

11202
181



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

**Aplicación del Clorhidrato de Nal-
bufina en Anestesia General
Balanceada en pacientes sometidas
a Cirugía Ginecológica Abdominal**

TESIS DE POSTGRADO

Cursos de Especialización en

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

Dr. Alfredo Soto García

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F., [Redacted]

2002



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 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.

APLICACION DEL CLORHIDRATO DE NALBUFINA EN
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN PACIENTES
SOMETIDAS A CIRUGIA GINECOLOGICA ABDOMINAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

1.	DATOS HISTORICOS SOBRE LA UTILIZACION DEL OPIO.	1
2.	FARMACOLOGIA DE LOS NARCOTICOS.	6
2.1.	Generalidades y Clasificación.	6
2.2.	Propiedades Particulares.	7
2.3.	Mecanismos de Acción.	11
2.3.1.	Sistema Nervioso Central.	11
2.3.2.	Aparato Respiratorio	13
2.3.3.	Aparato Cardiovascular.	15
2.3.4.	Tubo Gastrointestinal y Vías Biliares.	17
2.3.5.	Otros Organos de Musculatura Lisa y Piel	18
2.3.6.	Absorción, Distribución y Excreción.	20
2.3.7.	Idiosincrasia, Variaciones en la Res- puesta y Medidas Precautorias.	22
3.	FARMACOLOGIA DEL CLORHIDRATO DE NALBUFINA.	26
3.1.	Obtención, Nombre y Propiedades Químicas	26
3.2.	Potencia y Toxicidad	28
3.3.	Metabolismo y Eliminación.	31
3.4.	Mecanismo de Acción.	32
3.5.	Presentación y Vías de Administración	33

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.	REFERENCIAS SOBRE LA APLICACION DEL CLORHIDRATO DE NALBUFINA EN ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.	34
4.1.	Campos de Aplicación.	34
4.1.1	Cirugia General	34
4.1.2	Cirugia Ortopédica.	35
4.1.3	Cirugia de Corazón Abierto	35
5.	PROGRAMAS DE INVESTIGACION.	37
5.1.	Introducción y Significación del Problema	37
5.2.	Hipótesis de Trabajo.	38
5.3.	Objetivos.	39
5.4.	Organización de la Investigación.	40
5.5.	Resultados y Comentarios Sobre la Confirmación de la Hipótesis.	45
5.6.	Conclusiones.	52
5.7.	Resumen.	54
6.	Bibliografía.	56

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.- DATOS HISTORICOS SOBRE LA UTILIZACION DEL OPIO.

El dolor es un fenómeno que acompaña al género humano, desde su aparición sobre la tierra, hasta su muerte. La primera referencia sobre el control o manejo del dolor se hace en la Biblia (Génesis).

Existen las referencias de varias civilizaciones pasadas, que atestiguan la presencia del dolor; las tablas de arcilla de Babilonia, los papiros escritos en la época de la construcción de las pirámides de Egipto, los pergaminos persas, las inscripciones de Micenas.

En todas las civilizaciones, encontramos datos que hablan de la angustiosa presencia del dolor, y de los diferentes métodos utilizados para mitigarlo.

Los antiguos Sumerios (Aprox. 4,000 años A. C.) debieron haber conocido los efectos psicológicos del opio, pues su ideograma para la dormidera era "hul" ("gozo") más "gil" ("plantas"), pero sin

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

duda, la primera referencia sobre la aplicación de ella, se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III A.C. La palabra opio proviene del Griego y significa "jugo", los médicos árabes conocían los usos del opio, y los mercaderes llevaron la droga al Oriente y a China, donde se empleó principalmente para controlar la disentería.

A mitad del siglo XVI, tuvo usos el opio que aun hoy son válidos y que se conocieron en Europa se atribuye a Paracelso (1493-1541) la elaboración del "láudano" que aun se usa en nuestros días, con fines analgésicos, sedantes y placenteros.

En el siglo XVIII, fumar opio se hizo popular en el Oriente, en ese tiempo, el uso de los opiáceos, era muy aceptado por sus efectos subjetivos. En Europa, la facilidad de adquirir opio hizo que se le usara con algún grado de abuso, pero el problema de la ingestión del opio (beber láudano) nunca fue tan profundo ni tan socialmente destructivo como el abuso del alcohol.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En 1803 fue aislado un derivado fenantrénico por un farmacéutico alemán Friedrich Serturmer, al que llamó "Morfina", refiriéndose a Morfeo, Dios griego del sueño. Poco después se descubrieron otros alcaloides del opio:

1.- Codeína por Robiquet en 1832.

2.- Papaverina por Merck en 1848.

A mitad del siglo XIX había empezado a extenderse en el mundo médico el uso de alcaloides puros en lugar de los preparados crudos del opio, siendo el primer analgésico semisintético la dehidromorfina (heroína), el clorhidrato de meperidina constituyó un gran progreso en la síntesis farmacológica, ya que fué el primer analgésico narcótico de síntesis total, a partir de éste, se lograron otros morfino-símiles de síntesis total, entre los que se puede citar por su destacado papel en anestesiología, el lactato de pentazocina y el citrato de fentanyl.

Desde la obtención de la morfina por Serturmer en 1803, la utilidad que ha tenido como analgésico ha sido buena, pero con efectos colaterales in

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

deseables; sin embargo los investigadores han sintetizado un sin número de compuestos, tratando de lograr los beneficios analgésicos de la morfina, pero sin los efectos indeseables que limitan su utilización.

En 1943, se sintetizaron las primeras sustancias con efecto agonista-antagonista, los resultados fueron contradictorios debido a que algunos no fueron útiles como analgésicos y otros por sus efectos psicomiméticos.

En 1941 Hart introduce la N-alil nor morfina, dotada de acción antinarcótica como demuestra Unna, en 1943 y utilizada en clínica por Eckenkoff y por último en 1961 Lewnstein sintetiza la Naloxona y es introducida en clínica por Foldes en 1963. Esto dió la pauta para que la investigación se encaminara a un compuesto de la potencia analgésica de la oximorfona y la actividad antagonista de la naloxona, lo que finalizó en 1965 con la obtención del clorhidrato de nalbufina.

El clorhidrato de nalbufina, fármaco que ocupa nuestro estudio, fué catalogado como un analgésico narcótico, agonista-antagonista, con potencia si-

milar a la morfina, con inicio de acción (latencia), efecto máximo y duración (vida media farmacológica) similar.

2.- FARMACOLOGIA DE LOS NARCOTICOS.

2.1 Generalidades y Clasificación.

El opio, se obtiene del exudado lechoso por una incisión hecha en las cápsulas inmaduras de la amapola "Papaver somniferum", planta indígena de Asia Menor. El jugo lechoso, secado al aire, forma una masa gomosa de color pardo, ésta; después se deshidrata y pulveriza para hacer el preparado oficial llamado opio en polvo. El opio contiene 25 alcaloides, de los que solo unos pocos (morfina, codeína y papaverina) tienen utilidad clínica. Los alcaloides hacen el 25% del peso del opio y el contenido de morfina varía del 9 a 14%. (9)

La morfina es el alcaloide fenantrénico más importante del opio y el que le da el carácter farmacológico predominante. La estructura propuesta originalmente por Gulland y Robinson en 1925 y finalmente comprobada es: (ver fig. No. 1).

2.1.1. Derivados del Opio o Analgésicos Narcóticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.1.1.1. Opiáceos Naturales: Morfina, Codeína y Pantopón.

2.1.1.2. Opiáceos Semisintéticos: Heroína, Dionina, Dilaudid, Metopón, Eucodal y Oximorfona.

2.1.1.3. Opiáceos Sintéticos:

2.1.1.3.1. Derivados del Morfinonano: Levorfanol y Dextrometorfan.

2.1.1.3.2. Derivados de la Fenilpiperidina: Meperidina, Alfaprodina, Anileridina, Piminodina, Fenoperidina y Fentanyl.

2.1.1.3.3. Derivados del Difenilheptano: Metadona, Isometadona, Dextromoramida, Dipipanona, Fenadoxona.

3.1.1.3.4. Derivados del Benzomorfanano: Fenazocina, Pentazocina y Ciclazocina.

2.1.1.3.5 Hipnoanalgésicos "Puente": Etoheptacina y Dextropropoxifeno. (16)

2.2 Propiedades Particulares.

En el ser humano la morfina produce analge-

sia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo, obnubilación mental, dificultad en los procesos mentales, apatía, disminución de la actividad física con depresión respiratoria y disminución de la agudeza visual.

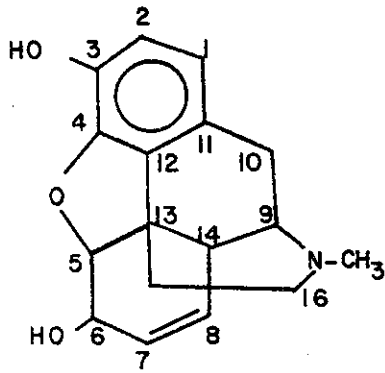
Estos efectos comienzan al administrarse dosis pequeñas a moderadas de morfina (5 a 10 mg.). La somnolencia es frecuente en voluntarios y en sujetos con dolor clínico; las extremidades se sienten pesadas y el cuerpo caliente, la cara y especialmente la nariz pueden presentar prurito y la boca se torna seca.

Cuando se administra la misma dosis a un individuo supuestamente normal y sin dolor, la experiencia no siempre es agradable, a veces, en vez de euforia hay disforia, que consiste en ansiedad o temor leve y a menudo náuseas y vómitos. En voluntarios que habían sido narcómanos, la obnubilación mental es menos destacada que en sujetos normales y la euforia más intensa.

Conforme aumenta la dosis, los efectos subje

tivos se vuelven más fuertes, aumenta la somnolencia que se convierte en sueño profundo; en los individuos que presentan euforia se acentúa el efecto eufórico; en los pacientes con dolor intenso que no se alivia con dosis pequeñas de morfina, suelen aliviarse con dosis mayores (15 a 20 mg.). También aumenta la incidencia de náuseas y vómitos, y se acentúa o hace evidente la depresión respiratoria que es el efecto tóxico principal de la morfina y sus afines.

El alivio del dolor por la morfina y sus derivados es relativamente selectivo, pues no se embotan otras modalidades sensoriales (tacto, vibración, visión, audición, etc.). En realidad con dosis terapéuticas de morfina el estímulo doloroso mismo, puede reconocerse pero quizá no se perciba como doloroso, así pues, el paciente puede referir que el dolor existe pero que él se siente mejor y más a gusto.



MORFINA

Fig. No. 1.- Estructura química de la morfina.-

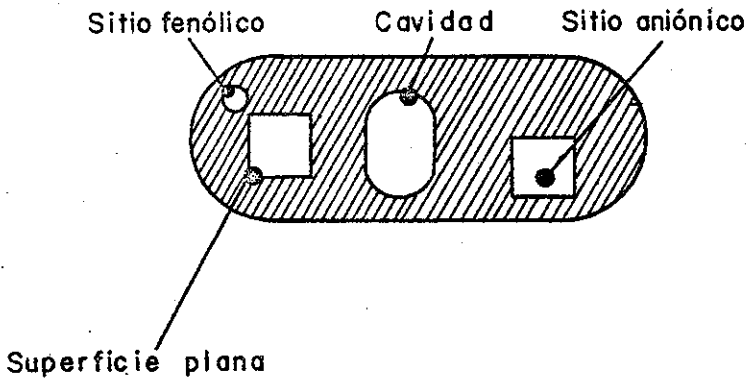


Fig. No.2.-Modelo hipotético del receptor morfínico sugerido por Beckett.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.- MECANISMOS DE ACCION.-

2.3.1.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.-

Los efectos analgésicos de la morfina y sus derivados son debidos a su acción en el Sistema Nervioso Central.

Los analgésicos narcóticos no alteran el umbral ni la respuesta de las terminaciones nerviosas a los estímulos nocivos ni transtornan la conducción del impulso nervioso a lo largo de los nervios periféricos.

El mecanismo de acción se lleva a cabo en los receptores; Estudiados por Pert, Snyder, Simon y Miller, demostrando que son muy específicos y se encuentran en el cerebro, médula espinal e intestino. La localización encefálica (autorradiográfica) de los receptores encontrados en la materia gris mesencefálica del cerebro y de la substancia gelatinosa de las células de las astas posteriores del cordón espinal, constituye una aportación importante en el área de la analgesia con narcóticos.

Los receptores morfínicos descubiertos en 1973, cuentan con tres estructuras de interacción en

dicho receptor: Sitio Aniónico, Superficie plana, y Cavidad; Se puede decir que éstos tres sitios interactúan intensamente con la molécula de los morfínicos de origen endógeno y exógeno. (ver Fig. No. 2).

El sitio aniónico recibe al radical N-alil que algunos morfínicos tienen, responsable del antagonismo competitivo; La superficie plana, es ocupada por el anillo bencénico (algunos autores las consideran responsable de la farmacodependencia a morfínicos); La superficie plana tiene un sitio fenólico en donde es acogido el OH del anillo bencénico e influye también en la capacidad de la molécula para producir farmacodependencia; La cavidad, es la que interactúa con el carbono asimétrico de los morfínicos; Este carbono asimétrico puede ocupar dos situaciones estereoquímicas (Levógira ó Dextrógira), cuando desplaza un haz de luz a la derecha (dextrógiro) se considera que a pesar de ser una molécula semejante a la morfina, carece de propiedades morfínicas y por ello se le denomina no agonista. Cuando éste carbono toma características levóginas, imprime a la molécula propiedades morfínicas y por esta razón se le denomina ago-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nista. Huguernard denomina a éste carbono como analgesóforo ya que una de las propiedades agónistas de los morfínicos es la analgesia. (15).

2.3.2.- APARATO RESPIRATORIO.

Control de la respiración; La substancia reticular del bulbo, posee el principal centro respiratorio. En la parte ventral están situadas las neuronas que originan el movimiento inspiratorio. Estas neuronas, son sensibles fundamentalmente al anhídrido carbónico de la sangre y accesoriamente al pH del plasma. Pequeños aumentos del anhídrido carbónico producen aumentos muy considerables en la frecuencia y profundidad de las respiraciones. El centro respiratorio tiene un mecanismo de autorregulación, conocido también como reflejo de Hering Breuer y que consiste en que, cuando se realiza una inspiración parten impulsos sensitivos de las paredes de los conductos alveolares hacia el bulbo raquídeo (médula oblongada) a través del nervio neumogástrico, que van a inhibir a las neuronas responsables de la inspiración, por lo que se presenta la espiración. (17).

La depresión de éstos centros bulbares y con

ello la ventilación pulmonar, se advierte aún con la administración de dosis demasiado pequeñas para producir sueño ó transtornar la conciencia y aumenta progresivamente con el aumento de las dosis administradas. En el hombre la muerte por sobredosis se debe siempre a paro respiratorio. La estimulación hipóxica de los quimiorreceptores puede aún ser efectiva cuando el centro respiratorio muestra ya una respuesta disminuida al CO_2 ; Cuando el estímulo principal de la respiración es la hipoxia, la inhalación de Oxígeno a alta tensión produce apnea. (9).

Las dosis terapéuticas de morfina deprimen todas las fases de la actividad respiratoria; la frecuencia, el volumen corriente y el volumen minuto están disminuidos.

Si bién la morfina deprime la respiración; Es importante señalar que debido a su efecto analgésico, a dosis terapéuticas, la respiración mejora, si esta es rápida, superficial e ineficiente debida al dolor pleurítico; Al igual cuando los pulmones estan edematosos, como en la insuficiencia ventricular izquierda. La depresión central que provoca la morfi

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

na evitando el reflejo de Hering Breuer. (10).

