www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
1985; 8:201-206

NALBUFINA-NALOXONA ANTAGONISTAS DEL FENTANYL EN ANESTESIA PEDIATRICA

*CARLOS R. MORENO-ALATORRE
*MARIO VIDAL PINEDA-DÍAZ
**SERGIO AYALA-SANDOVAL
*ADALID MELO-RAMÍREZ

RESUMEN

De Castro y Nalda emplearon la nalbufina desde hace aproximadamente una década como antagonista del fentanyl durante la anestesia analgésica, estos autores han asociado antimorfínicos agonistas (pentazocina-naloxona) para antagonizar la depresión respiratoria de los morfinomiméticos.

García, propuso la asociación de un antagonista agonista (nalbufina) y un antagonista no agonista (naloxona) en adultos. Basados en este antecedente científico analizamos esta asociación revirtiendo los efectos del fentanyl en niños.

Se concluye que la asociación nalbufina-naloxona revierte la depresión respiratoria del fentanyl en dosis promedio de 1.91 ± 0.62 mcg/Kg de naloxona más 75.35 ± 14.97 mcg/kg de nalbufina.

La repercusión de esta asociación sobre la frecuencia cardiaca y la tensión arterial sistólica fue mínima o nula, ya que las diferencias de sus promedios analizados a través de la prueba t no fueron significativos. El estado físico post-anestésico evaluado bajo el índice de Aldrete fue en promedio por arriba de los 9 puntos.

La asociación nalbufina-naloxona es un elemento útil para el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria a morfinosímiles. Esta reversión es de buena calidad desde el punto de vista hemodinámico y mantiene un estado físico post-anestésico satisfactorio.

Palabras clave: Antagonismo morfínico, cloridato de nalbufina, clorhidrato de naloxona, anestesia pediátrica.

SUMMARY

De Castro and Nalda have employed Nalbuphine as a fentanyl antagonist for ten years during analgesic anesthesia. The authors have associated agonist antimorphinic with non agonist antimorphinic (pentazocine naloxone), to antagonize the respiratory depression of the morphinics.

The association of an agonist-antagonist (nalbuphine) and a non agonist antagonist, was proposed by Garcia in adult patient. With this scientific antecedent, we analyzed the association to reverse the effect of fentanyl in children.

Nalbuphine-Naloxone association was useful to reverse fentanyl respiratory depression with a naloxone mean dose 1.19 ± 0.62 mg/kg with a naloxone and nalbuphine 75.35 ± 14.97 mg/kg.

Cardiac rate and blood pressure have minimal repercussion. The physical state after anesthesia, was evaluated by Aldrete's score and the mean was 9 points.

The association of nalbuphine-naloxone is useful in the treatment of respiratory depression caused by morphinics in children. The combination have no hemodynamic side effects and provides a pleassant postoperative state.

Key words: Morphinic antagonism, Nalbuphine hydrochloride, Naloxone hydrochloride, Pediatric anesthesia.

*Médico Anestesiólogo.
**Médico Jefe.
Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS.
Recibido: 20 de febrero de 1985 Aceptado para publicación: 18 de julio de 1985.
Sobretiros: Carlos R. Moreno Alatorre. Depto. Anestesiología. Hospital de Pediatría CMN. Ave. Cuauhtémoc 330. México, D.F

Nalda en el libro "Los Antimorfínicos y la Anestesia Analgésica Secuencial", apunta lo que aprendió respecto al estado "ideal" del antagonismo morfínico: la reversión de la depresión respiratoria, sin la cesación del efecto analgésico, ni de la protección neurovegetativa.[1]

Este antagonismo morfínico "ideal" fue intentado mediante la síntesis de morfinosímiles antagonistas cuya estructura química incluyera, las moléculas de un antagonista-agonista y de un antagonista no agonista o puro; el compuesto fue la nalmexona, cuya aplicación clínica, no superó a los antagonistas-agonistas conocidos.[1-2]

El precario resultado clínico obtenido con la nalmexona, motivó a algunos investigadores a emplear la asociación medicamentosa de un antagonista puro (naloxona) y un antagonista-agonista (pentazocina), en el tratamiento de la depresión respiratoria secundaria a morfínicos.[1] Esta opción en el manejo de la depresión respiratoria morfínica, según estos autores tuvo resultados satisfactorios.

