

56  
24 11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD

Curso Universitario de Especialidad en

**ANESTESIOLOGIA**

Meperidina subdural como Agente Anestésico único,  
en la Cirugía de Abdomen Bajo, Urogenital y de  
Miembros Inferiores.

**INVESTIGACION CLINICA**

P R E S E N T A

**DR. ALFONSO TOVAR OCADIZ**

Para obtener el grado de Especialista en

**ANESTESIOLOGIA**

DIRECTORES DE TESIS:  
DR. EUGENIO LUIS A. GUTIERREZ MEJIA  
DR. AURELIO RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

**FALLA DE ORIGEN**

1990



## **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.

## INDICE

INTRODUCCION	pag. 1
I MARCO GENERAL DE LA MEPERIDINA Y LA MEDULA ESPINAL	
1. FARMACOLOGIA Y QUIMICA DE LA MEPERIDINA	4
2. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA MEDULA ESPINAL	9
3. RECEPTORES OPIOIDES	14
4. MEPERIDINA COMO AGENTE ANESTESICO UNICO	17
II DESARROLLO	
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	23
DISCUSION Y CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	38

## INTRODUCCION

La introducción de una aguja hueca y una jeringa de cristal por ALEXANDER WOOD en 1853, y la demostración de las propiedades clínicas de la cocaína como anestésico local por KOLLER en 1884, fueron definitivas para la evolución de la analgesia espinal. Un año después un neurólogo, CORNING, en 1885, aplicó cocaína intraduralmente en forma no intencionada, sin reconocer lo que había hecho, obtuvo resultados dramáticos; en 1894, publicó un libro sobre ensayos, en el cual, escribió dos párrafos que posiblemente pasaron desapercibidos en aquel tiempo. Debajo del encabezado: "La irrigación de la cauda equina con fluidos medicinales", escribió: "Me he impresionado con el deseo de introducir remedios directamente dentro del canal espinal, con la mira de producir todavía más poderosas impresiones en el cordón y aún más especialmente en el segmento inferior". Unos meses después QUINCKE describe la técnica de la punción lumbar, siendo esencialmente la misma que se practica hoy en día. La práctica de la analgesia espinal actual, es consecuencia directa de éste admirable artículo. (1,2,6)

Las primeras dos publicaciones sobre analgesia espinal para cirugía, fueron hechas en 1899, en el tiempo de sus investigaciones ninguno de los autores conocía el trabajo del otro. BIER, describe seis pacientes manejados con 10-20mg. de cocaína intratecal, sin mencionar la importancia del factor de estabilidad. Meses más tarde TUFFIER publica dos casos manejados con cocaína intratecal. ( 1 )

En México, la prioridad de la analgesia espinal ha sido de suma importancia, ya que fueron RAMON PRADO GALINDO Y COLS., quienes emplearon por primera vez en América Latina, en la Ciudad de Oaxaca y en el Hospital Civil (1900), fecha a partir de la cual se divulgó notablemente el procedimiento en la República Mexicana y en América, para cirugía de recto, periné y ortopedia en miembros inferiores. En 1906, ENRIQUE BAZ Y DRESCH, en su tesis para examen profesional, refiere los riesgos de infección de la aplicación del clorhidrato de cocaína disuelto en el líquido cefalorraquídeo y comprueba la disminución de estos riesgos con la esterilización de los cristales de cloruro de cocaína. En México fueron publicadas las siguientes tesis:

"La suprarraquialgesia 1917, "La analgesia general por raquicocainización lumbar 1918", "Cuestiones experimentales de raquianestesia 1929", "La raquianestesia generalizada según el método de Koster 1935". En Diciembre - de 1945 DARIO FERNANDEZ FIERRO, presenta en la Facultad de Medicina de Costa Rica, "La raquialgesia generalizada y la raquianalgesia a la altura voluntaria", aplicando novocaina (0.20 centigramos en 8cc. de líquido cefalorraquídeo), se obtiene una solución de mayor densidad que la del LCR y composición de Trendelenburg antes de la inyección, la anestesia ascenderá hasta el nivel deseado. BLACK (1947), publica sus hallazgos en LCR en anestesia espinal. En ese mismo año COHEN Y COLS., reportan la relación que tiene la concentración de iones de hidrógeno en el LCR con respecto a las fallas de la anestesia espinal. También LUND reportó 1,640 casos manejados con --- anestesia espinal utilizando tetracaina hipobárica. GUTIERREZ en 1939, MUSHIN 1934 y DICKSON 1944, refieren en sus trabajos la importancia de conocer las estructuras anatómicas, el tamaño y diámetro de las agujas y los riesgos de contaminación para realizar una técnica efectiva. ( 1,2)

Posteriormente, con el advenimiento de los adelantos en los campos de la farmacología, bioquímica y fisiología, han sido posibles hallazgos importantes con respecto a los cambios fisiológicos asociados a la anestesia a través de las cuatro últimas décadas, permitiéndonos una mejor atención, manejo y elección de la técnica para con cada paciente. La conjunción de estos conocimientos aunados a todos aquellos que conforman la práctica médica, ha permitido el desarrollo y perfeccionamiento del arte de la Anestesiología.

El presente trabajo, se basa en el conocimiento actual de la farmacología de la Meperidina, la fisiología de la médula espinal, de los receptores opioídeos que en ella se encuentran y del LCR, así como, de la analgesia espinal. (1,2,6,7)

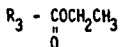
La evidencia de la existencia de los receptores opioídeos en la médula espinal, ha dado base a la aplicación de Narcóticos en los espacios epidural y subdural. Los Narcóticos, a su vez, han mostrado semejanzas físico, químicas y farmacológicas con los anestésicos locales. La Meperidina en

particular, actúa en forma muy semejante a la Lidocaina, con acción anestésica satisfactoria cuando se administra por vfa subdural, para procedimientos quirúrgicos urogenitales, de perine y miembros inferiores, con un amplio periodo de analgesia postoperatoria. El presente trabajo tiene la finalidad de corroborar dichos efectos y la utilidad de la Meperidina como agente anestésico único por vfa subdural, para la cirugía de abdomen bajo, urogenital, perineal de miembros inferiores. (3,4,7,8,12)

## MARCO GENERAL DE LA MEPERIDINA Y LA MEDULA ESPINAL

### 1.- FARMACOLOGIA Y QUIMICA DE LA MEPERIDINA.

La Meperidina es una droga analgésica sintética introducida por EISLEB Y SHAUMANN en 1939. Originalmente estudiada como un agente de tipo atropínico. Es derivado de la Fenilpiperidina y su estructura química es -Metil-1-carbetoxi-4-fenil-4-piperidina.



