

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I. S. S. S. T. E.**

59
201

**FENTANYL PERIDURAL Y NIVELES DE
GLUCEMIA EN EL PACIENTE DIABETICO
TIPO II**

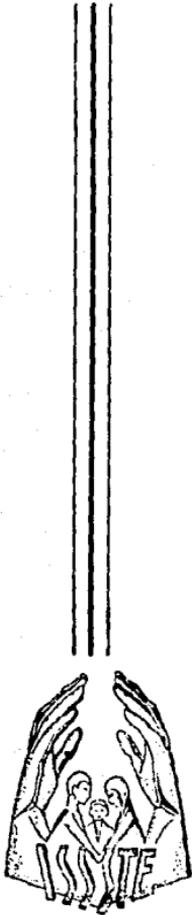
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ELEUTERIO ENRIQUE VANEGAS DIAZ

ASESOR: DR. RAUL CASTAÑEDA TRUJILLO



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1990

FALLA DE ORIGEN



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:

I.- INTRODUCCION:	Pág. 1
Antecedentes:	Pág. 1
Problema:	Pág. 9
Hipótesis:	Pág. 9
Objetivo:	Pág. 9
II.- MATERIAL Y METODOS:	Pág. 10
Pacientes:	Pág. 10
Tratamiento:	Pág. 10
Monitoreo:	Pág. 11
III.- RESULTADOS:	Pág. 12
IV.- CONCLUSIONES:	Pág. 13
Comentarios:	Pág. 14
Cuadros:	Pág. 15
V.- BIBLIOGRAFIA:	Pág. 18

INTRODUCCION:

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS:

Las motivaciones para la realización del presente trabajo, han sido:

Reconocer que gran cantidad de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente, y que por lo tanto, requieren de la aplicación de alguna técnica anestésica, cursan con alteraciones graves, como sucede en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

Tener el antecedente, por trabajos previos, de que los pacientes diabéticos tipo II sufren variaciones bruscas en los niveles de glicemia después de la anestesia regional peridural lumbar con Lidocaina, ¹¹ por mecanismos no precisados que involucran bloqueo simpático (del nervio esplácnico mayor).

Establecer la técnica anestésica más adecuada para el manejo de los pacientes diabéticos tipo II, y que consecuentemente nos permita disminuir su morbimortalidad.

Establecer los efectos del Fentanyl por vía peridural sobre los niveles de glicemia de los pacientes ya mencionados.

MARCO TEORICO:

El páncreas es una glándula de secreción mixta (endócrina y exócrina), localizada en la cavidad abdominal y retroperitonealmente, con un peso aproximado de 85 - 90 grs. Está irrigada por ramas provenientes de la arteria esplénica y de la arteria mesentérica superior. La circulación venosa corre paralela a la circulación arterial. La circulación linfática drena en los ganglios linfáticos adyacentes (esplénicos, mesentéricos, gástricos, etc.).

El páncreas posee inervación del Sistema Nervioso Autónomo; en su porción simpática proviene del ganglio celiaco (Nervio Esplénico Mayor) el cual está formado por fibras nerviosas procedentes de T-5 a T-9; la porción Parasimpática proviene del X par craneal. (Neumogástrico).^{4,6}

Microscópicamente se observa a la porción exócrina del Páncreas localizada en los acinos, los cuales secretan de 1500 a 3000 ml. de líquido isosmótico, con un PH de 8 y con 20 enzimas y zimógenos.

La porción endócrina se compone de 4 diferentes tipos de células -- agrupadas en los denominados islotes de Langerhans; estos últimos en número aproximado de un millón, y con un diámetro aproximado de 100 micras., encontrándose organizadas alrededor de pequeños capilares hacia donde son vaciadas las hormonas que producen. Estas células son:

Las células Alfa las cuales ocupan aproximadamente el 25% de cada islote y secretan Glucagon.

Las células Beta que ocupan aproximadamente el 60% del islote y secretan Insulina.

Las células D que ocupan el 10% del islote y secretan Somatostatina.

Las células PP, de función incierta y que secretan un polipéptido pancreático.^{6,12.}

La insulina es una proteína que consta de 51 aminoácidos, formada por dos cadenas peptídicas. La cadena A 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos unidos por puentes disulfuro y con un peso molecular de 5808. La biosíntesis de esta hormona se inicia en una fracción del ADN de las células Beta y este componente se transcribe en el RNA-mensajero y así pasa del núcleo de la célula al citoplasma, especialmente en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, donde se sintetiza la Pre-Pro-Insulina que gracias a enzimas desdobladoras se transforma en Pro-Insulina la cual pasa al aparato de Golgi y aquí es donde se almacena hasta que un estímulo adecuado favorezca su liberación.

La producción diaria de insulina en individuos sanos es de 25-50 - Unidades aproximadamente.⁶

REGULACION DE LA SECRECION DE INSULINA:

La glucosa es el principal regulador de la secreción de Insulina.- Se han propuesto dos modelos para explicar esta regulación: Uno es el modelo del glucorreceptor, donde el control es indicado por un receptor de superficie celular específico para la glucosa. El otro modelo es el de Sustrato-sitio, donde es empleada una señal generada por un metabolito intracelular, siendo la glucosa fosforilada, (por la acción de la - glucoquinasa), el sensor más importante dentro de las células Beta.⁶

Mecanismos autónomos tales como la estimulación simpática o la elevación de catecolaminas sanguíneas, suprimen la liberación de Insulina- siendo mediada ésta respuesta por los receptores alfa. Por el contrario la estimulación selectiva de los receptores Beta-1 estimula la liberación de insulina. Sin embargo en estados especiales como el estrés quirúrgico, hipoxia, hipotermia, quemaduras graves, etc., la actividad alfa supera la actividad Beta-1. La estimulación parasimpática y fármacos

- - - colinomiéticos (sobre receptores muscarínicos) aumentan la liberación de insulina.

Los aminoácidos potencian el estímulo de la glucosa para la secreción de insulina.

Hormonas Gastrointestinales tales como la gastrina, la secretina y la colecistocina, provocan aumento moderado de la secreción de insulina.

La hormona Somatostatina desplaza la fuente de combustible del organismo, de los carbohidratos a las grasas o sea, un efecto contrario a la insulina, ocasionando un efecto diabetógeno.

FUNCIONES DE LA INSULINA:

Sin duda la principal función de la insulina es facilitar el transporte de la glucosa al interior de la célula, excepto en las células cerebrales, donde se necesita de ella.

En el hígado se produce una mayor captación de la glucosa a través de la estimulación de la glucocinasa, así como también la formación de glucógeno a través de la estimulación de la fosfofructuocinasa y de la glucógenosintetasa, almacena lípidos e inhibe la glucogenólisis por inhibición de la fosforilasa.

En el tejido adiposo aumenta la captación de glucosa, hay depósito de ácidos grasos y disminuye la lipólisis.

En músculo hay mayor captación de glucosa y aminoácidos, aumenta el depósito de glucógeno y proteínas y disminuye la proteólisis.³

El glucógeno es una proteína con peso molecular de 3485, formado por una cadena de 29 ácidos; produce efecto hiperglicémico por efecto catabólico de la glucogenólisis, de la gluconeogénesis.

La glucosa es el más potente regulador de la secreción de glucagón; así un aumento de la glicemia inhibe la secreción de glucagón y viceversa. La estimulación nerviosa simpática y las aminas simpaticomiméticas aumentan la secreción de glucagón.

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos, inhibe la secreción de Insulina y glucagón.

IMPORTANCIA DE LA REGULACION DE LA GLUCEMIA:

Es importante conservar la glucemia dentro de valores normales para asegurar la nutrición de órganos tales como el cerebro, retina, epitelio germinativo. Más de la mitad de la glucosa formada por gluconeogénesis durante el período interdigestivo, se emplea para el metabolismo del cerebro. De hecho es importante que el Páncreas no secrete grandes cantidades de Insulina durante este período ya que esa cantidad de glucosa pasaría a músculos y otros tejidos, privando al cerebro de grandes cantidades de glucosa.

También es importante que la glucosa no se eleve demasiado por tres motivos:

- a).- Una glucemia elevada ejerce intensa presión osmótica en el líquido extracelular, lo que puede ocasionar deshidratación celular.
- b).- Una glucemia elevada causa pérdida de glucosa por la orina.
- c).- Esto origina diuresis osmótica, lo que puede ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico.¹⁷

DIABETES MELLITUS:

Es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos ocasionando complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos por lesión de las membranas basales. Todo esto ocasionado por la falta de producción o disminución de la Insulina

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS RECOMENDADA POR EL NATIONAL
DIABETES DATA GROUP (1979).

D.M. Insulinodependiente (Tipo I)

A.- PRIMARIA

D.M. No Insulinodependiente (Tipo II)

B.- SECUNDARIA

La D. M. no Insulinodependiente (Tipo II), es casi característica del paciente adulto, influye en su aparición la obesidad, presenta un factor hereditario aparentemente de tipo dominante; casi en su totalidad responden adecuadamente a régimen dietético e hipoglucemiantes orales.

RECEPTORES OPIACEOS:

Goldstein en 1971, fué el primero en intentar demostrar un receptor opiáceo; éstos se han encontrado en todos los vertebrados, están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionados con la percepción del dolor, conducta emocional y control neuroendocrino.^{14,16}

Topográficamente se dividen en:

- I.- Receptores Opiáceos Espinales.- Localizados en la sustancia gelatinosa, en las capas I y II de Rexed de las astas dorsales de la médula espinal. Aquí es el sitio de la primera estación de relevo de la información del dolor.
- II.- Receptores opiáceos supraspinales.- Localizados en la parte alta del sistema nervioso central.
- e).- Sustancia Gelatinosa del tracto espinal y Núcleo del Trigémino participando éstos en la percepción del dolor de cabeza, cara y miembros superiores.

- b).- Núcleo del Haz Solitario, N. Ambiguo, N. Comisural, relacionados con los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática.
- c).- Area Postrema participan en el desarrollo de nauseas y vómito.
- d).- Locus Coeruleus. Sistema Límbico (Amígdala, cuerpo estriado, Hipotálamo) participan en la alteración del comportamiento emocional.
- e).- En Hipófisis inducen la secreción de Hormona Antidiurética.
- f).- En Tálamo porción media y lateral, donde se integra la percepción del dolor.
- g).- Núcleo Caudado, Putamen, Globus Pallidus, aquí probablemente se relaciona con la rigidez motora.

Así se concluye que la distribución de los receptores opiáceos y - las neuronas que contienen encefalina muestran un paralelismo estrecho.

TIPOS DE RECEPTORES OPIACEOS:

U (MU).- Median analgesia supraspinal, depresión respiratoria, euforia, dependencia física.

K (KAPPA).- Median analgesia espinal, miosis, sedación.

D (DELTA).- Dilatación pupilar, taquipnea.

S (SIGMA).- Disforia, alucinaciones, estimulación vasomotora.

PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS.- Son compuestos sintetizados en el organismo humano y que muestran actividad similar a la morfina. Hasta el momento se han identificado tres familias, que son: Encefalinas, Endorfinas, Dinorfinas.¹²

FENTANYL.- Es un opiáceo sintético perteneciente a la familia de las fenilpiperidinas. Se introdujo en 1961 por Janssen para su uso clínico, como analgésico es de 80 a 100 veces más potente que la morfina, es un agonista de los receptores opiáceos μ (μ) y κ (κ), de ahí sus efectos en el organismo.²

BLOQUEO PERIDURAL.- Es una anestesia conductiva, producida por la aplicación única o continua de un anestésico local, depositado directamente en el espacio peridural, teniendo como acceso principalmente la vfa interespinosa lumbar, produciéndose un bloqueo nervioso sensitivo y simpático con bloqueo parcial de las fibras motoras. La intensidad del bloqueo simpático se relaciona con la hipotensión arterial y la inhibición de la liberación de catecolaminas.²

A partir de 1979 se inicia la administración de opiáceos por vfa peridural, siendo la morfina el primero en ser administrado por ésta vfa, principalmente con finalidad de analgesia postoperatoria y en pacientes oncológicos. Los opiáceos así administrados alcanzan su sitio de acción por difusión a través de la duramadre, en estado no ionizado así dentro del líquido cefalorraquídeo y bañando a la médula espinal, se dispersa dentro de la misma médula a una profundidad de 1 mm. ó más hasta llegar al receptor opiáceo.

El Fentanyl tiene un PK_a bajo y una alta solubilidad lipídica, lo cual favorece la penetración de la duramadre y una latencia breve.

Los opiáceos por vfa peridural, a diferencia de los anestésicos locales por la misma vfa, no producen bloqueo simpático y motor.

PROBLEMA:

¿ La administración de Fentanyl por vfa Peridural mantiene más - estables los niveles de Glucemia en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II?.

HIPOTESIS:

Suponemos que el Fentanyl administrado por vfa Peridural *ó* acompañado con dosis más pequeñas de Lidocafna, mantiene más estables los niveles de Glucemia en el paciente diabético tipo II. A través de un mecanismo que evita el bloqueo simpático y consecuentemente evitándonos una disminución importante de la glucemia que puede ser de gravedad.

OBJETIVO:

Establecer los efectos del Fentanyl por vfa peridural, sobre los niveles de glucemia de los pacientes con diabetes mellitus tipo II. Y consecuentemente establecer la técnica más adecuada para el manejo de estos pacientes y que nos permita disminuir su morbi-mortalidad.

MATERIAL Y METODOS:

PACIENTES:

Después de obtener la aprobación del Comité para Investigación - clínica del Hospital y el consentimiento informado. Se estudiaron diez pacientes con Diabetes Mellitus tipo II compensados, programados para diferentes procedimientos quirúrgicos, factibles de manejarse con Bloqueo Peridural, de los cuales fueron cinco del sexo femenino y cinco del sexo masculino, (ver cuadro I), cuyas edades y pesos se observan en el cuadro II.

La clasificación del estado físico de los pacientes de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiólogos, fué clase II.

TRATAMIENTO:

Sin recibir medicación preanestésica, canalizándose vena periférica en ocho pacientes y en los dos pacientes restantes hubo necesidad de instalar catéter central por venodisección. A todos se les perfundió solución salina al 0.9% en cantidades variables de acuerdo con los requerimientos de cada paciente.

Utilizando la técnica habitual se procedió a localizar el espacio peridural a nivel interespinoso L2 - L3, administrándose una dosis de Fentanyl a razón de 4 mcgs./kg. de peso, en un volumen suficiente de agua inyectable, tomando como base el volumen de 1.5 ml. por centímetro a bloquear. Administrando la dosis por aguja de Tuohy No. 16 y posteriormente insertando un catéter peridural a través de la aguja con dirección cefálica.

MONITOREO:

Con fines de monitoreo se instaló esfigmomanómetro de mercurio y estetoscopio, uno con localización precordial, los cuales nos permitieron determinar la presión arterial así como la frecuencia cardíaca tomándose estos parámetros en el control previo al bloqueo peridural y después cada 5 minutos posterior al bloqueo peridural, hasta la terminación del procedimiento quirúrgico.

De acuerdo al objetivo del estudio se determinó la glucemia - - (Método GOD-PAD), en relación con el bloqueo peridural: Antes de la aplicación del bloqueo peridural, 20 minutos después de la administración del Fentanyl, y en la recuperación inmediata (90 minutos después del bloqueo).

RESULTADOS:

Como podemos apreciar en el cuadro III, 20 minutos después de la administración del Fentanyl por vía peridural, hubo mantenimiento de los niveles de glucemia, siendo ligeramente superiores a nuestro control en cinco pacientes. En los restantes cinco pacientes se observó disminución de la glucemia con respecto al control de los mismos pacientes, es de mencionar que en éstos pacientes se adicionó Lidocaina al 2% con epinefrina, en dosis de 80 a 100 mgs. ya que los pacientes referían dolor intenso antes del procedimiento quirúrgico.

En la recuperación permanecieron los niveles de glucemia ligeramente superiores a nuestro control, en los pacientes que sólo les fué administrado Fentanyl por vía peridural. En los restantes cinco pacientes presentaron una ligera disminución adicional de la glucemia.

La presión arterial se mantuvo sin cambios en los pacientes que sólo recibieron Fentanyl por vía peridural. En los cinco pacientes que se adicionó Lidocaina, observamos una ligera disminución de la presión arterial.

La frecuencia cardiaca disminuyó ligeramente en los pacientes que sólo recibieron Fentanyl peridural, en los restantes pacientes no se presentaron cambios significativos.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a nuestro análisis, observamos lo siguiente:

I.- La administración de Fentanyl por vía peridural mantuvo ligeramente elevada la glucemia. Este efecto sólo había sido reportado experimentalmente en ratones y con otros opioides (no Fentanyl) administrados intratecalmente.^{8,10,15} Anteriormente Houghton⁷ refiere que la anestesia general deprime la liberación de Insulina y la tolerancia a la glucosa, lo que se traduce en una elevación de los niveles de Glucemia, pero no se observó éste efecto con el bloqueo peridural.

A pesar de la gran variedad de modelos experimentales ya referidos aún es difícil interpretar los cambios en los niveles de glucemia consecutivos a la administración de opiáceos por vía intratecal y peridural.

II.- En los cinco pacientes en que se adicionó Lidocaina al 2% con epinefrina, debido a que los pacientes refirieron dolor intenso aún con los procedimientos previos al acto quirúrgico, sí se observó disminución de los niveles de glucemia (ver cuadro III). Este efecto ya fue reportado previamente^{2,7,11} así como sus mecanismos involucrados.

Por lo tanto el Fentanyl por vía peridural mantiene estables los niveles de glucemia de los pacientes diabéticos tipo II. Este efecto es de gran utilidad en los pacientes que pueden presentar hipoglucemia - (por administración de Insulina, hipoglucemiantes orales) preservando así la función adecuada de órganos vitales como es el cerebro. Agregándose además una estabilidad hemodinámica, ya referida en otros estudios de gran beneficio para estos pacientes en quienes pueden tener graves consecuencias la hipotensión arterial.

COMENTARIOS:

Otro efecto indeseable observado es la depresión respiratoria, la cual se presentó en tres pacientes, cediendo en dos, con la administración de Naloxona y en un paciente con Nalbufina. Estos efectos indeseables ya han sido reportados, así como su tratamiento.^{5,9,13}

La analgesia producida por el Fentanyl peridural, no es suficiente para cualquier intervención quirúrgica, esto ya ha sido descrito.^{2,13} por lo que su mayor utilidad ha sido en el manejo del dolor posoperatorio y del dolor crónico.^{1,2}

No logramos estudiar el número de pacientes preestablecido, debido a los criterios de eliminación, así como también a la disminución importante en el número de pacientes quirúrgicos debido a la falta de medicamentos (Fentanyl) y de quirófanos equipados con lo indispensable para la aplicación de procedimientos anestésicos.

C U A D R O N o . 1

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO:	SEXO:
Levado quirúrgico de miembro inferior	2 femeninos 1 masculino
Toma y aplicación de injertos cutáneos de miembro inferior	2 femeninos 1 masculino
Amputación supracondílea de miembro inf.	1 femenino 1 masculino
Amputación 2do. ortojo pié derecho	masculino
Cistoscopia	masculino

CUADRO No. II

PACIENTE (Orden de estudio)	E D A D (años)	P E S O (Kg.)
1	38	55
2	62	58
3	70	50
4	45	40
5	75	56
6	44	60
7	68	60
8	45	40
9	77	50
10	45	40

C U A D R O No. III

Glucemia (mg /100 ml.)

PACIENTE	CONTROL	20 min.	RECUPERACION
1	120	120	130
2	180	184	182
3	118	120	120
4	165	180	180
* 5	180	162	158
* 6	72	70	70
* 7	110	96	90
* 8	212	180	160
* 9	180	162	160
10	172	180	180

* En estos pacientes se adicionó Lidocafna 2% con epinefrina

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALVA, O. MANEJO DEL DOLOR POSOPERATARIO CON TARTRATO DE BUTORFANOL.
MEMORIAS XIII CURSO ANUAL DE ACTUALIZACION EN-ANESTESIOLOGIA.
MEXICO, 1987, PAG. : 157.
- 2.- ANDRADE, M. : ANESTESIA PERIDURAL EN: ALDRETE, S.A. TEX TO DE ANESTESIOLOGIA TEORICO-PRACTICO, TOMO I, 1ª EDICION, ED. SALVAT MEXICO 1986.
PAGS. 675.
- 3.- FAIN, S. INSULIN SECRETION AND, ACTION.
METABOLISM 1984; 33: 672-5.
- 4.- GARANER, E. PANCREAS. EN: ANATOMIA, 2ª EDICION ED. SALVAT MEXICO 1977, PAGS. 507.
- 5.- GUERON, S. EFFECT OF NALOXONE INFUSION ON ANALGESIA - AND RESPIRATORY DEPRESION AFTER EPIDURAL FENTA NYL ANESTH ANALG 1988; 67: 35-8.
- 6.- GUYTON, A. . INSULINA, EN: TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA 7ª EDICION.
ED. INTERAMERICANA-MC GRAW-HILL ESPAÑA, 1988,- PAGS. 914.
- 7.- HOUGHTON, A. GLUCOSE TOLERANCE DURING ANAESTHESIA AND - SURGERY, COMPARISON OF GENERAL AND EXTRADURAL- ANAESTHESIA.
BR. J. ANAESTH 1978; 50: 495.
- 8.- LALA, A. OPIOID PEPTIDES AND GLUCOSE METABOLISM.
J. ENDOCRINOL, INVEST. 1987; 10: 95-104.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 9.- LATASCH, H. REVERSAL BY MALBUPHINE OF RESPIRATORY DEPRESSION CAUSED BY FENTANYL.
ANESTH ANALG 1984; 63: 814-16.
- 10.- LEACHR, THE STIMULATION GLYCOGENOLYSIS IN ISOLATED HEPATOCYTES BY OPIOID PEPTIDES.
BIOCH. J. 1985; 227: 191-97.
- 11.- MOJICA, W. EFECTO DEL BPD LUMBRAR ALTO SOBRE LOS NIVELES DE GLUCOSA SANGUINEA EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO II.
TESIS DE ANESTESIOLOGIA. HOSP. GRAL. TACUBA. - ISSSTE MEXICO, 1988.
- 12.- MURAD, F. INSULINA Y DROGAS HIPOGLUCEMIANTES ORALES.- GLUCAGON.
EN: GOODMAN Y GILMAN. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
7ª EDICION, ED. PANAMERICANA . BUENOS AIRES - 1986, PAGES. 1412.
- 13.- PACHECO, P. EFECTOS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS -- OCASIONADOS POR LA ADMINISTRACION PERIDURAL -- DE FENTANYL Y HILOCAINA.
REV. MEX. ANEST. 1984; 7: 39-44.
- 14.- SNYDER, S. RECEPTORES OPIACEOS Y SUSTANCIAS OPIACEAS - ENDOGENAS.
EN: LIBROS DE INVESTIGACION Y CIENCIA EL CEREBRO.
3ª EDICION, ED. LABOR BARCELONA, 1983, PAGES.154.
- 15.- URIEL, E. POSIBLE PAPEL FISIOLÓGICO DE ALGUNAS ENCEFALINAS.
REV. MEX. ANEST. 1988; 11: 51-59

16.- VILLAFRANCA, D. RECEPTORES OPIACEOS Y PEPTIDOS OPIOIDES.
REV. MEX. ANEST. 1982; 5:97 y 165.

17.- WARD, W. PATHO PHYSIOLOGY OF INSULIN SECRETION IN NON -
INSULINDEPENDENT DIABETES MELLITUS.
DIABETES CARE 1984; 7: 491-99.