En la actualidad contamos con un antagonista-agonista de características diferentes a los demás antagonistas, que ocupa selectivamente los receptores Mu y Kappa, explicando su propiedad analgésica a nivel espinal y supraespinal, con ausencia de depresión respiratoria. Este fármaco se conoce con el nombre genérico de clorhidrato de nalbufina.[3]

García y cols., con objeto de lograr un antagonismo morfínico mixto, asociaron un antagonista-agonista, con un no agonista o puro, (nalbufina-naloxona); en el cual nalbufina tomó el lugar de la pentazocina.[4] Este análisis se realizó en pacientes de edad adulta, con buenos resultados, siendo este estudio el antecedente científico inmediato del presente trabajo.

Por otra parte, debemos anotar también como antecedente, la experiencia obtenida en antagonismo morfínico mediante pentazocina,[5-6-7] naloxona[8-9] y nalbufina,[4, 10] administrados aisladamente en pacientes de edad pediátrica. Lozano y col.[11] en 1984, reportaron sus resultados al revertir el fentanyl con nalbufina en pacientes adultos de cirugía de tórax. Derivado de lo anterior, elaboramos la siguiente hipótesis de trabajo: "La asociación nalbufina-naloxona, es capaz de antagonizar la depresión respiratoria secundaria a la administración de citrato de fentanyl, con menores efectos indeseables que otros antimorfínicos, en una muestra tomada en un universo de edad pediátrica".

El desarrollo de esta hipótesis, sus resultados y su análisis son el tema del presente reporte.

MATERIAL Y METODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (I.M.S.S.); se tomó una muestra de 31 pacientes de los cuales, 19 fueron del sexo masculino y 12 del femenino; sus edades estuvieron comprendidas entre los 3 meses y los 16 años, con un X de 6.46 ± 5.12 años. El peso corporal osciló entre los 6.2 y 69.8 kilogramos, con un X de 25.6 ± 19.58.

La muestra quedó distribuida en las siguientes especialidades quirúrgicas:

	Pacientes	Por ciento
Bucodentomaxilar	11	34.1
Cirugía general	5	19.4
Oftalmología	3	9.3
Traumatología	3	9.3
Urología	3	9.3
Gastrocirugía	2	6.2
Cirugía reconstructiva	2	6.2
Otorrinolaringología	1	3.1
Ginecología pediátrica	1	3.1
Total	31	100

Todos los pacientes fueron incluidos por ser intervenidos electivamente.

El estado físico preanestésico se clasificó según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (A.S.A.) y la proporción quedó de la siguiente manera:

Estado físico	I - 19 pacientes
Estado físico	II - 12 pacientes
Total	31 pacientes

Veinticuatro horas antes del acto anestésico, todos nuestros pacientes fueron visitados con el objeto de realizar una revisión de expediente, exámenes de laboratorio y gabinete, además de efectuar una exploración física poniendo énfasis en los datos de interés para el anestesiólogo.

Se realizó una nota de valoración, en la cual se incluyeron indicaciones preanestésicas: ayuno, líquidos parenterales y medicación.

Esta medicación preanestésica fue a base de diazepam, a razón de 0.3 mg/kg de peso sin rebasar los 10 mg como dosis total.

Al ingresar el paciente a quirófano, se instaló estetoscopio precordial, baumanómetro, cardioscopio y en su caso venoclisis, registrando la signología vital, estableciéndose estos datos como las cifras basales o preinductivas. Una vez registrados los signos vitales basales se administró sulfato de atropina, a razón de 0.01 mg/kg de peso sin rebasar 0.5 mg como dosis total.

La inducción anestésica se realizó mediante tiopental sódico a 5 mg/kg de peso, citrato de fentanyl a razón de 2 a 4 mcg/kg de peso y bromuro de pancuronio a 0.08 mg/kg. Inicialmente se asistió la ventilación bajo mascarilla facial con una mezcla gaseosa de oxígeno al

40% y N20 al 60%, para posteriormente controlar la ventilación hasta la relajación óptima e hipnosis.

Bajo laringoscopia directa se realizó intubación de traquea con tubo de acuerdo a edad y talla a través de él, ventilación controlada mediante un circuito semicerrado de reinhalación parcial y sin absorbedor de CO2 (sistema Bain), con balón reinhalatorio de acuerdo al peso corporal, con una mezcla gaseosa de oxígeno al 40% y N20 al 60%.

El mantenimiento anestésico se logró mediante la administración fraccionada por vía endovenosa de citrato de fentanyl, el cual durante la primera hora fue a razón de 10 mcg/kg/hora y posteriormente atendiendo a la respuesta clínica (dosis-respuesta).

Se consideró el periodo inductivo al tiempo comprendido dentro de los primeros 5 minutos a la administración de fármacos inductores.

El periodo trananestésico a partir del minuto 6, hasta el momento de la administración de los antagonistas. El periodo post-reversión inmediata corresponde al momento en que se establece la respiración autónoma.

El periodo post-reversión mediato, al tiempo de permanencia en sala de recuperación.

Al terminar el acto quirúrgico se excluyó del circuito anestésico al N2O y se procedió a la administración de la asociación medicamentosa nalbufina-naloxona. A partir del momento de la administración de ambos medicamentos, hasta la presencia de respiración autónoma, se consideró el tiempo de latencia, la dosis empleada de estos fármacos fue orientada en atención a la respuesta clínica a nivel respiratorio.

Cuando se estableció la función respiratoria espontánea y satisfactoria se realizó extubación, previa aspiración de secreciones orofaríngeas; dentro del quirófano, se efectuó una evaluación del estado físico según la escala de Aldrete.

Durante la estancia en sala de recuperación se vigiló signología vital, función respiratoria, además de los datos incluidos en la escala de Aldrete a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. Ningún paciente fue dado de alta de sala de recuperación sin tener seguridad plena de la estabilización en límites normales de constantes vitales, y la permanencia de función respiratoria en forma suficiente.

Se estuvo receptivo durante la visita post-anestésica a la recolección de datos que hablaran de complicaciones relacionadas al método y fármacos anestésicos empleados.

RESULTADOS

La asociación medicamentosa a base de los antagonistas nalbufina (agonista) y naloxona (no agonista) es capaz de antagonizar el efecto depresor respiratorio del citrato de fentanyl, como nos lo demuestra la observación de que cien por ciento de nuestra muestra recuperó la función respiratoria posterior a la administración de la asociación antes mencionada.

Las dosis promedios útiles para la reversión del efecto depresor respiratorio fueron las que se refieren en el cuadro I para la naloxona, X de 1.91 ± 0.62 mcg/kg y para la nalbufina un X de 75.35 ± 14.97 mcg/kg.

Por otra parte para complementar los datos anteriormente mencionados tenemos que apuntar el análisis estadístico del consumo de fentanyl en mcg/kg de peso (cuadro II) y cuyo X es igual a 13.85 ± 6.66.

Respecto a los tiempos anestésicos y quirúrgico, diremos que se anotan sus desarrollos estadísticos en el cuadro III.

Uno de los datos de relevancia que nos permite enterarnos de la influencia de la asociación de antagonistas morfínicos estudiada, sobre el equilibrio hemodinámico, es la evolución de la frecuencia cardiaca desde el periodo pre-inductivo hasta el periodo postreversión mediata el cuadro IV nos da esta información, encontrando que el promedio de frecuencia cardiaca basal fue de 106.61 ± 23.74 contra 105.69 ± 16.87 (transanestésica) 107.45 ± 17.14 (reversión inmediata) y 104.61 ± 16.61 (reversión mediata). Si lo analizamos a través de la prueba t encontramos una P mayor de 0.05, lo cual se traduce en que las diferencias, no son estadísticamente significativas y por lo tanto esta asociación no modifica la frecuencia cardiaca (figura 1).

Por otra parte, la tensión arterial sistólica también

CUADRO I. CONSUMO DE LA NALBUFINA Y NALOXONA EN ASOCIACION PARA ANTAGONIZAR EL FENTANYL (mcg kg DE PESO)

Antagonistas	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Naloxona	1.91	± 0.62	± 0.11
Nalbufina	75.35	± 14.97	± 2.69

CUADRO II. CONSUMO DE CITRATO DE FENTANYL (mcg kg DE PESO HORA)

Fentanyl	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
	13.85	± 6.66	± 1.19

CUADRO III. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS TIEMPOS QUIRURGICOS Y ANESTESICOS

Tiempo	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Anestésico	102.05	± 41.06	± 7.38
Quirúrgico	69.19	± 38.16	± 6.97

orienta respecto a la influencia de la asociación de antimorfínicos sobre el equilibrio hemodinámico en condiciones referidas en el material y método.

El cuadro V nos ilustra de su evolución durante el acto anestésico y el post-reversión. Los promedios aritméticos al ser comparados por medio de la t arrojan una P mayor de 0.05, por lo tanto estas diferencias no son significativas estadísticamente y podemos concluir que la asociación nalbufina-naloxona no modifica la tensión arterial sistólica con respecto al promedio basal y transanestésico (figura 2).

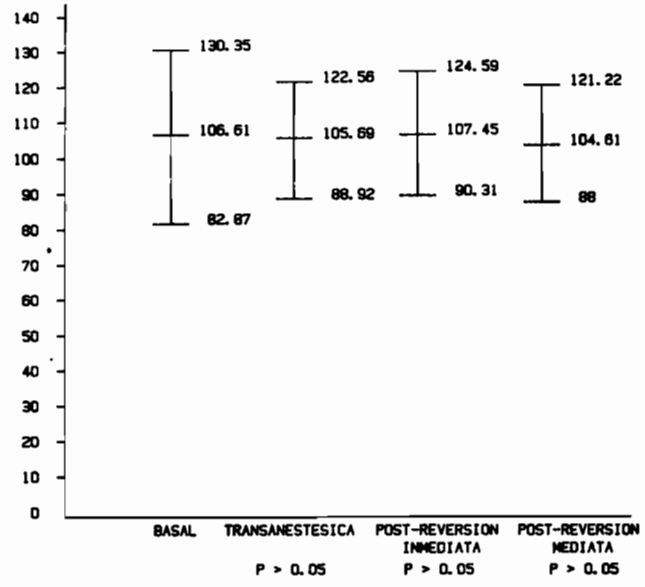

Figura 1. Representación gráfica de la evolución de la frecuencia cardiaca durante la reversión del fentanyl con la asociación nalbufina-naloxona.

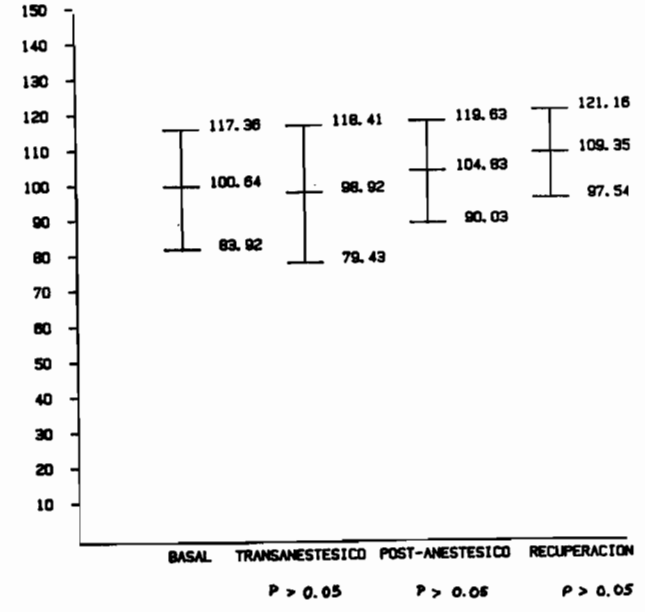

Figura 2. Modificaciones de la presión arterial sistólica en los diferentes periodos de la anestesia.

La calidad de la reversión del citrato de fentanyl mediante la asociación antimorfínica estudiada no solamente fue evaluada a través del consumo de éstos y la recuperación del estado hemodinámico (frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica), sino que se evaluó el estado físico post-anestésico según Aldrete, el cual incluye cinco puntos que nos orientan integralmente sobre nuestros pacientes: estado de conciencia, calidad de la función respiratoria condición del aparato cardiocirculatorio, coloración de tegumentos y movimientos musculares.

Tal como se expresa en material y método, esta evaluación se realizó en quirófano, a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos de estancia en sala de recuperación después de aplicados los antimorfínicos, el estudio estadístico de esta puntuación se encuentra referido en el cuadro VI, mismo que nos permite observar promedios aritméticos en el rango de los nueve puntos y que analizamos a tra-

CUADRO IV. COMPARACION DE LAS FRECUENCIAS CARDIACAS PROMEDIO EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA

Periodo de la anestesia	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Basal	106.61	± 23.74	± 4.26
Transanestésica	105.69	± 16.87	± 3.03
Post-reversión inmediata	107.45	± 17.14	± 3.08
Post-reversión mediata	104.61	± 16.61	± 2.98

CUADRO V. MODIFICACIONES DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLITICA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA

Periodo de la Anestesia	Promedio Aritmético	Desviación Standar	Error Standar
Basal	100.64	± 16.72	± 3.007
Trasanestésica	98.92	± 19.49	± 3.50
Post-anestésica	104.83	± 14.80	± 2.66
Recuperación	109.35	± 11.81	± 2.12

CUADRO VI. MODIFICACIONES DE LA RECUPERACION ANESTESICA DE ACUERDO A LA CALIFICACION DE ALDRETE

Tiempo	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
0 minutos	9.25	± 0.56	± 0.100
15 minutos	9.54	± 0.05	± 0.089
30 minutos	9.87	± 0.33	± 0.059
45 minutos	9.93	± 0.24	± 0.044
60 minutos	9.96	± 0.17	± 0.032

vés de la prueba t, dan una probabilidad mayor de 0.05, permitiendo entender que no existe diferencia entre el minuto 0 y el minuto 60 después de la reversión.

Debemos hacer notar que la calidad del estado físico, después de la reversión, dentro de quirófano es buena, ya que está muy cerca a la calificación máxima (10 puntos). No podemos negar que conforme pasan los minutos, la calificación mejora aún más hasta llegar a 9.96 puntos, situación que habla de un tiempo de acción suficiente para permitir que el organismo biodegrade en forma natural al citrato de fentanyl. Esto es posible gracias al tiempo de duración de la nalbufina, que indudablemente es mayor que el de la naloxona.

DISCUSION:

Cuando se asocian 2 ó más fármacos se persigue cualquiera de los siguientes objetivos: sinergismo, antagonismo o interferencia. El antagonismo a su vez se divide en: químico, fisiológico y competitivo.

El antagonismo competitivo consiste en que cuando a moléculas estereoespecíficas (agonista y receptor) interaccionan, el agonista es desplazado del receptor por una substancia antagonista, debido principalmente a que sobrepasa en concentración al agonista (ley de acción de masas).

El "receptor de membrana" en última instancia es ocupado por moléculas químicamente parecidas, que despiertan 2 tipos de reacción celular: agonismo o antagonismo. Entendemos que los receptores se originaron ontogénica y filogenéticamente con objeto de recibir en su seno substancias endógenas (neurotransmisores, neurohormonas, etc.) que al reaccionar con el receptor producen la respuesta celular agonista cumpliendo el papel de "primer mensajero".[12]

Estos receptores también pueden ser ocupados por sustancias exógenas que simulan una respuesta celular semejante a la que despierta el primer mensajero y substancia endógena y por lo tanto tiene una actitud agonista. Existen otras sustancias exógenas que al ocupar el receptor tienen una actitud contraria al "primer mensajero" y se catalogan como no agonistas.

Así tenemos en la actualidad conocimiento de la existencia de receptores de los opioides que son ocupados por sustancias endógenas las cuales conocemos con el nombre de endorfinas. Algunas endorfinas reconocen como origen, a la hormona hipofisiaria beta-lipotrofina, otras sustancias opioides endógenas no reconocen como origen a esta macromolécula protéica. La mayoría de estos opioides endógenos tienen una conducta agonista; recientemente se han identificado sustancias endógenas "naloxona Like", que en otras palabras tienen una conducta antagonista no agonista".[12] Y el prototipo de éstas es el ACTH.

Existen fármacos morfinosímiles capaces de ocupar el receptor opiaceo, mismos que pueden imprimir una conducta noagonista o antagonista al receptor. La sustancia exógena morfínica prototipo de los agonistas es la morfina, en cambio en representativo de los antagonistas exógenos es el clorhidrato de naloxona. Entre estas 2 conductas extremas se encuentra el antagonismo-agonista, del cual son parte entre otras la pentazocina y la nalbufina.

Hagamos notar que los receptores opiáceos, han sido identificados en 5 subtipos: los Mu, Kappa, Sigmma, Delta y Epsilon, éstos se han caracterizado respecto a sus implicaciones en el humano y algunos animales a: el binomio analgesia-dolor, interpretación del dolor a nivel espinal y supraespinal, euforia, dependencia física, depresión respiratoria, miosis y catatonia.

Estos subtipos de receptores opiáceos no son ocupados indescriminadamente por todos los agonistas y antagonistas, sino que existe especificidad para algunos receptores y ciertas sustancias, como en el caso de la nalbufina y buprenorfina que son fármacos que únicamente actuan sobre receptores Mu y Kappa.

El presente estudio está basado en el análisis del antagonismo morfínico obtenido a través de la asociación de un agonista-antagonista (nalbufina) y un antago nista no agonista o "puro" (naloxona); situación que trata de eliminar los efectos indeseables de ambas drogas en forma individual. Estos efectos indeseables en el caso de la naloxona son la desaparición de la analgesia, estímulo neurovegetativo con respuesta hemodinámica y hormonal, vigilia y remorfinización. En el caso de la nalbufina, somnolencia, depresión respiratoria y disforia mínima.

Este análisis nos permite entender los siguientes conceptos: la posibilidad de disminuir las dosis de los antagonistas, como lo muestra el cuadro I, y que en el caso del clorhidrato de naloxona empleada únicamente, está en el rango de los 4 mcg. y el clorhidrato de nalbufina en el rango de 150 mcg. La repercusión sobre la frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica de estos medicamentos asociada es mínima tal como lo muestra, el cuadro IV y V, que con el empleo de la naloxona serían incrementadas. Es cierto que nuestro estudio no valora la respuesta hormonal al antagonismo de esta asociación farmacológica, en virtud de que no cuantificamos las hormonas excretadas durante el estado de Stress.

El estado físico de nuestros pacientes evaluados mediante la escala de Aldrete, nos hace entender que la reversión morfínica durante esta asociación de antagonistas es de buena calidad en virtud de que los promedios se encuentran por arriba de los 9 puntos, situación compatible con estabilidad hemodinámica, vigilia, automatismo respiratorio suficiente, para mantener un post-anestésico, y presencia de analgesia reflejada en estabilidad signológica y coloración de tegumentos, así como movimientos musculares.

No encontramos datos de complicaciones derivadas de la técnica anestésica o de drogas empleadas en forma especial de los antagonistas morfínicos, en el periodo post-anestésico inmediato y mediato.

Por todo lo anterior podemos decir que el antagonismo morfínico a base de estas drogas es una opción más con la que cuenta el anestesiólogo, en los casos de depresión respiratoria post-anestésica secundaria al uso de morfinosímiles, la cual por las características anteriormente descritas reporta ventajas con respecto al antagonismo-agonista o de antagonismo no agonista en forma aislada.

Es cierto que conforme el anestesiólogo se familiariza con las técnicas a base de macro-dosis de morfinosímiles, va adquiriendo la destreza para obtener una recuperación exenta de depresión respiratoria, o dolor y con protección neurovegetativa, lo cual es deseable y le permite evitar la reversión que a pesar de todo hasta la actualidad estudiado y expresado no está desprovista de riesgos; pero cuando está obligado a realizarla deberá elegir aquélla, que esté indicada y que represente el menor riesgo para su paciente; y esta asociación, es una opción más dentro de sus posibilidades terapéuticas.

Por último diremos que la muestra en la cual se realizó la presente investigación es poco común, ya que fue tomada de un universo que se atiende quirúrgicamente en un Hospital Pediátrico, sus conclusiones son primordialmente válidas en niños, aunque pueden dar sustentación a algunas aplicaciones clínicas en adultos.

Latasch, en el año 1984 refiere el empleo de nalbufina al término de una anestesia en la cual empleó citrato de fentanyl a dosis elevadas, con objeto de revertir la depresión respiratoria, del morfinosímil, mencionada la dosis única de 20 mg de nalbufina por vía endovenosa en pacientes adultos.[13]

REFERENCIAS

1. NALDA F M A, DE CASTRO J: *Los antimorfínicos y la Anestesia Analgésica secuencial.* Gráficas Ortgega, S.A. Salamanca, España, 1976; 109.
2. FORREST W H, SHOROFF P F, MAHLER D L: *Analgesic and other effects of nalmexone in man.* Clin Pharm Ther; 1972; 13:520-525.
3. JASINSKI D R, AMNSKY P A: *Evaluation of nalbuphine for abuse potential.* Clin Pharm Ther 1972; 13:78-90.
4. GARCÍA G R, GARCÍA V J, CHAVEZ C R, MORENO A C R: *Asociación de nalbufina y naloxona como antagonistas del fentanyl.* Rev Mex Anest 1983; 6:99-105.
5. MORENO A C R, PAREDES R J D: *Antagonismo del Lactato de pentazocina con el clorhidrato de meperidina en pediatría.* Rev Mex Anest 1980; 3:23-27.
6. MORENO A C R, AYALA S S, GARCIA G R, MORENO A M A, CAZARES, R J: *Comparación entre naloxona y pentazocina como antagonista del fentanyl en pediatría.* Anest 1979; 6:79.
7. MORENO A C R, CAZARES C J, AYALA S S, MORENO A M A, GARCIA G R: *Evaluación clínica del antagonismo entre fentanyl y pentazocina.* Rev Mex Anest 1982; 5:3.
8. MORENO A C R, MORENO A M A, AYALA S S, GARCIA G R, CAZARES C J: *Antagonismo competitivo entre fentanyl y naloxona en el paciente pediátrico.* Rev Mex Anest 1981; 4:139.
9. MORENO A C R, AYALA S S, ESTRADA A S: *Evaluación del clorhidrato de naloxona como antagonista del clorhidrato de meperidina en pediatría.* Rev Mex Anest 1980; 3:75.
10. MORENO A C R, PINEDA D M W, CRUZ S R M, AYALA S S, GONZALEZ G P: *Antagonismo competitivo entre el fentanyl y la nalbufina en pediatría.* Rev Mex Anest 1983; 6:107-112.
11. LOZANO N R, MORENO A M A, COLIN M A, SÁNCHEZ A A: *Reversión del fentanyl con clorhidrato de nalbufina.* Rev Mex Anest 1984; 7:127-132.
12. VILLAREJO D M: *Endorfinas, receptores opiáceos y anestesia.* Rev Mes Anest 1983; 6:49-50.
13. LATASCH L, PROBTS S, DURZIAK R: *Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl.* Anesth Anal 1984; 63:814-816.