Con excepción de sus acciones sobre el músculo liso y células cebadas ( liberación de Histamina), los efectos más importantes son el resultado de acciones en el Sistema Nervioso Central. La mayor parte de los efectos depende de la interacción con receptores opioídes específicos localizados en áreas descritas del SNC y de los cuales se hace mención más adelante. (9,13,16,17)

#### a).- ABSORCION EPIDURAL E INTRATECAL ( SUBDURAL ).

La administración de Meperidina por estas vías tiene por objeto dirigir sus acciones a las vías de transmisión del dolor en la médula espinal. En el caso de dosis pequeñas administradas por vía intratecal, es probable que las concentraciones generales que se alcanzan sean pequeñas, puesto que el fármaco se distribuye y elimina como cualquier otra vía de administración. Dosis mayores aplicadas por vía epidural producen valores plasmáticos semejantes a los que se producen por vía IM o SC de las mismas dosis. Las cifras -- plasmáticas de Meperidina aumentaron con mayor lentitud después de la aplicación epidural e intratecal que después de la aplicación - IM, pero al final quedaron dentro del rango de concentración que - origina efectos colaterales generales y analgesia. Este fenómeno - puede contribuir a los efectos netos de la analgesia epidural, pero el inicio relativamente rápido y sobre todo la prolongada duración de la analgesia regional, indican que la acción local de la -

Meperidina en la médula espinal es predominante. Los efectos tardíos y persistentes quizá sean consecuencia de la difusión por el LCR al tallo cerebral y a otros centros superiores que contienen receptores opioides. (4,9,13,16,17)

b).- DISTRIBUCION.-

Los factores que afectan la velocidad y grado de captación de la Meperidina por los tejidos, incluyen liposolubilidad, ionización, unión a proteínas plasmáticas y a componentes tisulares (receptores). Así tenemos que:

Factores fisicoquímicos que influyen en la disponibilidad de la Meperidina.

<u>FACTOR</u>	<u>MEPERIDINA</u>
pKa	8.5
% no ionizado a pH 7.4	7
Coefficiente de partición Octanol/agua Base no ionizada	525
Forma ionizada	---
Aparente a un pH de 7.4	39
Relación a Morfina	28
Fracción libre en plasma %	30
"Potencial relativo" para penetrar al SCN*	12

\*Coeficiente de participación aparente a un pH de 7.4 multiplicado por la fracción libre en plasma y dividido entre el valor para la Morfina.

Solamente la droga libre no fijada, atraviesa las membranas biológicas en fase de equilibrio, las concentraciones de droga libre en plasma y en el LCR son iguales, no debiendo olvidar que, al no existir prácticamente proteínas en dicho líquido, toda la droga vehiculada en él puede considerarse en forma libre. (9,13)



c).- ELIMINACION.-

La biotransformación, principalmente en el Hígado, es el mecanismo más importante de eliminación.

Biotransformación de la Meperidina.

Hidrólisis de éster (Ac. meperidínico)\*

N-desmetilación (normeperidina)\*&

Ac. Normeperidínico\*

N-oxidación (de meperidina y metabolitos)

Para-hidroxilación (en anillo aromático)

Reacciones de conjugación con ACS. meperidínico y normeperidínico

\* Metabolitos principales en el hombre

& Único metabolito detectado en la sangre humana.

La normeperidina, el derivado N-desmetilado de la Meperidina, es un estimulante del SNC, su acumulación se ha asociado con diversos efectos colaterales, incluyendo convulsiones.

La excreción de la Meperidina y sus metabolitos se lleva a cabo principalmente por medio del riñón, aunque se han detectado cantidades - pequeñas en la saliva y otras secreciones exócrinas como la leche materna. Se han recuperado cantidades variables y relativamente pequeñas en las heces principalmente como metabolito. (9,13,16,17)

d).- ACCIONES SOBRE APARATOS Y SISTEMAS DEL ORGANISMO.

Acción sobre las reacciones subjetivas al dolor.

- Aumenta el umbral del dolor espontáneo ó provocado.

- Disminución del dolor en relación directa a su intensidad.

- Acción más eficaz en dolor continuo, su acción es potente, constante iterativa sobre prácticamente todas las formas ó tipos de dolor. (1,9)

Efectos Psicomotores:

- Ejerce una acción global que resulta de dos efectos opuestos, según sea depresión, sedación ó excitación. En el hombre predomina la sedación. El efecto analgésico va precedido de un estado de bienestar -- que a dosis más elevadas se convierte en sueño. El paciente tiene --

tendencia a la introversión, disminuyendo la capacidad de respuesta.

Acción sobre LCR.

- Aumenta la presión del LCR debido al aumento de la  $pCO_2$  como consecuencia de la depresión respiratoria y aumento del flujo sanguíneo cerebral. (1,9,13,16,17)

Acción sobre centros respiratorios.

- Disminuye el volumen minuto en un 14% disminuye la sensibilidad de los centros respiratorios al  $CO_2$ . Los centros espiratorios e inspiratorios de los niveles inferiores son más difíciles de estimular eléctricamente, lo que indica aumento del umbral de excitabilidad. El centro neumotáxico está fuertemente deprimido y su estimulación no va seguida de la aceleración respiratoria habitual. El centro apnéustico también está deprimido. Tiene efecto broncoconstrictor con lo que disminuye el espacio muerto, aumenta la resistencia, y disminuye la distensibilidad, disminuye el ritmo respiratorio hasta la apnea. Reduce el volumen/minuto hasta la acidosis respiratoria. Disminuye el reflejo de la tos. Siendo estos efectos mínimos cuando se administra por vía subdural. (1,9,13,16,17)

Acciones Cardiovasculares.

- Disminuye la FC la cual es poco sensible a la atropina. Tiene efecto inotrópico negativo por depresión respiratoria e hipoxia.
- El volumen sistólico está por lo general aumentado, el gasto cardíaco sufre pocas modificaciones. Se ha referido hipotensión debida a vasodilatación periférica importante con disminución de las resistencias.

Acción sobre músculo estriado.

- Aumenta el tono postural, el cual desaparece con ventilación mecánica o asistida. Aumenta el metabolismo de la fibra con liberación de histamina y serotonina. (1,9,13,16,17)

Acción sobre el centro del vómito

- Tiene importante acción emetizante debida a depresión del centro del vómito y estimulación de quimiorreceptores de la "zona de gatillo".

Acción en el aparato digestivos.-

- Produce contracción pilórica con aumento del tono gástrico, del número y amplitud del movimiento del antro con prolongación del tiempo de vaciado gástrico. Disminuye las secreciones digestivas, excepto la saliva. Aumenta el tono y presión de las vías biliares que puede ser abolida por el efecto de la atropina. (1,9,16,17)

Acciones oculares.-

- Con sedación, miosis intensa, aumenta los reflejos fotomotor y de acomodación y disminuye la presión intraocular. (1,9)

Acciones en el aparato urinario.-

- Disminuye la diuresis por efecto de la hipotensión y liberación de la HAD. Disminuye el flujo renal con disminución del filtrado glomerular, aumento de la reabsorción tubular lo que disminuye la actividad renal. A dosis altas produce retención hidrosalina que conduce a polaquiuria.

Acciones en el aparato genital.-

- Disminuye el tono y facilita la distensión uterina, el cuello se relaja, disminuye la amplitud de las contracciones que se van espaciando y disminuyen de intensidad. Atraviesan la barrera placentaria fácil y rápidamente, a los 2' la concentración fetal es 40 a 100% de la del plasma materno. Produce en el feto depresión respiratoria, miosis, bradicardia, arritmias e hipotermia. (1,4,9,13,16,17)

Acción en las glándulas endócrinas.-

- Hipófisis: aumenta la secreción hormonal
- Suprarrenal: aumenta la secreción de adrenalina, la administración crónica provoca hipertrofia de la médula y produce agotamiento de las reservas de ac., ascórbico.
- Tiroides: disminuye la secreción de la hormona tiroidea
- Gonadal: produce un cambio regresivo del tejido de Leydig y de los caracteres sexuales secundarios en el hombre. En la mujer bloquea la ovulación, lo que conduce a amenorrea y esterilidad. (1,4,9,10,11)

### Efectos metabólicos.-

- Aumenta la glucemia, tiene efecto antidiurético, deprime los centros termorreguladores provocando hipotermia, disminuye la actividad muscular. (1, 4, 9, 10).

### Acción alérgica.-

- Produce liberación de histamina por concentración de la solución, susceptibilidad del sujeto. Sus efectos pueden ser menores: prurito rubefacción en la vena de aplicación, rash, edema, etc. Los mayores: crisis asmátiforme, disnea, taquicardia, hipotensión ortostática, choque anafiláctico, depresión respiratoria importante. (1,4,9,10).

## 2.-ANATOMIA Y FISILOGIA DE LA MEDULA ESPINAL Y EL LCR.

### a) LAS MENINGES.-

La médula espinal está cubierta por tres membranas denominadas de afuera hacia adentro, duramadre, aracnoides y piamadre.

La duramadre es gruesa y fibrosa y sirve como periostio interno, es la más extensa de las membranas, desciende hasta la segunda vértebra sacra donde termina en un fondo de saco. La aracnoides, es una membrana transparente, delgada, separada de la piamadre por el espacio subaracnoideo que contiene el LCR. La piamadre se adosa íntimamente a la médula espinal y envía tabiques a la sustancia de la médula, es una delicada membrana tapizada de células endoteliales. El espacio epidural, separa a la duramadre de la columna vertebral y contiene tejido areolar laxo y plexos venosos. El espacio subdural es un espacio estrecho entre la duramadre y la aracnoides subyacente. (5,6,11,18)

### b) LA MEDULA ESPINAL.-

Comienza donde termina el bulbo raquídeo en el agujero occipital y se extiende hasta el borde inferior de la primera vértebra lumbar. Termina en una fina extensión fibrosa de la piamadre, el Filum terminale, que se apoya en la cola de caballo, fusionándose finalmente con la duramadre coccygea. La porción terminal más fina de la médula se denomina como medular. (5,6,11,18)

Existe una hendidura longitudinal media posterior en la superficie de la médula, el surco medio posterior, con dos surcos intermedios posteriores menos definidos a los lados del mismo, y una cisura anterior profunda, el surco medio anterior, en cuya parte profunda se aloja la arteria espinal anterior. La sustancia gris central de la médula espinal en la cual se encuentra el conducto central, tiene una forma parecida a una "H". Está rodeada por columnas de fibras mielínicas que se hallan organizadas en cordones o funículos. Un segmento de la médula espinal es aquella parte de la misma que da origen a un sólo nervio espinal de cada lado. (5,6,18)

En la sustancia gris, las astas posteriores están vinculadas especialmente con la recepción de fibras aferentes de diverso tipo, mientras que en las astas anteriores las neuronas son casi por completo eferentes. La sustancia gris intermediolateral de la región dorsal da origen a fibras eferentes simpáticas, y en la región sacra a eferentes para-simpáticas. En la región dorsal existe un asta lateral ocupada por una columna de células en las que se origina el tracto espinocerebeloso dorsal. Las columnas posteriores de sustancia gris divididas en la médula cervical en fascículos delgado (medial) y cuneiforme (lateral), conducen primordialmente la sensibilidad propioceptiva y táctil fina en sentido rostral, el delgado desde las extremidades inferiores, el cuneiforme de las superiores. Los tractos más importantes de las columnas laterales son el córtico espinal lateral (piramidal, eferente motor), el espinocerebeloso y el espinotalámico lateral (aferente sensorial para la sensibilidad térmica y dolorosa). Existen asimismo, un tracto corticoespinal anterior y un tracto espinotalámico anterior que conducen la sensibilidad táctil gruesa. (5,6;18)

Las sensaciones pueden dividirse en tres grupos: superficiales, profundas y mixtas. Las sensaciones superficiales incluyen a las táctiles, dolorosas, térmicas y de discriminación de dos puntos; las profundas a las de posición muscular y articular (propiocepción), al dolor muscular-profundo, y a las sensaciones de vibración (parestesia). Tanto los mecanismos superficiales como los profundos intervienen en la estereognosia, así como, la topognosia. (5,6,18)

La clasificación de HEAD divide a la sensibilidad cutánea en epicrítica y protopática. Las sensaciones epicríticas están encargadas de la percepción del tacto fino, de la discriminación de dos puntos y de las pequeñas diferencias de temperatura; las protopáticas en cambio, - del dolor y de las variaciones grandes de temperatura. (5,6,18)

Las fibras de dolor y temperatura están anatómicamente en íntima asociación. Las fibras del dolor entran a la médula espinal y conectan con neuronas internunciales en la sustancia gelatinosa. Las fibras cruzan luego en un tramo de uno o dos segmentos espinales y ascienden en el haz espinotalámico lateral recorriendo la médula espinal, el tallo cerebral y el mesencéfalo hasta el núcleo posteroventral del tálamo y de ahí proceden a la circunvolución postrolándica del lóbulo parietal.

Las fibras propioceptivas que llevan impulsos sensoriales desde -- los músculos, tendones, ligamentos y articulaciones entran a la médula espinal posterior. Algunas proceden como fibras directas del reflejo -- miotático a conectar con motoneuronas inferiores del asta anterior de -- la médula espinal. Otras fibras conectan con células de la columna gris posterior y ascienden en los ases espinocerebelosos. El haz espinocerebeloso dorsal continúa directamente a través del pedúnculo cerebeloso -- inferior hasta el cerebelo. El haz espinocerebeloso ventral, que contiene fibras cruzadas y no cruzadas, alcanza el cerebelo por vía del pedúnculo cerebeloso superior. Otras fibras ascienden en el cordón posterior, en los haces de Goll y Burdach, hasta los núcleos ipsilaterales de los mismos nombres, se cruzan en la decusación del lemnisco medial y proceden, a través de él, hasta el núcleo posteroventral del tálamo y luego a la circunvolución postrolándica del lóbulo parietal. (5,6,18)

c) FORMACION, CIRCULACION, ABSORCION, FUNCION Y COMPOSICION DEL LCR.-

El líquido cefalorraquídeo (LCR), se forma en los plexos coroides no por simple difusión ó diálisis sino por un proceso de secreción y -- transporte activos. Es secretado en los ventrículos laterales, desde -- los cuales pasa por los agujeros de Monro, el tercer ventrículo, el - -

acueducto y el cuarto ventrículo, para entrar en las cisternas basales del espacio subaracnoideo por los agujeros de Magendie y de Luschka el LCR fluye entonces hacia arriba, sobre la superficie de los hemisferios cerebrales, mientras que una parte fluye hacia abajo en el espacio subaracnoideo espinal. La reabsorción en la corriente sanguínea se produce a través de las vellosidades aracnoideas que hacen protrusión en los senos longitudinales superiores y otros senos venosos.

La velocidad media de formación y de reabsorción es alrededor de -- 0.35 ml/min. La composición del LCR ventricular es muy diferente de la del líquido que se encuentra en el espacio subaracnoideo lumbar. Resulta claro que al líquido lumbar se agregan muchos componentes por difusión a través de la membrana aracnoidea espinal.

El LCR actúa como buffer ó almohadilla protectora del encéfalo y la médula espinal contra los efectos de las ondas de presión externa. Al parecer no tiene un papel nutritivo, pero atrae metabolitos del tejido nervioso. El pH del LCR, que está en equilibrio con el pH del líquido extracelular del sistema nervioso, influye en la ventilación el flujo sanguíneo cerebral y con diversos aspectos del metabolismo cerebral. El volumen total de LCR en el adulto normal es de 100 a 130 ml. El líquido es claro e incoloro; contiene menos de 5 leucocitos por milímetro cúbico y todos son linfocitos. El contenido proteico del líquido lumbar es de 15 a 45 mg/dl, y los valores respectivos para el líquido ventricular y cisternal es de 5 a 15mg. y de 15 a 25 mg/dl. La mayor parte de la proteína es albúmina. (5,6,18)

**VALORES NORMALES ACEPTADOS OBTENIDOS POR PUNCIÓN LUMBAR:**

Presión ( en punción lumbar )	50-200 mm H2O
Volumen	120-140 dl .
Densidad	1,003-1,008
Células: adultos	0-5 mononucleares
infantes	0-20 mononucleares
Proteínas total (principalmente albúmina)	10-45 mg/dl
Globulina	0-6 mg/dl
Nitrógeno Ureico	5-10 mg/dl
Creatinina	0.4-2.2 mg/dl
Nitrógeno no protéico	12-30 mg/dl
Acido Úrico	0.3-1.5 mg/dl
Glucosa	50-85 mg/dl
Sodio	144 mEq/l
Cloruro	120-130 mEq/l
Calcio	4-7 mg/dl
Fosfato	1.2-2 mg/dl
Magnesio.	1-3 mg/dl
Potasio	2.06-3.86 mEq/l



### 3.- RECEPTORES OPIOIDES.-

Los receptores están definidos como macromoléculas, las cuales inter-actúan para producir efectos característicos. En ellos se localiza un sitio el cual toma las drogas para su interacción denominado sitio ligadura. La interacción receptor-droga, está caracterizada por al menos dos parámetros, la afinidad de la droga hacia el sitio de ligadura y la eficacia o actividad intrínseca de la droga. Así, por definición, un antagonista puro tiene afinidad pero cero eficacia.

Diversos tipos de receptores opioides han sido ya caracterizados in vivo e in vitro en preparaciones de órganos aislados. Martín y Cols., distinguieron tres tipos de receptores en la preparación de perro - habitualmente espinalizados. Estos fueron nombrados de acuerdo a sus agentes prototipos: mu (por m de morfina), kappa (por k de Ketocicla-zocina, un analgésico del tipo agonista-antagonista parcial) y sigma (por s de SKF 10047, una benzomorfinina con actividad atípica, incluyendo excitación y alucinaciones en el humano). A estos un receptor delta fue adicionado por Kosterlitz y Cols. El receptor delta es se-lectivamente activado por los opioides endógenos leu-enkefalina y --met-enkefalina. Un quinto receptor específicamente activado por el péptido endógeno beta-endorfina. Este fue llamado epsilon (por e de endorfina). De éstos, los receptores mu, kappa y delta, han sido implicados los mecanismos de antinociceptivos cuando son activados por la administración sistémica de droga o localmente en la superficie de la médula espinal. En suma, todos los tipos de receptores parecen estar presentes en el SNC, pero siempre en diversas proporciones. (8,12)

A nivel neuronal, los opioides son usualmente inhibitorios. Esta acción está mediada probablemente, por los mecanismos de canales iónicos. En el tejido nervioso periférico tales como el ganglionar autónomo y el plexo intestinal, existe evidencia de que los receptores - mu y delta están acoplados a voltaje o calcio dependientes de los canales de potasio. Así, los mecanismos en apariencia para los mu y delta receptores, pueden ser una disminución en la respuesta neuronal - o transmisión excitatoria por hiperpolarización de la membrana, mien-

tras que los efectos de los receptores kappa podrian ser debidos a la inhibición de la transmisión liberada en el axón terminal causada por bloqueo del flujo en los canales de calcio. (2,3,8,11,12)

#### DISTRIBUCION DE LOS RECEPTORES OPIOIDES EN EL CORDON ESPINAL.-

Se encuentran en las capas I a V de la laminación fisiológica de Rexed, - relacionadas con los mecanismos de transmisión del impulso doloroso.

Si bien, la concentración del conjunto de receptores en el cordón espinal, dorsal o vertebral, no difiere mucho, ésta se encuentra determinada por - el número de sitios de unión en el tejido humano. Estos están en alta densidad para los sitios mu, kappa y delta, en la sustancia gelatinosa (lamina I y II), del cuerno 6 asta dorsal, con una mayor distribución a todo lo largo de la materia gris de la médula espinal sana. Así la distribución coincide con las áreas terminales de las fibras C. Se localizan también en la corteza cerebral y en comunicación con los principales centros reguladores. Situados en áreas preferenciales, se consideran como áreas más ricas de mayor a menor, el córtex límbico, cerebro medio, hipotálamo y tálamo. (2,3,8,11,12)

Las concentraciones relativas de los receptores Kappa, mu y delta, en el cordón espinal fue reportada como 50%, 40% y 10% respectivamente.

Así, tenemos que la fijación de los opiáceos a cada uno de éstos receptores tendrán diferentes acciones dependiendo del tipo de receptor. (8,12)

TIPO DE RECEPTOR	EFECTOS PRODUCIDOS POR LA FIJACION DEL OPIACEO	ACCIONES OBTENIDAS
Mu	Depresores Centrales	Analgesia Depresión Respiratoria Hipotermia Bradicardia Euforia y Miosis
Kappa	Sedativos	Analgesia y Sedación No hay depresión respiratoria.
Delta	Estimulación Central	No analgesia Taquicardia Taquipnea Midriasis Nauseas y Alucinaciones

#### 4.- MEPERIDINA COMO AGENTE ANESTESICO UNICO.-

Algunos narcóticos han mostrado semejanzas físicas, químicas y farmacológicas con los anestésicos locales, tales como, peso molecular,  $pH$ ,  $pKa$ , absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La meperidina, en particular, actúa en forma muy semejante a la lidocaína, con acción anestésica satisfactoria, cuando se administra por vía subdural, para procedimientos quirúrgicos urogenitales, de abdomen bajo, periné y miembros inferiores, con un amplio período de analgesia postoperatoria. El rango de absorción de la meperidina es similar al de la lidocaína y al igual que ésta tiene un rápido inicio de efecto anestésico. Los receptores pre y postsinápticos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, son los sitios de mayor acción de la meperidina subdural. A dosis de  $1mg/kg$  de peso produce bloqueo motor y sensitivo semejante al que proporcionan los anestésicos locales. Su distribución en el espacio subaracnoideo está influenciada -- por la edad del paciente, la posición corporal, presión abdominal, sitio de la inyección,  $pH$  del LCR, volumen de los bolos y velocidad de la inyección, así como, por su alta liposolubilidad. Todos éstos factores serán determinantes para su llegada a los receptores localizados en los centros reguladores y en la corteza cerebral. (3,7,10)

La meperidina como todo narcótico agonista puro, cuando se administra por vía parenteral puede presentar efectos secundarios indeseables tales como, depresión respiratoria, náuseas, vómito, prurito facial ó generalizado, sedación excesiva y retención urinaria. En un estudio -- realizado por COZIAN y Cols., se observaron los efectos de la anestesia espinal con meperidina en 8 pacientes programados para Prostatectomía Transuretral, de los cuales 5 se quejaron de prurito facial -- durante el transoperatorio, que no requirió de ningún tratamiento, -- se observó ligera sedación en todos los pacientes, No observaron signos clínicos de depresión respiratoria, sólo la presión arterial media presentó cambios significativos, los cuales respondieron a la administración de cristaloides. Los tiempos de instalación de los bloqueos simpático, sensitivo y motor, no fueron estadísticamente diferentes, la analgesia postoperatoria excedió largamente a la duración del bloqueo motor. En otro estudio realizado por FAMELO y Cols. so--

bre " Anestesia espinal con meperidina como agente único ", se incluyen 20 pacientes ASA I/II. programados para cirugía perineal o del área inguinal, los cuales recibieron meperidina subdural a dosis de 1mg/Kg de peso. El bloqueo motor y sensitivo ocurrió dentro de los diez minutos posteriores a la inyección de la meperidina subdural. La duración de la Cirugía fue de  $39.7 \pm 14$  minutos en promedio. La analgesia postoperatoria fue prolongada y ninguno de los pacientes requirieron de dosis adicionales de analgésico, durante el período postoperatorio, durando en algunos casos hasta 7 días. Los efectos indeseables incluyeron náuseas y vómito 6 pacientes, hipotensión 5 pacientes, prurito 5 pacientes, y retención urinaria 2 pacientes. No se presentó depresión respiratoria en ningún paciente ni temprana ni tardíamente. (3,4,7,10)

Ambos autores concluyen, que la meperidina provee un efecto anestésico - satisfactorio cuando se administra por vía subdural con mínimos efectos secundarios indeseables, y con analgesia residual profunda y duradera.

Se han propuesto los siguientes mecanismos por los cuales se produce el bloqueo motor, que pueden ser:

- 1). Acción directa sobre la materia gris del cordón espinal.
- 2). Mediación de los receptores opioides del asta ventral del mismo.
- 3). Acción como anestésico local, en la membrana del axón, en la raíz del nervio espinal anterior.

El cordón espinal puede ser abordado de dos formas, sistémicamente por absorción vascular y supraespinalmente por un ascenso de la droga a través del flujo sanguíneo cerebral. (3,16,17)

## DESARROLLO:

### MATERIAL Y METODOS.-

Veinticinco pacientes con RAO/ASA/ E/U I/III A/B, los cuales requirieron de cirugía de abdomen bajo, urogenital, perineal y/o de miembros inferiores, cuyas edades se encontraron dentro del rango de 20 a 60 años ( 38 promedio), y con un peso corporal entre 50 y 100 kg. fueron incluidos en éste estudio, previa autorización del Comité de Etica del Hospital General de Ticomán, y con el consentimiento de los pacientes. Grafica No. 1

En las cirugías de abdomen bajo comprendieron 9 salpingoclasias, 3 plásticas inguinales y 2 umbilicales. Las cirugías urogenitales fueron 4 coloplastias anterior y posterior, una circuncisión y un legrado biopsia; en periné se incluyeron una hemorroidectomía y una fisurectomía, y en miembros inferiores 2 amputaciones y una safenectomía. Grafica No. 2

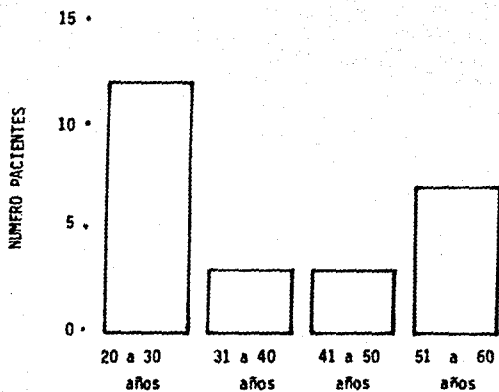
La medicación preanestésica sólo incluyó 5mg. de diazepam y 0.5mg. de atropina, ninguno de los pacientes recibió analgésicos narcóticos en las 24 hs. previas a la cirugía. Se instaló una vía venosa permeable en c/u de los pacientes una vez que se encontraban en quirófano, después se realizó la punción subaracnoidea con el paciente en decúbito lateral en los espacios intervertebrales de L2/L3 ó L3/L4 según fue el caso, en todos los pacientes se instaló un cateter peridural en el mismo sitio de la punción, inerte, y en dirección cefálica ó caudal según fue el caso.

Cabe señalar que en ningún caso fue necesaria su utilización. La punción se realizó con agujas de raquia No. 22 y 25. Cuando se obtuvo LCR de aspecto y características normales se procedió a la administración de la meperidina, previamente calculada a razón de 1mg/kg de peso, utilizando concentraciones de 50mg/ml.

Una vez terminado el procedimiento y fijado el cateter, se colocó al paciente en posición de decúbito supino ó prono según fuese el caso. Se corroboró la instalación y nivel del bloqueo sensitivo por el método de punción y la presencia de bloqueo motor.

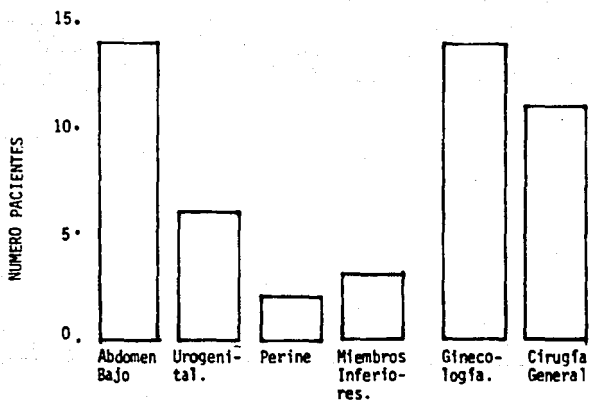
Durante todo el período transoperatorio se llevó a cabo la monitorización continua de la FC, FR, T/A, temperatura, así como, monitoreo continuo de registro electrocardiográfico. Asimismo, se mantuvo comunicación permanente con los pacientes interrogandoseles periódicamente sobre la presencia de alguna molestia y/o presencia de efectos colaterales de la meperidina, náuseas, vómito, prurito, sedación excesiva, depresión respiratoria ó alguna otra molestia.

En el postoperatorio inmediato se mantuvo el monitoreo continuo hasta por doce horas, registrando FC, FR, T/A, y temperatura a los 5', 10' - 15', 30', 60', 2hs, 4hs, 6hs, 8hs, 10hs y 12hs, así como, la presencia de algún efecto colateral, en especial la depresión respiratoria tardía. También se continuó con la prueba de la punción cada 10' aproximadamente hasta que retornó la sensibilidad normal, y el efecto de bloqueo motor desapareció, fue entonces cuando los pacientes regresaron a sus cuartos. La analgesia postoperatoria, fue evaluada hasta la aparición del dolor mediante la escala analógica lineal de 0 a 10, misma que fue explicada a cada paciente indicándole que 0 equivalga a ausencia de dolor y 10 a dolor severo ó intolerable.



GRAFICA NUMERO: 1 GRUPOS DE EDADES





GRAFICA NUMERO: 2

GRUPOS DE CIRUGIAS REALIZADAS DE ACUERDO A:  
 LOCALIZACION SERVICIO.

## RESULTADOS.-

La dosis administrada de meperidina en promedio fue de 56.8mq. siendo la cantidad mínima de 50mq. y la máxima de 70mq. Grafica No. 3

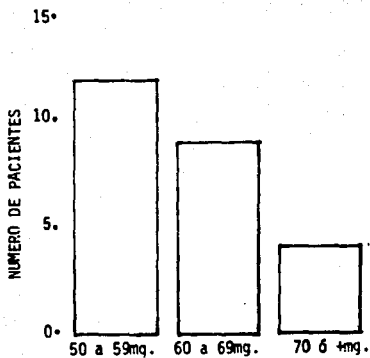
De los pacientes que se incluyeron en éste estudio, sólo uno fue valorado con necrobiosis de miembro pélvico izquierdo al cual se le amputó con agente, los otros 24 pacientes se dividieron en 11 con RAN/ASA E I A, 12 con RAN/ASA E II A, y uno con RAN/ASA F II B. Grafica No. 4

De todos éstos pacientes sólo se incluyeron 5 hombres por 20 mujeres, sin que el sexo influyera en los resultados obtenidos.

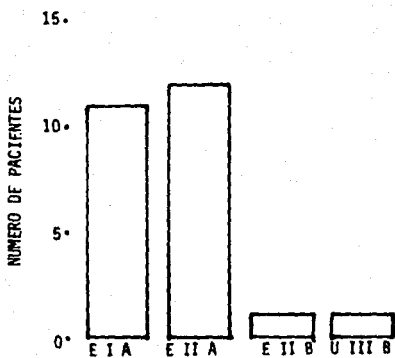
La Meperidina por vía subdural a dosis de 1mq/kg de peso produce en el individuo bloqueo sensitivo en miembros inferiores y abdomen bajo, siendo su instalación de 5 a 10 minutos en promedio, y alcanzando una altura a nivel de T6 el más alto y T10 el más bajo, siendo T8 el nivel alcanzado en promedio. La duración en promedio del bloqueo sensitivo fue de 95 minutos, siendo el menor tiempo de duración de 80 minutos y la mayor duración del mismo fue de 120 minutos. Grafica No. 5

El bloqueo motor que produce la meperidina no difirió significativamente en su tiempo de instalación, que fue de 6 a 10 minutos en promedio, del tiempo de instalación del bloqueo sensitivo, y su duración en promedio fue de 135 minutos, siendo el menor tiempo de duración de 110 minutos y la máxima de 190 minutos. La duración del efecto anestésico fue de 103 minutos en promedio, con 90 minutos como mínimo y 130 minutos como efecto máximo. El tiempo quirúrgico promedio fue de 50 minutos con un tiempo mínimo de 20 minutos y un máximo de 95 minutos. Graficas Nos. 6, 7, 8

El efecto analgésico residual fue evaluado de acuerdo a la escala lineal análoga de 0 a 10, con lo que se encontró una analgesia residual postoperatoria de 8 horas en promedio, teniendo como tiempo mínimo 5 horas y máximo de 10 horas, tiempos durante los cuales cada paciente, calificó al dolor de acuerdo a la escala con 5/6 como moderado y requirieron posteriormente de la aplicación de algún analgésico. Grafica No. 9

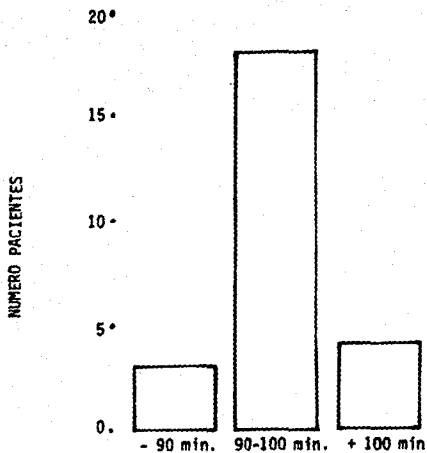


GRAFICA NUMERO: 3 DOSIS ADMINISTRADAS DE MPPERIDINA  
( 1 mg./kg. de peso ).



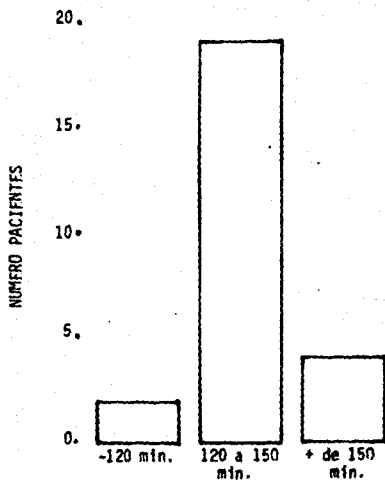
GRAFICA NUMERO: 4

CLASIFICACION DEL RIESGO ANFESTESICO QUIRURGICO Y ASA.



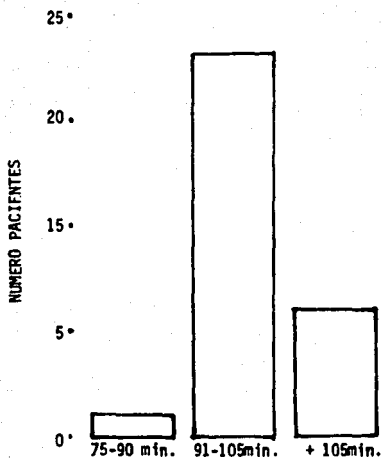
GRAFICA NUMERO: 5

TIEMPO DE DURACION DEL BLOQUEO SENSITIVO



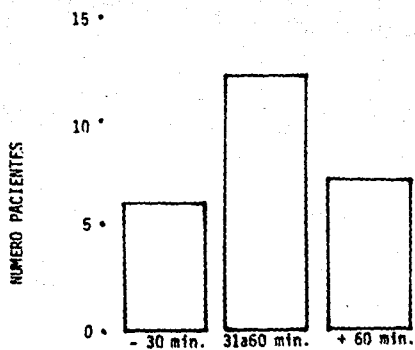
GRAFICA NUMERO:6

TIEMPO DE DURACION DEL BLOQUEO MOTOR.



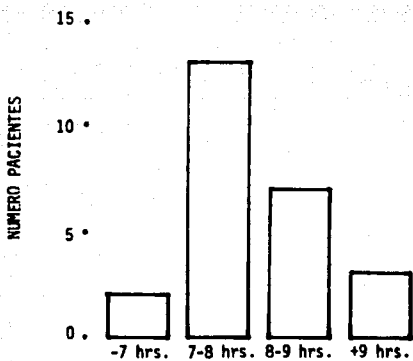
GRAFICA NUMERO: 7

TIEMPO DE DURACION DEL EFECTO ANESTESICO.



: GRAFICA NUMERO: 8 TIEMPO QUIRURGICO





GRAFICA NUMERO: 9

TIEMPO DE DURACION DEL EFECTO ANALGESICO

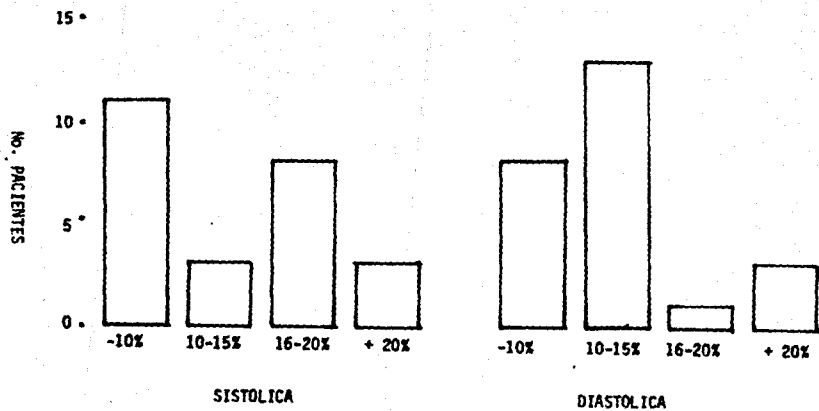
La presión arterial varió de acuerdo con las cifras basales, durante el trans operatorio en 11 nacientes la presión sistólica tuvo una variación de menos del 10%, en 3 pacientes, varió entre 10 y 15% en 8 pacientes varió entre un 16 y un 20%, y sólo en tres pacientes varió más del 20%, sin que fuese mayor del 25%, la diastólica varió menos del 10% en 8 pacientes, entre 10 y 15% en 13 pacientes, de 16 a 20% en un paciente y más de 20% en tres pacientes. Durante el postoperatorio inmediato, al término de la cirugía las cifras tensionales sistólicas variaron con respecto a las basales, menos del 10% en 10 pacientes y más del 20% en tres pacientes, y las diastólicas variaron menos del 10% en 9 pacientes, de 10 a 15% en 12 pacientes, de 16 a 20% en 2 pacientes y más del 20% en 2 pacientes. De los 25 pacientes sólo uno presentó hipotensión leve, la cual fue manejada únicamente con cristaloides IV, respondiendo satisfactoriamente. Durante las 12 horas postoperatorias en las cuales se continuó el monitoreo de los pacientes no se observó en ningún caso hipotensión y en la mayoría de los pacientes sus cifras tensionales volvieron a la normalidad -- (cifras basales), dentro de la 1ra. y 2da. hora del postoperatorio inmediato. Grafica Nos. 10, 11

La frecuencia cardíaca no sufrió cambios significativos estadísticamente, sólo en 3 pacientes alcanzó variaciones entre el 5 y 10% y el resto de los pacientes no presentó modificaciones en éste aspecto.

Del mismo modo, la frecuencia respiratoria se mantuvo estable y sin modificaciones significativas, únicamente se observó variación de la misma en 7 pacientes entre un 7 y 12% sin que se presentara ningún caso ó episodio de depresión respiratoria tanto en el trans como en el postoperatorio.

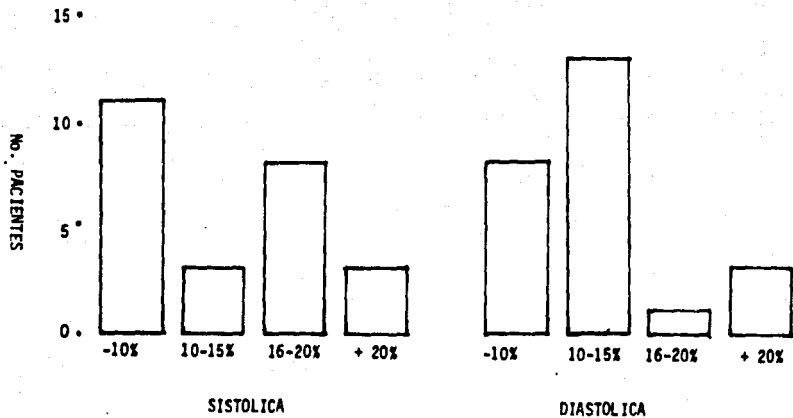
La temperatura no presentó cambio alguno tanto en el trans como en el postoperatorio inmediato y mediato.

Respecto a los efectos indeseables sólo una paciente se quejó de prurito facial leve, sin que éste fuese angustiante para la paciente, mismo que no requirió de ningún manejo en particular. No se observó ningún otro efecto secundario ni en el trans ni en el postoperatorio.



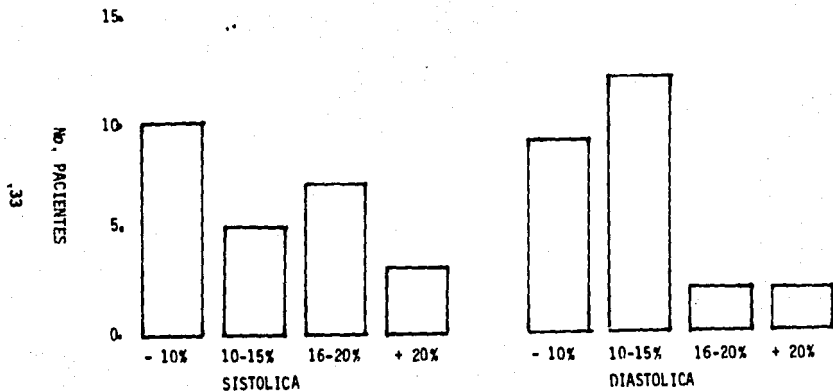
GRAFICA NUMERO: 10

PORCENTAJE DE VARIACION DE LA PRFSION ARTERIAL TRANSOPERATORIA DE ACUERDO A CIFRAS BASALES.



GRAFICA NUMERO: 10

PORCENTAJE DE VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL TRANSOPERATORIA DE ACUERDO A CIFRAS BASALES.



GRAFICA NUMERO: 11

PORCENTAJE DE VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DE ACUERDO A CIFRAS BASALES.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES.-

En el presente estudio todos los pacientes contaron con exámen de laboratorio que incluyó BH y Tiempos de Coagulación, siendo en todos los casos normales por lo que en ningún caso contraindicaron la técnica de la anestesia espinal con meperidina como agente único.

El sexo de los pacientes tampoco contraindicó la técnica y mucho menos modificó los resultados de éste estudio. La edad no influyó ni en la técnica ni en los resultados.

El cateter que se colocó en el espacio peridural en ningún caso fue necesario utilizarlo, ni por bloqueo fallido, ni por prolongación de la cirugía, ya que el efecto anestésico que proporcionó la meperidina fue suficientemente satisfactorio en tiempo y calidad para la ejecución de los diferentes procedimientos quirúrgicos.

De los opioides, los derivados de la fenilpiperidina como la meperidina tienen estructura cerrada como los anestésicos locales, con peso molecular y pka similares, la meperidina tiene un peso molecular de 247 y un pka de 8.5, mientras que la lidocaina tiene un peso molecular de 234 y un pka de 7.9. Concentraciones de meperidina entre 2 y 4% han sido reportadas en la producción de bloqueo profundo de nervios periféricos, lo que indica acción anestésica local de ésta droga. Se piensa que la meperidina actúa en los receptores pre y postsinápticos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal del cordón espinal donde inhibe la excitación de la neurona. Los anestésicos locales por otro lado, actúan por bloqueo de la membrana axonal, predominantemente en la raíz del nervio espinal. La eficacia de la meperidina subdural a 1mg/kg de peso, en este estudio, refleja la combinación de efectos de anestésico local y opioide espinal. No se observó clínicamente complicación neurológica alguna. Se observó disminución en la transmisión motora de los miembros inferiores, similar a la observada comúnmente tras la administración subdural de agentes anestésicos locales. No existió diferencia significativa entre los tiempos de instalación de los bloqueos sensitivo y motor, siendo su recuperación primeramente sensitiva y posteriormente motora, sin que el tiempo entre las mismas difirieran significativamente.

Como se menciona anteriormente, el efecto anestésico de la meperidina subdural fue completamente satisfactorio en todos y cada uno de los procedimientos quirúrgicos en los que se empleó como agente único, sin que fuese necesario emplear otra técnica para iniciar ó continuar la cirugía.

La analgesia postoperatoria que proporciona la meperidina subdural, fue evaluada por los pacientes como satisfactoria en la gran mayoría de los casos especialmente por aquellos que anteriormente habían sido sometidos a algún procedimiento anestésico quirúrgico. Esta alcanzó un tiempo promedio de 8 horas, lo que fue calificado por los pacientes como un postoperatorio placentero.

En nuestro estudio la presión arterial se mantuvo dentro de los límites normales, únicamente en una paciente varió más del 25% y respondió adecuadamente a la administración de cristaloides durante el transoperatorio, sin que requiriera de vasopresores ni durante el mismo ni durante el postoperatorio.

Tanto la frecuencia cardíaca como la respiratoria se mantuvieron sin modificaciones estadísticamente significativas, igualmente en el trans como en el postoperatorio. Tampoco la temperatura corporal sufrió modificación alguna.

De los efectos secundarios indeseables únicamente se observó prurito facial en una paciente, el cual no fue angustiante ni requirió de manejo alguno, el mecanismo de asociación de prurito con la administración espinal de opioides no está bien establecido, esto es improbable que sea debido a la liberación de histamina ya que el prurito se presente también con la administración de fentanil el cual no causa liberación sistémica de histamina y los antihistamínicos son inefectivos en el tratamiento de éste. El prurito, tampoco es dependiente de la dosis administrada. La característica predominante del prurito facial, ha sido explicada por la rápida penetración del opioide a la porción caudal, colocada superficialmente del tracto espinal del nervio trigémino.

En ningún paciente existió evidencia clínica de depresión respiratoria,

este es un efecto secundario usualmente presente tras la administración de Morfina extra e intraduralmente. La morfina es altamente hidrofílica, por lo que una inyección intratecal puede producir altas concentraciones en el LCR, la cual puede moverse lentamente fuera del receptor espinal, con extensión frontal, lo cual puede resultar en desarrollo de depresión respiratoria. La meperidina, a diferencia de la morfina, es altamente lipofílica. Esto le permite un rápido inicio de acción y una mínima concentración residual en el LCR de la droga disponible para extenderse hacia el cerebro, por lo que el desarrollo de depresión respiratoria es mínimo.

Aún cuando tampoco se presentaron náuseas, vómito ni retención urinaria, en ningún caso, cabe hacer mención de los mecanismos a los cuales se les atribuyen dichos efectos. La incidencia de náuseas y vómito, después de la administración espinal de opioides es generalmente alta tanto como después de la administración epidural de opioides y tan altas con morfina como con meperidina. Bromage, reportó una incidencia del 50% siguiendo a la morfina epidural. Se ha sugerido que la náusea y vómito son debidos a la extensión cefálica de los opioides, hasta el centro del vómito y a los -- quimiorreceptores de la "Zona gatillo".

El mecanismo de la retención urinaria, posterior a la administración espinal de opioides no está completamente claro, pero al antagonizar éste con naloxona en algunos casos, sugiere que los receptores opioides están involucrados, probablemente la idea es la inhibición de la liberación de acetilcolina desde la innervación eferente postganglionar del músculo detrusor.

La meperidina subdural ofrece ventajas, cuando se espera un dolor postoperatorio severo, como por ejemplo el que sigue a la hemorroidectomía ó a la fisurrectomía, ó al "dolor fantasma", que acompaña a la amputación de alguno de los miembros pélvicos. También cuando los anestésicos locales no se encuentren disponibles, ó cuando desarrollan u ocurren contrarios con éstos, la meperidina subdural puede ser utilizada como una alternativa.



Sin embargo, serán necesarias, más adelante, pruebas clínicas antes de que pueda ser aprobada como una práctica rutinaria.

En conclusión, la meperidina subdural, a una dosis de 1mg/kg de peso, es efectiva como agente único para la anestesia espinal que además -- produce un efecto analgésico postoperatorio prolongado y satisfactorio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1). ALDRETE J.A: Anestésicos Narcóticos. Raquianestesia. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. 1986. ed. Salvat. Pag. 419-442, 637-674.
- 2). BROMAGE O: Analgesia Epidural, 1985 ed. Salvat.
- 3). COSIN MG: Le MATTER: Intrathecal and epidural Opioids. Anesthesiology vol 61 No. 3 Sept. 1984.
- 4). COZIAN A: Effects of Meperidine Spinal Anaesthesia on Hemodynamics -- Plasma Catecholamines, Angiotensin I, Aldosterone, and Histamine. Concentration in Elderly Men. Anesthesiology vol 64 Jun. 1986.
- 5). CHUSID J: La médula Espinal. El LCR. Neuroanatomía correlativa y Neurología Funcional. 1986. ed. El Manual Moderno. Pag. 66-80 y 239-243.
- 6). ERIKSSON E: Anestesia Raquídea (Espinal). Manual Ilustrado de Anestesia Local. 1969. ed. ASTRA. Pag. 112-120.
- 7). FAMEMO C.E: Spinal anaesthesia with meperidine as the sole agent. Canadian Anaesthetists' Society Journal vol. 32 No. 5 1985.
- 8). GONZALEZ A: Receptores celulares Opiáceos. Actualización de Farmacología y Terapéutica. 1985. ed. Interamerica. Pag. 44-45.
- 9). GOODMAN AND GILMAN: Analgésicos y antagonistas opiáceos. Las bases -- farmacológicas de la terapéutica. Sexta edición. 1982 ed. Panamericana. pag. 494-532.
- 10). JACOBSON L: Intrathecal Methadone and Morphine for Postoperative Analgesia; a comparison of the efficacy, duration and side effect. Anesthesiology vol. 70 No. 5 May. 1989.
- 11). JARAMILLO J: Estudio doble ciego sobre la eficacia de la Nalbufina epidural en el alivio del dolor postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología. vol. 9 1986.
- 12). NELL A: Receptor Mechanims for Nociception. International Anesthesiology Clinics. vol. 24 No. 2 1986.
- 13). PRYS-ROBERTS C: Farmacocinética y dinámica de los analgésicos narcóticos. Farmacocinética de los Anestésicos. 1986. ed. El Manual Moderno. Pag. 163-202 .

- 14). SINATRA R: A comparison of Morphine, Meperidine, and Oxymorphone as utilized in Patient-controlled Analgesia following Cesarean Delivery. Anesthesiology. vol.70 No. 4 Apr. 1989.
- 15). SJOSTROM S: Patient controlled Analgesia with extradural Morphine - or Pethidine. Br. J. Anaesth. vol. 60 1988.
- 16). SJOSTROM S: Pharmacokinetics of epidural Morphine and Meperidine in humans. Anesthesiology. vol. 67 No. 6 Dec. 1987.
- 17). SJOSTROM S: Pharmacokinetics of Intrathecal Morphine and Meperidine in humans. Anesthesiology vol. 67 No. 6 Dic. 1987.
- 18). SMITH-THIER: Neurología; Fisiopatología. Principios biológicos de - la enfermedad. 1983 ed Panamericana. Pag. 1001-1188.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA