

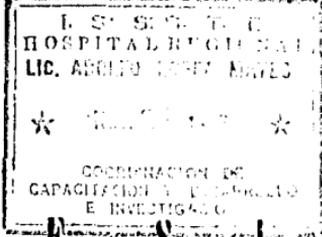
11202
2ej. 3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
I. S. S. S. T. E.

CLORHIDRATO DE NALBUFINA COMO PREMEDICACION ANESTESICA.



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

JAIME ASSAD GUTIERREZ
MEDICO CIRUJANO

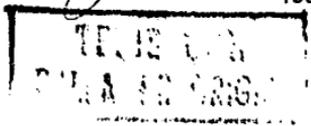
V. B. O.

[Handwritten signatures]



MEXICO, D. F.

1986.





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.

CONTENIDO.

I. INTRODUCCION. 5
II. CLORHIDRATO DE NALBUFINA. Farmacología. 8
III. MATERIAL Y METODO.14
IV. RESULTADOS.16
V. DISCUSION.21
VI. CONCLUSION.23
VII. BIBLIOGRAFIA.24

I. INTRODUCCION.

La gran mayoría de los pacientes sufren de un importante trauma emocional cuando son sometidos a procedimientos anestésico-quirúrgicos, dado que no comprenden los eventos que ocurren a su alrededor: la separación física de sus familiares, ambiente y personas extrañas, etc.

La visita preanestésica por un anesthesiólogo ayuda a establecer una relación médico-paciente adecuada, queda por resultado aumento en la confianza del paciente; sin embargo no alivia totalmente sus temores, por lo que pensamos que también es necesario una adecuada preparación farmacológica.

Entre los propósitos de la preparación farmacológica del paciente antes de la anestesia, (premedicación o medicación preanestésica) se encuentran: antagonizar los efectos nocivos del sistema nervioso autónomo (disminuir el tono vagal, disminuir las secreciones salival y del tracto respiratorio e intestinal), producir sedación y disminuir el metabolismo basal, principalmente. Para lograr el primero de los objetivos antes citados se han utilizado, con gran aceptación, los anticolinérgicos. En el intento por alcanzar los otros objetivos se han empleado con mucha frecuencia los opioides agonistas.

Históricamente, Lorenzo Bruno en 1850 sugirió el uso de la morfina para "calmar" al paciente antes de la anestesia, posteriormente Claude Bernard en 1875 demuestra que la morfina podía reducir considerablemente la cantidad-

de anestésico utilizado y prolongar la duración de la anestesia; Langlois y Maurange en 1855, emplearon morfina y es parteína; Dastre y Morat en 1863, implantaron el uso de mor fina y atropina; Causs en 1906, establece el empleo de morfina con escopolamina. Más recientemente, Beecher, 1955, re futa el uso de opioides agonistas por considerar que son -- drogas principalmente analgésicas, que no reducen el metabo lismo basal, y propone que solo deben emplearse contra el - dolor.

No obstante la aparente controversia, los opioi-- des agonistas se usan como medicación preanestésica en forma amplia, ya que la experiencia ha demostrado que alivian la aprehensión y reducen la dosis necesaria de los agentes intravenosos o inhalatorios empleados para lograr la aneste sia quirúrgica. Además disminuyen los requerimientos de analgésico en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, las desventajas de estas drogas incluyen somnolencia prolongada náuseas, vómito, depresión respiratoria y un alto potencial de adicción, entre otras. En un intento por superar algunas de sus ventajas y complementar algunas de sus ventajas se - les ha asociado con tranquilizantes mayores (droperidol) y menores (diacepam), con pobres resultados, sobre todo con - los primeros según lo sugieren los trabajos de Conner y --- cols. (2,3).

En tales circunstancias, sería muy útil contar -- con una droga que tenga los efectos benéficos existentes en los opioides agonistas, pero sin sus efectos colaterales. - A este respecto la investigación farmacológica parece haber encontrado una posibilidad en los opioides de acción mixta-

(agonistas-antagonistas), entre los que destaca el Clorhidrato de Nalbufina. Un compuesto químicamente relacionado con el opioide agonista oximorfona y con el opioide antagonista naloxona, entre cuyas principales características destacan: igual potencia analgésica y aproximadamente la misma duración de acción que la morfina, pero sin las propiedades psicomiméticas o adictivas que la morfina, aunque no desprovista de efectos colaterales, al parecer dosis-dependiente.

En estudios recientes se ha utilizado al clorhidrato de nalbufina como premedicación en niños, (Rita y cols (20)), con buenos resultados utilizando 0.2mg/kg de peso. En 1977 Fragen y cols. (9) utilizando 0.1 mg/kg de peso no encuentra ventajas al compararlo con dosis iguales de morfina, aunque reconoce el bajo potencial de adicción, lo cual si representa una ventaja.

El presente estudio tiene por objeto evaluar la eficacia y seguridad del Clorhidrato de Nalbufina, en dosis pequeñas, como medicación preanestésica, administrada por vía intravenosa poco antes de la inducción endovenosa de la anestesia.

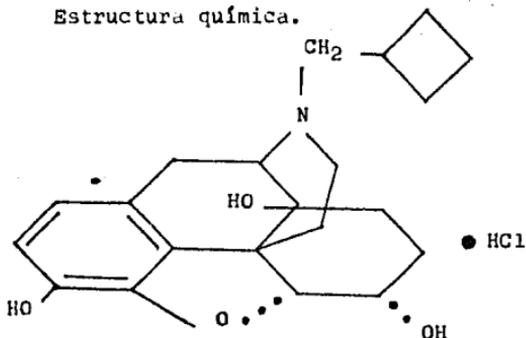
II. CLORHIDRATO DE NALBUFINA.

Farmacología.

Nombres. Clorhidrato de Nalbufina. EN 2234A. Clorhidrato de (-)-17-(ciclobutil-metil)-4,5&epoximorfino-3,6&,14-triol. Nubain (MR).

Fórmula molecular. $C_{21}H_{27}NO_4 \cdot HCl$.

Estructura química.



Características químicas. Se obtiene del alcaloide de la serie *Fenantreno* tebaína en forma de cristales, -- con peso molecular de 357.22. Estructuralmente relacionado con el opioide agonista oximorfona y con el opioide antagonista naloxona.

Farmacocinética. El inicio de su acción se establece a los dos o tres minutos después de su administración intravenosa. Por vía intramuscular su acción se inicia a -- los 15 minutos y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan hasta los treinta minutos posteriores a su administración. Cuando se administra por vía oral la actividad analgé

sica es notada hasta los treinta minutos siguientes a su administración y el efecto máximo entre una y dos horas (19).- Por vía subcutánea muestra un comportamiento similar al observado cuando se da por vía intramuscular.

Tiene una vida media plasmática aproximada de cinco horas.

Los estudios experimentales en modelos animales, principalmente perros, sugieren que la Nalbufina no se acumula en los tejidos, no produce inducción enzimática ni saturación.

Se metaboliza en el hígado, y se excreta principalmente en las heces fecales a través de la secreción biliar, en forma de dos metabolitos (conjugados); solamente el 7% aproximadamente se elimina por la orina sin cambios.

Mecanismo de acción. A través de su unión con receptores estereoespecíficos para los opiáceos en el encéfalo y otros tejidos, alterando, probablemente, la liberación central de neurotransmisores de los nervios aferentes sensibles a estímulos nocivos (13).

Los trabajos de investigación han mostrado que se une extremadamente bien a los receptores "mu", donde es antagonista, muy bien a los receptores "kappa" en donde muestra una importante actividad agonista, bien a los receptores "delta", y muy poco a los receptores "sigma" (22).

Actividad y potencia analgésica. En estudios realizados por Beaver y cols en 1978, op cit, demuestra que a dosis bajas, 10mg o menos, tiene una potencia analgésica similar a la morfina por vía intramuscular. Cuando se administra como dosis única a razón de 0.15mg/kg/IV produce analge

sia en grado y duración similar a dosis iguales de morfina, sin embargo, dosis más altas que ésta no aumentan el grado de analgesia en forma clínicamente significativa (10). Villarejo y cols. (23) sugieren que la dosis de nalbufina con la que se alcanza el mayor grado de analgesia es de 1 mg -- por kilogramo de peso por vía endovenosa.

Al comparar la potencia analgésica de la nalbufina con otros opiáceos encontramos que es cuatro veces más potente que la pentazocina, tres veces más potente que la codeína y cinco veces menos potente que el butorfanol (13, 18, 19, 20).

Utilizando la nalbufina como complemento de la anestesia general inhalatoria con halogenados en humanos se ha demostrado que disminuye el CAM de éstos (6, 18, 23, 24), pero no produce analgesia quirúrgica "per se" (10, 12, 15, 26).

Actividad y potencia antagonista. Este tipo de acción ha sido demostrada ampliamente en ratones, ratas, conejos y monos. En los ratones es 11 veces más potente que la pentazocina, 0.26 veces la potencia de la nalorfina y 0.04 veces la potencia de la naloxona (prueba de la cola de ---- Straub con morfina). Magruder y cols. demostraron, en humanos, que la nalbufina revierte la depresión respiratoria -- causada por oximorfona o hidromorfona a dosis de 0.1 mg/kg. Dudziack (5) y Latasch y cols. (28) administrando dosis estandarizadas de 20 mg/IV como bolo encuentran reversión de la depresión respiratoria ocasionada por la administración de fentanyl, en voluntarios sanos y en pacientes quirúrgicos, de manera rápida (1.5 a 2 min), sin revertir la analgé

sia, sin alteraciones hemodinámicas y además eliminando el riesgo de "remorfinización".

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Produce principalmente analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo: euforia, llanto y disforia. Siendo los dos primeros los más frecuentes, y el último poco frecuente y dosis dependiente.

Otro efecto característico es la miosis pupilar - al parecer por el mismo mecanismo que la morfina: acción agonista sobre los receptores "mu" que se traduce por excitación sobre el segmento autonómico del núcleo del nervio oculomotor (13).

Efectos sobre la respiración. A dosis equianalgésicas de 0.142 mg/kg/IV se observa el mismo grado de depresión respiratoria con nalbufina que con morfina, solo que a diferencia de ésta última incrementos en la dosis más allá de 0.420 mg/kg no producen mayor grado de depresión (19). Además estos mismos autores señalan que dicha depresión dura aproximadamente tres horas y que dosis tóxicas no producen apnea.

El mecanismo propuesto para la depresión respiratoria implica una reducción en la respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral a los aumentos de tensión del bióxido de carbono y depresión de los centros protuberanciales y bulbares que regulan la ritmicidad respiratoria y la respuesta de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica (13).

La depresión respiratoria producida por la nalbufina puede ser rápidamente antagonizada por la naloxona, --

nalorfina y levalorfan (10,19).

Efectos hemodinámicos. Los primeros estudios realizados en voluntarios, sin antecedentes de cardiopatía, no mostraron alteraciones electrocardiográficas de ningún tipo posteriores a la administración de nalbufina por vía intramuscular (7). Fahmy y cols. (8) también encuentran estabilidad hemodinámica tras la administración de dosis variables a pacientes no cardíacas.

Otros investigadores (15,31) han demostrado la ausencia de efectos deletéreos sobre la dinámica cardiovascular, en pacientes con enfermedad coronaria y enfermedad valvular, a dosis variables dentro de un rango amplio (0.15mg/kg/IV a 3mg/kg/IV).

Efectos gastrointestinales y sobre vías biliares. Principalmente retardo del vaciamiento gástrico. McCammon y cols. (30) demuestran el pobre efecto espasmogénico sobre el esfínter de Oddi de la nalbufina en pacientes anestesiados.

Otros efectos. Por lo antes descrito se puede inferir que la nalbufina cruza la placenta y puede producir depresión respiratoria en el neonato.

En estudios clínicos realizados por Elliot y cols (7) en voluntarios con antecedentes de farmacodependencia por narcóticos, después de varios días de administración intramuscular, encontraron elevación de TGO y DHL en forma discreta.

Capacidad para producir dependencia. Los resultados de estudios encaminados a determinar el potencial de abuso de la nalbufina muestran que puede conducir a dependen

cia física, de manera similar a la pentazocina. La supresión del fármaco en cuestión después de su administración prolongada, produce síndrome de abstinencia (7,13,29).

Toxicidad. La toxicidad aguda determinada en animales es relativamente baja, y la muerte sólo ocurre cuando se han administrado dosis equivalentes a múltiples muy grandes de la dosis analgésica usual para humanos. La administración crónica por vía subcutánea a ratas y perros causa caída del pelo en forma reversible, aunque esto no ocurre en humanos (32).

En animales, bajo administración crónica, no se ha encontrado teratogenicidad, ni alteraciones en la fertilidad.

Efectos secundarios. El principal: sedación, cuya incidencia es de alrededor del 36%. Otros, menos frecuentes, son la somnolencia, diaforesis "pegajosa", náusea, vómito, resequeidad bucal y cefalea (10,13,29). Los efectos psicotómiméticos tienen una incidencia menor del 1% y parecen estar relacionados con la dosis, incluyen: nerviosismo, depresión, crisis de llanto, confusión, alucinaciones y disforia (13,19,29,32).

La liberación de histamina es mínima incluso con megadosis (26).

Interacción con otras drogas. Muestra efectos aditivos con los anestésicos generales, sedantes, depresores como el alcohol, analgésicos opioides administrados inmediatamente antes o después.

III. MATERIAL Y METODO.

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación del Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, se estudiaron cuarenta pacientes en forma prospectiva, con las siguientes características: edad comprendida entre los 18 y los 60 años, de ambos sexos, con estado físico I ó II según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), sin medicación preanestésica, sin historia de farmacodependencia, y que fueran a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos intraabdominales de cirugía general o ginecológica.

Mediante números aleatorios se incluyó a cada paciente a uno de dos grupos: Grupo I, constituido por 20 pacientes a quienes se les administró sulfato de atropina por vía endovenosa 0.05mg/kg, cinco minutos después y por la misma vía se administró Clorhidrato de Nalbufina 0.1mg/kg, diez minutos más tarde se inició la inducción de la anestesia; Grupo II, constituido por 20 pacientes a quienes se le administró solamente sulfato de atropina a dosis y por vías similares al anterior quince minutos antes de la inducción de la anestesia.

La inducción de la anestesia se logró con tiopental sódico al 2.5%, 5mg/kg/IV, seguido de succinilcolina 1 mg/kg/IV con el objeto de facilitar la intubación orotraqueal. Para el mantenimiento del estado anestésico se administró Halotano, empleando vaporizadores termocompensados tipo "TEC", en sistema circular semicerrado, utilizando oxí

geno a flujos de cuatro litros por minuto como gas de arrastre. Como relajante muscular, para facilitar el procedimiento quirúrgico, se utilizó bromuro de pancuronio a dosis inicial de 0.04mg/kg/IV y subsecuentes según requerimientos. - La respiración se controló en forma manual. Al finalizar la intervención quirúrgica se antagonizó el efecto residual -- del relajante muscular con neostigmina y atropina. El halotano fué descontinuado aproximadamente cinco minutos antes de finalizar dicha intervención.

Se valoraron los siguientes parámetros: frecuencia cardiaca y presión arterial, inmediatamente antes de la administración de la nalbufina y posteriormente cada cinco minutos hasta el final de la operación, depresión respiratoria, nivel de sedación según la escala propuesta por Lake y cols. (15): 1) paciente alerta pero tranquilo, 2) paciente somnoliento pero con respuesta a ordenes verbales, y 3) paciente dormido sin respuesta a estímulos táctiles. Al salir de quirófano se le asignó una calificación a cada paciente según la escala de recuperación postanestésica de Aldrete y Kroulik (33).

Todos los resultados fueron sometidos a análisis estadístico: promedio, desviación estandar, prueba de hipótesis de dos medias (distribución normal), prueba de "t" de Student y "ji" cuadrada, según procediera, considerando significativo una P de 0.05 o menor (34).

IV. RESULTADOS.

Todos los pacientes se encontraban despiertos al principio del estudio, con grados variables y no cuantificados de ansiedad.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a edad, peso, sexo, estado físico (ASA) y duración de la intervención quirúrgica (tablas 1, 2 y 3).

El tipo de intervención quirúrgica realizada en el Grupo I fue: histerectomía total abdominal (n=9), apendicectomía (n=3), colesistectomía (n=3), funduplicación de Nissen (n=2), resección de quiste de ovario (n=1), anastomosis intestinal (n=1) y reducción de hernia umbilical encarcelada (n=1). En el Grupo II: apendicectomía (n=7), histerectomía total abdominal (n=7), colesistectomía (n=4), resección de sigmoides (n=1) e ileostomía (n=1).

Durante el periodo de tiempo comprendido entre la administración del clorhidrato de nalbufina y el inicio de la inducción anestésica no se encontraron cambios en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial, ni evidencia clínica de depresión respiratoria.

En el Grupo I: doce pacientes alcanzaron el nivel 1 de sedación, lo que corresponde al 60%, ocho pacientes alcanzaron el nivel 2 de sedación, que equivalen al 40%; mientras que en el Grupo II solo seis pacientes refirieron sentirse tranquilos, antes de iniciar la inducción de la anestesia, y se les pudo ubicar en el nivel 1 de sedación, e--

respondiendo éstos al 30% de los pacientes del grupo, los catorce pacientes restantes (70%) no mostraron ningún nivel de sedación. Al comparar los resultados de ambos grupos se encuentra significación estadística, $P < 0.005$, (tabla 4).

La concentración promedio de halotano requerida para el mantenimiento de la anestesia en el Grupo I fue de $1.14\% \pm 0.16$, mientras que para el Grupo II fue de $1.66\% \pm 0.019$; siendo la diferencia significativa, $P < 0.05$, (Tabla 5).

La calificación promedio de recuperación postanestésica para el Grupo I fue de 7.95 ± 0.4 , y para el Grupo II de 7.5 ± 0.5 ; $P < 0.05$, (Tabla 6).

El único efecto indeseable encontrado fue prurito nasal, en un paciente del Grupo I, que no requirió tratamiento.

Tabla 1. Edad y peso.

GRUPO	EDAD	PESO
I	37.05 11.06	63.75 \pm 10.81
II	40.80 11.60	62.80 \pm 9.8

Los valores son medias y desviación estandar.
 $P > 0.05$.

Tabla 2. Sexo y ASA.

GRUPO	SEXO		ASA	
	MASC.	FEM.	I	II
I	6 - 30%	14 - 70%	13 - 65%	7 - 35%
II	4 - 20%	16 - 80%	11 - 55%	9 - 45%

Los valores son medias y porcentajes.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 3. Tiempo quirúrgico.

GRUPO	TIEMPO QUIRURGICO
I	100 \pm 36.74 min.
II	101 \pm 26.28 min.

Los valores son medias y desviación estandar.
 $P > 0.05$.

Tabla 4. Nivel de sedación.

GRUPO	NIVEL DE SEDACION.		
	Escala de Lake.		
I	1)	12	- 60%
	2)	8	- 40%
	3)	0	- 0
II	1)	6	- 30%
	2)	0	- 0
	3)	0	- 0

$P < 0.005$.

Tabla 5. Concentración promedio de halotano para mantenimiento de la anestesia.

GRUPO	CONCENTRACION PROMEDIO DE HALOTANO P/MANTENIMIENTO.
	%
I	1.14 ± 0.16
II	1.66 ± 0.19

P < 0.05

Tabla 6. Recuperación postanestésica.

GRUPO	RECUPERACION POSTANESTESIA
	Escala de Aldrete y Kroulik.
I	7.95 ± 0.40
II	7.50 ± 0.50

P < 0.05.

V. DISCUSION.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que a dosis bajas el clorhidrato de nalbufina es un medicamento seguro y eficaz como parte de la medicación preanestésica.

Pudimos observar que la frecuencia cardiaca y la presión arterial no se modificaron tras la administración de la nalbufina, lo cual concuerda con estudios previos (7, 8,9,23,29) donde se reporta que la administración de ésta se asocia a una importante estabilidad cardiovascular, incluso a dosis tan altas como 3 mg/kg de peso o en pacientes con función cardiovascular comprometida.

A diferencia de lo encontrado por otros investigadores (7,8,9,10,23,29) no detectamos clínicamente depresión respiratoria.

El más frecuente efecto colateral reportado para la nalbufina es la sedación (10,15,22,23), lo cual para los fines de este trabajo era un efecto deseado; que encontramos en todos los pacientes que habían recibido dicho fármaco, aunque en grado variable.

El empleo de la nalbufina como parte de la premedicación anestésica disminuyó de una manera significativa los requerimientos de anestésico halogenado necesario para el mantenimiento de la anestesia. Esto ha sido reportado por todos los autores consultados al respecto.

En cuanto a la recuperación postanestésica tenemos la impresión clínica de que es similar en pacientes pre

medicados con nalbufina y en pacientes no premedicados, aun que estadísticamente la diferencia es significativa. Este hecho puede en un momento dado representar una desventaja - del uso de dosis tan bajas.

La incidencia de efectos secundarios indeseables - fué mínima, en este estudio, debido muy probablemente a la - dosis empleada.

La razón por la que utilizamos dosis bajas de nal - bufina como premedicación anestésica es el hecho de no en - contrar bases para el uso de dosis altas, ya que se ha de - mostrado que los opioides agonistas-antagonistas tienen un - límite de eficacia analgésica (4,10,18,23), y por otro lado los incrementos en la dosis van acompañados de un aumento - en la incidencia de efectos secundarios.

Con el advenimiento de los opioides de acción mix - ta agonistas-antagonistas se ha logrado un avance terapéuti - co muy importante por dos razones principales: baja capaci - dad de producir dependencia y por su efecto tope sobre la - depresión respiratoria. Sin embargo no deben ser utilizados como agentes anestésicos únicos.

VI. CONCLUSION.

Finalmente, podemos afirmar que el Clorhidrato de Nalbufina a dosis de 0.1 mg/kg/IV es un medicamento útil en la medicación preanestésica, practicamente libre de efectos indeseables, que ofrece importante estabilidad hemodinámica y depresión respiratoria clinicamente no detectable.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Blanco P. M.J.: Anestesia general balanceada -- nalbuphina-halotano. Rev. Mex. Anest. 7:27-31.(1984).

2. Conner, J. T.; Herr, G.P.; Katz, R.L.; Dorey, F.; Pagano, R.R.; Schehl, D.: Droperidol, Fentanyl and morphine for IV surgical premedication. Br. J. Anaesth. 50, -- 463-69. (1978).

3. Conner, J.T.; Herr, G.P.; Katz, R.L.; Dorey, F.; L'Armand, J.; Schehl, D.: Diazepam and droperidol as IV premedicants. Br. J. Anaesth. 51,537-542. (1979).

4. Di Fazio, C.A.; Moscicki, J.C.; Magruder, M.R.: Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. Anesth Analg 60:629-633. (1981).

5. Dudziak, R.: Reversal of fentanyl-induced respiratory depression with nalbuphine. Proceedings of a symposium held in conjunction with the VIIIth World Congress of Anaesthesiologists. Manila, Philippines. January 26. 1984.

6. Dumas, P.A.: MAC reduction of enflurane and isoFlurane and postoperative findings with nalbuphine HCl and fentanyl: a retrospective analysis. Proceedings of a symposium held in conjunction with the VIIIth World Congress of Anaesthesiologists. Manila, Philippines. January 26. --- 1984.

7. Elliott, H.W.; Navarro, G.; Nomof, N.: A double blind controlled study of the pharmacologic effects of nalbuphine (EN-2234A). J. Med. 1: 74-84. (1970).

8. Fahmy, N.R.; Sunder, N.; Roberts, J.T.: Nalbuphine: hemodynamic effects and efficacy in suppressing reflex activity in "balanced" anesthesia. *Anesth Analg* 61:184-185. (1982).

9. Fragen, R.J.; Caldwell, N.: Acute intravenous-premedication with nalbuphine. *Anesth Analg* 56:808-812. --- (1977).

10. Gal, T.J.; DiFazio, C.A.; Moscicki, J.: Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine; a comparison with morphine. *Anesthesiology* 57:367-374. (1982).

11. Giese, J.L.; Stockham, R.J.; Stanley, T.H.; -- Pace, N.L.; Nelissen, R.H.: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 64:871-6. (1985).

12. Hug, C.C.: Narcotics - Past, present, future.-- Presented at the IARS 59th Congress. Review course lectures. Ed. International Anesthesia Research Society. (1985).

13. Jaffe, J.H.; Martin, W.R.: Analgesicos y antagonistas opiáceos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, ed 6, Goodman LS and Gilman A. Ed. Médica Panamericana S.A. (1982).

14. Klein, D.S.: Nalbuphine and droperidol combination for local standby sedation. *Anesthesiology* 58(4):397.-- (1983).

15. Lake, C.L.; Duckworth, E.N.; DiFazio, C.A.; -- Durbin, C.G.; Magruder, M.R.: Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. *Anesthesiology* 57:498-503. (1982).

16. Lozano, N.R.; Carrillo, T.G.; Moreno, A. MA; - Mendez, G.B.; Mier y Terán, G.L.: Nalbufina-etrané en cirugía pulmonar. *Rev. Mex. Anest.* 6(4):113-6. (1983).

17. Moreno, A.C.R.; Pineda, D.M.V.; Ayala, S.S.; - Popoca, S. AR.; Gonzalez, G.M.P.: Asociación nalbufina-en-fluorano en anestesia para paciente pediátrico. *Rev. Mex. Anest.* 7:21-26. (1984).

18. Murphy, M.R.; Hug, C.C.: The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalbuphine. *Anesthesiology* 57:489-492. (1982).

19. Okun, R.: Analgesic effects of oral nalbuphine and codeine in patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 32(4):517-524. (1982).

20. Rita, L.; Seleny, F.; Goodarzi, M.: Comparison of the calming and effects of nalbuphine and pentazocine -- for paediatric premedication. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 27-6: 546-549. (1980).

21. Vega, R.R.; Meza, V.M.M.: Nalbufina en anestesia balanceada. Presentado en el XX Congreso Mexicano de -- Anestesiología (León, Gto), y en el XVI Congreso Latinoamericano de Anestesiología, (Panamá, Panamá).

22. Vernier, V.G.; Schmidt, W.K.: The preclinical-pharmacology of nalbuphine. Proceedings of a symposium held in conjunction with the VIIIth World Congress of Anaesthesiologists. Manila, Philippines. January 26. 1984.

23. Villarejo, M.D.; Luján, M.E.; Campos, E.S.: -- Nalbufina en dosis única como analgésico de base en anestesia general con enflorano y halotano. *Rev. Mex. Anest.* 8:- 137-141. (1985).

24. Vieira, Z.E.G.; Saraiva, R.; Couto Da Silva, - J.M.: Balanced anesthesia: nalbuphine/enflurane. Proceedings of a symposium held in conjunction with the VIIIth --- World Congress of Anaesthesiologists. Manila, Philippines. January 26. 1984.

25. Vourc'h, G.; Viars, P.: Morfina y sustancias - afines. En: Anestesia General, Volumen I Ciencias Básicas, - T. Cecil Gray y J.F. Nunn. Salvat Editores. (1974).

26. Welch, G.W.; Feldman, H.S.: Intravenous nalbu-
phine. *Anesth Analg* 60(3):168. (1981).

27. White, P.F.: Comparative pharmacology of intra-
venous drugs used for induction of anesthesia. Presented at
the IARS 59th Congress. Review Course Lectures. Ed. Interna-
tional Anesthesia Research Society. (1985).

28. Latasch, L.; Probst, S.; Dudziak, R.: Reversal
by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl.
Anesth Analg 63:814-816. (1984).

29. Lewis, J.R.: Evaluation of new analgesics. Bu-
torphanol and nalbuphine. *JAMA* 14:1465-7. (1980).

30. McCammon, R.L.; Stoelting, R.K.; Madura, J.A.:
Effects of butorphanol, nalbuphine, and fentanyl on intrabi-
liary tract dynamics. *Anesth Analg* 63:139-142. (1984).

31. Romagnoli, A.; Keats, A.S.: Comparative hemody-
namic effects of nalbuphine and morphine in patients with -
coronary artery disease. *Bull Tex Heart Inst* 5:19-24 (1984)

32. Fahmy, N.R.: Opiate development: new opiates -
and the future. Nalbuphine hydrochloride. In: *Opiate Analge-
sia. Clinics in anaesthesiology*. W.B. Saunders Company Ltd.
1(1):164-167. (1983).

33. Aldrete, J.A.; Kroulik, D.: A postanesthetic - recovery score. *Anesth Analg.* 49:924-934. (1970).

34. Spiegel, M.R.: Teoria de pequeñas muestras. En *Teoría y problemas de estadística*. Ed. Libros McGraw-Hill - de México. p 188-200. (1970).

AGRADECIMIENTO.

Tengo con los Drs. Hernan Navarrete y Ricardo Chávez una deuda de gratitud por haber brindado de buena gana sus experiencias en la preparación de este trabajo.