2.3.3.- SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el paciente encamado, las dosis terapéuticas de morfina o de narcóticos sintéticos tienen poco ó ningun. efecto sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca y el ritmo cardiaco.

El centro vasomotor en el hombre es poco afectado por la morfina en dosis que causan depresión respiratoria manifiesta, aún con dosis tóxicas; la presión arterial suele mantenerse normal hasta un período relativamente avanzado de la intoxicación y disminuye a causa de la hipoxia.

La morfina y la mayor parte de los narcóticos disminuyen la capacidad del aparato cardiovascular para responder a cambios de la gravitación y en consecuencia, cuando el paciente encamado se levanta puede haber hipotensión ortostática y desmayo, principalmente por vasodilatación periférica, ésta, causada por la morfina y otros narcóticos no parece ser mediada por el Sistema Nervioso Central. La morfina y la mayor parte de los narcóticos naturales y sintéticos produ-

cen liberación de histamina, la cual desempeña un papel muy importante en la hipotensión causada por los mismos.

La depresión directa del centro vasomotor localizado en el bulbo raquídeo, no es un efecto importante de los narcóticos, si bien, puede estar enmascarado por la acción estimulante del CO_2 acumulado.

Los efectos en el miocardio no son de mucha importancia en el hombre; La frecuencia cardiaca, permanece inalterada ó aumenta ligeramente lo mismo que el gasto cardiaco, no se altera el electrocardiograma. En pacientes con coronariopatías y problemas médicos agudos, 8 mg. de morfina por vía intravenosa produce disminución de la utilización del Oxígeno, del índice cardiaco, de la presión telediastólica ventricular izquierda y del gasto cardiaco.

En pacientes con infarto agudo del miocardio la respuesta cardiovascular a la morfina puede ser mas variable que en sujetos normales, y la magnitud de los cambios puede ser mas intensa.

La circulación cerebral no se afecta directamente por dosis terapéuticas de morfina, sin embar-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

go, la depresión respiratoria y la retención de CO_2 produce vasodilatación cerebral y aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo; El aumento de la presión no ocurre cuando la PCO_2 se mantiene a niveles normales por ventilación artificial.

2.3.4.- TUBO GASTROINTESTINAL Y VIAS BILIARES

El uso del opio para aliviar la diarrea y la disentería precedió por muchos siglos a su empleo para producir analgesia.

La morfina, aunque es estimulante del músculo gastrointestinal, provoca estreñimiento. El tono de la musculatura visceral está elevado, especialmente el de los esfínteres pilórico, ileocólico y anal.

Las contracciones segmentarias aumentan y la verdadera actividad propulsiva disminuye, el retraso del contenido intestinal en el colon permite un aumento de la absorción de agua y finalmente el reflejo normal de la defecación se inhibe más fácilmente porque el recto distendido no provoca incomodidad.

Además del alivio del dolor, el hambre y la sed son mitigados ó anulados, y los vómitos cuando a-

parecen no se asocian a reacciones emocionales desagradables, aún cuando sean violentos ó repetidos.

El tono de la musculatura biliar está elevado, por lo que puede haber espasmo, incluyendo al esfínter de Oddi, éste espasmo agregado, puede aumentar el dolor originado por un cólico biliar ya presente y no se alivia con los alcaloides de la belladona (10).

2.3.5.- OTROS ORGANOS DE MUSCULATURA LISA Y PIEL.-

URETEROS Y VEJIGA URINARIA.- La morfina en dosis terapéuticas aumenta el tono y la amplitud de las contracciones de los uretéros, principalmente en el tercio inferior. En el hombre, la respuesta de los uretéros a los agentes narcóticos es muy variable, el tono del músculo destrusor de la vejiga urinaria aumenta con la morfina, la cual causa urgencia miccional; El tono del esfínter vesical aumenta también y éste efecto puede hacer difícil la micción, razón por la cual es necesario en ocasiones colocar una sonda en los pacientes a los que se les administran dosis terapéuticas de morfina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UTERO.- La administración de grandes dosis de morfina y de la mayor parte de sus sucedaneos en animales, prolonga notablemente el trabajo de parto, la morfina en la mujer prolonga también el trabajo de parto el mecanismo por lo que ésto ocurre, no está claro, pues el útero humano que se contrae normalmente a término no parece afectarse mucho por la morfina en dosis analgésicas; Sin embargo se ha observado que si el útero se hace hiperactivo por la administración de oxitócicos, la morfina tiende a normalizar el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones, lo que indicaría que de algún modo interfiere con el efecto de los oxitócicos (10); Además, los efectos centrales de la morfina pueden afectar el grado de cooperación de la parturienta.

MUSCULATURA BRONQUIAL.- Aunque la morfina y la meperidina en grandes dosis causan constricción de los bronquiolos, éste efecto es muy raro con dosis terapéuticas en el hombre, el posible papel de broncoconstricción producida por la morfina es la agravación del asma bronquial.

PIEL.- En el hombre dosis terapéuticas de

morfina dilatan los vasos sanguíneos cutáneos, la piel de la cara, del cuello, y de la parte superior del tórax se enrojece y se hace caliente, estas alteraciones de la circulación cutánea, quizás sean, en parte, debidas a la liberación de histamina y puede causar prurito y diaforésis que suele ocurrir al administrar morfina; La liberación de histamina probablemente explique la urticaria que suele observarse en el sitio de la inyección.

2.3.6.- ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRESION.-

Absorción.- Los opiáceos son fácilmente absorbidos en el tubo gastrointestinal; También se absorben por la mucosa nasal y por los pulmones (heroína y opio) y por la inyección intramuscular ó subcutánea, el efecto de una dosis es mucho menor por la vía bucal que por la parenteral, pero de mayor duración.

Distribución y destino.- El metabolismo y excreción de la morfina se ha estudiado extensamente, igual que la mayor parte de las aminas básicas, la morfina libre abandona rápidamente la sangre y se concentra en tejidos parenquimatosos como el riñón, pulmón,

hígado, bazo, el músculo esquelético recibe una concentración algo menor de morfina, pero, por su mayor volumen contiene la mayor cantidad de alcaloide en el organismo. La morfina no se acumula en los tejidos y a las 24 horas de la última dosis las concentraciones tisulares son muy bajas, sin embargo métodos muy sensibles, actualmente pueden descubrir morfina ó sus metabolitos en la orina de varios días después de la última dosis.

Aunque el sitio principal de acción de la morfina es el Sistema Nervioso Central, en el animal adulto solo pasan pequeñas cantidades por la barrera hematoencefálica. En comparación con otros opioides de la indole de la codeína, heroína y metadona, la morfina atravieza la barrera hematoencefálica en cantidades bastante menores.

La vía principal de destoxificación de la morfina es la conjugación con el ácido glucurónico; Después de la administración intravenosa, la concentración de morfina libre en el organismo disminuye progresivamente mientras que aumenta la concentración de morfina conjugada (morfina 3-monoglucurónido) la

cual disminuye después con lentitud.

En la mayoría de las especies, incluyendo al hombre, los narcóticos sufren N-desmetilación, pero éste no es uno de los procesos metabólicos principales de la morfina en el hombre.

Excreción.- En la orina se encuentran pequeñas cantidades de morfina libre y grandes cantidades de morfina conjugada, la cual comprende la mayor parte de la dosis administrada. Al cabo de 48 horas se encuentran indicios de morfina, pero el 90% de la excreción total ocurre en las primeras 24 horas. La vía principal de eliminación es por filtración glomerular; En la bilis se encuentra una cantidad mensurable de morfina conjugada, aproximadamente 7 al 10% de la dosis administrada aparece en las heces y ésta cantidad proviene exclusivamente de la bilis (9).

2.3.7.- IDIOSINCRASIA, VARIACIONES EN LA RESPUESTA Y MEDIDAS PRECAUTORIAS.-

Los opiáceos y los narcóticos afines producen una amplia gama de efectos indeseables como: Náuseas, vómitos, mareos, obnubilación mental, disforia

estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, éstos efectos secundarios ocurren con tanta frecuencia que no pueden considerarse idiosincrásicos aunque hay muchos pacientes que no los presentan. Es raro que un paciente llegue al delirio, pero algunos sufren insomnio y no sedación siendo frecuente el aumento de la sensibilidad al dolor después que se ha desvanecido la analgesia.

Con poca frecuencia ocurren fenómenos alérgicos con los analgésicos opiáceos; Por lo general se manifiestan en forma de urticaria u otro tipo de erupción cutánea, éstas lesiones que se presentan en el sitio de la inyección de la morfina, codeína, y otras sustancias afines se debe probablemente a la liberación de histamina, también se producen con muchos narcóticos sintéticos que producen liberación de ésta amina. Se han registrado reacciones anafilactoides por la inyección intravenosa de codeína y morfina, pero éstas son muy raras; Sin embargo, es posible que dichas reacciones sean las causantes de muchas muertes repentinas, episodios de edema agudo pulmonar y otras complicaciones entre los adictos.

Varios factores pueden alterar la sensibilidad de los analgésicos narcóticos, entre ellos la integridad de la barrera hematoencefálica, se sabe muy bien que la morfina administrada a la madre antes del parto, en el recién nacido puede ocasionar depresión respiratoria, aunque la madre no tenga depresión importante, ésta sensibilidad del recién nacido es debida a la falta de madurez de la barrera hematoencefálica que permite el paso de mayor cantidad del narcótico al Sistema Nervioso Central; Sin embargo, la barrera hematoencefálica no obra al parejo con la limitación del acceso de todos los opiáceos al S.N.C. algunos como la meperidina no producen mas depresión respiratoria en el neonato que en la madre.

En sujetos mayores de 60 años de edad, parece haber disminución de la sensibilidad al dolor y aumento de la respuesta analgésica a los opioides.

Es necesario utilizar con mucha precaución la morfina y los narcóticos afines en todos los casos en que hay disminución de la reserva respiratoria como: enfisema, cifoscoliosis, y aún en la obesidad grave. Pacientes con cor pulmonale crónico han

muerto después de dosis terapéuticas de morfina; Aunque muchos de éstos estados patológicos parecen funcionar dentro de límites normales, casi siempre utilizan un mecanismo compensador, como el aumento de la frecuencia respiratoria, en muchos pacientes se encuentran elevadas en forma crónica las concentraciones de CO_2 en el plasma y pueden ser menos sensibles a la acción estimulante del CO_2 , añadir entonces los efectos depresores del narcótico puede ser desastroso.

Las acciones depresoras de la morfina y narcóticos afines se acentúan y se prolongan cuando al mismo tiempo se administran derivados fenotiacínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresores tricíclicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- FARMACOLOGIA DEL CLORHIDRATO DE NALBUFINA.-

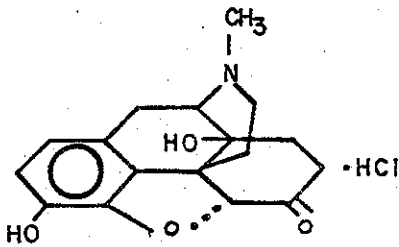
3.1.- OBTENCION, NOMBRE Y PROPIEDADES QUIMICAS.-

En 1956, un laboratorio comercial, inicia las investigaciones que lo llevaría al desarrollo del clorhidrato de nalbufina, para modificar la estructura química del potente analgésico Oximorфона. Los científicos sintetizaron el primer antagonista de narcóticos el clorhidrato de naloxona en 1960, descubrimiento que siguió al desarrollo del clorhidrato de nalbufina en 1965, desarrollandose durante 12 años extensas investigaciones clínicas de éste fármaco.

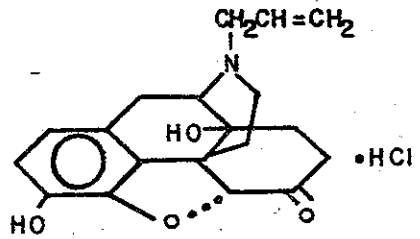
Es obtenido a partir de la oximorфона; (Hidroxi-14-dihidromorфина 5 a 10), alcaloide natural del opio y del clorhidrato de naloxona, lo que dá como resultado que tenga dos propiedades muy importantes: potencia analgésica y baja incidencia de efectos indeseables, propios de los narcóticos.

El clorhidrato de nalbufina, con nombre químico: (-)-17-(Ciclobutilmetil)-4,5 α -epoximorfinano-3,6 α ,14-triol, clorhidrato. (ver Fig. No.3)

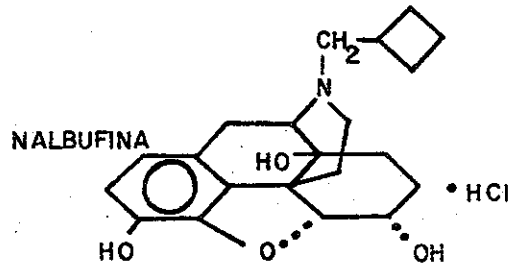
Su diferencia química en relación con la Oximorфона y el clorhidrato de naloxona, radica en la sustitución de un a-



OXIMORFONA



NALOXONA



NALBUFINA

Fig.No.3.-Estructura química de la oximorfone, naloxona y nalbufina.

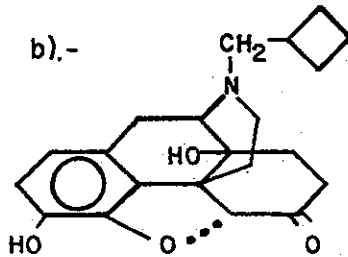
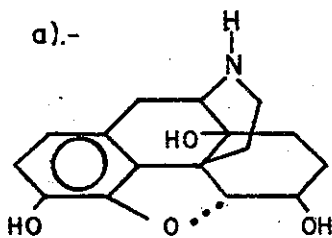


Fig.No.4.- Metabolitos del clorhidrato de nalbufina en orina humana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nillo ciclobutilmetílico en el sitio de unión con el nitrógeno y en la reducción de un Oxígeno en el grupo hidroxílico; Esta unión le confiere a la droga propiedades antagonistas, asociadas a una acción agonista con limitado potencial de abuso y baja toxicidad.

Está comprobado que la nalbufina revierte la depresión causada por la morfina, oximorfona y otros narcóticos, siendo 0.04 veces más potente que la naloxona.

3.2.- POTENCIA Y TOXICIDAD.-

El clorhidrato de nalbufina produce analgesia comparable a la morfina en su inicio de acción, efecto máximo y duración de acción. La potencia analgésica de la nalbufina es comparable a la de la morfina miligramo a miligramo, 10 mgr. de clorhidrato de nalbufina provee analgesia esencialmente equivalente a la que producen 10 mgr. de morfina.

Pruebas en ratones en la investigación del fármaco, reportan que el clorhidrato de nalbufina era 2.3 veces más potente que la morfina, 8.3 que la codeína y 3.5 más potente que la pentazocina.

Toxicidad.- La toxicidad aguda (dosis única) de nalbufi-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

na, fué relativamente baja; en 5 especies animales la dosis aguda letal fueron grandes y multiples dosis, comparado con la dosis analgésica clínica.

Dependiendo de la especie y vía de administración, los animales murieron durante convulsiones tónico-clónicas o falla respiratoria, las muertes casi siempre ocurrieron rápidamente y dentro de las primeras 72 horas. Otros signos de toxicidad fueron: cianosis, estupor, emésis, piloerección, ptosis, salivación y tremor.

Un signo de toxicidad subaguda es la caída del pelo del animal de laboratorio, lejos del lugar de inyección, usando dosis .7 mgr/Kg/día, ésto no se ha presentado en humanos, pero lo más seguro es que a dosis elevadas y por largo tiempo también se llegue a presentar.

