se volvió a tomar muestra para determinación de gases arteriales y se vigiló -- y valoró la analgesia residual postoperatoria por interrogato

rio a los pacientes y vigilando sus signos vitales.

La ventilación en el postoperatorio fué valorada -- objetivamente y por la determinación de gases en sangre arterial, así como por la espirometría. El estado de conciencia-- se valoró por interrogatorio y por la respuesta a estímulos.

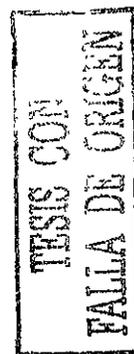
RESULTADOS.

Se estudiaron 50 pacientes sometidos a toracotomía-- por diferentes patologías, administrándose clorhidrato de nalbufina y enflurane como mantenimiento anestésico. Se valoró la estabilidad hemodinámica de la asociación de las drogas, - así como la analgesia postoperatoria.

La medicación preanestésica con nalbufina 10 mg. -- I.M. dió buena sedación en el 80% de los pacientes, en el 12% se notó inquietud y en el 8% no se reportó ningún cambio. (Cuadro No. 1).

MEDICACION PREANESTESICA.		
BUENA	INQUIETUD	SIN CAMBIOS
80%	12%	8%

CUADRO No. 1



Durante la inducción no se registraron cambios en la T.A. y frecuencia cardiaca después de la aplicación de la nalbufina (1 mg/Kg). Después de la administración de tiopen--

tal, disminuyó la T.A. en $15\% \pm 9$ con respecto a la basal; -- después de la intubación la T.A. regresó a cifras basales.

Antes de iniciar la incisión de piel se les administraron 500 mcgr/Kg. de peso de nalbufina I.V. y posteriormente a la hora de haber administrado la segunda dosis se administró otra igual.

El promedio de las concentraciones de enflurane -- utilizadas fué de $1.4\% \pm 6$. El gasto urinario fué de 1 ml/Kg. por hora. No se presentaron complicaciones y no hubo cambios electrocardiográficos en ningún paciente. Los gases en sangre se mantuvieron dentro de la normalidad. (Cuadro Núm. 2)

GASES ARTERIALES.			
	Preanestesia	Transanestesia	Postanestesia.
pH	7.40	7.35	7.35
PaO ₂	83	147	86
PaCO ₂	35	38	39

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CUADRO Núm. 2

Todos los pacientes fueron extubados en quirófanos, teniendo una calificación de Aldrete de 7 ± 2 . Al llegar a la terapia postquirúrgica esta calificación fué de 8 ± 2 ; 30 mi

nutos después fué de 10 ± 2 ; a los 60 minutos fué de 10 ± 1 y a los 120 minutos de 10. (Cuadro No. 3)

EVALUACION ALPRETE				
QUIROFANO.	TEPAPIA POSTQUIRURGICA.			
	0'	30'	60'	120'
7 ± 2	8 ± 2	10 ± 2	10 ± 1	10

CUADRO Núm. 3

La analgesia fué satisfactoria en el 100% de los ca sos en recuperación después de 6 horas de la administración de nalbufina en quirófanos, requiriendo 10 mg. de nalbufina a las 8 horas en el 10% de los casos; el resto de los pacientes requirió dosis menores hasta las 12 horas.

No hubo cambios significativos en la espirometría-- realizada antes de la extubación de los pacientes con la que se realizó en la preanestesia, ya que aunque se notó que tanto el volumen corriente como el volumen minuto eran menores-- en la postanestesia inmediata, la diferencia no fué importante. Tampoco se observó depresión respiratoria en ninguno de-- los casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.
-----

Los datos obtenidos en este análisis de 50 casos -- nos indican que el clorhidrato de nalbufina asociado al en -- fluorane es una excelente combinación para obtener una aneste -- sia balanceada estable con una analgesia postoperatoria ade -- cuada durante las primeras horas del mismo.

En estudios anteriores se ha asociado la nalbufina -- con el halothane, obteniéndose buenos resultados, pero en es -- te estudio las observaciones hechas tanto objetivas como las -- obtenidas en los parámetros hemodinámicos y anestésicos con -- la asociación nalbufina-enflurane son superiores a la de ha -- lothane-nalbufina debido a las propiedades de eliminación más -- rápida del enflurane, a que produce mayor estabilidad hemodi -- námica y menor efecto depresivo del miocardio que el halotha -- ne; todo esto hace que la recuperación del paciente sea más -- rápida y la analgesia se mantenga en el postoperatorio debido -- a efectos de la nalbufina, encontrándose el paciente tranqui -- lo y cooperando para el manejo de secreciones, lo cual es muy -- importante en las primeras horas del postoperatorio. Todos -- los pacientes fueron extubados en quirófanos inmediatamente -- después de terminar la cirugía, sin complicaciones.

Cuando se ha utilizado el enflurane como único --- anestésico, los pacientes se recuperan en un estado de excitación, teniendo que aplicárseles algún analgésico y sedarlos, - teniendo esto el inconveniente de producir sedación y depre-- sión, que impide que el paciente maneje espontáneamente las-- secreciones.

Las dosis de nalbufina utilizadas fueron adecuadas- para mantener una anestesia balanceada estable, con buena es- tabilidad hemodinámica y neurovegetativa y quedando una anal- gesia postoperatoria satisfactoria 12 horas después.

Como en trabajos previos, no observamos depresión - respiratoria después de la aplicación de nalbufina a 1 mg/Kg, y el volúmen corriente, así como el volúmen minuto no tuvie-- ron alteraciones significativas.

La protección neurovegetativa y el plano anestésic-- co no son adecuados con la nalbufina como agente único, la in- ducción tiene que complementarse con tiopental u otros agen-- tes y un anestésico inhalado.

La analgesia postoperatoria fué adecuada, debido a- que este tipo de pacientes presenta dolor muy intenso en el-- postoperatorio y pudo ser controlado muy satisfactoriamente-- con la nalbufina a las dosis administradas sin observarse com- plicaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La conclusión final de este estudio es que la nalbuphina es una droga con un potente poder analgésico y que -- asociado a otros agentes tanto inductores como anestésicos - inhalados, se comporta como un buen complemento para una --- anestesia balanceada, pero como agente único inductor o anestesico no llena los requisitos necesarios, ya que se observa clínicamente hipertensión arterial y otros signos de anestesia insuficiente, aún aumentando las dosis hasta 5 mg/Kg. de peso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Elliot, H.W., Navarro G., Nomof N.: A double blind controlled study of the pharmacologic effects of nalbuphine. Journal of Medicine. I. 74, 1970.
- 2.- Donald, R.J. and Mansky, P.A.: Evaluation of nalbuphine for a buse potential. Clin. Pharm. and Ther. 13:78, -- 1972.
- 3.- H.W. Kosterlitz, Angela A. Waterfield and Valerie Ber-- thoud. A assessment of the agonist and antagonist pro-- perties of narcotic analgesic drugs by their actions on the morphine receptor in the Guinea pig ileum. Psyc -- pharmacology, Vol. 8:319-334, 1974.
- 4.- Villarreal Julián E. and Michael G. Karbowski. The ac-- tions of narcotic antagonists in morphine-dependent --- Rhesus monkeys. Psicopharmacology, Vol. 8:273-289, 1974
- 5.- Sthephen G. Holtzman, Harlen E. Shannon, Gerald J. --- Schaefer. Discriminative properties of narcotic antago-- nists. Psycopharmacology communications, Vol. 2, No. 4: 315-318, 1976.

- 6.- Joseph P. Hile. Drug enforcement administration, department of Justice. Federal register, Vol. 41, No. 192: 4340, October 1, 1976.
- 7.- Alan Cowan, Use of the mouse jumping test for estimating antagonistic potencies of morphine antagonists. J. Pharm. Pharmac., Vol. 28: 177-182, 1976.
- 8.- Tammisto, T.: Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain. Acta anaesth. Scand. 21:390, Jan. 1977.
- 9.- Frangen R. J. and Caldwell, N.: Acute intravenous premedication with nalbuphine. Anesth. Analg. 56:808-12, 1977.
- 10.- R.J. Capetola and A. Gero. Interactions of narcotics and their antagonists with human serum esterase. VI: The Behavior of 14 hydroxylated morphine derivatives. Arch. - int. Pharmacodyn 225:208-220, 1977.
- 11.- Harris Isbell, M.D. Commentary. The search for a nonaddicting analgesic: Has it been worth its Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 22 No. 4: 377-384. Oct. 1977.

- 12.- Harlan E. Shannon and Stephen G. Holtzman. Further evaluation of the discriminative effects of morphine in -- the rat. J. Pharmac. and experimental therapeutics, Vol 201, No. 1:55-56, 1977.
- 13.- Elliot H. W.: Comparative hemodinac coronary artery disease Bull. Tex. Heart. int 5: 19,1978.
- 14.- Beaver W.T., Feise G.A.: A comparison of the analgesic-- effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. J. Pharmacol. Exp. Ther 204: 487, 1978.
- 15.- Bikhazi G.B., M.D. Comparison of morphine and nalbuphine inpostoperative pediatric patients. Anesthesiology - Review, Vol. V. No. 7, July 1978.
- 16.- Alexander Romagnoli, M.D. and Arthur S. Keats, M.D.: -- Comparative hemodinamyc effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. Cardiovascular diseases, Bulletin of the Texas Heart Institute, Vol. 5 No. 1: 19-24, March., 1978.
- 17.- Florin Ionescu, Werner Kleet and Robert Katz. Antago--- nist potency and receptor binding. Life Sciences, Vol.- 16,: 1793-1794, 1978.



- 18.- Schmidt W.K. and Vernier V.G.: Aspectos de la farmacología de la nalbufina. Publicación para presentación en el Séptimo Congreso Mundial de Anestesiología en Hamburgo, Alemania Occidental, Sept. 16. 1980.
- 19.- Jacobsen R.: Farmacología clínica de la nalbufina. Publicación para presentación en el Séptimo Congreso Mundial de Anestesiología en Hamburgo, Alemania Occidental Sept. 16, 1980.
- 20.- Romagnoli A.: Los efectos cardiovasculares de anestesia con nalbufina en cirugía de corazón abierta y cerrada. Publicación para presentación en el Séptimo Congreso Mundial de Anestesiología en Hamburgo, Alemania Occidental, Sept. 16, 1980.
- 21.- Magruder M.R., Cristofforetti P., Difazio C.A.: Balanced anaesthesia with nalbuphine hydrochloride. Anesthesiology Review, Vol. VII, No. 9: 25-29, Sept. 1980.
- 22.- Romagnoli A., M.D., Keats A.S., M.D.: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clinical pharmacology and Ther. St. Louis. Vol. 27 No. 4: 478-485, April 1980.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 23.- Fahmy N.R.: Nalbuphine in balanced anesthesia. *Anesthesiology*, Vol. 53, No. 3: 66, Sept. 1980.
- 24.- Lucida Rita, Frank Seleny and Mashallah Goodarzi: Comparison of the calming and sedative effects of nalbuphine and pentazocine for pediatric premedication. *Soc. J.*, - Vol. 27 No. 6 No. 1980.
- 25.- Gal. T.J., M.D. and Difazio C.A., M.D.: Analgesia y depresión ventilatoria con nalbufina. *Anesthesiology*. Vol 55 No. 3: A375., Sept. 1981.
- 26.- Dr. Rodolfo Vega Ramos. Nalbufina en anestesia balanceada. *Crónica de Congresos. Edición de anestesiología*. -- Vol. 5. No. 3: 1-2, 1982.
- 27.- Dr. Miguel A. Nalda Felipe. Neuroleptoanalgesia y sus--variantes. *Crónica de Congresos. Edición de anestesiología*. Vol. 5, No. 3: 2-3, 1982.
- 28.- Dr. Elemer K. Zsigmond. Anestesia endovenosa en cirugía cardiovascular. *Crónica de Congresos. Edición de anestesiología*. Vol. V., No. 3: 4-7, 1982.
- 29.- Dr. Juan Altamirano Echeverría. Preinducción con DHBP y nalbufina. *Crónica de Congresos. Edición de anestesiología*. Vol. V, No. 3:8, 1982.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 30.- Dr. Nabil Fahmy. Uso de nalbufina en anestesia balanceada. Crónica de Congresos. Edición de anestesiología. -- Vol. V. No. 3: 6-8, 1982.
- 31.- Dr. Michael Magruder. Nalbufina, un potente analgésico. Crónica de Congresos. Edición de anestesiología. Vol. - V. No. 3: 6, 1982.
- 32.- Dr. Jorge Mier y Terán Guerrero. Nalbufina en pediatría. Crónica de Congresos. Edición de anestesiología. Vol. V No. 3:7, 1982.
- 33.- Lozano N.R. y Cols. Clorhidrato de nalbufina en cirugía de corazón abierto. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 5. No. 3. Jul-Sept-1982.

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**