

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



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

74
2oj-

COMPARACION DE LA SEGURIDAD Y
EFICACIA ANALGESICA DE DOSIS
EQUIPOTENTES DE NALBUFINA Y
BUPRENORFINA EN EL CONTROL DEL
DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGIA
ABDOMINAL ALTA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A :
DR. SOBERANES OLIVER MARCOS

TESIS CON
FALLA LE CRITEN



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

	PAG.
1.- INTRODUCCION	1
2.- PROBLEMA E HIPOTESIS	4
3.- OBJETIVOS	5
4.- JUSTIFICACION	6
5.- MATERIAL Y METODOS	7
6.- RESULTADOS	12
7.- TABLAS	15
8.- DISCUSION	17
9.- CONCLUSIONES	19
10.- BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCION

El estudio del dolor y su tratamiento ha sido motivo de inquietud en toda la Historia de la Medicina.

La práctica anestésica actual comprende también el alivio del dolor postoperatorio, por lo que es indispensable la participación del anestesiólogo a este nivel.

Por muchos años en nuestro medio se ha contado con un analgésico de tipo Agonista Antagonista como es la Nalbupina la cual ha demostrado su utilidad en nuestra población, en casos de dolor postoperatorio intenso. Pero se ha comprobado que su utilidad en nuestra población como analgésico puede ser limitada por su pequeño efecto máximo de eficacia analgésica, o el posible desarrollo de la analgesia por dosis altas. (1, 2, 10, 17, 18)

En los casos de alivio insuficiente del dolor es conveniente tener algún medicamento que logre el alivio adecuado, de ahí el interés de ensayar la Buprenorfina que al parecer es el medicamento para estas situaciones.

Actualmente se cuenta en México con el clorhidrato de Buprenorfina, analgésico narcótico derivado de la Oripavina cuya acción es ser Agonista parcial de los receptores mu y en menor grado Antagonista de los receptores kappa. (7, 3, 10, 14)

Su fórmula desarrollada es: Clorhidrato de N-ciclopropimetil-7 alfa(hidroxi-1(s) trometil 1, 2, 2 propil) endoetano-6, 14 tetrahidro 6, 7, 8, 14 nororipavina.

figura:

La concentración máxima la alcanza en 7 minutos y disminuye rápidamente en un primer período, para hacerlo después más lentamente durante aproximadamente seis horas y alcanzar, finalmente un período de disminución muy lenta que puede extenderse hasta 24 horas. (7, 14, 20)

El inicio de acción vía I.V es precoz, de 10 a 15 minutos, con mejoría de dolor en el 90% de los casos a las 2 a 4 horas de administrado el fármaco. Teniendo una duración de efecto analéptico de 5 a 8 horas. (7, 14, 19)

Se biotransforma esencialment en el hígado, mediante procesos de N-desalquilación y de glucoronidoconjugación, eliminandose un 68% en las heces y el 17% restante en la orina, en parte como producto no metabolizado. (7, 9, 10, 14)

Su perfil de seguridad ha sido ampliamente estudiado en el extranjero reportandose sedación en el 70% de los casos y depre- sión respiratoria en el 1%. Requiriendo reversión unicamente el 0.5% de estos. (3, 4, 5, 20)

A pesar del comportamiento morfínomimético importante de la Euprenorfina, el potencial de dependencia física del medicamento- es muy débil, casi nulo. (3, 4, 5, 20)

PROBLEMA

¿ Es la Buprenorfina una alternativa del analgésico Nalbufina comparable en efectividad y seguridad, o es superior a ésta?

HIPOTESIS

En diversos estudios realizados(1, 2, 7, 10, 12) comparando Buprenorfina con los analgésicos Morfina y Nalbufina, la Buprenorfina ha resultado presentar eficacia superior a la de éstos medicamentos. Con base en éstos estudios clínicos previos que se han realizado es de esperarse que la eficacia de la Buprenorfina sea buena. Tomando en cuenta la relación Nalbufina-Buprenorfina de 1:1, creemos que producirá suficiente alivio del dolor postquirúrgico. De la misma manera cabe esperar una aceptable seguridad del medicamento, como lo ha demostrado hasta la fecha. (4, 10, 16, 20)

OBJETIVOS

- a) Comparar la eficacia analgésica de Buprenorfina 0.1 mg, con la Nalbufina 10mg, administrados IV en pacientes - con dolor abdominal moderado, severo o muy severo secundario a cirugía abdominal alta.

- b) Evaluar la frecuencia de Depresión respiratoria, Alteración hemodinámica, Sedación, Retención urinaria, y de otros efectos secundarios de la Buprenorfina y comparar los a los observados con Nalbufina en los pacientes que presentan dolor moderado, severo o muy severo después - de haber sido sometidos a cirugía abdominal alta.

JUSTIFICACION

Una de las misiones fundamentales del Anestesiólogo es procurar a nuestros pacientes un acto quirúrgico en el que no exista ni el más mínimo grado de dolor, sin minusvalorar la obligación de mantener después de él, en cada momento y tan intensamente como lo requiera cada paciente, una correctísima analgesia en el período postoperatorio momento de inestabilidad con un analgésico-que sea potente, de larga duración, y sin serios efectos secundarios. De formas muy diversas, y con drogas de familias químicas, de actividades y mecanismos de acción muy diferentes, podemos conseguir esta importante actitud terapéutica. La importancia de la analgesia postoperatoria y el papel que para conseguir la desempeñan los analgésicos narcóticos a través de su acción-central y de su potente actividad antalgica, es trascendental en la actualidad; y si bien no supone ningún riesgo durante el período transoperatorio, puede representarlo creando situaciones-graves o incluso muy graves durante el postoperatorio debido a la depresión ventilatoria, taquifilaxia Y/O adicción de éstos . La presencia de la Buprenorfina una droga relativamente nueva - en nuestro medio, cuya potencia y eficacia es superior a la de otros narcóticos, es de importancia su evaluación para la colección de más datos sobre su efectividad y la incidencia de efectos secundarios en nuestros pacientes, los cuales merecen un - adecuado alivio del dolor con un máximo de seguridad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes de ambos sexos, que experimentaron dolor moderado, severo o muy severo después de una cirugía abdominal alta; con ASA I-II; entre 18 y 70 años de edad; en estado de alerta y con capacidad para comunicarse con el investigador; pacientes en buen estado general y que hubieran proporcionado su consentimiento para participar en el estudio antes de la cirugía programada y la administración de la anestesia; sin antecedentes de uso de analgésicos 12 horas previas a la cirugía y durante la misma; sin historia de habituación o tolerancia a los analgésicos narcóticos; sin alteraciones de consciencia o mentales; premedicados 2 horas antes de la cirugía con Midazolam VO 0.75mg; en los que el tipo de anestesia fue general inhalatoria, como inductor tiopental a 5mg/kg, halotano como mantenimiento con O₂ al 40% y N₂O al 60%, atracurio como relajante muscular, evitando la administración de anticolinérgicos durante la cirugía. Se excluyeron a los menores de 18 y mayores de 70 años de edad; a los operados de urgencia; pacientes que durante el postoperatorio manifestaron dolor leve o ausente; sin premedicación a base de Midazolam; en los que la anestesia no fue la propuesta en los criterios de inclusión; cuando se utilizaron anticolinérgicos durante la cirugía; con antecedente de uso de analgésicos 12 horas previas y durante la cirugía; con historia de habituación o tolerancia a los analgésicos narcóticos; con ASA III- V; con alteraciones de consciencia o mentales; mujeres embarazadas o lactando; en trastornos renales, hepáticos, respiratorios, cardíacos, metabólicos, y endocrinos; pacientes con hipertrofia prostática. Se eliminaron a los pacientes con complicaciones atribuibles a la cirugía en el postoperatorio inmediato que modifiquen el estado de consciencia, hemodinamia y, respiración del paciente.

El presente fue un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo y, a ciegos de dosis equipotentes de Nalbufina y Buprenorfina para valorar la seguridad y eficacia analgésica en el control del dolor postoperatorio en cirugía abdominal alta.

Se admitieron en el estudio 20 pacientes hospitalizados, 10 para cada grupo. El estudio tuvo una duración de 45 días y los medicamentos fueron administrados prn, por vía E.V. elegidos al azar a pacientes que experimentaron dolor 3-4 según escala visual analógica, después de cirugía abdominal alta. Pudiendo administrar una segunda dosis de rescate en caso de alivio insuficiente del dolor.

Variables:

A.- INDEPENDIENTES

1. Buprenorfina E.V 0.3mg
2. Nalbufina E.V 10 mg

B.- DEPENDIENTES

- 1.- Dolor postquirúrgico
2. Sedación
3. Alteración hemodinámica
4. Depresión respiratoria
5. Retención urinaria
6. Otros efectos secundarios

El dolor postquirúrgico su severidad y alivio fue valorado por la Escala Visual Analógica (E.V.A), esta escala se gradúa del 1 - al 10 para intensidad y alivio del dolor. Esta escala consta de una vertical de 10 cm, la cual tiene en el extremo inferior nada de dolor o ausencia de alivio y en el extremo superior la intensidad máxima de dolor o alivio completo. Según sea lo introducido, el paciente pondrá en esta el nivel que le otorga de intensidad al dolor, posteriormente marcará el grado de alivio.

La sedación fue tomada como sinonimo de somnolencia atribuible a la administración de Nalbufina y Buprenorfina, Clasificandose de acuerdo a la siguiente escala:

Escala de Doundee

- Grado I Ninguna somnolencia
Grado II Somnolencia Ligera. Despierto-habla normal
Grado III Somnolencia Moderada. Despierto-habla con dificultad
Grado IV Somnolencia Fuerte. Dormido tratando de contestar - preguntas
Grado V Somnolencia severa. Dormido-no coopera.

Alteración hemodinamica fue definida como cualquier alteracion de los siguientes parametros indirectos de la estabilidad hemodinamica del paciente

- a. Presión arterial sistémica
- b. Frecuencia Cardíaca

La presión arterial medida con esfigmomanómetro y estetoscopio-teniendo como referencia las siguientes presiones que se consideran dentro del rango normal

Presión arterial sistólica (PAS) 120 a 160 mm/hg

Presión arterial diastólica (PAD) 60 a 90 mm/hg

La frecuencia cardíaca 60 a 100 /mn.

La depresión respiratoria se entienda con FR de 10 por minuto- con o sin retención de CO₂.

Se realizaron gasometrías antes del medicamento y después de su administración.

La retención urinaria se diagnosticara por la presencia de globo vesical o referido por los pacientes.

Fase de preselección de pacientes: todos los pacientes que potencialmente llenarán los criterios de inclusión fueron seleccionados y visitados previo a la cirugía, con la finalidad de mostrarles la escala de evaluación del dolor y alivio del mismo(EVA)- para que se familiarizaran con su uso.

Fase de inclusión de pacientes: Todos los pacientes que cumplían con los requisitos de inclusión fueron distribuidos al azar en dos grupos para la aplicación de buprenorfina o Nalbufina.

Grupo 1. Buprenorfina 0,3mg E.V

Grupo 2. Nalbufina 10 mg E.V

Fase de inicio a la aplicación del medicamento: La aplicación - EV de Buprenorfina o Nalbufina fue en el momento en el que el - paciente presentó dolor 3-4 o mayor en el postoperatorio inmediato eligiendo al azar el fármaco que le correspondió a cada - paciente. Estos quedaron anotados en la hoja de registro de datos de cada paciente con una clave.

Los medicamentos fueron preparados por el personal de enfermería del servicio de anestesiología, quien nos lo proporcionaba desconociendo nosotros de que medicamento se trataba.

Fase de seguimiento: El seguimiento de los pacientes fue por 6- horas después de la inyección del medicamento. Evaluando la eficacia analgésica, depresión respiratoria, alteración hemodinámica presencia o no de sedación, así como su grado, presencia o no de retención urinaria y, otros efectos secundarios.

La medición de las variables dependientes fueron realizadas en los tiempos siguientes: minuto 0, 15, 30, 45 y, 60; posteriormente cada hora hasta las 6 horas de la dosis del analgésico.

En cada ocasión se evaluarán la totalidad de las variables, siempre iniciando con las escalas para el dolor (intensidad y silencio) por medio de E.V.A.

En la continuación se interrogará al paciente acerca de efectos secundarios como náusea, vómito, prurito y otros, los cuales en caso de presentarse se anotarán en la hoja de registro.

En casos excepcionales el intervalo de aplicación entre dosis podrá ser menor a las 6 horas, derivado esto a las necesidades analgésicas del paciente.

La dosis rescate en estos pacientes sera la misma, no aplicando se antes de 2 horas de la dosis anterior y la intensidad del dolor cuando menos 50% mayor al momento de mas alivio.

Fase de terminación del estudio: el estudio se dio por terminado a las 6 horas de aplicada la dosis. Pasando visita a los enfermos a la mañana siguiente para pedir la opinión del paciente respecto a como consideraba el medicamento bueno, regular, malo
Análisis de datos en este estudio fue con los siguientes métodos matemáticos:

Para la evaluación de la eficacia de la analgesia se utilizo - Paired T Test.

Para la evaluación de la sedación la Prueba de WILCOXON para muestras pareadas.

La retención urinaria, la nausea y, el vomito se utilizo la - CHI-SQUARE y el FISHER'S EXACT TEST.

Las variables fueron valoradas por el observador dentro del area de recuperación, donde se contaba con un equipo de asistencia ventilatoria y cardiovascular y, naloxona en caso de depresión respiratoria.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en un total de 20 pacientes, los cuales se dividieron al azar en dos grupos: El No 1 formado por 10 pacientes, a los cuales se les administró nalbufina(10mg) EVprn El segundo grupo constaba igualmente de 10 pacientes, en quienes se utilizó Buprenorfina(0.3mg) prn como analgésico.

Se valoró la eficacia y seguridad de cada uno de los analgésicos empleados durante las 6 hrs. del postoperatorio inmediato a la cirugía. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión establecidos, obteniéndose en cada caso la autorización del paciente por escrito.

De los 20 pacientes en estudio, 2(10%) fueron del sexo masculino y 18(80%) del sexo femenino. Las edades fluctuaron entre 19- y 69 años, encontrándose una talla promedio de 155cms. y un peso de 70kg promedio. Las cirugías 1(5%) fue colecistectomía y piloroplastia; 2(10%) colecistectomía simple; 1(5%) colecistectomía mas apendicectomía; 1(5%) colecistectomía mas hernioplastia; y 15(75%) colecistectomía con colangiografía transoperatoria. Con una duración de la cirugía maxima de 5 horas y la duración minima de 1 hora. El intervalo entre el final de la cirugía y la aplicación del analgésico vario entre 20 y 60 minutos. El aldrete al recibir el medicamento fue de 8 en 5 pacientes (25%), y de 9 en 15 pacientes(75%).

Las primeras 6 horas después de la aplicación del medicamento se evaluó el dolor antes de la aplicación del medicamento, siendo de 5 en 2 pacientes(10%), de 6 en 5 pacientes(25%), de 7 en 1 paciente(5%), y de 8 en 2 pacientes(10%) en el grupo de la buprenorfina. En el grupo de la nalbufina el dolor antes de su aplicación fue de 5 en 1 paciente(5%), de 6 en 2 pacientes(10%) de 7 en 2 pacientes(10%), y de 8 en 5 pacientes(25%). El valor del dolor esta en relación con la escala de visual analoga(EVA)

Los resultados se encuentran desglosados de acuerdo al medicamento empleado en las tablas 1 y 2. El alivio del dolor posterior a la administración del medicamento se muestra en la tabla ya referidas, este se evaluó de acuerdo a la escala visual analoga en los intervalos de tiempo ya comentados, encontrándose los resultados en la tabla 2 y 3.

El inicio de acción del medicamento fue en el grupo de buprenorfina a los 15 minutos 4 pacientes(20%), a los 20 minutos 4 pacientes(20%), a los 30 minutos 2 pacientes(10%). En el grupo de nalbufina el inicio de acción fue a los 15 minutos 4 pacientes(20%), a los 20 minutos 1 paciente(5%), a los 30 minutos 3 pacientes(15%), y a los 45 minutos 2 pacientes(10%), ver tabla 3. Duración de acción analgesica de la buprenorfina fue de 3 horas en 1 paciente (5%), de 5 horas en 1 paciente(5%), y de 6 o mas horas en 7 pacientes (35%). En el grupo de la nalbufina la duración fue de 3 horas en 1 paciente (5%), de 5 horas en 4 pacientes(20%), y de 6 horas o mas de 5 pacientes(25%), ver tabla 4. Estos resultados que pueden servir para valorar la eficacia analgesica, valorados por Paired T-Test mostro para nalbufina una ($P > .12$) y para buprenorfina ($P < 0.00001$), con estos resultados se demuestra que no hay asociación estadística significativa, con diferencia estadística unicamente en la duración de acción a favor de la buprenorfina. Pero en el alivio no se encontro diferencia.

No hubo depresión respiratoria en ninguno de los dos grupos, y los parametros hemodinamicos mostraron un incremento del 5 al 10%.

La sedación después del medicamento grado IV a III fue en el grupo de la buprenorfina de 1 hora en 2 pacientes(10%), de 2 horas en 2 pacientes(10%), de 3 horas en 3 pacientes(15%), de 4 horas en 1 paciente(5%), y de 5 horas en 2 pacientes(10%).

En el grupo de la nalbufina la sedación grado IV - III despues de su administración tuvo una duración de 1 hora en 3 paciente (15%), de 2 horas en 3 pacientes(15%), de 3 horas en 2 paciente (10%) y, de 4 horas en 2 pacientes, ver tabla 5.

La valoración de la sedación se realizo con la prueba de WILCOXON para muestras pareadas, mostrando para nalbufina ($P > .09$) y para buprenorfina ($P < .006$) con diferencia estadística unicamente en la duración de la misma.

Los efectos secundarios encontrados fueron la retención urinaria la nausea y el vomito, ver tablas 6 y 7. La retención urinaria en el grupo de la buprenorfina se encontro en 4 pacientes(20%), en el grupo de la nalbufina en 6 pacientes. Valorado con la CHI-SQUARE TEST con N.C 95%, se encontro ($P > .65$) donde se observa que no hay asociación estadística significativa. Y con la FISHER' EXACT TEST se encontro ($P > .32$).

La nausea y el vomito despues de la administración de Euprenorfina se presento en 7 pacientes(35%), y con la nalbufina en 5 - pacientes(25%), valorados con la CHI-SQUARE TEST se encontro una (P de 1) indicando que no hay asociación estadística significativa. Con la FISHER'S EXACT TEST se encontro una ($P > 0.5$) - no hay asociación estadísticamente significativa.

EVALUACION DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR ANTES DEL MEDICAMENTO

BUPRENORFINA		NALBUPINA	
EVA	No de Pacientes	EVA	No de Pacientes
5	2	5	1
6	5	6	2
7	1	7	2
8	2	8	5

TABLA 1.

EVALUACION DEL DOLOR Y ALIVIO DESPUES DE

EVA DOLOR	BUPRENORFINA	EVA ALIVIO	EVA DOLOR	NALBUPINA	EVA ALIVIO
5	Paciente 1	8	6	Paciente 1	8
7	Paciente 2	10	7	Paciente 2	7
8	Paciente 3	9	8	Paciente 3	10
6	Paciente 4	9	8	Paciente 4	10
6	Paciente 5	9	8	Paciente 5	6
6	Paciente 6	10	7	Paciente 6	9
8	Paciente 7	10	6	Paciente 7	9
6	Paciente 8	10	8	Paciente 8	7
6	Paciente 9	9	5	Paciente 9	9
5	Paciente 10	10	8	Paciente 10	7

TABLA 2

INICIO DE ACCION	BUPRENORFINA	NALBUPFINA
a los 15 minutos	4 pacientes	4 pacientes
a los 20 minutos	1 paciente	1 paciente
a los 30 minutos	2 pacientes	4 pacientes
a los 45 minutos	0 pacientes	2 pacientes

TABLA 3

DURACION DE ACCION	BUPRENORFINA	NALBUPFINA
3 horas	1 paciente	1 paciente
4 horas		
5 horas	1 paciente	4 pacientes
6 horas o más	7 pacientes	6 pacientes

TABLA 4

DURACION DE SEDACION GRADO IV-III	BUPRENORFINA	NALBUPFINA
1 hora	2 pacientes	3 pacientes
2 horas	2 pacientes	3 pacientes
3 horas	3 pacientes	2 pacientes
4 horas	1 paciente	2 pacientes
5 horas	2 pacientes	0 pacientes

TABLA 5

DISCUSION

Actualmente disponemos en nuestro país una variedad de medicamentos para el control del dolor postoperatorio, siendo el más potente de ellos hasta la llegada de la buprenorfina la nalbufina. Sin embargo, es bien sabido que este medicamento se acompaña de efectos indeseables que limitan su uso en ciertos pacientes y circunstancias, revistiendo especial importancia por la frecuencia en que se presentan la somnolencia, la náusea y el vómito, sin olvidar la tolerancia y dependencia latentes. Es por estos inconvenientes en su uso, que se trata de encontrar un medicamento que teniendo la misma potencia como analgésico, carezca en lo posible de tales efectos secundarios.

Nosotros hacemos una evaluación comparativa entre la nalbufina y la buprenorfina, un nuevo narcótico en nuestro país que ha demostrado su eficacia y seguridad en otros estudios. El dolor en estudio pretendió tener una magnitud estándar, por lo que se seleccionaron cirugías de un mismo tipo, con duración promedio de 3 horas, en la que los pacientes refirieron dolor de moderado a muy intenso, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la severidad del dolor presentado por los pacientes antes del medicamento en ambos grupos; encontrando así mismo adecuado alivio del dolor en ambos grupos tras la administración sin diferencias entre ambos grupos. Estos resultados reflejan que no existe la posibilidad de establecer que alguno de ellos sea superior en cuanto a eficacia analgésica.

En cuanto a seguridad tampoco se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, no se presentó depresión respiratoria, cabe mencionar que los pacientes en recuperación contaron con mascarilla de O₂ a 6 litros por minuto durante todo el estudio. Hemodinámicamente no hubo depresión en ambos grupos, y con respecto a efectos secundarios tampoco hubo diferencia significativa

La retención urinaria reportada con poca frecuencia en otros estudios, la observamos en el 50% de los pacientes.

Finalmente la evaluación final de la eficacia de la nalbufina y la buprenorfina es similar en ambos grupos, con semejanza en la aparición de efectos indeseables.

CONCLUSIONES

La eficacia analgésica de la nalbufina es bien conocida, así como se reconocen sus desventajas, que nos hacen en muchas ocasiones limitarnos en su uso. La buprenorfina al parecer no ofrece ventajas sobre ella, siendo un narcótico posee los mismos riesgos de los opioides, por lo que su uso deba ser bajo estricta vigilancia.

Sera necesario, realizar otros estudios con un mayor numero de pacientes para poder concluir si existe o no superioridad de la buprenorfina sobre la nalbufina como se reportan en estudio publicados por algunos autores.

BIBLIOGRAFIA

1. G.C Pugh; G.B. Drumon; R.A. Elton; C.C.A. Macintyre.
Constant I.V infusions of nalbuphine or buprenorphine for
pain after abdominal surgery.
Br. J. Anaesth
1987; 59: 1364-1374
2. J.P.H. Fee; M.N. Brady; G. Furnees; M. Chambers; R.S.J. Clarke.
Analgesia after hip replacement surgery: comparison of nalbuphi
ne with morphine.
Br. J. Anaesth
1989; 63: 755-758
3. J.P. Brodley. A.
A comparison of morphine and buprenorphine for analgesia after
abdominal surgery.
Intens Care
1984; 12: 303
4. Marcus AH; Waerdae; Smith DW.
Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients.
Anaesth
1980; 35: 382-385
5. Kay B.
A double blind comparison of morphine and buprenorphine in the
prevention of pain after operation.
Br. j. Anaesth
1978; 50: 605-608
6. Robert D. Oullette.
Buprenorphine and morphine efficacy in postoperative pain: A
double blind multiple dose study.

Anaesthesia

1983; 38: 760-764

7. Dobkin A.B.
Buprenorphine *n* hydrochloride, determination of analgesic potency.
Can Anaesth Soc J
1977; 24: 186-194

8. Downing J.; Learly WF; White ES.
Buprenorphine: a new potent long acting synthetic analgesic. Comparison with morphine.
Br. J. Anaesth
1977; 49: 251-256

9. Hovell BC; Ward AE.
Pain relief in the postoperative period. A comparative trial of morphine and a new analgesic buprenorphine.
J Int Med Res
1977; 5: 417-421

10. Melen E; Lignhart A; Viars P.
La Buprenorphine. Etude hémodynamique
Anesth Analg
1980; 37: 121-125

11. Mak MS; Lippman M; Steen SN
Evaluation of multiple intramuscular doses of buprenorphine and morphine in patients with acute postoperative pain.
Clin Pharmacol Ther
1980; 27: 272

12. Spierdijk.
Comparison of the analgesic effect of intramuscular buprenorphine and intramuscular morphine in severe postoperative pain.
Documents Reckitt & Colman
1979; 4: 289-311
13. Stephen GA.
Comparison of two doses of buprenorphine given intramuscularly to patients suffering moderate to severe postoperative pain
Documents Reckitt & Colman
1979; 2: 191-225
14. Viars P; Cernia P.
Clinical evaluation of injectable buprenorphine. Comparative analgesia study.
Documents Reckitt & Colman
1979; 4: 292-294
15. Oullette R.
Double blind evaluation of buprenorphine and morphine in postoperative patients with moderate to severe pain.
Documents Reckitt & Colman
1979; 4: 52-115
16. Romagnoli A; Keats AS.
Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine.
Clinical pharmacology and therapeutics
1980; 27: 472-485
17. Benver WT; Feise GA.
A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain.
J. Pharmacol. Exp. Ther
1978; 204: 447-456

18. Bahar M; Rosen M; Vikers MD.
Self administration of nalbuphine, morphine and pethidine.
Anaesthesia
1976; 40: 529-532

19. Rolly G; Versichelin L.
The buprenorphine with analgesic postoperative.
Acta Anaesth Belg
1976; 27: 183-186

20. Grill S; Lasalle C; Cousin M.T.
The use of buprenorphine in the postoperative period in the
Heart surgery. Evaluation of its efficacy and tolerance.
Can Anaesthesiol
1989; 37(2): 89-93