Efectos Indeseables.- El efecto indeseable más frecuente, en enfermos tratados con clorhidrato de nalbufina fué la sedación, reacciones menos frecuentes fueron: diaforésis, náuseas o vómitos, mareo o vértigo, resequedad bucal y cefalea, y otros con menos frecuencia, pero también importantes.

Sistema Nervioso Central.- Nerviosismo, depresión, inquietud, llanto, euforia, hostilidad, confusión, debilidad, a-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lucinaciones, disforia, sentimientos de culpa, fantasías. La frecuencia de efectos psicotóxicos tales como fantasías, despersonalización, ilusiones, disforia y alucinaciones, son, según se ha confirmado, menos que con la pentazocina.

Cardiovascular: Hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia.

Respiratorio: Depresión, disnea y asma.

Piel: Prurito, ardor y urticaria.

Diversos: Dificultad del lenguaje, urgencia miccional, visión borrosa, enrojecimiento y calor.

Suprimir bruscamente el clorhidrato de nalbufina después de su empleo prolongado puede provocar síntomas de supresión tales como: Calambres abdominales, náuseas y vómitos, rinitis, lagrimeo, inquietud, ansiedad, hipertermia y piloerección.-

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 debida a la retención de CO_2), puede exagerarse notablemente, en presencia de lesiones craneanas o de hipertensión intracraneal preexistente.

Interacción con otros depresores del S.N.C.- Los pa -
cientes a los que se les administre anestesia general, fenotia-
cnicos u otros tranquilizantes, sedantes e hipnóticos u otros
depresores del S.N.C., incluyendo el alcohol, concomitantemente
con el clorhidrato de nalbufina pueden presentar un efecto adi-
tivo.

3.3.- METABOLISMO Y ELIMINACION.-

Es rápidamente absorbido al administrarlo por vía sub-
cutanea o intramuscular, la vida media plasmática en ratones y
en el perro es de: 12 minutos y 8.3 horas, respectivamente, la
brevedad en la vida media en ratones es debido a su acelerado
metabolismo.

La administración por 5 días consecutivos, demuestra que
el medicamento no tiene efecto acumulativo ni desarrolla indu-
cción enzimática.

En humanos dosis de 10 mgrs. IM. los niveles plasmáti-
cos más elevados se obtuvieron a los 50 minutos, siendo de 48
ng/cc. la vida media plasmática en humanos es de 5 horas.

La nalbufina se metaboliza en el hígado y es excretada
por los riñones, bilis y heces.



El 7 % de la dosis administrada fué encontrada en la orina sin cambios. Además: Dos productos del metabolismo, los cuales fueron identificados como:

- a).- 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina.
- b).- 14-hidroxi-7,8-dihidro-N-ciclobutilmetilnormorfano. (ver Fig. No. 4) (18)

3.4.- MECANISMO DE ACCION.-

El mecanismo preciso por el cual ejerce su efecto analgésico el clorhidrato de nalbufina no ha sido precisado del todo. Fué teorizado y comprobado que los analgésicos agonistas como la morfina y la oximorfona actúan por unión a receptores específicos para opiáceos, situados en el Sistema Nervioso Central.

Recientemente se ha demostrado que hay, relativamente, una gran concentración de éstos receptores opiáceos en diferentes áreas del cerebro en asociación con el sistema límbico.

Un antagonista puro como lo es el clorhidrato de naloxona, no ejerce efecto farmacológico en ausencia de narcóticos o altas concentraciones de encefalinas o endorfinas, el bloqueo de los sitios receptores reduce efectivamente las posibilidades de una acción agonista.

El clorhidrato de nalbufina que posee ambos efectos; por su efecto agonista provee potente analgesia y por otro lado, su efecto antagonista produce una disminución significativa de los efectos adversos, propios de los analgésicos agonistas puros.

3.5.- PRESENTACION Y VIAS DE ADMINISTRACION .-

El clorhidrato de nalbufina se presenta en ampollitas de 1 cc. con 10 mgrs. cada una, en caja con 3 ampollitas. Para administración por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa.

TESIS JUN
FALLA DE ORIGEN

4.- REFERENCIAS SOBRE LA APLICACION DEL CLORHIDRATO DE NALBUFINA EN ANESTESIA GENERAL BALANCEADA.-

El clorhidrato de nalbufina se empezó a utilizar en la práctica hospitalaria, hace aproximadamente 6 años, sobre todo como analgésico en el período postoperatorio (1,3 y 5), en enfermos sometidos a tratamientos quirúrgicos diversos.

En la actualidad, se ha empezado a utilizar en la anestesia general balanceada (7,19 y 20), ya que por sus características farmacológicas, tiene ventajas sobre los analgésicos narcóticos potentes, utilizados hoy en día.

4.1.- CAMPOS DE APLICACION.-

4.1.1.- Cirugía General.-

Magruder y Cols. (7), lo utilizaron en 150 pacientes, clasificados con A.S.A. I a IV, que requerían anestesia general para diversos procedimientos quirúrgicos, utilizando dosis que fueron de 1.5 a 5 mg/Kg. de peso corporal, asociándose con relajantes musculares, óxido nítrico y oxígeno, observando:

- a).- Estabilidad cardiovascular.-
- b).- Depresión respiratoria poco marcada.

c).- Analgesia postoperatoria adecuada.

d).- Limitada potencia y poca toxicidad.

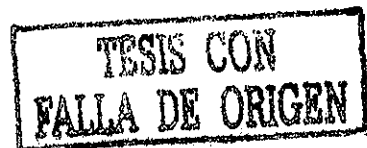
Vega R R. (19), la utilizó en 100 pacientes manejados con anestesia general balanceada para tratamientos quirúrgicos diversos , concluyendo: Que la nalbufina puede utilizarse en forma ventajosa en todo tipo de cirugía, por la estabilidad cardiovascular que presentan los pacientes, emersión fácil, analgesia postoperatoria segura y prolongada.

4.1.2.- Cirugía Ortopédica.-

Fahamy (6), utilizó el clorhidrato de nalbufina en 70 pacientes, sometidos a tratamientos quirúrgicos ortopédicos similares, en un estudio doble ciego, utilizando el medicamento en estudio, y la morfina en todos los períodos de la anestesia, observando que ambos medicamentos, fueron efectivos para lograr los objetivos de la medicación preanestésica, facilitaron la inducción de la misma, en el período transanestésico y postoperatorio fué donde obtuvo mejores resultados con la administración de la nalbufina, pero con mayores dosis.-

4.1.3.- Cirugía de Corazón Abierto.-

Lozano N R. y Cols. (20), utilizaron el clorhidrato de



nalbufina en 60 pacientes, sometidos a cirugía de corazón abierto, y circulación extracorporea. Administrando dosis de 1,2 y 3 mg/Kg. en asociación con hipnóticos, relajantes musculares, halotano, óxido nítrico y oxígeno. Con lo anterior se obtuvieron buenos resultados en todos ellos, con algunas variantes. Además, refiere haber demostrado que el clorhidrato de nalbufina como agente único en dosis de 5 mg/Kg., no logra analgesia útil para procedimientos quirúrgicos en esta área, siendo necesario complementarlo con otros agentes anestésicos.

5.- PROGRAMA DE INVESTIGACION.-

5.1.- Introducción y Significación del Problema.

Desde el descubrimiento de las propiedades analgésicas de la morfina, se asociaron a ella los efectos colaterales; por lo que siempre se ha buscado el analgésico ideal, que siendo económico y accesible para el paciente, no tenga efectos indeseables que pongan en peligro su homeostásis.

Esta investigación parte de la significación del siguiente problema:

La anestesia general balanceada se considera una técnica anestésica segura, con algunas ventajas sobre otras, como lo sería la anestesia general inhalada pura. Aplicada a pacientes de cualquier edad con menos repercusiones fisiológicas generalizadas, ante la agresión que representa cirugía y anestesia.

La anestesia general balanceada es una técnica por medio de la cual se cubren los componentes fundamentales de la anestesia: Analgesia y protección neurovegetativa. Así como; los componentes opcionales: Hipnósis y relajación muscular, en el grado que

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

lo requiera cada caso en particular, por medio de los fármacos más inocuos.

La analgesia se logra hoy en día con fármacos potentes y utilidad comprobada por el anestesiólogo. Sin embargo; continúan presentandose efectos indeseables con ellos.

Con el objeto de resolver este problema, en el presente estudio se valoran los efectos del clorhidrato de nalbufina en asociación con anticolinérgico, hipnótico, relajantes musculares y anestésicos inhalatorios. En la cirugía ginecológica abdominal, empleando dosis total de .500 mgr/Kg. en cada paciente, valorandose sus efectos desde la medicación preanestésica, hasta el período postoperatorio.

5.2.- Hipótesis de Trabajo.

El empleo del clorhidrato de nalbufina en la anestesia general balanceada, en diferentes ramas de la cirugía, ha sido reportado por diversos autores, utilizando diferentes dosis. De especial importancia son los estudios de Vega Ramos (19), que utilizó la nalbufina en 100 casos, así como, el de Lozano Noriega (20), que empleó la nalbufina en la anestesia ge-

neral balanceada para 60 pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto, en nuestro medio, reportando buenos resultados.

De acuerdo a éste antecedente, el uso de nalbufina en anestesia general balanceada, proporcionaría una anestesia adecuada y segura para la cirugía abdominal ginecológica, electiva, emplendo dosis de .500 mgr/Kg. se obtendrían los mejores resultados en todos los períodos de la anestesia.

5.3.- Objetivos.

5.3.1.- Conocer la efectividad de la nalbufina a dosis de .500 mgr/Kg. de peso corporal , en la anestesia general balanceada, en cirugía ginecológica abdominal.

5.3.2.- Investigar las variaciones de la frecuencia cardiaca, presión sanguínea arterial y frecuencia respiratoria de los pacientes, una vez administrado el fármaco.

5.3.3.- Investigar la calidad anestésica obtenida y la seguridad de la técnica utilizada, con nalbufina.

5.3.4.- Conocer las complicaciones que se derivan de el uso de éste analgésico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.4.- Organización de la Investigación.

Se estudiaron 32 pacientes del sexo femenino, entre los 15 y los 46 años de edad, programadas para tratamientos quirúrgicos ginecológicos por vía abdominal. (Cuadros 1 y 2)

Localización del Padecimiento	Número	Porcentaje
Utero.-	17	53.12
Ovarios.-	7	21.87
Salpinges.-	3	9.37
Otros.-	5	15.62
Total.-	32	100.00 %

Cuadro No. 1.- Pacientes estudiadas, tratadas quirúrgicamente por vía abdominal, por padecimientos ginecológicos. C.M.I.M.A.C. México, D.F. 1982-83.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Grupo de Edades	Número	Porcentaje
Menores de 20	2	6.25
20 a 29	5	15.62
30 a 39	13	40.62
40 a 49	12	37.50
50 y más años.	0	0
Total.	32	100.00 %

Cuadro No.2.- Pacientes clasificadas por grupo de edades. C.M.I.M.A.C. México, D.F. 1982-83.

Las pacientes fueron clasificadas según la Asociación Americana de Anestesiología (A.S.A.), en estado físico clase I, II y III. (Cuadro No. 3)

Grupo de Clasificación	Número	%
I	11	34.4
II	13	40.6
III	8	25.0
Total.	32	100.0 %

Cuadro No. 3. Casos agrupados de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología. C.M.I.M.A.C. México, D.F. 1982-83.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para realizar éste estudio fué solicitado el consentimiento de las pacientes y el proyecto fué aprobado por el departamento de anestesiología, enseñanza e investigación del Centro Materno Infantil "Gral. Maximino Avila Camacho".

A todas las pacientes se les administró el clorhidrato de nalbufina desde la medicación preanestésica, en la inducción y en el período transanestésico se le asoció un anestésico halogenado, a 16 de ellas se les administró halotano, y a la otra mitad se les administró enflorano, y a la mitad de éstos dos grupos se les administró droperidol a dosis de 100 mcgr/Kg. junto con la nalbufina en la preinducción de la anestesia. (Ver Cuadro No. 4)

Grupo	Fármacos	Número	%
A	Nalbufina, Halotano, DHBP.	8	25
B	Nalbufina, Halotano.	8	25
C	Nalbufina, Enflorano, DHBP.	8	25
D	Nalbufina, Enflorano.	8	25
Total.-		32	100 %

Cuadro No. 4. Casos agrupados de acuerdo a los fármacos administrados en el período transanestésico de las pacientes estudiadas, en asociación con el clorhidrato de nalbufina. C.M.I.M.A.C. México, D.F. 1982-83

Se registraron los signos vitales de las pacientes y recibieron medicación preanestésica con clorhidrato de nalbufina a dosis de 100 mcgr/Kg. y aminóxido de atropina a 20 mcgr/Kg. de peso corporal, por vía intramuscular, 45 minutos antes de la intervención quirúrgica.

Al ingresar al quirófano se exploraron y se registraron nuevamente en cada paciente; presión arterial sistémica con esfigmomanómetro mercurial, frecuencia respiratoria así como sus características, frecuencia y ritmo cardíaco siendo vigilado mediante un electrocardioscopio, en forma continua. Así como; el grado de sedación o excitación psicomotriz.

Se canalizó una vena con solución de Dextrosa al 5 % , o solución de Hartmann, la cual se administró de acuerdo a los requerimientos propios de cada paciente y posteriormente se instaló otra venoclisis de preferencia con la paciente anestesiada, en los casos que la requirieron. Sobre todo; las que recibieron transfusión transanestésica.

Para realizar la inducción de la anestesia,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

se colocó a la paciente en la mesa de operaciones en decúbito supino y se registraron sus signos vitales , se les administró a los grupos A y C droperidol a dosis de 100 mcg/Kg. de peso corporal y a todos los grupos de pacientes (A, B, C y D) clorhidrato de nalbufina a 400 mcgr/Kg. y a los 5 minutos se complementó ésta con tiopental sódico a dosis-respuesta, siendo siempre ésta, menos de 4 mgr/Kg. para lograr un plano anestésico adecuado, se relajó la musculatura con succinilcolina a dosis de 1 mgr/Kg. vigilando los cambios cardiovasculares y hemodinámicos en el paciente, se ventiló con oxígeno al 100 %, se intubó la traquea y se conectó a circuito anestésico semicerrado, el mantenimiento de la anestesia fué a base de clorhidrato de nalbufina, enflurano o halotano, bromuro de pancuronio, óxido nítrico y oxígeno.

Vigilando el plano anestésico adecuado, con la menor cantidad del anestésico inhalatorio en todo momento del acto quirúrgico. Así como; la susceptibilidad a cambios cardiovasculares y hemodinámicos por causas propias del acto quirúrgico como: Sangrado masivo, manipulación y tracción excesiva de vísceras y peritoneo.

Registrando los signos vitales cada 5 minutos desde el inicio hasta el final de la intervención y continuándose en la sala de recuperación cada 10 minutos, valorándose continuamente los efectos benéficos y adversos del fármaco en estudio, en el período postoperatorio.

5.5.- Resultados y Comentarios Sobre la Confirmación de la Hipótesis.

En las 32 pacientes estudiadas, a las que se les administró clorhidrato de nalbufina como analgésico de base en la anestesia general balanceada, la evolución del efecto del fármaco en los períodos de la anestesia fué el siguiente:

La medicación preanestésica con el clorhidrato de nalbufina a dosis de 100 mcg/Kg. fué aceptable, ya que produjo: Sedación, disminuyendo la ansiedad excitación psicomotriz, en forma leve. Por otro lado; La analgesia, aunque mínima, fué útil, permitiendo mejor la exploración, colocación de sondas y punción venosas en las pacientes, observándose menos inquietud. (Ver Cuadro No. 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Medicación Pre anestésica	Número	%
Deficiente	11	34.3
Adecuada	21	65.6
Exesiva	-	-
Total.-	32	100.0 %

Cuadro No. 5. Pacientes que recibieron medicación pre-anestésica con nalbufina a 100 mcg/Kg. valoradas al llegar a la sala de quirófano. C.M.I.M.A.C. 1982-83.

A dosis de 100 mcgr/Kg. la sedación producida por éste fármaco , no es capaz de producir depresión respiratoria, pudiendo llegar a utilizarse hasta 10 mgr. intramuscular en la paciente promedio de 60 Kgr. (170 mcg/Kg), logrando mejores resultados.

En la inducción de la anestesia se usaron 400 mcg/Kg. logrando buena analgesia y sedación importante acompañada de depresión respiratoria, ya que, disminufa la frecuencia respiratoria, hasta en un 32 % respecto a la basal, tomada antes de la medicación pre-anestésica, el volumen corriente y el volumen minuto disminuyeron, dandose apoyo ventilatorio, ante la presencia de ésta.

La inducción de la anestesia con barbitúrico de acción ultracorta fué rápida, segura y con dosis menores, que las normalmente utilizadas.

En el período transanestésico se observó estabilidad cardiovascular. Sin embargo; al inicio de la anestesia se observó hipotensión arterial, de moderada intensidad en gran número de casos, 21 pacientes, representando el 65.6 % de la muestra.

La acción analgésica útil en el transanestésico fué de 2:10 Hrs. a 2:30 Hrs. ya que por lo general, posterior a ello, se observaron respuestas del sistema nervioso simpático, por dolor, que requirió la administración de mayor concentración del anestésico inhalatorio, para compensar la falta de analgesia.

La dosis de los anestésicos halogenados disminuyeron, en relación con las que fueron necesarias en pacientes a quienes no se les administró el clorhidrato de nalbufina, según experiencia previa.

El promedio de la concentración de halotano usando nalbufina fué de 1.2 %, y para los pacientes que recibieron enflorano con nalbufina fué de 1.8 %, no encontrándose apreciación en los grupos a los que se les

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

administró droperidol y los que no fueron manejados con dicho fármaco.

El 100% de las pacientes fueron extubadas en sala de cirugía y no presentaron conciencia transanestésica.

La emersión de las pacientes se efectuó sin problemas, con halotano; El 62.5%, 10 pacientes presentaron emersión a los 5 minutos y el resto al término de 10 minutos, como promedio, en los grupos (c y d) a los que se les administró enflurano, la emersión fué más rápida, el 81.25%, 13 pacientes presentaron emersión a los 5 minutos y el resto al término de 8 minutos.

Las pacientes se calificaron con el método de Aldrete: Siendo para los grupos que recibieron halotano (a y b), la calificación de 7.5 como promedio al llegar a la sala de recuperación y para los grupos (c y d), que recibieron enflurano, la calificación fué de 8 en promedio.

Se observó ausencia de vómitos en el 100% de las pacientes a las que se les administró droperidol, presentandose en 3 pacientes, 16.6% de las pacientes

que no lo recibieron.

En la mayoría de los casos la analgesia postoperatoria fué muy satisfactoria en la primera hora ya que el 90.73% manifestó ausencia de dolor, ó lo manifestó como dolor muy ligero, y 3 pacientes, el 9.37% del total de las pacientes, presentó dolor importante, antes de concluir la primera hora.

El inicio del dolor fué gradual, presentándose por lo general una hora después de su emersión.

El 100% de las pacientes negó recuerdos desagradables de la anestesia al día siguiente de la intervención, considerándola como buena.

No hubo complicaciones pre, trans ni postanestésicas en las 32 pacientes estudiadas y se comprobó la hipótesis de trabajo. Aunque; No tan satisfactoriamente como se esperaba.

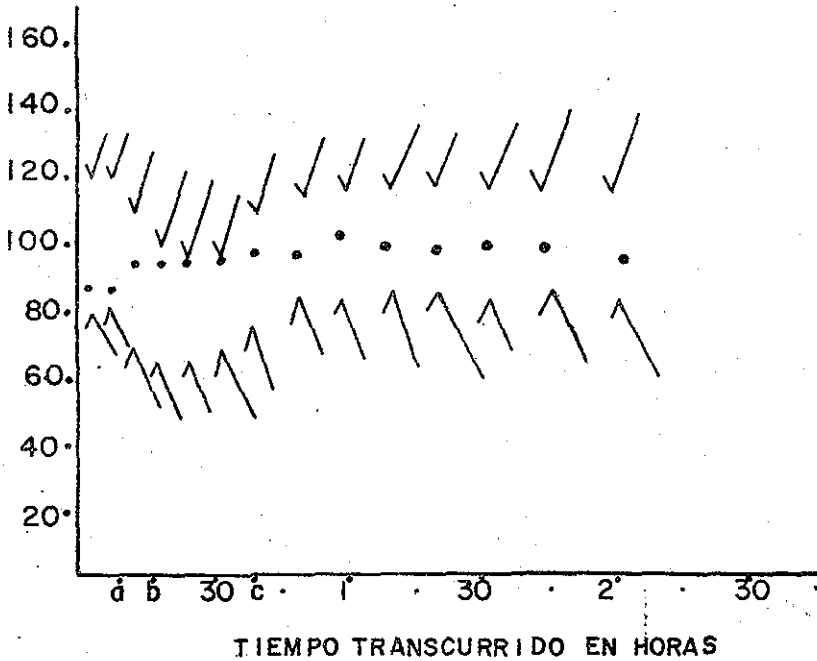
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. - 1

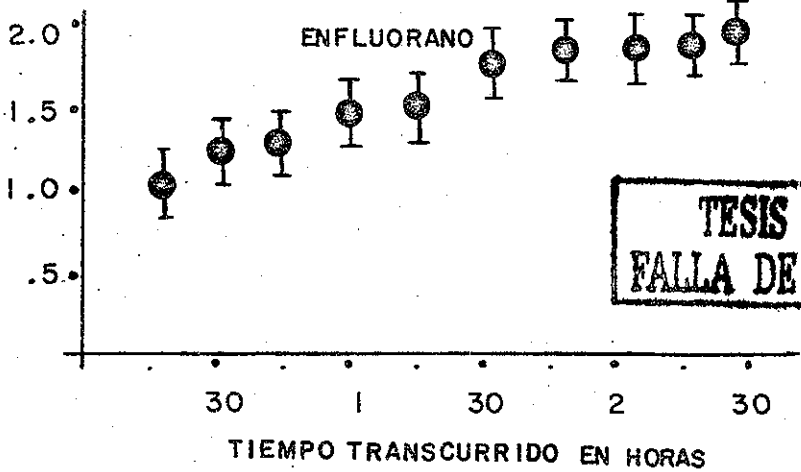
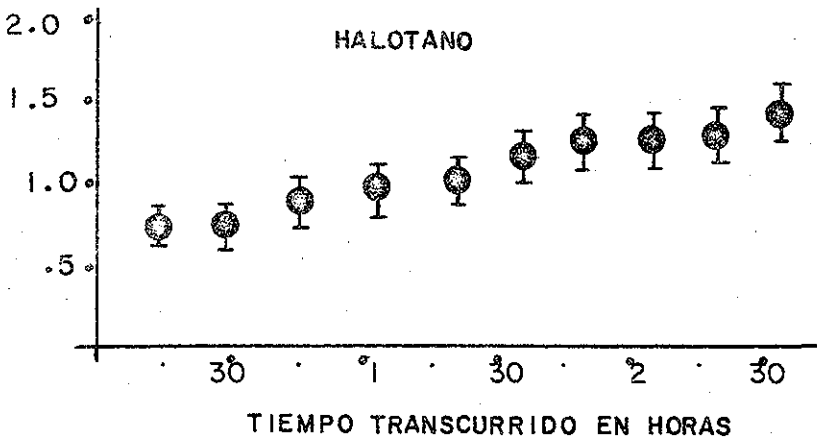
VARIACIONES PROMEDIO DE LAS CIFRAS DE
TENSION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA
OBSERVADAS DURANTE LA ANESTESIA GENE -
RAL BALANCEADA CON NALBUFINA A .5 mg/Kg.



- a).- Aplicación de Nalbufina.
 b).- Aplicación de Tiopental Sódico.
 c).- Inicio de Cirugía.

GRAFICAS No. 2 y 3

CONCENTRACION PROMEDIO DEL ANESTESICO
INHALATORIO, ADMINISTRADO EN ASOCIACION
CON NALBUFINA A DOSIS DE .5 mg/Kg.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.6.- Conclusiones.-

A continuación se enumeran las conclusiones de éste trabajo de investigación:

PRIMERA: El clorhidrato de nalbufina a dosis de 100 mcg/Kg. demostró ser útil, en la medicación preanestésica, al producir sedación. Aunque; Insuficiente, ya que para lograr los objetivos de la misma, se requiere mayor dosis, en promedio 170 mcg/Kg. para lograr mejores resultados.

SEGUNDA: La administración de 400 mcg/Kg. de nalbufina 5 minutos antes de la inducción de la anestesia, la facilitó, disminuyendo la dosis de barbitúrico, no detectando reacciones adversas en el procedimiento.

TERCERA: La estabilidad cardiovascular fué relativa ya que en un buen porcentaje de pacientes se presentó hipotensión arterial y taquicardia de leve a moderada, al inicio de la anestesia.

CUARTA: Durante el período transanestésico, se logró analgesia adecuada, logrando disminución de la concentración de los anestésicos inhalatorios.

QUINTA: A las 2:30 horas después de la inducción de la anestesia se obtuvieron signos de superficialización, por analgesia insuficiente, por lo que se tuvo que administrar mayor cantidad de anestésico inhalatorio para terminar la anestesia.

SEXTA: La emersión de las pacientes no se modificó gravemente en tiempo, fué por lisis en la mayor parte de ellas, se extubó al 100% en sala, y se observó sedación importante en todas ellas en la sala de recuperación.

SEPTIMA: La analgesia postoperatoria fué segura y adecuada solo en la primera hora.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.7.- Resumen.-

El clorhidrato de nalbufina ha sido utilizado como analgésico en el período postoperatorio, demostrando ser eficiente, actualmente se trata de demostrar su utilidad en la anestesia general balanceada.

De acuerdo a éste antecedente y a las propiedades farmacológicas de éste analgésico, se supone que el clorhidrato de nalbufina, que posee mayor vida media farmacológica, la potencia analgésica de la morfina sin sus efectos adversos, podría ser útil en la anestesia de pacientes sometidas a cirugía ginecológica abdominal, en todos los períodos de la misma.

Para comprobar tal hipótesis se seleccionaron 32 pacientes del sexo femenino, de 15 a 46 años de edad, clasificadas por su estado físico en ASA I, II y III. Para la premedicación preanestésica se utilizó el clorhidrato de nalbufina a dosis de 100 mcg/Kg. y 400 mcg/Kg. como preinducción.

La medicación preanestésica resultó ser buena ya que se obtuvo analgesia y sedación. Aunque; A

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ésta dosis fue insuficiente, requiriendo una dosis mayor, la preinducción con nalbufina a 400 mcg/Kg. dió buenos resultados, la estabilidad cardiovascular y hemodinámica que tanto se pregona en la literatura consultada, no se corroboró del todo, por producir hipotensión y taquicardia al inicio de la anestesia.

La analgesia postoperatoria solo fué segura en el 90.73% de los pacientes, en la primera hora.

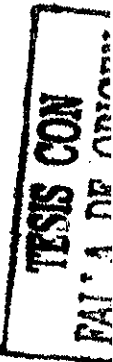
Se observó sedación mayor de la esperada y baja potencia analgésica, por lo que se considera que es de mayor utilidad como analgésico en el período postoperatorio, y lograr la analgesia transanestésica con analgésicos más potentes. Aunque; Presenten los efectos adversos conocidos.

No hubo accidentes pre, trans ni postanestésicos.

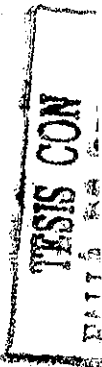
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1.- Bikhazi G B: Comparison of Morphine and Nalbuphine in Postoperative Pediatric Patient. Anesthesiology Review 5: 34, 1978.
- 2.- Romagnoli A, S K Arthur; Ceiling Effect for Respiratory Depression by Nalbuphine. Clinical Pharmacology and Therapeutics 27: 478, 1978.
- 3.- Tammisto T, I Tigerstedt: Comparison of the Analgesic Effects of Intravenous Nalbuphine and Pentazocine in Patients with Postoperative Pain. Acta Anaesth Scand 21: 390, 1977.
- 4.- Jasinski D R, P A Mansky: Evaluation of Nalbuphine for abuse Potential. Clinical Pharmacology and Therapeutics 13: 78, 1972.
- 5.- William T, A F Beaver and Grace: A Comparison of the Analgesic Effect of Intramuscular Nalbuphine in Patients with Postoperative Pain. J Pharmacol Exp Ther 204: 478, 1978.
- 6.- Fahamy N R: Balanced Anesthesia: it is Analgesic Efficacy and Hemodynamic Effect. Anesthesiology 53: 173, 1978.



- 7.- Magruder MR, Ch Russel, A D Cosmo: Balanced Anesthesia with Nalbuphine Hydrochloride. Anesthesiology Review 7: 25, 1980.
- 8.- Gal T J, A D Cosmo, M Jeffrey: Analgesic and Respiratory Depressant Activity of Nalbuphine: A Comparison with Morphine. Anesthesiology 57: 367, 1982.
- 9.- Goodman A, A Gilman: "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 6ta. Edición. Ed. Panamericana 1981.
- 10.- Dickers M D, F G Wood-Smith, H C Stewart: Fármacos en la Anestesia" 1er. Ed. Española. 5ta. Edición Inglesa. Ed. Salvat. 1981.
- 11.- Collins V J: "Anestesiología" 2da. Edición. Ed. Interamericana. 1980.
- 12.- Eger II E I: "Absorción y Acción de los Anestésicos" 1er. Edición. Ed. Salvat. 1976.
- 13.- Dundee J W, G M Wyant: "Anestesia Intravenosa" 1er. Edición. Ed. Salvat. 1979.
- 14.- Dripps R D, EE James, D V Leroy: "Teoría y Práctica de la Anestesia" 4ta. Edición. Ed. Interamericana. 1975.



- 15.- Moreno A C, F G Felipe, A S Sergio: Morfinicos, Antímorfinicos, Endomorfina y sus Receptores. Rev. Mex. Anest. Ep. II. 4: 217, 1981.
- 16.- Nalda F M A: "De la Neuroleptoanestesia a la Anestesia Analgésica" 2da. Edición. Ed. Salvat 1980.
- 17.- Nava S J: "Neuroanatomía Funcional" 7a. Edición. Ed. Impresiones Modernas. 1976.
- 18.- Endo Laboratories: Nalbuphine HCl, Physicians Monograph. 1981.
- 19.- Vega RR, M M Víctor: Nalbufina en Anestesia Balanceada. Trabajo presentado en el XX Congreso Mexicano de Anestesiología (León Gto.) y en el Congreso Latino-Americano de Anestesiología (Panamá), 1981.
- 20.- Lozano N.R: Clorhidrato de Nalbufina en Cirugía de Corazón Abierto. Trabajo realizado en el Hospital de Cardiología y Neumología del C.M.N. IMSS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN