

11202



Universidad Nacional Autónoma 62
de México 29.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INFLUENCIA DEL SODIO SOBRE EL
ANTAGONISMO ENTRE EL
FENTANYL Y LA NALBUFINA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ANESTESIOLOGO

PRESENTA:

GERMAN ANGEL MELCHOR



MEXICO, D. F. 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

274718



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
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INFLUENCIA DEL SODIO SOBRE EL ANTAGONISMO
ENTRE EL FENTANYL Y LA NALBUFINA

TESIS
QUE PARA OBTENER TITULO DE
MEDICO ANESTESIOLOGO
PRESENTA
GERMAN ANGEL MELCHOR

MEXICO, D.F.

1998.

Mi agradecimiento:

A las Instituciones que me han dado la oportunidad de formarme, hasta alcanzar este grado de Especialización particularmente al Instituto Mexicano Del Seguro Social, Instituciones todas con las que tengo una deuda, y con las que me siento comprometido.

A mi madre:

Sra. Nicolasa Melchor Valdés quien con su ejemplo, me enseñó que el destino de cada hombre depende de su deseo de superación y triunfo. A ella mi eterno agradecimiento.

A Rosalina Barajas Sánchez

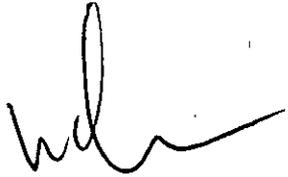
Profesional ejemplar, esposa, compañera y amiga en suma fuente de inspiración y una de mis razones de vivir, por su cariño y comprensión, con todo mi amor.

Mi profundo agradecimiento.

A todos y cada uno de mis maestros, los médicos de los Hospitales del Centro Médico Nacional, que con sus Enseñanzas, Ejemplos de Servicio, Abnegación y, superación científica, me formaron

Recuerdo cuando me dijeron aprovecha esta oportunidad te será muy útil y tome de ellos lo que quise, sin embargo hoy esos conocimientos, esos ejemplos se han convertido en oro, diamantes, rubíes, solo me entristece no haber tomado todo.

Particularmente al C. Dr. Carlos Moreno Alatorre, mi admiración y respeto pues sin su apoyo este trabajo no se hubiera realizado.



Dr. Niels H. Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.



Dr. Tomas Dector Jiménez.
Jefe del Departamento de Anestesiología.
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

CONTENIDO

	Página
Resumen	I
Summary	II
Introducción	1
Material y Métodos	2
Resultados	5
Discusión	8
Bibliografía	10

RESUMEN

La neurobiología ha identificado a las endorfinas, cinco receptores morfínicos y la influencia de algunos iones, de tal forma que algún metal específico puede modificar su afinidad hacia las substancias agonistas o antagonistas. Y que esta modificación se manifestaría durante el transanestésico.

MATERIAL Y METODOS.

De la población quirúrgica para cirugía electiva del Hospital de Pediatría del C.M.N. del IMSS, se formaron 38 pacientes sin selección, entre 24 meses y 17 años de edad, con peso de 10 a 70 kilogramos, 15 del sexo femenino y 23 del masculino, estado físico I y II de acuerdo a A.S.A. a todos previa monitorización e intubación de la traquea se les administro anestesia general, a base de oxígeno y óxido nitroso, dosis fraccionadas de citrato de fentanyl. Se dividieron en dos grupos el primero de 13 pacientes se transfundió con solución fisiológica el segundo grupo con 25 pacientes recibió solución glucosada al 5%.

Al terminar la cirugía se tomo muestra de sangre y se revertió el efecto depresor del morfínico con clorhidrato de Nalbufina. Atendiendo ha la respuesta clínica hasta obtener un estado de automatismo respiratorio para mantener la homeostásis.

RESULTADOS

Para mantener la analgesia fue necesario administrar 19.6 ± 8.19 Mcg/kg./hora al grupo de solución fisiológica y al grupo de solución glucosada 17.8 ± 8.61 Mcg/kg./hora. Para revertir la depresión respiratoria La nalbufina se empleo a razón de $.186 \pm 0.031$ mg/kg. y $0.202 \pm .094$ mg/kg.

La latencia para el clorhidrato de nalbufina fue para el primer grupo de 86.15 ± 46.69 segundos y, en el segundo grupo de 106 ± 84.88 segundos que no tienen diferencia significativa comparado con la prueba T de Student y la infusión de solución fisiológica, no influye sobre el tiempo de latencia. La duración de la analgesia postoperatoria en el grupo I fue de 7.38 ± 1.26 horas y en el grupo II fue de 7.0 ± 1.26 horas.

DISCUSION

A través de los resultados observamos que el consumo de fentanyl en ambos grupos de estudio fue muy elevado en comparación con otras muestras semejantes que hemos analizado bajo la misma metodología en los que los consumos son de 10 Mcg/kg./hr. Esto fue intencionado para lograr un estado de depresión respiratoria postoperatoria. También nos damos cuenta que la infusión de solución fisiológica no influyo significativamente en los promedios aritméticos del sodio al final de la cirugía.

SUMMARY

The neurobiology has identified the endorphins, five opiate receptors and the influence of some ions, of such form that some specific metal can modify its affinity toward the agonist or antagonists substances. And this modification would be expressed during the transanesthetic.

MATERIAL AND METHODS.

From surgical population for elective surgery of the Pediatrics Hospital of the C. M. N. of the I.M.S.S., they were studied 38 patient without selection. Between 24 months and 17 years old, with weight of 10 to 70 kilograms, 15 from female sex were, and 23 from male sex were, physical state I, II of according to A.S.A. To all previously monitoring and intubation of the tracheae, all of who were suministered general anesthesia consisted on oxygen and nitrous oxide, fractionated dose of fentanyl citrate, and they were divided in two groups, the first, with 13 patients who were transfused with physiological solution the second group with 25 patients received glucosed solution at 5%.

At the ending of the surgery they were taken blood samples and the effect depressor reversed the morfinico with nalbuphine hydrochloride. Attending the clinic response until obtaining a respiratory automatism state to maintain the homeostasis.

RESULTS

To maintain the analgesia was necessary to administer 19.6 ± 8.19 Mcg/kg. /hour to the group of physiological solution and to the group of glucosed solution 17.8 ± 8.61 Mcg/kg. /hour. To reverse the respiratory depression the nalbuphine was employed at the rate of $.186 \pm 0.031$ mg/kg. and $0.202 \pm .094$ mg/kg.

The latency on nalbuphine hydrochloride was for the first group 86.15 ± 46.69 seconds and, in the second group 106 ± 84.88 seconds that they do not have meaningful difference compared with the test T of Student and the infusion of physiological solution, it does not influence on the latency time. The last of the postoperative analgesia in the group I was of 7.38 ± 1.26 hours and for the group one was 7.38 ± 1.26 hours and in the group II was of 7.0 ± 1.26 hours.

DISCUSSION

Through the results we observed that the consumption of fentanyl in both of groups study were very increased in comparison with other similar samples that we have analyzed under the same methodology in those which the consumptions are 10 Mcg/kg./hr. This was intentioned to achieve a postoperative respiratory depression state. Also we realized that the infusion from physiological solution didn't influence significantly the arithmetic averages of the sodium at the ending of the surgery.

INTRODUCCION

En la última, década la neurobiología ha aportado a la anestesiología clínica varios conocimientos que indudablemente han revolucionado los conceptos tradicionales.

La identificación de sustancias endógenas con conducta semejante a la morfina, (endorfinas) (1,2). La identificación de cinco subtipos de receptores morfínicos (3-6) y la influencia que algunos iones tienen sobre estos receptores, (7-10), son en nuestro criterio tres hallazgos que en el futuro tendrán implicación práctica en clínica humana.

En el terreno de la influencia que ejercen los iones sobre los receptores morfínicos, debemos decir que esta se encamina a dos conductas, que son las que a continuación definiremos: Afinidad por las sustancias agonistas y afinidad por las sustancias antagonistas. De tal forma que el receptor opiáceo unido a algún metal específico puede modificar su afinidad hacia las sustancias agonistas o antagonistas (11, 12). Así se han descrito que los iones que mayor influencia tienen sobre los receptores son el sodio, calcio y el magnesio.

Pert y Synder en 1974 (13,14), mencionan que el ion sodio reduce en forma ostensible la afinidad hacia los antagonistas. Ante estas evidencias y en un terreno puramente clínico, nosotros planteamos la hipótesis de que un paciente puede ser influido a nivel de sus receptores morfínicos.

(2)

Y que dicha influencia se manifestaría durante el transanestésico a base de morfínicos similares agonistas en el cual se perfundieran soluciones con sodio (sol. fisiológica) y que ésta misma influencia tendría repercusión sobre los receptores morfínicos y, los morfínicos similares antagonistas.

El clorhidrato de Nalbufina, en recientes publicaciones ha sido descrito como un medicamento eficaz en el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria al uso de fentanyl (15-18) y, el interés de la presente investigación fue si éste antagonismo podría verse influido por la perfusión de solución que contiene sodio. Para realizar éste experimento, se realizó un estudio prospectivo y comparativo con el objeto, de aceptar o rechazar la hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y METODOS .

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra sin selección de 38 pacientes, los cuales fueron distribuidos en dos grupos. El primer grupo constituido por 13 pacientes. El segundo grupo por 25. Las edades estuvieron comprendidas entre los 24 meses y, los 17 años. Y el peso corporal oscilo entre los 10 y los 70 kilogramos. 15 pacientes del sexo femenino y, 23 del masculino.

(2)

Y que dicha influencia se manifestaría durante el transanestésico a base de morfínicos similares agonistas en el cual se perfundieran soluciones con sodio (sol. fisiológica) y que ésta misma influencia tendría repercusión sobre los receptores morfínicos y, los morfínicos similares antagonistas.

El clorhidrato de Nalbufina, en recientes publicaciones ha sido descrito como un medicamento eficaz en el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria al uso de fentanyl (15-18) y, el interés de la presente investigación fue si éste antagonismo podría verse influido por la perfusión de solución que contiene sodio. Para realizar éste experimento, se realizó un estudio prospectivo y comparativo con el objeto, de aceptar o rechazar la hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y METODOS .

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra sin selección de 38 pacientes, los cuales fueron distribuidos en dos grupos. El primer grupo constituido por 13 pacientes. El segundo grupo por 25. Las edades estuvieron comprendidas entre los 24 meses y, los 17 años. Y el peso corporal oscilo entre los 10 y los 70 kilogramos. 15 pacientes del sexo femenino y, 23 del masculino.

(3)

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía electiva, se les visitó 24 hrs. antes con el objeto de evaluar el estado físico e indicar su medicación preanestésica, ésta evaluación fue realizada de acuerdo a los criterios A. S. A., siendo 20 con estado físico I, 18 con estado físico II.

Se revisó el expediente clínico, se realizó una exploración física y, se analizaron los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete, con el objeto de ejecutar los criterios de inclusión y exclusión para este experimento, (fueron criterios de exclusión, pacientes renales, cardíacas, con desequilibrio hidroelectrolítico, etc.) Las ordenes preanestésicas consistieron en ayuno de acuerdo a la edad del paciente y, diazepam a razón de 0.3 mg/kg. de peso e instalación de venoclisis.

A su llegada a quirófano se instaló estetoscopio precordial, baumanómetro y cardioscopio. Se registraron los signos vitales basales o preinductivos a continuación se administró atropina a razón de 0.01 mg/kg. de peso corporal. La inducción fue a base de diazepam con dosis de 0.3 mg/kg. de peso sin rebasar los 10 mg. como dosis total, más citrato de fentanyl 10 Mcg/kg. de peso más bromuro de pancuronio 80 Mcg/kg. de peso, se ventiló con mascarilla facial en forma asistida y, posteriormente en forma controlada con un sistema Bain y, con oxígeno al 100% Bajo laringoscopia directa, todos los pacientes fueron intubados de la tráquea con tubos apropiados según talla y edad del paciente.

(4)

Ya intubado el paciente fue conectado a un sistema Bain con una mezcla gaseosa de oxígeno al 40% y, óxido nitroso al 60%.

La analgesia quirúrgica, fue administrada con citrato de fentanyl, en bolos endovenosos, a razón de 10 Mcg/ kg. de peso por hora. Sin embargo cuando fueron necesarias dosis mayores éstas fueron administradas teniendo en mente que nuestros pacientes al termino de la cirugía tuvieran depresión respiratoria secundaria, al empleo de fentanyl.

La perfusión de líquidos transanestésicos fue el motivo de la división de los pacientes en dos grupos, el primer grupo de 13 pacientes se perfundieron con solución fisiológica de acuerdo al balance horario de líquidos. Para el segundo grupo de 25 pacientes recibieron solución glucosa al 5% considerando las necesidades de acuerdo al balance de líquidos.

Al termino de la cirugía se tomo una muestra de sangre venosa con el fin de determinar los electrolitos al final de la intervención. Todos nuestros pacientes fueron revertidos del efecto depresor del morfínico a base de clorhidrato de Nalbufina, cuya dosis se administro atendiendo ha la respuesta clínica, y fue administrada en forma endovenosa hasta obtener un estado de automatismo respiratorio para mantener la homeostásis

(5).

La signología vital fue motivo de principal interés tanto en el periodo preinductivo, inductivo, durante el transanestésico y, bajo el efecto del antagonista agonista (Clorhidrato de Nalbufina). Todos los pacientes fueron pasados a la sala de recuperación extubados, de acuerdo a la calificación de Aldrete con 7 puntos en quirófano, al llegar a recuperación, a las minutos 20, 30 y 60. La vigilancia en recuperación fue sobre todo valorando la función respiratoria, con objeto de evitar una redistribución del fentanyl o por efectos del Clorhidrato de Nalbufina.

RESULTADOS

El promedio aritmético de los fármacos empleados durante el acto anestésico que son motivo de nuestro de estudio se describen a continuación:

Fentanyl.- En el grupo con solución fisiológica fue de 19.6 ± 8.19 Mcg/kg./hora. En el grupo de solución glucosada al 5%, fue de 17.8 ± 8.61 que al ser contemplados mediante la prueba T de Student encontramos que éstas diferencias no son significativas.

Nalbufina.- En el grupo de solución fisiológica fue de $.186 \pm 0.031$ mg/kg: En el grupo de solución glucosada al 5% fue $0.202 \pm .094$ mg/kg., estos resultados contemplados bajo la prueba T de Student no tienen diferencia significativa.

(5).

La signología vital fue motivo de principal interés tanto en el periodo preinductivo, inductivo, durante el transanestésico y, bajo el efecto del antagonista agonista (Clorhidrato de Nalbufina). Todos los pacientes fueron pasados a la sala de recuperación extubados, de acuerdo a la calificación de Aldrete con 7 puntos en quirófano, al llegar a recuperación, a las minutos 20, 30 y 60. La vigilancia en recuperación fue sobre todo valorando la función respiratoria, con objeto de evitar una redistribución del fentanyl o por efectos del Clorhidrato de Nalbufina.

RESULTADOS

El promedio aritmético de los fármacos empleados durante el acto anestésico que son motivo de nuestro estudio se describen a continuación:

Fentanyl.- En el grupo con solución fisiológica fue de 19.6 ± 8.19 Mcg/kg./hora. En el grupo de solución glucosada al 5%, fue de 17.8 ± 8.61 que al ser contemplados mediante la prueba T de Student encontramos que éstas diferencias no son significativas.

Nalbufina.- En el grupo de solución fisiológica fue de $.186 \pm 0.031$ mg/kg. En el grupo de solución glucosada al 5% fue $0.202 \pm .094$ mg/kg., estos resultados contemplados bajo la prueba T de Student no tienen diferencia significativa.

(6)

Con respecto a los electrolitos séricos al final de la intervención quirúrgica, encontramos que solamente el sodio en sus promedios aritméticos tuvo diferencia significativa al analizarse bajo la prueba T.

Esto es debido probablemente a la transfusión transanestésica en uno de los grupos de solamente solución fisiológica en cambio para el cloro, potasio, magnesio y calcio sus promedios aritméticos contemplados bajo la prueba T no tuvieron diferencia significativa.

Aunque los promedios aritméticos del consumo de clorhidrato de nalbufina para el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria al citrato de fentanyl fueron diferentes, al analizarlos con la prueba T de Student encontramos que estas diferencias no son significativas y por lo tanto la perfusión de Na, en el transanestésico y bajo las condiciones establecidas en el material y método no modifican el consumo de clorhidrato de nalbufina durante el antagonismo del citrato de fentanyl.

Recientemente se nos ha informado, que la nalbufina y la buprenorfina, son una mezcla parcial de los receptores Mu y Capa, y que no tienen efecto sobre los tres receptores restantes identificados.

Por lo tanto a diferencia de la naloxona que es un antagonista puro que actúa sobre los cinco receptores morfínicos, esto hace a nivel clínico la diferencia entre éstas drogas: Y nos explica el porque la nalbufina es capaz de competir sobre receptores que influyen sobre el automatismo respiratorio a la vez que

(7)

nos permite una buena calidad de analgesia en el postanestésico, acción que no siempre se logra con el clorhidrato de naloxona.

Debemos admitir que en la observación de nuestros pacientes manifestaron dolor, e inquietud, que apareció en los primeros momentos, después de la reversión mismos que cedieron espontáneamente y no mas haya de 7 minutos y que estuvieron relacionados en forma directamente proporcional a la velocidad de infusión del antagonista agonista. Al mismo tiempo consideramos que una solución a este problema, es la ministración de la mitad de la dosis por vía endovenosa y la otra mitad por vía intramuscular.

El tiempo de latencia para el clorhidrato de nalbufina, fue para el primer grupo de 86.15+-46.69 segundos y, en el segundo grupo de 1.06+-84.88 esto contemplado haciendo la comparación con la prueba T no tiene diferencia significativa, por lo tanto la solución fisiológica no influye sobre el tiempo de latencia en el efecto antagonista de la nalbufina sobre el fentanyl. El tiempo promedio de anestesia fue de 113.46+-40.28 minutos para el grupo uno y para el grupo dos, fue de 103.80+-38.92.

El tiempo promedio de analgesia postoperatoria para el grupo uno fue de 7.38+-1.26 horas y para el grupo dos fue de 7.0+-1.26 horas esta analgesia se consideró en el grupo uno excelente en el 73.23%, buena en 23.07% y, regular en el 3.7% . En el grupo dos fue excelente en el 60% buena en el 36% y, regular en el 4.%

(8)

Al ser comparadas estas proporciones con la prueba X² encontramos que no existe diferencia significativa y por lo tanto la solución fisiológica, no influye sobre la calidad y duración de la analgesia postanestésica después de la reversión del citrato de fentanyl con nalbufina.

Entre los efectos indeseables que hubo en el grupo uno está el vomito en dos ocasiones, representando el 15,38 % y, en el grupo dos, 4 casos representando el 16 por ciento.

La aparición de excitación y dolor que estuvieron relacionados directamente a la velocidad de infusión endovenosa del antagonista agonista, se presento en las siguientes proporciones: 3 casos en el grupo uno, 9 casos en el grupo dos, representando el 23.07% y el 36% respectivamente.

DISCUSION.

A través de los resultados nos damos cuenta que el consumo de fentanyl en ambos grupos de estudio fue muy elevado en comparación con otras muestras semejantes que hemos analizado bajo la misma metodología, en los que los consumos están en promedio de 10 Mcg kg./hr. esto fue intencionado con el objeto de lograr un estado de depresión respiratoria postoperatoria que nos permitiera efectuar el antagonismo del fentanyl, mediante la administración de nalbufina.

(8)

Al ser comparadas estas proporciones con la prueba X² encontramos que no existe diferencia significativa y por lo tanto la solución fisiológica, no influye sobre la calidad y duración de la analgesia postanestésica después de la reversión del citrato de fentanyl con nalbufina.

Entre los efectos indeseables que hubo en el grupo uno está el vomito en dos ocasiones, representando el 15,38 % y, en el grupo dos, 4 casos representando el 16 por ciento.

La aparición de excitación y dolor que estuvieron relacionados directamente a la velocidad de infusión endovenosa del antagonista agonista, se presento en las siguientes proporciones: 3 casos en el grupo uno, 9 casos en el grupo dos, representando el 23.07% y el 36% respectivamente.

DISCUSION.

A través de los resultados nos damos cuenta que el consumo de fentanyl en ambos grupos de estudio fue muy elevado en comparación con otras muestras semejantes que hemos analizado bajo la misma metodología, en los que los consumos están en promedio de 10 Mcg kg./hr. esto fue intencionado con el objeto de lograr un estado de depresión respiratoria postoperatoria que nos permitiera efectuar el antagonismo del fentanyl, mediante la administración de nalbufina.

(9)

El consumo de fentanyl en ambos grupos cuando es comparado mediante la prueba T de Student nos permite entender que su diferencia no es significativa, y por lo tanto no es una variable que influya sobre el resultado del antagonismo a base de nalbufina.

Nos damos cuenta que la perfusión de solución fisiológica si influyo significativamente en los promedios aritméticos del sodio al término de la operación (prueba T de Student). Sin embargo, estos promedios no están fuera de las cifras normales tradicionalmente aceptadas. Quizás deberá emplearse otra solución de mayor contenido de sodio, con objeto de producir hipematremia en nuestros pacientes, y que, ésta pueda influir a nivel de receptores morfínicos y a la vez sobre su afinidad ante los agonistas y antagonistas.

**ESTA TESIS NO DEBE
VALER DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nalda, F.M.A.: Morfinicos exógenos y endógenos. *Rev. Mex. Anest.* 1980. 3: 45-58.
- 2.- Pert, C.B., et al.: Opiate agonists and antagonist discriminated by receptor binding in brain. *Science.* 1973. 182: 1359-61.
- 3.- Villarejo, D.M.: Endorfinas, receptores opiáceos y anestesia. *Rev. Mex. Anest.* 1983. 6: 49,50.
- 4.-Moreno, A.C.; Figueroa, G.F.; Avala S.S.: morfinicos, antimorfinicos, endorfinas y sus receptores. *Rev. Mex. Anest.* 1981. 4: 217-24.
- 5.- Pert, C.B., et al.: Opiate receptor: autoradiographic localization in the rat brain. *Proc, Natl. Acad. Sci. USA.* 1976. 73: 3729-33.
- 6.- Lord, J.A.H., et al.: Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature.* 1977. 267: 495-99.
- 7.- Sadee, W., et al.: Opiate receptor: Multiple affects of metal ions. *J. of Neurochem.* 1982. 39: 659-67.
- 8.- West, R.E.; Freedman B.S. Dawson G. R.J., Villareal M.L.: Delta and Sigma Clonal NCB 20 cells do not medulae un take. *Life Science.*, 1982. 31: 1336-38.
- 9.- Chapman, D.B. and Way E.L.: Metal ion interaction with opiates. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1980. 20: 553-79.
- 10.- Hanig R. And Aprison M.: Determination of calcium, copper, magnesium, manganese, potassium, sodium, zinc and chloride concentration in several brain areas. *Anal. Biochem.* 1967. 21: 169-77.
- 11.- Steven. W.L., et al.: Lack of morphine efect on potassium stimulated calcium up take by whole brain synaptosomas. *Biochem. Pharmac.* 1982; 36: 2697-98.
- 12.- Kurowki. J.S., et al.: (3H)- Etorphine and. (3H)- Diprenorphine receptor binding in vitro and in vivo: Difemtal effect of. Na⁺ and guanylyl lmidodiphosphate. *Brain Research.* 1982; 10: 868-79.
- 13.- Perst C.B. and Snyder S.H.: Opiate receptor. Bimding of agonist efected diffientially by sodium-mol. *Pharmacol.* 1974; 10: 868-79.

14.- Pierre.C.B. Glenn H, and Choh H. L.: B- Endorphin opiate receptor binding activities of six naturally occurring B-endorphin homologs studied by using tritiated ligands effects of sodium ion, Proc. Natl, Acad, Sci, USA, 1982; 2191-93.

15.- García F.R, García V.J, Chavez S.R, Moreno A.C.: Asociación de nalbufina y naloxona como antagonistas del fentanyl. Rev mex. Anest. 1983; 6: 99-106.

16.- Moreno A.C, Pineda D.M., Cruz S.R, Ayala S.S, Guzmán G.P.: Antagonismo competitivo entre el fentanyl y la nalbufina en Pediatría. Rev. Mex. Anest. 1983; 6: 107-112.

17.- Gainola. R.L., Gupta P.K. and Pandley K. : Antagonists of morphina induced respiratory depresion. Anesthesia . 1980; 35: 17-21.

18.- Romagnoli. A. And Keats A. S.: Ceiling effect for respiratory depresion by nalbuphine.Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 27: 478-485.