

11202  
1es 76



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**CONTROL DE DOLOR POSOPERATORIO CON  
NALBUFINA EN ESPACIO PERIDURAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. RUBEN ORTEGA CRUZ**



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FOJA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# I N D I C E

	Pág.
I.- INTRODUCCION. . . . .	1
II.- VIAS EXTEROCEPTIVAS.. . . .	4
Tacto, dolor, temperatura. . . . .	8
III.- OPIACEOS. . . . .	20
1.- Generalidades. . . . .	20
2.- Receptores.. . . .	29
3.- Antagonistas.. . . .	37
IV.- CLOHIDRATO DE NALBUPFINA.. . . .	39
1.- Química. . . . .	39
2.- Farmacocinética. . . . .	40
3.- Metabolismo. . . . .	40
4.- Mecanismo de acción. . . . .	42
5.- Efectos hemodinámicos. . . . .	42
6.- Efectos respiratorios. . . . .	43
7.- Aplicaciones clínicas. . . . .	44
a) Premedicación.. . . .	44
b) Anestesia balanceada... . . . .	46
c) Dolor Posoperatorio.. . . .	47
d) Trabajo de parto. . . . .	48
8.- Tolerancia, dependencia física,- y peligro de abuso. . . . .	49
9.- Otros efectos. . . . .	50
V.- ESTUDIO CLINICO.. . . .	52
1.- Material y Métodos.. . . .	52
2.- Resultados.. . . .	56
3.- Conclusiones.. . . .	63
VI.- BIBLIOGRAFIA. . . . .	65

## I.- INTRODUCCION

El dolor es una experiencia sensorial o emocional - displacentera asociada con lo descrita en término de daño tisular real o potencial.

Los avances de la medicina esenciales para el alivio del dolor nos obligan como médicos a buscar nuevas formulas que nos ayuden a mejorar resultados con la menor --- agresión posible.

Existen múltiples drogas que se han utilizado en el control del dolor, entre ellas contamos con la morfina y - sus derivados; heroína, hidromorfona, codeína, levarfanol, metadona, fentanil, además que se cuenta con analgésicos - no narcóticos del tipo de losa salicilatos y derivados de la dimetilpirazolona.

En nuestro estudio hacemos incapié en un grupo de - medicamentos del tipo de agonistas antagonistas, contando entre ellos con pentazosina, buprenorfina, butarfanol y -- nalbufina, además contamos con un antagonista puro como lo es la naloxona.

La presencia de receptores opioides de la médula es pinal, dió base a la aplicación de narcóticos, en espacio- intra y extradural, varios experimentos han demostrado un efecto farmacológicamente específico de los narcóticos sobre la substancia gelatinosa del asta dorsal de la médula-

espinal, lo que sugiere una modulación directa de la actividad de la sustancia gelatinosa.

Estos receptores se encuentran en las capas I a V de la laminación fisiológica de Rexed, relacionados con la transmisión del impulso doloroso.

Los narcóticos utilizados intra y extraduralmente - con el fin de aliviar el dolor crónico o posoperatorio, han incluido tanto agonistas; morfina, meperidina, fentanyl; - como agonistas (parciales), antagonistas pentazosina, buprenorfina, con los primeros se han reportado una serie de efectos colaterales entre los que se encuentran prurito, - retención urinaria, depresión respiratoria, sin duda ésta última es la complicación, es la más grave de la administración de narcóticos tanto intra como extraduralmente y - ha aparecido 14 horas después de la administración de la morfina, con los segundos no se conocen receptores de depresión respiratoria, encontrándose un mínimo de efectos colaterales cuando son depositados en espacio peridural.

Ya que la depresión respiratoria aparece como la -- complicación más grave, se justifica la investigación de - otros narcóticos que resultan ser mejores cuando se administran por otras vías.

Se ha demostrado que la nalbufina deprime el centro respiratorio en proporción similar a la morfina, sin embar

go no aumenta la depresión al aumentar la dosis primera.

La nalbufina es un narcótico agonista (parcial) antagonista, ha demostrado suficiencia en el control del dolor con un mínimo de efectos colaterales.

Al considerar el factor seguridad que representa la nalbufina sobre la posibilidad de provocar depresión respiratoria, se decidió realizar este trabajo para evaluar la eficacia en el alivio del dolor posoperatorio, cuando se administra por vía peridural a la dosis en que comunmente con este fin se ha utilizado la morfina, además evaluar la presencia de efectos colaterales muy especialmente, la aparición de depresión respiratoria.

## II.- VIAS EXTEROCEPTIVAS.

Entre las diversas clases de sensibilidad, existen unas que se caracterizan por ser difusas: es decir sensibilidades poco o nada diferenciadas. A este tipo de sensibilidades se le denominan nociceptivas, y comprenden el dolor y la temperatura, otro tipo de sensibilidad es la episcrítica, que es mas fina y delicada; es decir, esta modalidad sensitiva nos permite tener una conciencia espacial y discriminativa de las impresiones táctiles.

### Receptores.

#### Tacto:

- a) Terminaciones nerviosas libres intraepiteliales.
- b) Terminaciones peritriciales de los folículos pilosos.
- c) Discos de Merkel.
- d) Corpusculos de Pacini.
- e) Corpusculos de Meissner.

#### Dolor:

- a) Terminaciones nerviosas libres. (intraepiteliales).
- b) Terminaciones peritriciales de los folículos pilosos.

Temperatura:

- a) Bulbos terminales de Krause (Frio).
- b) Corpusculos de Ruffini (Calor).
- c) Terminaciones libres.

En general, se considera que las terminaciones nerviosas libres transmiten sensaciones táctiles, cuando están sujetas a deformación, mientras que una acción más fuerte sobre ellas puede originar sensaciones dolorígenas.

Por otra parte, de acuerdo a las fibras conductoras de las modalidades exteroceptivas de las fibras de tipo A y C están vinculadas a ellas. El primer tipo se relaciona con el dolor de conducción rápida y, el segundo tipo con el dolor difuso.

Ahora bien; todas las fibras sensitivas mielínicas y amielínicas de los nervios raquídeos y craneales que conducen los impulsos de tacto, dolor y temperatura, pueden cursar con las ramas periféricas de los nervios craneo-raquídeos, antes de penetrar al neuro eje, debido a que los impulsos exteroceptivos del cuerpo humano son transmitidos al sistema nervioso central a través de 2 grandes sistemas - nervios raquídeos y sistema trigeminal - reseñaremos en primer término las vías de conducción táctiles dolorígenas y térmicas provenientes en gran parte del cuello y de todo tronco y extremidades para posteriormente hablar del siste



ma trigeminal.

### SISTEMA ESPINAL.

Una vez que los estímulos exteroceptivos han sido captados por los receptores, los impulsos nerviosos son -- conducidos por los nervios periféricos propiamente dichos, después de los nervios raquídeos y, posteriormente a través de raíces posteriores, las cuales penetran en la médula espinal, sin embargo es necesario hacer hincapié en que las fibras sensitivas, al llegar a este segmento nervioso, se dividen en fascículo lateral y fascículo medial, división que goza de diferencias tanto anatómicas como funcionales. (Figura 1).

El fascículo lateral está compuesto por fibras delgadas, de conducción relativamente lenta (5 a 15 mts. porsegundo) y poca mielina; son aquellas fibras en que su porción periférica recogen las impresiones térmicas y dolorosas por medio de los receptores de Krause, Ruffini, y de las terminaciones nerviosas desnudas.

El fascículo medial está compuesto por fibras gruesas, de conducción rápida (que varía de 40 a 120 mts. porsegundo de acuerdo a su función), y cubiertos por una vaina de mielina; son las responsables de conducir sensaciones de tacto, presión, posición y movimiento. Por lo tanto están asociadas con los corpúsculos de Pacini, Meisner,

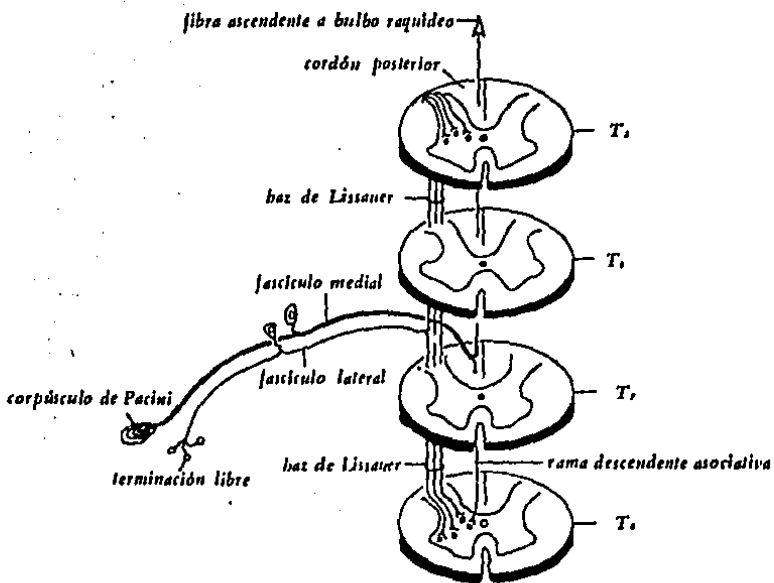


Fig. 1 —Fibras sensitivas en el haz de Lissauer y en el cordón posterior

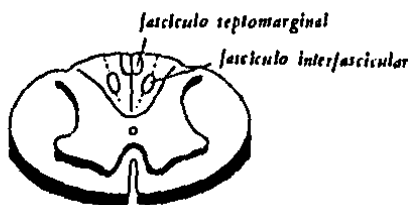


Fig. 2 —Situación de las fibras descendentes de la división medial sensitiva (fascículos septomarginal e interfascicular).

etc. (Fig. 1).

Una vez que las fibras sensitivas del fascículo lateral han penetrado a través de la médula espinal, se dividen en ramas ascendentes y descendentes, las cuáles pasan a formar parte de un fascículo mas dorsolateral o de Lissauer, situado a lo largo del vértice del asta posterior - si sus ramas ascendentes y descendentes recorren uno o dos segmentos de la médula para luego terminar - en relación sináptica - con células de substancia gelatinosa y el núcleo propio del asta posterior.

En cambio las fibras sensitivas del fascículo me-dial que han penetrado en la médula espinal, se bifurcan - en ramas ascendentes y descendentes, las cuáles no forman parte del has de Lissauer, sino que intervienen en la formación del cordón posterior. (Fig. 1). Algunas de las ramas ascendentes son tan largas que en su trayecto pueden - llegar hasta bulbo raquídeo, al mismo tiempo que van en-viando colaterales a distintos niveles de médula espinal; - por el contrario, las ramas descendentes son relativamente cortas; algunas terminan inmediatamente a nivel del núcleo de Clarke, en la substancia gris del asta superior; otras sinaptan con células del asta anterior y, otras más forman pequeños fascículos descendentes que, de acuerdo a la posi-ción que ocupan, reciben el nombre de fascículo interfasci-cular (entre los haces de Goll y de Burdach y fascículo --

septomarginal, (en relación con el tabique medio posterior) (Fig. 2).

Estos últimos fascículos son de carácter básicamente asociativo.

#### VIAS DEL TACTO SIMPLE.

El sistema nervioso funciona a base de una serie extraordinaria de reflejos. Podemos decir que estos reflejos están integrados en cadenas de sinapsis interneuronales --- que, al articularse unas con otras, dan origen a las grandes vías de conducción, llámense ascendentes o descendentes. Precisamente, una de esas vías ascendentes, el haz espinotalámico ventral, destinado a la conducción parcial del tacto superficial, necesita una serie de neuronas a fin de llevar sus impulsos a la corteza cerebral donde se hará la percepción final de este tipo de sensibilidad exteroceptiva. De acuerdo a esto, podemos decir que la vía del tacto simple necesita un mínimo de tres neuronas para conducir -- sus impulsos hasta la corteza cerebral.

PRIMERA NEURONA.- Está representada por la célula unipolar periférica contacta con los receptores de Meissner, Pacini, etc., que recogen las impresiones del tacto, en tan to que su prolongación central conduce el impulso hacia la-

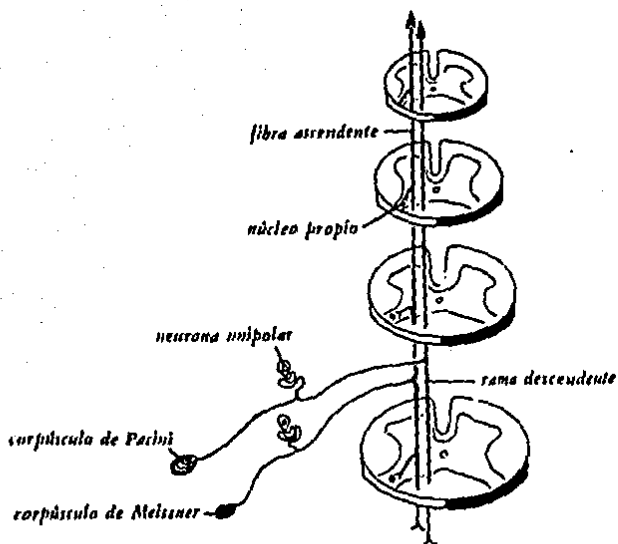


Fig. 3 —Fibras ascendentes y descendentes del tacto en sinapsis con neuronas del núcleo propio de la médula espinal.

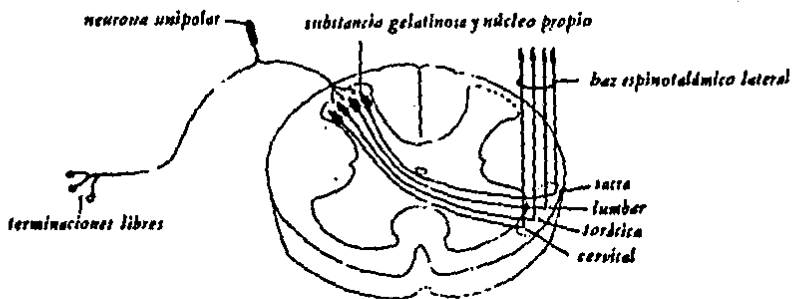


Fig. 4. —Distribución segmentaria del haz espinotalámico lateral en la médula espinal.

médula espinal, donde penetra a través de la división medial de la raíz posterior. A continuación, las fibras nerviosas se dirigen hacia el cordón posterior donde ascienden y descienden en compañía de las fibras nerviosas se dirigen hacia el cordón posterior donde ascienden y descienden en compañía de las fibras propioceptivas que recogen impresiones de tendones, músculos y cápsulas articulares. (Fig. 1).

En general, las fibras ascendentes del tacto tienen a terminar sobre la substancia gris de la médula; sin embargo, antes de llevarlo a efecto recorren varios segmentos de la misma (entre uno a quince), al mismo tiempo que envían ramas colaterales a nivel de cada uno de los segmentos que van atravesando.

Estas ramas colaterales, al igual que las ramas ascendentes, terminan estableciendo sinapsis con células del núcleo propio del asta posterior. (Fig. 3). Las fibras descendentes son cortas y no van más allá de dos segmentos después de la bifurcación del fascículo medial. Terminan, también, en la substancia gris.

SEGUNDA NEURONA.- Está representada por las células del núcleo propio del asta posterior que originan fibras las cuales cruzan por delante del canal central y, posteriormente, se vuelven hacia arriba, formando el haz espinothalámico ventral contralateral. Este fascículo con-

tinúa su trayecto ascendente a través de la médula, bulbo-raquídeo, protuberancia anular y mesencéfalo, hasta terminar en el núcleo posterolateral ventral del tálamo. (Fig., 4 y 5).

Durante su trayecto, el haz espino-talámico ventral emite numerosas ramas colaterales a las células de la formación reticular del bulbo, protuberancia y mesencéfalo.

**TERCERA NEURONA.-** Está integrada por neuronas que, a partir del núcleo posterolateral ventral talámico, envían sus fibras hacia la corteza cerebral, donde sinaptan con células del área somestésica I del cerebro.

Esta área está situada en la circunvolución parietal ascendente o giro postrolándico, que, de acuerdo con Brodman, corresponde a las áreas 3, 1 y 2. (Fig. 5). A este nivel, las sensaciones táctiles y cinestésicas procedentes de la mitad contralateral del cuerpo humano son proyectadas de acuerdo a una topografía especial: la cabeza y la extremidad superior corresponden a la mitad inferior de la circunvolución, mientras del cuello y tronco y la extremidad inferior son proyectadas en la mitad superior de la misma área.

Entre las características sobresalientes del haz espino-talámico ventral tenemos las siguientes: (Fig. 6).

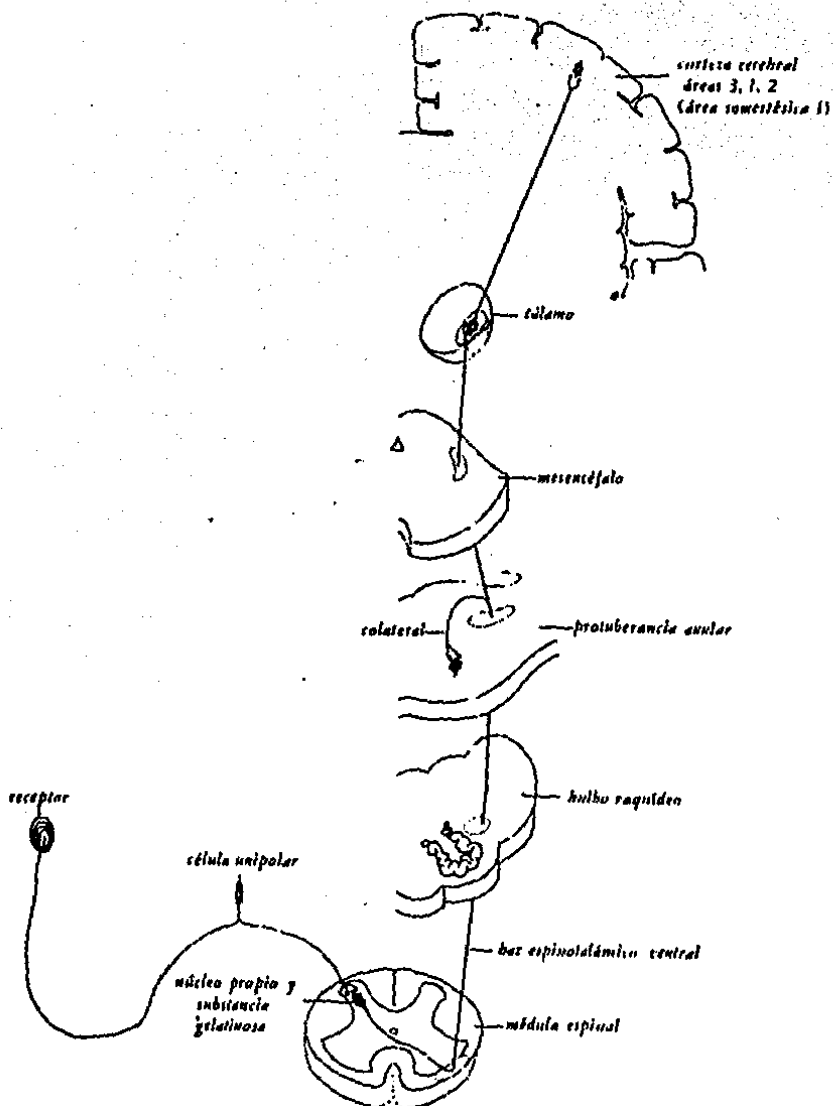


Fig. 5 —Vía espinotalámica central.



a) A nivel de la médula espinal, está situado cerca de la periferia del cordón anterior inmediatamente por delante de las astas anteriores.

b) En el bulbo raquídeo, está situado por dentro -- del haz espinotalámico lateral, entre éste y la oliva inferior o bulbar.

c) En la protuberancia anular, está situado por fuera de un fascículo especial llamado lemnisco medio o cinta de Reil media.

d) En el mesencéfalo, lo encontramos por atrás del lemnisco medio y delante del haz espinotalámico lateral.

e) Las fibras de la tercera neurona, que salen del núcleo posterolateral ventral del tálamo (antes de llegar a la corteza), se localizan en una banda especial de sustancia blanca llamada cápsula interna. A este nivel, las fibras conductoras de dolor y temperatura.

#### ASPECTOS CLINICOS.

Si a nivel de la médula sacra, lumbar o torácica inferior, el haz espinotalámico ventral sufre una sección total, lo más probable es que existirán pocos o ningún trastorno en la sensibilidad táctil superficial. Esto es debido a que la sensibilidad táctil, como lo hemos mencionado,

puede ser conducida no sólo por las fibras ascendentes sino también por las ramas colaterales que de ellas emanan. Esto quiere decir que, normalmente, las impresiones táctiles son transportadas tanto en los fascículos espinotalámicos ventrales, como también a través de fibras espinoespinales del fascículo propio de la médula espinal (situado alrededor de todo el complejo de sustancia gris medular) o, bien a través de las ramas ascendentes que integran los fascículos delgado (Goll) y cuneiforme (Burdach) que terminan en sus núcleos homónimos, a nivel del bulbo raquídeo. Es más: algunos autores mencionan que este último sistema de fibras segmentarias conduce un mayor volumen de impulsos táctiles hacia centros superiores.

Si la lesión la situamos en la región torácica superior o cervical, los trastornos serán un poco más visibles porque, a este nivel, el haz espinotalámico ventral está prácticamente formado. Aún así, los trastornos no serán demasiado severos, dado que la sensibilidad táctil también tiene una representación en los haces de Goll y de Burdach.

#### VÍAS DEL DOLOR Y LA TEMPERATURA

PRIMERA NEURONA.- Está representada por la célula unipolar del ganglio raquídeo, cuya prolongación periférica está en contacto con los receptores de Krause (frío), Ruffini (calor), y las terminaciones nerviosas libres y peritri-

quiales para la recepción del dolor. Las prolongaciones -  
centrales de las neuronas unipolares, después de penetrar-  
en la médula integrando parte de la división lateral de la  
raíz posterior, se dividen en ramas ascendentes y descen-  
dentes que corren por el fascículo dorsolateral o haz de -  
Lissauer. Estas ramas recorren uno o dos segmentos de la-  
médula espinal y, luego, finalizan en sinapsis con células  
de la sustancia gelatinosa y del núcleo propio del asta -  
posterior. (Fig. 1).

SEGUNDA NEURONA.- Está integrada por células de la-  
sustancia gelatinosa y del núcleo propio que dan origen a  
fibras que, después de cruzar por delante el canal central  
medular, se vuelven hacia arriba, formando el haz espinota  
lámico lateral del lado opuesto. (Fig. 4). Este fascículo  
continúa su trayecto ascendente a través de la médula, bul  
bo, protuberancia y mesencéfalo, para terminar en el nú-  
cleo posterolateral ventral del tálamo. (Fig.7). Así mis-  
mo, es necesario considerar aquellas fibras que, provenien  
tes de la sustancia gelatinosa y del núcleo propio, en  
vían ramas que cursan tanto con el fascículo propio homola  
teral y contralateral como a nivel de la comisura poste-  
rior (Shealy '66). Esto evidencia la representación bila  
teral de las fibras conductoras del dolor y la temperatu-  
ra. Por otra parte, (Bowsher, 1957; Melher, 1964 y Nauta,  
1960), señalan que por encima de los niveles medulares, --  
las fibras del complejo espinotalámico terminan bilateral-

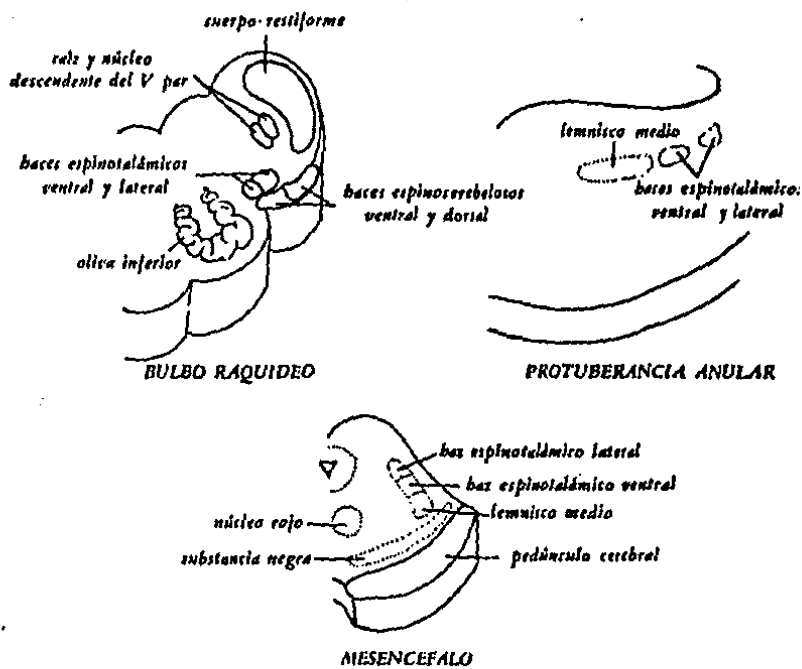


Fig. 6.—Fascículos espinotalámicos ventral y lateral en diferentes niveles del tallo cerebral.

mente en la formación reticular del bulbo, protuberancia y mesencéfalo, aparte de aquellas fibras que sinaptan en todos los tubérculos cuadrigéminos y en ambos núcleos talámicos, correspondiendo tanto al núcleo posterolateral ventral homolateral como al cuerpo geniculado interno la proyección de las fibras relacionadas con temperatura y dolor punzante, en tanto que a los núcleos intralaminares les corresponde el dolor de tipo quemante.

**TERCERA NEURONA.**- La integran fibras talacorticales que terminan en el área somestésica II (área 3, 1 y 2 de Brodmann, parte inferior).

Entre las características importantes del haz espinotalámico lateral, tenemos las siguientes: (Fig. 6).

a) A nivel de la médula, está situado cerca de la periferia del cordón lateral, entre la emergencia de las raíces anteriores o motoras de los nervios raquídeos por delante y el ligamento dentado hacia atrás. En esta misma área, se relaciona, por detrás, con el haz espinocerebeloso dorsal y, por dentro, con el haz espinocerebeloso ventral. (Fig. 6). Esta área es de indiscutible valor en la neurocirugía porque es uno de los puntos de elección para la sección total del haz espinotalámico lateral en los casos de dolor intenso, y exagerado que no cede al tratamiento con medicamentos.

b) La distribución segmentaria del haz espinotalámico lateral en la médula es la siguiente: las fibras más externas y dorsales representan la porción más inferior del cuerpo, mientras que las fibras internas y ventrales están en relación con las extremidades superiores y el cuello. - (Fig. 4). Por otro lado, parece ser que las fibras dolorígenas cursan en aspecto lateral y las fibras de temperatura lo hacen a nivel medial.

c) En el bulbo raquídeo, el haz espinotalámico lateral está situado entre la oliva inferior o bulbar por delante y el haz descendente del trigémino por detrás. En esta misma área se localizan también los haces espino-cerebeloso ventral y el espinotalámico ventral. (Fig. 6).

d) En la protuberancia nular, está situado por fuera del lemnisco medio y del haz espinotalámico ventral, y por dentro del haz espino-cerebeloso ventral.

e) A nivel del mesencéfalo, está situado hacia atrás del lemnisco medio y del haz espinotalámico ventral.

f) A nivel de la cápsula interna, las fibras talamo-corticales que conducen el dolor y la temperatura se localizan sobre el brazo posterior, acompañadas de las fibras táctiles y propioceptivas.

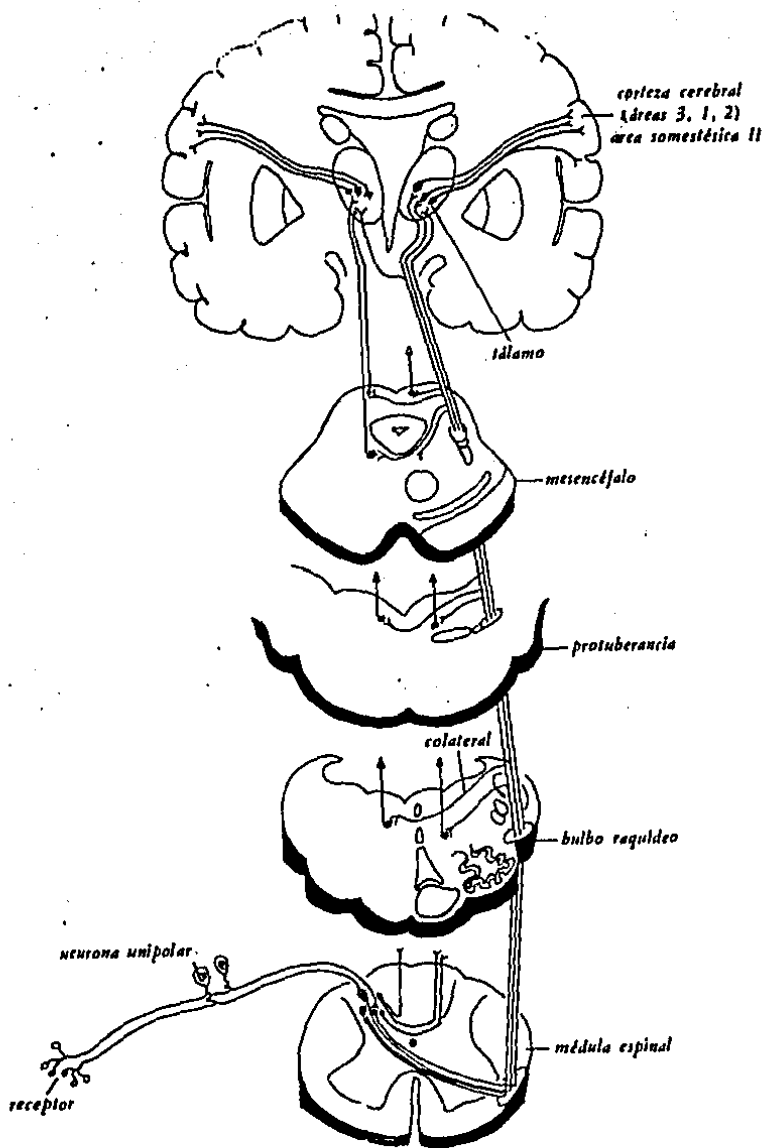


Fig. 7 —Trax espinotalámico lateral.

g) Las fibras talamocorticales terminan en el área somestésica II del cerebro (áreas 3, 1 y 2 de Brodman); es decir, en el tercio inferior de la circunvolución parietal ascendente.

### ASPECTOS CLINICOS

La sección del haz espinotalámico lateral puede llevarse a efecto con los fines terapéuticos. En caso de dolor de gran intensidad que no ha cedido al tratamiento a base de drogas, la cirugía sobre el fascículo está indicada.

Existen varios sitios de elección anatómica, sobre los cuales se logra la interrupción de las fibras que transportan los impulsos dolorosos:

- a) A nivel de los nervios periféricos.
- b) A nivel de raíces posteriores (rizotomía posterior).
- c) A nivel medular (cordotomía espinotalámica).
- d) A nivel bulbar (tractotomía bulbar).
- e) A nivel mesencéfalo (tractotomía mesencefálica).
- f) Por lesión destructiva del tálamo (Talamotomía lateral, medial y basal).



- g) Por extirpación de la corteza cerebral sensitiva.
- h) Por lesión de los lóbulos frontales, a fin de modificar la reacción del sujeto al dolor. (Lobotomía frontal).

Existen por otro lado algunos estados patológicos, - que dan origen a trastorno de la sensibilidad, así vemos cómo en la siringomielia (enfermedad degenerativa crónica del sistema nervioso que generalmente se inicia en el conducto central de la médula), existe destrucción parcial de las fibras del dolor y temperatura (no el haz espinotalámico lateral), los cuales cruzan por delante del canal central medular. Si recordamos que las fibras conductoras de éste tipo de sensibilidad ascienden uno o dos segmentos de la médula - antes de cruzarse, esto quiere decir que tal alteración causará pérdida bilateral del dolor y la temperatura en la región cutánea o dermatoma del cuerpo inervada por fibras correspondientes a uno o dos segmentos medulares situados abajo de la lesión por ejemplo: si la lesión afecta el nivel C-5 entonces la pérdida de sensibilidad corresponderá al área cutánea inervada por las fibras del nivel C-7 medular.

Caso distinto lo observamos en una lesión que afecta directa y completamente al haz espinotalámico lateral a nivel medular. (Fig. 8). En este caso, la consecuencia será - una pérdida del dolor y la temperatura del lado opuesto del

cuerpo, partir de dos segmentos por debajo del nivel medular donde se localiza la lesión. Por ejemplo: si la lesión está ubicada a nivel del segmento T-11 del lado derecho, lo más probable es que exista analgesia y anestesia del miembro inferior contralateral, ya que el haz espinotalámico lateral, a este nivel, está formado por las fibras sensitivas cruzadas que penetran desde el segmento L-1 hasta el segmento S-5 de la médula; o sea: las fibras que inervan al miembro inferior izquierdo.

El haz espinotalámico también puede resultar afectado por compresión, sea por luxaciones o fracturas de columna vertebral, heridas de bala, procesos inflamatorios, tumores, etc. En caso que algún proceso tumoral intrararaquídeo afecte dicho fascículo, los trastornos sensitivos más importantes son disminución de la sensibilidad al dolor y temperatura y, posteriormente, si el proceso comprensivo aumenta la presión ejercida sobre el fascículo, podrá presentarse anestesia y analgesia completas. Sin embargo, es necesario mencionar que, en este caso, tales disfunciones pueden ser visibles tanto a nivel del mismo lado como en el lado contralateral, debido a que, aunado a la compresión del tumor ejerce en forma directa sobre el fascículo espinotalámico lateral, también puede existir compresión del fascículo opuesto por parte de la columna vertebral.

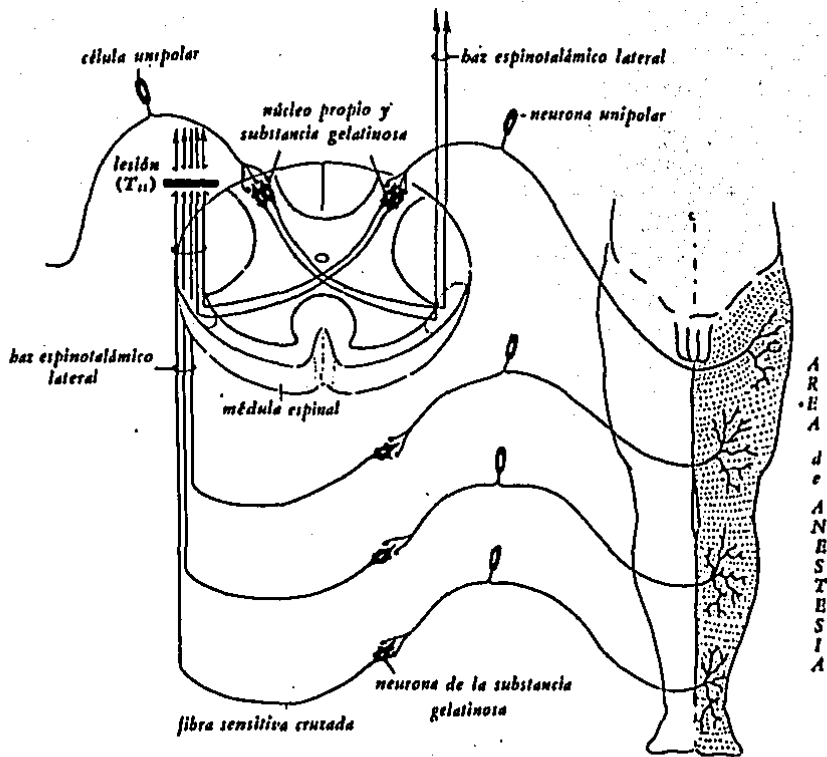


Fig. 8—Esquema que muestra una lesión del haz espinotalámico lateral derecho a nivel de T<sub>11</sub>. El resultado es una área de anestesia del miembro inferior izquierdo contralateral.

## DOLOR DIFERIDO

Este tipo de dolor se origina en estructuras anatómicas, músculo aponeuróticas, y/o en vísceras, pero es percibido en alguna zona cutánea distante al punto de estimulación. El substrato anatomofuncional del mismo lo forman las neuronas unipolares de los ganglios craneorraquídeos, - muchos de los cuales producen impulsos dolorosos provenientes de las vísceras, si recordamos que muchas otras neuronas unipolares raquídeas conducen los impulsos del dolor - cutáneo hacia algunos núcleos medulares, los impulsos dolorosos viscerales también llevan a cabo sinapsis con las mismas células sensitivas que reciben información de los receptores situados en la piel, como los haces espinotalámicos conducen las modalidades dolorígenas cutánea y visceral, ello trae como consecuencia una confusión para la corteza cerebral en la interpretación de los datos provenientes de la zona cutánea y de la viscera que utilizan las mismas neuronas medulares e idénticas vías de conducción - (haz espinotalámico lateral y fibras talamocorticales), para enviar su información a los centros corticales. (13).

### III.- OPIACEOS.

#### 1.- GENERALIDADES DE OPIACEOS.

El término opiáceo para designar un grupo de drogas que son, en grado variable, semejantes al opio e la morfina por sus propiedades, los opiáceos se emplean principalmente como analgésicos pero también tienen muchos efectos - farmacológicos, interactúan con lo que parecen ser varios - receptores estrechamente relacionados, comparten algunas -- propiedades de ciertos péptidos, las encefalinas y las endorfinas, que están presentes en el sistema nervioso central.

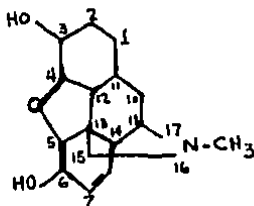
El término opiáceo se usó antes para las drogas derivadas del opio; morfina, codeína y de muchos análogos semi-sintéticos de la morfina. Poco después del desarrollo de - las entidades totalmente sintéticas con acciones semejantes a la morfina dicha palabra designó en sentido genérico a todas las drogas, naturales y sintéticas, de acciones semejantes a la morfina.

Al parecer drogas que se ligan a algunos receptores- para opiáceos, pero no comparten todas las acciones de la - morfina se hizo necesaria una nueva definición, el término- opiáceo es una designación genérica para todas las substancias exógenas que se unen específicamente a una de varias -

subespecies receptores opiáceos y producen una acciones agonistas, Las drogas que se ajustan a esta definición pueden tener o no un perfil farmacológico semejante al de la morfina, algunas de ellas pueden unirse a subespecies de receptores en forma diferente a la morfina y aun que pueden ser -- desplazadas de dichos receptores por el antagonista naloxona, sus acciones farmacológicas pueden ser diferentes de las de la morfina, algunas sustancias como la naloxona, parecen -- ligarse a receptores para opiáceos pero inician escasa acción agonista: los llama osantagonistas opiáceos, otros parecen tener tanto efecto agonistas y antagonistas en algunas situaciones, según la dosis, l especie y la situación de la prueba.

La morfina sigue siendo la norma que sirve para medir a los nuevos analgésicos. Aún que la morfina se pueda sintetizar en le laboratorio, todavía se la obtiene del --- opio.

La estructura de la morfina, propuesta originalmente por Gulland y Robinson en 1925 es la siguiente:



Morfina.

### Las propiedades farmacológicas.

La morfina y los opiáceos afines producen sus principales efectos, sobre el sistema nervioso central y el intestino, dichos efectos son muy diversos incluyendo analgesia, somnolencia, alteraciones en estado de ánimo, depresión respiratoria, menor motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteraciones de los sistemas endocrino y nervioso --- autónomo.

### Mecanismo de Acción.

Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando -- con sitios de unión o receptores estereoespecíficos y saturables en el encéfalo y otros tejidos. Estos sitios de unión tienen una distribución amplia pero irregular en todo el -- SNC. Están en concentraciones máximas en el sistema límbico (corteza frontal y temporal, amígdala e hipocampo), tálamo cuerpo estriado hipotálamo mesencefalo y médula espinal.

La afinidad de muchos, pero no todos los analgésicos opiáceos por los sitios de unión tiene buena correlación con su potencia como analgésicos como muchos factores determinan la fracción de la dosis administrada que llega a los receptores, este es un notable hallazgo.

Los receptores opiáceos parecen ser los sitios de --

acción normales de varios ligandos endógenos. Dos pentapéptidos, la metioninaencefalina y la leucina oncefalina y varios polipéptidos más grandes se han aislado del encéfalo y producen efectos similares, pero no siempre idénticos a los de las drogas opiáceas. La secuencia de aminoácidos de la metoencefalina es idéntica a la secuencia 61 a 65 de la hormona hipofisiaria beta lipotrofina (beta LPH), una proteína con 91 residuos aminoácidos. Los polipéptidos más grandes que se unen a los receptores para opiáceos también son idénticos a porciones de beta-LPH.

El compuesto con carboxilo terminal (Beta-LPH 61 -91) ahora llamado beta endorfina es la más potente de las sustancias endógenas de tipo opiáceo aisladas hasta ahora. --- Otras secuencias de actividad opiácea son la alfa endorfina (beta - LPH 61-76) y la gamma endorfina (beta LPH 61-77), se ha observado que una sustancia endógena no peptídica tiene reacciones cruzadas con los anticuerpos específicos contra la morfina y se distribuye en todo el encéfalo, en forma diferente de las encefalinas o la beta endorfina.

#### Sistema nervioso Central.

Los efectos a nivel de SNC son de analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y embotamiento, la analgesia a dosis terapéutica de morfina a pacientes con do



ler dicen que este es menos intenso, menos molesto, o desaparece por completo, la somnolencia es común en los voluntarios y a los pacientes con dolor clínico, las extremidades pesadas y el cuerpo caliente, la cara puede picar y la boca seca, son comunes las náuseas y vómito, cuando se --- aplican sobredosis, es común somnolencia, incapacidad para concentrarse, apatía, menor actividad física, menor agudeza visual, dificultad para la elaboración mental y la euforia es mas pronunciada. A medida que esta dosis se incrementa los efectos antes citados se incrementan.

La analgesia que es producida por la morfina es relativamente selectiva porque no embotada otras modalidades sensoriales (tacto, vibración, vista, oído, etc.).

Cualquier estudio útil de la acción de los agentes analgésicos debe de incluir distinción entre el dolor como sensación específica, apoyada en estructuras neurofisiológicas definidas y del dolor como sufrimiento (la sensación original más las reacciones que ella provoca). Se acepta generalmente que todos los tipos de experiencia dolerosas, producidos por técnicas experimentales o clínicamente por procesos patológicos, incluyen la sensación original y la reacción a esa sensación.

En el dolor experimentalmente producido, las mediciones de los efectos de la morfina sobre el umbral doloroso

se no han sido siempre constantes, algunos autores comprueban y muchos otros observan cambios constantes. Al contrario, dosis moderadas de morfina son muy efectivas para aliviar el dolor clínico y aumentar la capacidad para tolerar el dolor inducido experimentalmente.

#### Pupila.

La morfina y algunos de sus derivados causan constricción de la pupila, la miosis se debe a una acción excitadora sobre el segmento autonómico del núcleo del nervio oculomotor en el perro y puede suponerse el mismo mecanismo en el hombre después de dosis tóxicas de opiáceos, la miosis es marcada y las pupilas en alfiler.

Las dosis elevadas de morfina producen convulsiones, el mecanismo no está aclarado y opiáceos diferentes pueden producir formas diferentes de crisis.

#### Respiración:

La morfina es un depresor primario y continuo de la respiración, al menos en parte, en virtud de un efecto directo sobre los centros respiratorios del tronco cerebral, en el hombre la muerte se produce por paro respiratorio en una sobredosis, el menor volumen respiratorio se debe principalmente a la respiración lenta, en cantidades tóxicas -- las respiraciones son más lentas, pueden ser 3 o 4 en el mi-

nute, la morfina y los opiáceos afines pueden también producir respiración irregular y periódica; en el hombre, este se ve a menudo incluso con dosis terapéuticas.

La depresión respiratoria máxima se produce unos 7- minutos después de la administración intravenosa de morfina, pero puede no producirse después hasta 30 minutos después de ser aplicada por vía intramuscular, 90 minutos después por vía subcutánea, la sensibilidad del centro respiratorio comienza a normalizarse a las 2 • 3 horas.

Los opiáceos también deprimen los centros protuberanciales y bulbares que regulan la ritmicidad respiratoria y la respuesta de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

#### Sistema Cardiovascular.

A dosis terapéuticas de la morfina y opiáceos sintéticos, no se presenta alteraciones de la presión arterial, ni sobre frecuencia cardiaca y ritmos cardiacos.

La morfina y los agonistas opiáceos afines dilatan los vasos de resistencia y capacitancia y así disminuyen la capacidad del sistema cardiovascular para responder a los movimientos gravitacionales; por lo tanto, cuando los pacientes supinos asumen la posición cabeza arriba puede -

haber hipotensión ortostática y desmayo.

La dilatación periférica arteriolar y venosa producida por la morfina incluye varios mecanismos, la morfina y casi todos los opiáceos provocan liberación de histamina, - teniendo un papel importante en la hipotensión.

La morfina también induce dilatación arteriolar por supresión central del tono adrenergico y atenúa la vasoconstricción refleja causada por el aumento de la  $P_{CO_2}$ .

Los efectos nauseosos y eméticos.

Estos síntomas (nausea y vómito) causados por estimulación directa de la zona receptora gatillo (CTZ) para la emesis en el área postrema del bulbo raquídeo.

A nivel gastrointestinal los opiáceos, disminuyen la secreción de ácido clorhídrico, a nivel pancreático y secreciones biliares a nivel de intestino delgado y grueso disminuye la motilidad intestinal.

Absorción, distribución, destino y excreción.

Absorción; los opiáceos se absorben fácilmente a nivel de tracto gastrointestinal, también se absorben a nivel de la mucosa nasal y el pulmón.

Distribución y destino.

Cuando las concentraciones terapéuticas de la morfina están presentes en el plasma, aproximadamente un tercio de la droga está unida a proteínas, la forma libre sale rápidamente de la sangre y se acumula en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo, el músculo esquelético tiene un nivel algo menor de morfina, pero debido a su masa representa la fracción principal de la droga en el organismo. La morfina no persiste en los tejidos, y 24 hrs. después de la última dosis las concentraciones tisulares -- son bajas.

La principal desintoxicación de la morfina es su conjugación con ácido glucurónico y después de la administración de la administración intravenosa de morfina las concentraciones de morfina libre en los tejidos disminuyen progresivamente.

Excreción.- Pequeñas cantidades de morfina libre y cantidades mayores de morfina conjugada se encuentra en la orina y representa la mayor parte de la droga administrada.

Los derivados sintéticos de la morfina mas importantes son: levorfanol y análogos, la meperidina, el fentanilo y metadona y propoxifeno. (1).

Cuando las concentraciones terapéuticas de la morfina están presentes en el plasma, aproximadamente un tercio de la droga está unida a proteínas, la forma libre sale rápidamente de la sangre y se acumula en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo, el músculo esquelético tiene un nivel algo menor de morfina, pero debido a su masa representa la fracción principal de la droga en el organismo. La morfina no persiste en los tejidos, y 24 hrs. después de la última dosis las concentraciones tisulares -- son bajas.

La principal desintoxicación de la morfina es su conjugación con ácido glucurónico y después de la administración de la administración intravenosa de morfina las concentraciones de morfina libre en los tejidos disminuyen progresivamente.

Excreción.-- Pequeñas cantidades de morfina libre y cantidades mayores de morfina conjugada se encuentra en la orina y representa la mayor parte de la droga administrada.

Los derivados sintéticos de la morfina mas importantes son: levorfanol y análogos, la meperidina, el fentanilo y metadona y propoxifeno. (1).

## 2.- RECEPTORES OPIACEOS:

El descubrimiento de receptores opiáceos con relación estructura-actividad y estereoespecificidad de los analgésicos narcóticos fueron formulados por primera vez por Goldstein y su grupo en 1971, quienes aportaron las bases sólidas para la caracterización subsiguientes de los receptores opiáceos.

En 1972, Akil y colaboradores encontraron que la estimulación eléctrica de ciertas áreas del cerebro que participan en los efectos analgésicos de los opiáceos producía un estado analgésico semejante al que se obtiene con la administración de narcóticos, en forma sorprendente la naloxona bloquea este estado analgésico evocado por estimulación eléctrica. Puesto que depende de la interferencia con los antagonistas opiáceos por un sitio receptor común, está obteniéndose solamente por competencia, parecería razonable creer que el estado de analgesia era evocado por opiáceo endógeno liberado por la estimulación eléctrica.

La localización de los receptores opiáceos se encuentran a nivel de sistema nervioso central que posee receptores opiáceos que están estrechamente relacionados con la percepción del dolor, control emocional y el control neuroendocrino.

La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es en parte medida a nivel supraespinal, estando relacionada con la percepción del dolor a nivel de médula espinal, - se ha comprobado la analgesia espinal, siendo un hecho que la primera estación de relevo de información del dolor a este nivel se integra a nivel de la substancia gelatinosa de las capas I y II y hastas dorsales de la médula espinal.

En este sitio se encuentra gran cantidad de receptores opiáceos y neuronales ricas en encefalina, en el tallo cerebral se han localizado receptores opiáceos en la substancia gelatinosa del tracto espinal y núcleos trigémino donde participan en la percepción del dolor localizado en la cara, cabeza y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario núcleo comisural y núcleo ambiguo que tienen que ver con los reflejos vagales, depresión respiratoria, - supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica, los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náusea y vómito. En el locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo) es el área en la que según parece, los narcóticos alteran el comportamiento emocional e inducen euforia.

A nivel de diencéfalo los receptores opiáceos están localizados en el infundíbulo de la hipófisis en donde los opiáceos inducen la secreción de hormona antidiurética, la-



parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores opiáceos en donde se integra también la percepción del dolor.

A nivel de telencéfalo se encuentra alta concentración de receptores opiáceos en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus y núcleo cuneiforme, sitios en los cuales, se cree que los narcóticos generan el desarrollo de rigidez motora. Fuera del sistema nervioso, algunas especies poseen receptores opiáceos en el aparato gastrointestinal (como el íleo del cobayo) o en otros tejidos como el vas deferens del ratón.

La distribución de los receptores opiáceos en el sistema nervioso y las neuronas que contienen encefalina y --- muestra un paralelismo estrecho, con algunas excepciones como el globus pallidus, núcleo interpenduncular y núcleo septalateralis, que contiene altas concentraciones de encefalinas pero pocos receptores opiáceos.

Por estudios histoquímicos y de fraccionamiento subcelular, se ha determinado que los receptores opiáceos se concentran en la fracción sinaptosomática (la fracción que contiene membranas celulares) lo cual apoya su papel funcional como receptor.

Se ha demostrado la presencia de receptores opiáceos

pueden ser detectados después de la tercera semana de gestación y esto se duplica hasta 16 veces de la etapa del nacimiento hasta la edad adulta.

El término peptido opioide puede utilizarse generi-  
camente para referirse a los compuestos endógenos que mues-  
tran actividad parecida a la morfina, por lo que los térmi-  
nos "encefalinas y endorfinas" deberían de emplearse sola-  
mente cuando se trata de péptidos de cadena corta o larga-  
respectivamente.

#### La clasificación de los opioides:

Se ha llamado encefalinas (palabra que se origina -  
del griego) que significa cabeza, teniendo la siguiente se-  
cuencia de aminoácidos, tirosina-glicina-fenilalanina-me-  
tionina, a esta encefalina se le denomina metionina encefala-  
lina, la otra está compuesta por tirosina-glicina-glicina-  
fenilalanina-leucina y es conocida como leucina encefalina,  
éstos son considerados como peptidos opioides de cadena --  
corta, los peptidos opioides de cadena corta son la beta -  
lipotropina, beta melantropina, alfa endorfina, beta endor-  
fina, gamma endorfina y delta endorfina.

Es notable que muchas áreas que son ricas en encefala-  
linas y (receptores opiáceos) están estrechamente relacio-  
nados con sistemas neuronales dopamínergicos, noradrenergí

cos, adrenergicos y colinergicos, en general las encefalinas y receptores opiáceos están relacionados y distribuidos en el sistema nervioso central específicamente con el control endócrino, respiración y actividad motora y conducta, al contrario de la encefalinas, la distribución de la-enderfinas especialmente la beta endorfina es más moderada. Las neuronas que contienen la beta endorfina se localizan en gran concentración en la hipófisis particularmente en el lóbulo intermedio y posterior. En escasa cantidad se localizan en el lóbulo anterior del hipotálamo.

Las áreas que contienen la beta endorfina forman un sistema neuronal sencillo con los cuerpos celulares localizados en el núcleo arcuato y los axones largos que inervan el cerebro medio y estructuras límbicas.

Se han clasificado los receptores opiáceos y la existencia de 3 subespecies de receptores los cuales han sido llamados mu, kapa y sigma. Delta. El receptor Mu se atribuye la producción de analgesia supraespinal depresión respiratoria, euforia y dependencia física.

Los receptores Kapa inducen analgesia espinal, miosis y sedación.

Los receptores sigma causan disforia y alucinaciones así como efectos estimulatorios de la respiración, ---

efectos vasomotores y midriasis. Los receptores delta se describen en el conducto deferente del ratón. No conociéndose aún sus características fisiológicas.

Los estudios en ratas y en monos en los cuales se han administrado narcóticos mediante microinyección, han mostrado que las acciones analgésicas están presentes en sitios anatómicamente circunscritos del sistema nervioso central.

Se ha observado un potente efecto analgésico después de inyecciones directas de morfina en la sustancia gris periacueductal del tallo cerebral el núcleo gigantocelularis de la formación reticular y algunas regiones del tálamo medio. Estas regiones del cerebro cuentan con una alta densidad de receptores opiáceos, los narcóticos pueden inducir analgesia al interferir específicamente con los procesos nociceptivos de las áreas terminales de las vías del dolor y por otro lado al evitar el acceso a la información de dolor a estructuras del sistema límbico que modulan el componente afectivo y motivacional de la experiencia ante el dolor.

La presencia de neuronas encefálicas y de receptores opiáceos del sistema nervioso central participando en los procesos de información del dolor indican que el cere-

bro posee mecanismos endógenos para la supresión del mismo. Existen dos posibles funciones para que tal mecanismo se lleve a efecto, primero la supresión del dolor puede ser debida a una inhibición del sistema (Vías del dolor). Tónicamente activo, posiblemente como un sistema de retroalimentación negativo.

Segundo las neuronas encefalínicas pueden ser activadas en forma básica con ciertas condiciones del medioambiente o factores endógenos.

Al parecer las encefalinas son liberadas en forma tónica para participar en la inhibición a corto plazo de los procesos de neurotransmisión del sistema nervioso central, mientras que las endorfinas (beta endorfinas) es liberada bajo circunstancias más extremas de stress o dolor y pueden actuar como neuromodulares por períodos más prolongados.

Los estudios farmacodinámicos efectuados muestran una importante correlación entre opiáceos y péptidos opioides, lo que sugiere un mecanismo de acción común para estos agentes.

Los péptidos opioides son biotransformados mediante enzimática, proceso en el cual participan dos tipos de enzimas que son: la aminopeptidasa y carboxipeptidasa, el metabolismo es rápido para la metionina encefalina y la leucina

encefalina y consiste en la degradación del nitrógeno terminal de la tirosina para producir el tetrapeptido inactivo Gli-gli-fen-met o leu el metabolismo de las endorfinas es más lento que el de las encefalinas, alfa endorfina, -- deltaendorfina, y gamaendorfina son mas susceptibles a la -- acción de la aminopeptidasa que la beta endorfina, el metabolismo de los péptidos opioides puede ser deprimido o --- aumentado por varias drogas, lo cual plantea la posibili--dad de efectos indirectos al modificar los procesos de síntesis y destrucción de las encefalinas o endorfinas en el sistema nervioso. (24,25,26).

### ANTAGONISTAS OPIACEOS.

El concepto de antagonismo de las acciones de los -- opiáceos es relativamente complejo, existen probablemente -- varias subespecies de receptores para los opiáceos, cada -- una mediando aparentemente efectos diferentes cuando son ag -- tivadas.

Entre los opiáceos ya estudiados, hay compuestos que parecen mostrar una unión estereoespecífica saturable en un subtipo de receptor y ejercen poca actividad agonista, aunque pueden unirse y ejercer fuertes acciones agonistas en -- otro. (1).

### NALOXONA.

La naloxona es un antagonista puro y es un derivado alilo de la oximorfona, se administra por vía parenteral a pequeñas dosis 0.4 a 0.8 mgr. impiden o revierten rápidamente en el hombre los efectos de los agonistas opiáceos del -- tipo de la morfina, en los pacientes con depresión respiratoria, hay un aumento de la frecuencia respiratoria, ha--- biendo un aumento de la frecuencia respiratoria 1 o 2 minutos después, los efectos sedantes se revierten y la presión arterial, si estaba deprimida vuelve a la normalidad. Los efectos antagonistas duran de 1 a 4 horas según la dosis de nloxona.

La naloxona se acompaña a menudo de fenómenos de rebote. En antagonismo de las acciones depresivas del diacepan por la naloxona también se ha observado en el hombre. - Antagonistas opiáceos puros como la naloxona que no producen depresión respiratoria por sí mismo, pueden así tener significativas ventajas en las situaciones en que la etiología de la depresión respiratoria no está aclarada.

La naloxona es metabolizada en el hígado principalmente por conjugación del ácido glucoronico. (1,5,6).

La naloxona se presenta en el mercado en Amp. de ---  
1 Ml. con 0.40 mg. de Clorhidrato de Naloxona.

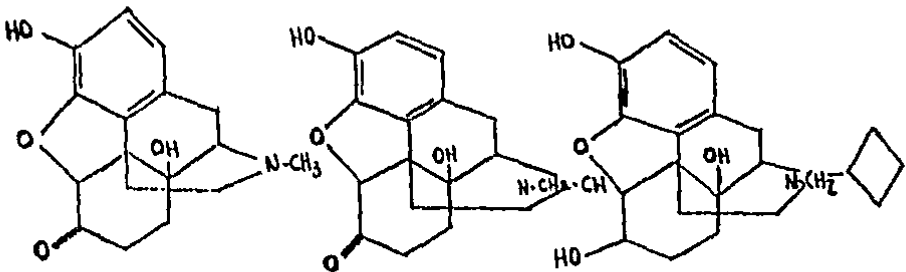


IV.- CLORHIDRATO DE NALBUFINA.

1.- Química.

En un analgésico con propiedades agonistas antagonistas, teniendo una relación estructural de un analgésico agonista (oximorfona) y con el antagonista naloxona.

Su diferencia radica en relación a estos compuestos en la sustitución del anillo ciclobutilmetílico, en el sitio de unión con el nitrógeno y en la reducción de un oxígeno en el grupo hidroxílico, resultando 17 ciclobulmetil 4-5 epoximorfina 3-6 14 triol, hidrocloreto. (14,15).



Oximorfona

Naloxona

Nalbufina.

El clorhidrato de nalbufina produce una analgesia comparable con la morfina en el inicio de su acción, en su efecto máximo y en la duración de la acción, la potencia analgésica de la nalbufina es comparable con la morfina miligramo a miligramo, siendo equivalente 10 mgr. de nalbufina

na a 10 mgr. de morfina en cuanto a su analgesia.

Cada mililitro de solución comercial disponible contiene: 10 mgr. de clorhidrato de nalbufina, cloruro de sodio 0.44%, ácido cítrico anhidrido 1.26%, metabisulfito de sodio 0.1 y 0.2% de una relación 9:1 de preservativo, metiparaben y propilparaben.

## 2.- Farmacocinética.

Su inicio de acción se establece a los 2 ó 3 minutos después de la administración intravenosa y en menos de 15 minutos después de su administración por vía subcutánea o intramuscular. La vida plasmática media de la nalbufina es de 5 horas y se ha reportado, en estudios clínicos, que la duración de su actividad analgésica varía de 3 a 6 horas.

La actividad narcótica antagonista de la nalbufina es de 0.25 veces tan potente como la de la nalorfina y 10 veces mas potente que la de la pentazocina. (14).

## 3.- Metabolismo.

Desafortunadamente no hay estudios publicados y sus fabricantes han resumido algunos estudios: pero se supone que siguen el metabolismo de los opiáceos en general.

Se han realizado estudios en ratas y perros en los que indican que la nalbufina se absorbe rápidamente después de la administración subcutánea, las cifras media de vida plasmática son de 12 minutos para la rata y de 8.3 para el perro, debiéndose esta diferencia a que el metabolismo del primero es mucho más rápido que el del perro.

En el hombre, después de dosis de 10 mgr. de nalbufina por vía intramuscular, los niveles plasmáticos máximos fueron de 48 ng/ml. y se presentaron 30 minutos después de su administración.

Siendo la vida plasmática de la nalbufina de 5 horas aproximadamente.

Los metabolitos de la nalbufina se excretan tanto en orina como heces, siendo esta última la mayor vía de eliminación. Realizándose en gran parte a través de la secreción biliar.

El 7% aproximadamente en la nalbufina se recolectó en orina sin alteraciones y el resto en forma de 2 metabolitos que fueron identificados como; 14 hidroxí-7, 8-dihidro-normorfina y 14-hidroxí-7, 8-dihidro-N-ciclobutilmetilnorfina. (14).

#### 4.- Mecanismo de Acción.

El mecanismo preciso por medio del cual los analgésicos ejercen sus efectos no ha sido determinado. Se ha formulado la teoría que los analgésicos agonistas, tales como la morfina y la oximorfona, actúan mediante ligaduras a sitios receptores, específicos de los opiáceos, dentro del sistema nervioso central. Recientemente se ha demostrado que concentraciones relativamente altas de estos receptores opiáceos se encuentran relativamente en áreas del cerebro localizadas dentro o en la vecindad del sistema límbico. -- (14).

#### 5.- Efectos Hemodinámicos.

En estudio realizado por Romagnoli y Keats se administraron 10 mgr. de nalbufina y 10 mgr. de morfina a 10 pacientes sometidos a caterización cardíaca y se estudiaron los cambios hemodinámicos agudos producidos. Todos los pacientes, excepto uno habían tenido una importante pero estable oclusión coronaria, el medicamento se inyectó dentro de la arteria pulmonar y se observaron los cambios que se presentaron durante los siguientes 30 minutos. No se observaron cambios importantes con ninguna variable hemodinámica medible, después de aplicación de la droga. (14,19).

Carol I. Lake y colaboradores realizaron un estudio-

en el que se administró nalbufina a dosis de 2 a 3 mgr. por kgr. sin registrarse cambios significativos en la frecuencia cardiaca, índice cardiaco, presión arterial media, presión en cuffa pulmonar, Pvc. Estos valores fueron aumentados a la estimulación quirúrgica. (23).

#### 6.- Efectos Respiratorios.

La nalbufina en relación con la morfina produce la misma depresión respiratoria a las mismas dosis: sin embargo al contrario de la morfina la nalbufina presenta un efecto tope es decir que el incremento de la dosis de nalbufina no es mayor el grado de depresión respiratoria. Este efecto tope es muy importante especialmente cuando se necesita una extubación temprana.

Con el uso de morfina y fentanyl se puede producir depresión respiratoria después de un período prolongado en el trasoperatorio y aun después: también se puede presentar con el uso de los antes citados agentes de las paredes pulmonares, efecto que ocurre con el clorhidrato de nalbufina. No aun a grandes dosis.

Rognagnoli y Keats realizaron un estudio con incrementos de la dosis de la nalbufina hasta llegar a dosis acumulativas de 60 mg. por 70 kg., se observó que las curvas -

máximas de depresión respiratoria inducidas por la nalbufina a dosis de 30 mg. por 70 kg. eran similares a las inducidas por 20 mg por 70 kgr. de morfina, se concluyo que las dosis tóxicas de nalbufina pueden o no producir apnea. Lo anterior representa un factor de seguridad terapéutico como analgésico, además, la depresión respiratoria puede ser rápidamente antagonizada por la naloxona a dosis de 0.3 a 0.8 mg. por kg. de peso, dosis única. Por la nalorfina 10 mgr. o levorfan 1 mgr. (27).

#### 7.- Aplicaciones Clínicas.

a) Medicación Preoperatoria con Clohidrato de --- Nalbufina. El objetivo más importante de la preparación -- farmacológica es liberar al paciente de la ansiedad, idealmente los pacientes deben de entrar al período prooperato-- rio libres de aprehensión, sedados pero cooperadores. Otras medidas pueden ser: una adecuada analgesia, amnesia, reducción de las secreciones salivales, de las secreciones gas-- tricas, elevación del Ph gástrico y disminución de la actividad vagal.

Se realizó un estudio en el que se comparo la nalbufina y el diacepan en la premedicación.

Se comprobó que las cifras tensionales no encontra-- ron cambios de importancia al igual que la frecuencia car--

diaca.

No existió diferencia significativa entre el alivio de la ansiedad con el diacepan y la nalbufina pues aún que un número mayor de pacientes del grupo de la nalbufina llegaron dormidos a la sala de operaciones, más del 90% del total de pacientes estaban tranquilos, sin embargo refirieron mareo y náusea con nalbufina. No se presentó depresión respiratoria con la nalbufina a pesar de que algunos pacientes eran adultos viejos, los cuales son más susceptibles a la depresión respiratoria medicamentosa, este hecho nos da seguridad en el manejo del medicamento.

Los requerimientos de tiopental fueron significativamente menores en el grupo de la nalbufina.

De igual manera, la demanda de halotano es menor con la nalbufina que la premedicación con diacepan.

Estos últimos puntos quizá estén relacionados con la propiedad que tienen los narcóticos de disminuir los requerimientos anestésicos, pues como sabemos, el clorhidrato de nalbufina es un agonista antagonista de ellos.

Al tener propiedades analgésicas que tienen una duración de 4-6 horas, evita sufrimiento del paciente en el postoperatorio inmediato. (4,7,14,16,19).

b) Anestesia Balanceada.

Lozano en cirugía de tórax y Moreno en anestesia-general en pediatría usaron la combinación de enflorano-nalbufina mencionan la disminución en el consumo del agente inhalatorio inspirado debido a la potencialización producida - por la nalbufina, proporcionando estabilidad cardiovascular, así como mínima depresión respiratoria en el posoperatorio.

La razón por lo que los agentes inhalados se han utilizado combinados con narcóticos agonistas antagonistas como la nalbufina, es que disminuyen la concentración mínima-alveolar y sus efectos depresores sobre el sistema cardiovascular; específicamente sobre presiones arteriales y venosas, resistencias periféricas totales, rendimiento cardíaco contractilidad y fracción de eyección.

Reportes anteriores han demostrado que la combinación de nalbufina-enflorano puede administrarse en pacientes pediátricos proporcionando estabilidad hemodinámica adecuada. (7,16).

En el estudio realizado se obtuvo mayor estabilidad cardiovascular por disminución de la concentración alveolar mínima (MAC) de 1.8% a 1.152% utilizando un narcótico del tipo de la nalbufina.

Asimismo en ningún momento existieron complicaciones.



por la administración de enflorano como convulsiones o -- contracturas musculares en el tras y postanestésico inme-- diato.

La recuperación post quirúrgica de acuerdo a la re-- lación estadística la hemos considerado aceptable ya que -- no se reportaron complicaciones. (4 y 7).

c) Dolor Posoperatorio.

W. T. Beaver; realizaron un estudio en el cual se comparó la morfina con la nalbufina en un estudio doble cie-- go con pacientes, los cuáles presentaron dolor posoperato-- rio encontrando mayor eficacia analgésica con la nalbufina.

R.W. Houde realizó un estudio doble ciego comparándo lo con la pentazosina a dosis equianalgésicas de nalbufina-- tuvo menor efecto máximo pero de mas larga duración, siendo miligramo a miligramo tres veces más potente que la pentazosina.

A.V.M. Sánchez Cajiga, realizó un estudio en el cuál se controlo dolor posoperatorio en cirugía ortopédica se -- aplicó 45 minutos después de la admisión a la sala de recu-- peración 10 mgr. de nalbufina encontrando una analgesia me-- dia de 3.5 hrs. no se encontraron depresión respiratoria, -

ni cefalea, náusea o vómito. (14).

J.J. Jaramillo Magaña estudiaron los efectos de la nalbufina peridural en el control de dolor posoperatorio de mostraron que la dosis de 5 mgr. de nalbufina peridural es mas efectiva y de mayor duración analgésica en el control del dolor posoperatorio que una dosis de 10 mgr. de nalbufina intravenosa con un mínimo de efectos colaterales y sin la producción de depresión respiratoria. (8,9).

d) Trabajo de Parto.

E.H. Newton, reporta que la eficacia analgésica de 10 a 15 mgr. de la nalbufina fue encontrada equivalente a 75-113 mgr. de meperidina, no encontró diferencias significativas en el alivio máximo al dolor, la duración del alivio al dolor, los efectos en la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia de las contracciones uterinas y la duración de estas, así como la dilatación cervical fueron equivalentes excepto por la contractilidad uterina la cual fue mayor con la nalbufina; en la puntuación Apgar no hubo variaciones y no hubo diferencias significativas en los valores de gases en sangre, hematocrito, bilirrubinas o reflejos neurológicos. (14, 15, 18).

Durante el Embarazo no se estableció la seguridad --

del uso del nalbufina durante el embarazo, no se ha comprobado efectos enbriotóxicos o teratógenicos, la nalbufina debe ser aplicada cuando, a juicio del médico, los beneficios potenciales sean mayores que los riesgos.

En el trabajo de parto debe ser usado con precaución en mujeres que den a luz a niños prematuros. (14).

### B.- Tolerancia, Dependencia Física y Peligro de Abuso.

Los posadictos gustan de los efectos de dosis únicas (8 mgr) de la nalbufina tanto como de las de la morfina, cuando la dosis de nalbufina aumenta a 72 mgr. el grado de gusto y euforia aumentan poco, y comienzan a aparecer efectos secundarios sedantes y del tipo de la nalorfina (pensamientos rápidos, distorsión sensorial). Las grandes dosis de nalbufina se identifican más a menudo como barbiturico que como opiáceo.

En los sujetos que dependen de dosis bajas de morfina (60 mg. por día). La nalbufina precipita un síndrome de abstinencia, como antagonista es 4 veces menos potente que la nalorfina. Jasinsky y Mansky, durante la primera semana de la administración crónica, los sujetos experimentales están sujetos relajados y disirutan de sentirse drogados; generalmente identifican a la nalbufina como semejante a la--

morfina pero ocasionalmente como barbiturico o anfetamina.

Después de una dosis diaria de 142 mg. los sujetos - comienzan a quejarse de cefalea, dificultad para concentrar se, extraños pensamientos, sueños, irritabilidad y depre--- sión, aún que todo esto persiste, algunos sujetos siguen to lerando estos efectos; en ellos la administración de 4 mg.- de naloxona produce un síndrome de abstinencia. Los suje-- tos lo describen como un retiro del tipo de la morfina y -- exigen drogas para aliviarse, el síndrome es de intensidad- similar al de la pentazocina y los síntomas han disminuído- mucho el séptimo día, el potencial de abuso de la nalbufina es probablemente similar a la pentazocina.(22).

#### 9.- Otros Efectos.

Las reacciones indeseables más frecuentes en un- estudio de 1066 pacientes tratados con nalbufina fué la pre- sencia de sedación en 381 casos (36%).

Las reacciones menos frecuentes fueron:

Sudoración pegajosa (9%), náusea y vómito (6%), ma-- reo y vértigo (5%), resequedad bucal (4%) y cefalea (3%). - Otras reacciones adversas que pueden ocurrir en una inciden- cia del 1% o menor son:

Efectos sobre SNC. nerviosismo, depresión, inquietud

llanto, euforia, hostilidad, sueños raros, confusión, desmayos, alucinaciones, disforia, sensación de pesantez, hormiguelo, sensación de ausencia de la realidad, la ausencia de efectos psicomiméticos tales como son: despersonalización, ilusiones, disforia y alucinaciones; se ha presentado que es menor a la que se presenta secundariamente al uso de la pentazocina.

Cardiovasculares, hipertensión, hipotensión, bradicardia, taquicardia.

Gastrointestinales: Cólicos, dispepsias y sabor amargo.

Respiratorios: Depresión, disnea y asma.

Dermatológicos: Comezón, ardor y urticaria.

Miscelaneos: Dificultad de la articulación del lenguaje, urgencia urinaria, visión borrosa, congestión facial y sensación de calor. (14).

## V.- ESTUDIO CLINICO.

### 1.- MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, de los 18 a los 80 años de edad y con un peso de 50 a 80 Kg (cuadro 11) del servicio de cirugía general y gineco obstetricia del Hospital General Dr. Darío Fernández del I.S.S.S.T.B. Programados para cirugía abdominal, siendo clasificados con riesgo quirúrgico ASA I y II, se explicó la naturaleza, propósito y riesgos conocidos del estudio y se obtuvo el consentimiento.

Este estudio fué aprobado por el departamento de anesthesiología del Hospital General Dr. Darío Fernández.

La cirugía fué realizada bajo anestesia regional y general. En la cirugía bajo anestesia regional se aplicó bloqueo peridural continuo con lidocaina al 2% con epinefrina - al 1:200 000 administrada a través de catéter peridural colocándolo en el espacioso de T-10 a L-3, avanzando de 2 a 3 cm. en dirección cefálica, el catéter fue colocado al identificar el espacio peridural con técnica de pérdida de resistencia.

Cuando se administró anestesia general el paciente fué previamente bloqueado con la técnica anteriormente descrita dejando catéter inerte.

Se administraron como agentes anestésicos inhalato--  
rios, halotano, oxígeno y etrane-oxígeno, sin la administra  
ción de narcóticos en el transcurso de la cirugía.

Todos los pacientes fueron premedicados una hora an-  
tes de la cirugía con diacepam 10 mg. y 1 mg. de atropina.

Al final de la cirugía los pacientes fueron traslada  
dos a la sala de recuperación con catéter en su lugar, una-  
vez que los pacientes refirieron dolor y no existieron da--  
tos residuales de bloqueo regional o de anestesia inhalato-  
ria, se procedió a realizar el estudio.

Se estudiaron 30 pacientes divididos en 3 grupos ---  
siendo cada grupo de 10 pacientes, en uno se aplicó 10 mg.-  
de nalbufina peridural, en otro grupo se aplicó 5 mg. y el  
último con solución salina isótonica (Nacl 0.9%) en los dos  
primeros grupos la nalbufina fue diluida con 10 ml. de sol-  
salina.

El promedio entre el inicio del dolor y la aplica---  
ción de fármacos fué variable teniendo un promedio de 30 mi  
nutos.

Se evaluó el alivio del dolor por el método de análo  
go visual lineal que brevemente consiste en que el paciente  
marque la intensidad del dolor del 1 al 4 marcando con la -  
siguiente tabulación.

- 1.- . . . . . 25%
- 2.- . . . . . 50%
- 3.- . . . . . 75%
- 4.- . . . . . 100%

En cada paciente se realizó la valoración inmediatamente antes de la aplicación de la droga o placebo y posterior a la aplicación. A los 5,15,30,1,2,3,4,6,8,12 horas.

Se observaron los siguientes datos; tiempo de analgesia, calidad de analgesia, variabilidad en los signos vitales, frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, náuseas, vómito, prurito, retención urinaria, movilidad y sensibilidad de miembros inferiores, estado de conciencia y fué valorado el dolor a la aplicación de la droga o placebo.

No se intentó comparar directamente la intensidad de dolor reportado por un paciente con la intensidad del dolor referido por otro, las comparaciones realizadas solamente con porcentaje de alivio subjetivo del dolor posoperatorio, el cual representa los cambios relativos del dolor, con cada paciente como su propio autocontrol.

C U A D R O I

CUADRO USADO POR EL OBSERVADOR PARA VALORAR LA INTENSIDAD DEL DOLOR POSOPERATORIO Y EL ALIVIO PROPORCIONADO POR LA-NALBUFINA O PLACEBO

Grado de alivio al dolor	Grado de intensidad del dolor
0 = Dolor severo	0 = No hay dolor
1 = No hay alivio del dolor	1 = Dolor leve fácilmente tolerado.
2 = Alivio mínimo (50%)	2 = Dolor moderado.
3 = Gran alivio (75%)	3 = Dolor severo
4 = No hay dolor	



C U A D R O    I I

---

**CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

---

Edad	Nalbufina 10 mg. 47.2 años (Rango 32 - 62)	Nalbufina 5 mg. 46.2 años (Rango 26 - 68)	Placebo 48.2 años (Rango 24-70)
Peso	62.9 Kg (Rango 55 - 79)	65.7 Kg (Rango 49 - 80)	67.7 Kg (Rango 52-80)

---

Las diferencias entre los promedios de los tres grupos fueron evaluadas estadísticamente con la prueba T de student para datos correlacionados. Una P de 0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

C U A D R O    I I I

---

TIPO DE CIRUGIA	NALBUFINA 10 Mg.	Nalbufina 5Mg	PLACERO
Colesistectomías.	5	6	4
Histerectomía.	4	0	3
Colpoperineorrafia.	0	1	1
Hernioplastia.	1	2	1
Pielolitotomía.	0	1	0
Apendicitis Aguda.	0	0	1
<b>TOTAL.</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

---

## 2.- RESULTADOS.

No hubo diferencias entre los grupos con respecto a la edad y peso por razones de distribución aleatoria, el grupo experimental y el grupo control consistieron de un mayor número de pacientes del sexo femenino, sin embargo no hubo diferencias significativas entre los grupos.

El inicio de analgesia en los pacientes que recibieron 10 mg. de nalbufina peridural (NPD-10) tuvieron un promedio de 4.1 minutos con un rango de 2 a 7 minutos, el efecto máximo se alcanzó a los 30 minutos con un 97.5% de analgesia. La duración de ésta fue de 11.68 ± 2.76 hrs., teniendo un rango 6-16.15 hrs.

Los pacientes que recibieron nalbufina peridural 5-mg. (NPD-5) iniciaron el período de analgesia a los 5.4 minutos con un rango de 4 a 15 minutos con un pico máximo de analgesia fue una hora posterior a la aplicación con 95.0% teniendo una duración analgésica de 10.40 ± 3.9 hrs. con un rango de 5-18 hrs.

Mientras tanto, en el grupo de pacientes que recibieron solución salina isotónica (SPD) como placebo no se obtuvo analgesia, por lo que se aplicó analgésico una hora posterior a la aplicación del mismo.

El período de inicio de analgesia en los pacientes que recibieron NPD - 10 fue de 4.1 minutos y de 5.4 minu--

tos con NPD - 5 mg. entre estos grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa.

La duración de la analgesia fué mayor en el grupo de NPD - 10 siendo de 11.68 hrs. que en el grupo de la NPD - 5 fué de 10.40 no siendo estadísticamente significativa, el efecto placebo con solución salina fué nulo no siendo estadísticamente significativo.

C U A D R O    I V

---

PERIODO ENTRE LA APLICACION DE NALBUFINA PERIDURAL 10 MG. - 5 MG. Y PLACEBO AL INICIO DE ANALGESIA Y PERIODO ENTRE LA APLICACION DE LOS MISMOS A LA PRIMERA ADMINISTRACION DE --- ANALGESICO ADICIONAL

---

	NALBUFINA 10 MG	NALBUFINA 5 MG	PLACEBO
LATENCIA	4.1 MINUTOS	5.4 MINUTOS	NE
RANGO	2 - 7	4 - 15	
DURACION DE ANALGESIA	11.68 + 2.76 Hrs.	10.40 + 3.98 Hrs.	NE
RANGO	6 - 16:15	5 - 18	NE

---

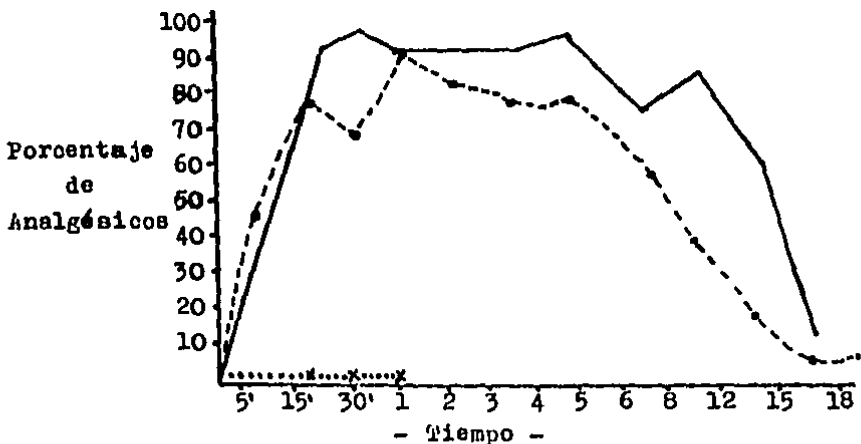
El porcentaje de alivio al dolor posoperatorio fueron promediados y se representa en el cuadro IV en los pacientes que recibieron nalbufina peridural de 10 mg. tuvieron 5 minutos un porcentaje de alivio al dolor del 50%, el efecto máximo se dió a los 30 minutos con un porcentaje del 97.5%.

El alivio del dolor se prolongó hasta 12 hrs. posterior a la administración fué del 60% disminuyó progresivamente y 15 hrs. posterior a la aplicación fué del 15% -- siendo necesario aplicar analgésicos del tipo de la dimetilpirazolona.

El porcentaje de alivio al dolor posoperatorio fueron promediados y representan en la figura IV en los pacientes que recibieron nalbufina peridural de 5 mg. tuvieron un porcentaje del 65.5% de alivio a los 5 minutos, teniendo un efecto máximo a la hora posterior a la aplicación del medicamento siendo del 95%, disminuyó progresivamente y a las 15 hrs. la analgesia fué de 10%.

C U A D R O V

VALORACION DEL DOLOR MEDIANTE LA ESCALA ANALOGA VISUAL POR PACIENTES DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE NALBUFINA PERIDURAL



Nalbufina 10 Mg. —●—●—  
Nalbufina 5 Mg. -○-○-  
Placebo x -x-x

No hubo variaciones significativas en los signos vitales de los pacientes en distintos grupos. Se incluyó frecuencia cardíaca (Fig. 9) frecuencia respiratoria (Fig. 10) y la tensión arterial. (Fig. 11).

Se evaluaron los efectos colaterales y el dolor a la aplicación de los medicamentos.

Se presentó dolor a la aplicación de nalbufina peridural con 5 mg. en solo un paciente el cual lo refirió como punzante y ardoroso, el cual cedió a los 3 minutos posterior a la aplicación sin administración de otro analgésico.

El resto de los pacientes no presentaron ninguna sintomatología.

Los efectos colaterales que se evaluaron fueron: naúsea, vómito, prurito, retención urinaria, sensibilidad de miembros inferiores, movilidad de miembros inferiores y estado de conciencia.

La náusea se presentó en un 20% de los pacientes con 10 mg. de nalbufina peridural, hasta 6 horas después de la aplicación de la misma. En el grupo de NPD - 5 Mg. y en el SPD no se presentó ésta sintomatología.

El vómito solamente se presentó en un caso de NPD-10 mg. el cual representa el 10% del grupo, los otros 2 grupos controles no se presentó.

El prurito fué negativo en los 3 grupos.

La sensibilidad y movilidad de miembros inferiores - no presentaron alteraciones, conservandose estas en el tras curso del estudio.

La somnolencia fue más importante en los pacientes- con NPD - 10 Mg., con relación al grupo NPD - 5 Mg., es de frecuencia estadística  $< P < .10$

Retención urinaria se presentó en un 10% de los pa-- cientes con nalbufina a la dosis de 10 mg. no siendo valora ble estadísticamente con los grupos control.

No se encontraron datos de neurotoxicidad en los 3 - grupos.

Al terminar este estudio se preguntó a los pacientes si ellos recomendarían este tipo de analgesia para conti--- nuar aplicandolo en otros pacientes, siendo la respuesta -- afirmativa en un 82%.

Fig. 9

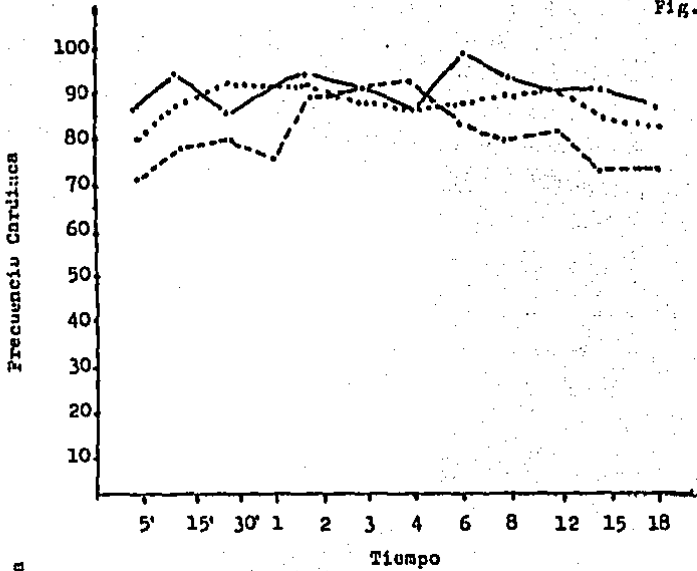
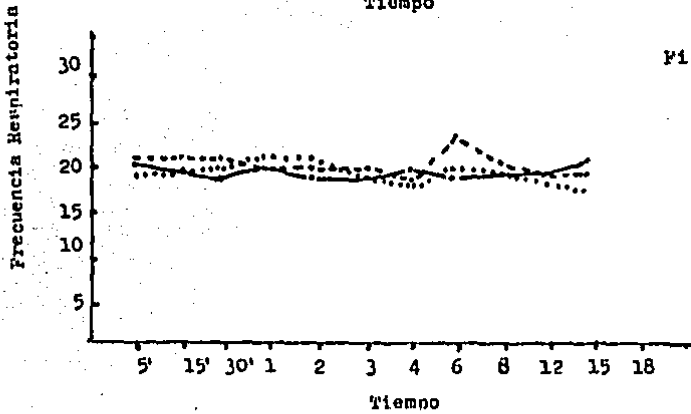
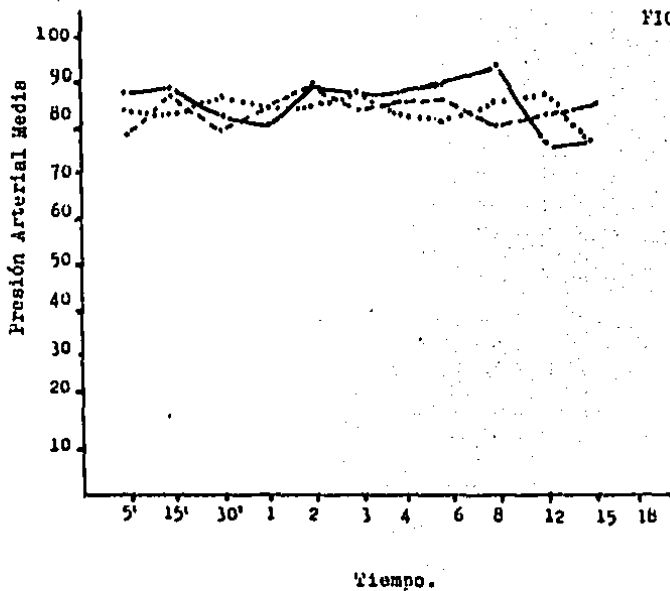


Fig. 10



Nalbufina 10 mg    ·——·  
Nalbufina 5 mg    ······  
Placebo            ·-·-·-·

FIG. 11



Nalbufina 10 Mg. ●—●  
Nalbufina 5 Mg. ●- -●  
Placobo ●●●



C O N C L U S I O N E S

- 1.- La nalbufina peridural a dosis de 10 mgr. y de 5 - mg. no varia importantemente en el tiempo de la du ración de la analgesia.
- 2.- A dosis de 10 mg. se observó mayor calidad de la - analgesia que a dosis de 5 mg.
- 3.- La frecuencia cardiaca se mantuvo sin variaciones- importantes.
- 4.- No se encontraron cambios en la tensión arterial - media.
- 5.- La frecuencia respiratoria fue estable, no hubo de presión respiratoria.
- 6.- La náusea se presentó en un 20% de los pacientes - en los que se aplicó 10 mg. de nalbufina peridu-- rel.
- 7.- El vómito tuvo una incidencia en 10% de los pacien tes en los que se aplicó 10 mg. de nalbufina peri dural.
- 8.- No se presentó prurito en los tres grupos.
- 9.- La retención urinaria alcanzó un 10% de los pacien tes, dosis de nalbufina peridural de 10 Mg. por - lo que se aplicó sonda de foley.
- 10.- La administración de narcóticos producen analgesia sin la presencia de bloqueo motor y simpático.

- 11.- El paciente refirió dolor a la administración de nalbufina a dosis de 5 mg. en un porcentaje del - 10%.
  - 12.- La somnolencia fue estadísticamente demostrable mayor en pacientes que se administró 10 mg. que en pacientes con 5 mg. teniendo una duración de 2.7 hrs. y 2.2 hrs. respectivamente.
  - 13.- Considero que este estudio representa otra alter<sub>u</sub>nativa importante para el control del dolor pos operatorio y de otras etiologías usándose recién temente en pacientes con problemas oncológicos- con este estudio se comprueba que la nalbufina- peridural tiene mínimos efectos secundarios, la duración y la calidad de la analgesia superaron a los analgésicos no narcóticos de tipo de la - dimetilpirazolona y ácido acetil salicílico.
- Es probable que el estudio de la nalbufina peri- dural tome más auge, ya que si se aplicara en - cirugía de tórax el tiempo de recuperación se- ría más rápido y con menores molestias para el- paciente.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Goodman Gilman A. Goodman Louis, S. Gilman A. --  
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 6 -  
a Ed. Pag. 494 a 532 - 1984.
- 2.- Nalda Felipe M. A. De la Neuroleptoanalgesia a-  
la Anestesia Analgésica 2da. Edi. Pág. 9 a 68-  
1980.
- 3.- Bromage Philip R. Analgesia Epidural 1ra. Ed. --  
Pág. 215-264 y 361. - 1984.
- 4.- Malja Aguirre M.E. Hernández Avila R. Et. Al, Me  
dicación Preparatoria con Clorhidrato de Nalbu-  
fina Du Pont Farmacéuticos de México, S. A.
- 5.- Butron López F.G. Ramírez S. Et Al Estudio Compa  
rativo entre el Clorhidrato de Nalbufina y la-  
Naloxona como Antagonistas del Fentanyl. Du --  
Pont Farmacéuticos de México, S. A..
- 6.- J. M. Evans MIJ Hogg, M. Rosen, Reversión de la-  
Depresión Narcótica en el Neonato por medio de  
Naloxona, British Medical Journal, Vol. 2, Pág.  
1098 - 1100 - 1976.
- 7.- Lozano Noriega R. Moreno Alatorre. M.A. González  
Velázquez M.A. Et. Al, Nalbufina Enflorano en-  
Pacientes pediátricos con persistencia del con

ducto arterioso. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 7, Núm. 4 - Oct-Dic.-1984.

- 8.- Jaramillo Mugaña J. de J. Estudio Doble Ciego sobre la eficacia de la Nalbuphina Peridural en el Alivio del dolor posoperatorio. Rev. Méx. - Anest. Vol. 9 - Pág. 73-80 - 1986.
- 9.- M.S. Mok, M.D. Lippmann, M.D. J.J. Wang, Et. Al Efficacy of epidural Nalbuphine in Postoperative pain control, Anesthesiology. Vol. 61 no -- 3a. Set. 1984.
- 10.- Buitrón López F. G. Gómez Santos L.A. Estudio Comparativo entre la Nalbuphina y la Meperidina por Vía Intramuscular para analgesia en el trabajo de Parto. Rev. Mex. de Anest. Vol. 7, -- Núm. 4 - Oct-Dic. - 1984.
- 11.- R. Stenseth. SelleVold y H. Breivik, Epidural Morphine for Postoperative Pain: Experience With 1085 Patients. Acta Anaesthesiol Scand. Vol. 29 - Pág. 148-156 - 1986.
- 12.- D.A. Pybus and T.A. Torda. Dose-Effect Relationships of extradural Morphine. Br. J. Anaesth. - Vol. 54, pág. 1259-1262 - 1982.
- 13.- Martínez Sandoval F. Neuroanatomía Humana. Octava ed. - Pág. 101-107 - 1977.

- 14.- Endo Laboratories. Nubain Physicans Monograph,  
Garden City, N.Y. - 1979.
- 15.- H. W. Elliot. G. Navarro and N. Nomog. A Double  
Blind Controlled study of the Pharmacologic-  
Effects of Nalbuphine en (2234-A). J. Med. --  
Vol. 1 - Pág. 74-89 - 1970.
- 16.- Robert J. Fragen, Nancy Caldwell. Acute Intra-  
venous Premedication. With Nalbuphine. Anesth  
Anal - Vol. 56 - Pág. 808-812 - 1977.
- 17.- T. Tammisto and L. Tigerstedt. Comparison of -  
Analgesic Effects of Itravenous Nalbuphine --  
and Pentazocine in patients with Postoperati-  
ve Pain. Acta Anaesth. Vol. 21 - Pág. 390-394  
1977.
- 18.- Thomas J. Gal, Cosmo A. Difazio M.D. Et Al ---  
Analgesic And Respiratory depressant Activity  
of Nalbuphine A Comparison With Morphine. ---  
Anesthesiology. Vol. 57 - Pág. 367-374 - 1982.
- 19.- Rogagnoli Alexander, Arthur S. Keats. Compara-  
tive Hemodynamic Effects of Nalbuphine and --  
Morphine in patients With Coronary artery ---  
disease. Cardiovascular diseases. Vol. 5. --  
Núm. 1 - March 1978.
- 20.- Donald R. Jasinski M.D. and Peter Mansky M.D.  
Evaluation off Nalbuphine for potential. Cli-

nical Pharmacology and Therapeutics. Aug. 9 -  
Pág. 78-90 - 1971.

- 21.- George B. Bikhazi M.D. Comparison of Morphine-  
and Nalbuphine in Postoperative Pediatric Pa--  
tients. Anesthesiology. Vol. 7 - Pág. 34-36.  
1978.
- 22.- C. Moldenhauer M.D. Et al Nalbuphine Antagonism  
of Ventilatory Depression Following high - do  
se fentanyl Anesthesia. Anesthesiology. Vol.-  
62 - Pág. 647-650 - 1985.
- 23.- Carol. L. Lake M.D. Et Al Cardiovascular effects  
of Nalbuphine in patients With Coronary or val  
vular Heart disease. Anesthesiology. Vol. 57 -  
Pág. 498-503 - 1982.
- 24.- Villarejo Díaz Mario. Receptores Opiáceos y --  
Péptidos Opioides. Primera parte. Rev. Mex.-  
Anest. Ep. II - Vol. 5 - Núm. 2 - Pág. 97-106.  
1982.
- 25.- Villarejo Díaz Mario. Receptores Opiáceos y Pép  
tidos Opioides. Segunda parte. Rev. Mex. ----  
Anest. Epi. II - Vol. 5 - Núm. 3 - Pág. 165-168
- 26.- Nalda Felipe Angel. Morfinicos Endógenos y exó  
genos. Rev. Mex. Anest. Epi II - Vol. 3 - ---  
Núm. 1 - Pág. 45-57 - 1980.

- 27.- Alexander Rogmagneli, Arthur S. Keats. Ceiling Effect for Respiratory Depression by Nalbuphine, Clinical Pharmacology and Therapeutics. - Vol. 27 - No. 4 - Pág. 478-485 - April 1980.