

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

CIUDAD DE MEXICO SERVICIOS de Salud Maria Servicios de Salud Maria DDF

Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado Dirección General de Servicios de Salud

del Departamento del Distrito Federal

Dirección de Enseñanza e Investigación

Subdirección de Enseñanza DEPARTAMENTO DE POSGRADO

Curso Universitario de Especialización

ANESTESIOLOGIA

FACULTAD DE MEDICINA

MAY0 3 1993 L

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLAHES DEPARTAMENTO DE POSCRAD

"BUPRENORFINA MAS LIDOCAINA POR VIA PERIDURAL PARA ANALGESIA EN CIRUGIA DE MIEMBROS INFERIORES"

ESTUDIO COMPARATIVO CON LIDOCAINA SIMPLE

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA P R E S E N T A : DR. ALEJANDRO PEREZ PEREZ PARA OBTENER EL GRADO DE: FSPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

Director de Tesis: Dr. Jaime Rivera Flores





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.

T N D T C E

RESUMEN	5
	하는 사람들이 가장 하는 것이 되었다. 그는 사람들이 되었다.
그림 그리고 모르게 크리 영화교환	
INTRODUCCION	6
MATERIAL V MET	ODOS9
and the second s	
RESULTADOS	
하는 아이들의 사내가 있는 것이다.	
그 이 게임을 보고 하게 없다	그만에 그래의 불통하다면 하다는 살을 보는 것이 없다.
DISCUSION	25
	그는 그 이번 회사의 회사를 맞게 되었다면 가장 그는 것이 없다.
CONCLUSIONES	
	이 그는 일이 사람들은 경찰 부분들은 이 그는 것이다.
BIBLIOGRAFIA	
	그 보고 생생이 얼마를 잃었다. 그 사람이 없는 사람이 없다.
	그는 그 전문 그리 화물하다 하는 그리고 이번 이번 이번 다른다.
and the second second	

RESUMEN

Se estudiarón un grupo formado por 30 pacientes con eda des entre 18 y 65 años, con peso entre 50 y 80 kilogramos;
elegidos aleatoriamente para cirugía de miembros inferiores
tanto electiva como de urgencia. Con un estado físico ASA I
—III manejados con anestesia regional mediante bloqueo peridural, administrando Buprenorfina más Lidocaína simple a 15
pacientes y se comparó con un grupo control de 15 pacientes
a quienes se les administro únicamente Lidocaína simple por
la misma vía.

Se determinaron variables como início y calidad de la analgésia, relación con las dosis subsecuentes de Lidocaína, duración y calidad de la analgésia residual en base a escala análoga del dolor.

INTRODUCCION

El uso de narcóticos morfinicos tanto en la anestesia general como por vía peridural para analgésia post-operatoria actualmente en voga_{li}a llevado a conocer nuevos agentes de este grupo, cada vez más seguros y conflábles sin tantos efectos adversos como la morfina. (2.3) Es la Buprenorfina un medicamento perteneciente a los antidotos específicos, en el subgrupo de los antagonistas agonistas , molécula derivada de la Oripavina con la estructura química: Clorhidrato de (N-ciclopropilmetil-7alfa (1-(S) - Hidroxi-1,2,2-trimetil propil)-6, 14 endoetano-6,7,8,14-tetrahidronor-oripavina. Presentacion comercial, Temgesic ampolletas 1 ml. con 0.3 miligramos de producto base diluído en Dextrosa al 5%, molécula que empezó a estudiarse hacia 1973-1974 y se incorporó a la clinica un año después, inicialmente por sus propieda des analgésicas y posteriormente por su efécto antimrfínico que actualmente su uso es múltiple, con las diferentes varia ciones en su actividad analgésica dependiendo la vía de administración utilizada

En el presente estúdio se describe su utilidad práctica por vía peridural tanto para analgésia post-operatoria como ... para modificar las dosis en los reuerimientos necesarios de Lidocaína durante el acto quirúrgico teniendo como objetivo general evaluar la calidad analgésica de la Buprenorfina por vía peridural, su comportamiento transquirúrgico y su efecto residual; de tal forma nuestra hipótesis de agregar un anal-

gósico morfínico, potente y de larga duración; como lo es el caso de la Buprenorfina, eliminará la necesidad de adminis - trar dosis mayores subsecuentes de Lidocaína y obtener al - mismo tiempo analgésia postquirárgica con una sola adminis - tración de Buprenorfina al início del acto anestésico pudo ser evaluada.

Se justifica la utilización de morfinicos potentes, de larga duración y sin eéctos colaterales por vía peridural so lo o en combibaciones, como en este caso Buprenorfina más Li docsina, para mejorar la calidad analgésica, disminuir los costos al disminuir las dosis subsecuentes de Lidocaína; y lo que es mejor; obtener analgésia residual evitando la necesidad de aplicar analgésicos en el postoperatorio inmedia to.

La Buprenorfina es una sustancia muy lipofílica, que se fija fuertemente a los receptores de los cuales resulta difí
cil desplazar, por lo que se puede explicar su potencia, su
prolongado tiempo de acción y la dificultad de antagonizar
su acción analgésica. (4) Por vía peridural su tiempo de inicio de acción es de 15 minutos, su actividad analgésica máxi
ma de 60 -90 minutos con una duración total de 8-10 horas.

Las dosis eficaces por esta vía se precisarón por Lecron y Coll (1980): 0.1 a 0.3 mgs/ 70 kgs. (4) quienes observaron una analgésia también poderosa como la obtenida por la morfína, sin efectos secundarios tales como la retención urinaria. En diversos estudios se ha demostrado su eficácia como analgésico post-operatorio mediante esta vía para cirugía -

abdominal (6); algunos investigadores han comparado la incidencia de prurito (7), efectos respiratorios (2), y cambios en el diámetro pupilar (3); en relación con la morfina siendo - los resultados desfavorables para ésta última. Sin duda alguna la mayor parte de publicaciónes enfatizan su acción analgésica por ésta y otras vías para el dolor en oncología (8,9,10) y determinan la seguridad para emplear la vía peridural y las grandes ventajas en su utilización. (11, 12)

El modo de acción de los morfínicos es sustitutivo, toman el lugar de acción de las encefalinas producidas por las interneuronas de la capa I y II y se fijan an los receptores morfínicos de la terminación axonal de la fibra C. Esta sustitución inhibe la liberación de la sustancia P. (Neurotrasmisor del dolor). Hasta la fecha se han identificado 5 tipos de receptores $\mu, \kappa, \delta, \sigma$ y ϵ conociendo para 3 de ellos los efectos generales de la fijación de los opiáceos a ellos ; \mathcal{H} - La fijación causa un efecto depresor central; analgésia supraespinal, depresión respiratoria, hipotermia y bradicardia.

K - La fijación causa un efecto sedante: depresión respiratoria, analgésia espinal y efecto sedante.

 d - La fijación de los opiáceos a estos receptores causa un efecto de estimulación central; ausencia de analgesia, ta quipnea, taquicardia, midriasis, náuseas, y alucinaciones.

A pesar del comportamiento morfinomimético importante de la BUprenorfina, el potencial de dependencia física del medicamento es muy débil casi nulo, en estudios previos se ha demostrado la ausencia de riesgos de dependencia, también en las dosis muy superiores a las recomendadas terapeúticamente.

(12)

MATERIAL Y METODOS

Mediante éste estúdio observacional, prospectivo, longitu dinal y comparativo; en donde una población de 30 pacientes de los Hospitales Generales XOco y Balbuena de los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal; elegidos aleatoriamente, de ambos sexos, con edades entre 16 y 65 años peso de 50 a 80 kilogramos, sometidos a cirugía de miembros inferiores, electiva o de urgencia; en un tiempo comprendido entre los meses de Septiembre a Diciembre de 1992.

Con estado físico ASA I-III divididos en dos grupos forma dos por 15 pacientes cada uno. El grupo uno fué manejado mediante analgésia regional administrando por vía peridural Lidocaína simple (5 mgs/kg) más Buprenorfina O.3mgs. El grupo dos a quienes unicamente se les administróLidocaína simple a las mismas dosis y por la misma vía. Ambos grupos fuerón monotorizados al llegar a quirófano para evaluar su signología clínica basal y posteriormente medicados con Atropina (10 mcgs/kg.) y Diazepam (100 mcgs/kg.); la técnica de punción lumbar se realizó con aguja de Touhy No. 16 en el espacio lumbar seleccionado y posteriormente colocando catéter peridural en dirección cefálica y checando per meabilidad mediante la dosis determinada para cada paciente.

Una vez colocado al paciente en decubito dorsal se determinarón variables como frecuencia cardíaca y tensión arterial dando un margen de 10 a 15 minutos de latencia para la fijación del anestésico empleado anotando todos los datos en la hoja de registro y control de anestesia.

El mantenimiento anestésico se realizó administrando dosis adicionales de Lidocaína en caso de que la analgésia ya resultará insuficiente, por medio del catéter peridural instalado. El contri se llevó por medio de los cambios hemodiná micos registrados y a lo referido por el paciente, traducien do en una escala numérica comparativa (del 1 al 10) la calidad analgésica de los fármacos utilizados en ambos grupos.

Los criterios de exclusión abarcaron a pacientes que presentarón reacción alórgica a alguno de los medicamentos em pleados, antecedentes de más de 4 bloqueos previos, pacien tes en estado de choque, con transtornos neurológicos, o metabólicos, pacientes que recibieron terapía con drogas depresoras o estimulantes del sistema nervioso central, pacien
tes menores de 16 años y mayores de 65 años, pacientes con peso mayor a 50 kgs y menor a 80 kgs y pacientes con contraindicacción absoluta para manejo quirúrgico mediante anestesia regional.

Así mismo se eliminarón del estudio los pacientes que pre sentarón complicaciones durante el acto quirúrgico y que requirierón de cámbio de técnica anestésica.

RESULTADOS

En nuestro grupo de estudio las poblaciones comprendidas para cada subgrupo no tuvierón significancia estadistica an lo referente a la distribución por edad y peso como puede observarse en las graficas I y II; en cuanto a la distribución por sexos, se observa un predominio del sexo masculino sobre el femenino (2:1). Tabla 1.

Los Diagnósticos de ingreso al quirófano para los pacientes de nuestro estudio fuerón los siguientes:

16 pacientes presentaban fracturas de miembros inferiores, de estos a 7 se les realizó osteosíntesis; a 5 se les realizó Lavado quirúrgico y cura descontaminadora; a 3 pacientes retíro de material de osteosínteis y a 1 escarificación 6888.

5 Pacientes presentaban áreas cruentas a los cuales se les reslizó toma y aplicación de injerto cutáneo; 5 presentá - ron lesiones ligamentarias, 3 Halux Valgus y uno más quisto óseo los cuales ameritáron correción quirúrgica.

El tiempo quirúrgico fué en promedio para el grupo I =

2horas veinte minutos = 140 minutos; y del grupo II una hora

cuarenta y nueve minutos = ciento nueve minutos (GráficaIII)

La punción lumbar se realizó dentro del grupo No. I = L2-L3 =7 pacientes (46.6%) y en L3-L4 = 8 (53.3%); para el ...
grupo II L2-L3 = 5 (33.3%) , L3-L4 = 7 (46.6%) y L4-L5 en 3 pacientes (20%).

Con exepción de los 5 pacientes que requirieron lavado -

quirúrgico por presentar fractura expuesta de miembros inferiores y fué catalogáda como procedimiento de urgencia; el resto de pacientes se encontrarón con un estado físico ASA I en cirugía electiva.

La calidad analgésica durante el transoperatorio fué evaluada, en base a cambios registrados en la Frecuencia Cardía ca (auscultada mediante estetoscópio precordial) y la Tensión Arterial (monitorizada con esfingomanómetro manual); así también como lo referido por el paciente, evaluando en base a la escala numérica comparativa del dolor, en donde el 10 fué manifestado como la ausencia de dolor y en orden de - creciente hasta llegar al 0 como el dolor máximo presentado.

En el grupo II se presento una superioridad al grupo I ya que 9 pacientes refirieron una calidad analgésica de 10 (60%) y 6 pacientes de 9 (40%); en el grupo control solo 5 pacientes presentaron calidad analgésica de 10 (33.3%) nueve fué lo referido por 7 (46.6%) y 3 pacientes refirierôn de 8 puntos (20%). Gráfica IV y Tabla II.

Las gráficas VI y VII.muestran los cambios hemodinámicos registrados en ambos grupos, en donde tanto la frecuencia cardíaca (máxima, mínima y promedio) como la tensión arterial (máxima, mínima y promédio P.A.M) demuestran mayor tendencia a la estabilidad en el grupo que fué empledo el morfínico; que en el grupo que fué utilizado unicamente Lidocaína simple.

Las dosis requeridas subsecuentes de Lidocaína fuerón para el grupo II necesaria una segunda dosis en 5 pacientes y solo en uno de ellos se requirio una tercera dosis. En el

Los efectos adversos registrados en los pacientes pertencientes al grupo I fueron: 3 pacientes presentaron hipoten - sión manejada unicamente con carga de líquidos y 3 pacientes refirierón analgésia insuficiente por lo cual se reforzó la dosis a razón de 2 mgs/kg.

En el grupo II se presento adormecimiento transitorio de las manos, Hipotensión arterial, Sedación, Rriapismo, Prurito Nasal, Disartría y Naúseas; cada uno de estos sintomas en un paciente diferente los cuales desaparecieron al poco tiempo sin necesidad de tratamiento.

El Bloqueo Motor que se presento en ambos grupos no fué completo en ningún paciente y fué evaluado en base a escala comparativa de una a cuatro cruces y los resultados se muestran a continuación Grupo I (+) 1, (++) 6, (+++) 8 y para el grupo II : (+) 1, (++) 5 y (+++) 9 pacientes. Tabla 6.

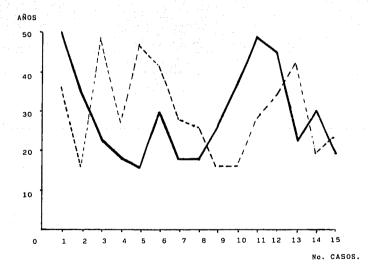
La analgésia residual evaluada igualmente en base a la escala numérica comparativa del dolor : GrupoI un paciente (7) nueve (8), cinco (9) y ninguno con 10 de calidad analgésica.

En el grupo II nuno pacientes se calificaron con nueve y diez pacientes refirierón 10 en escala de calidad analgésica que corrspondo a un 7.2 y 9.4 promedio respectivamente. Gráfica V.

La escala de Aldrete también fue evaluada, dando como resultados en el grupo I: 6 puntos en 2 pacientes (13.3%) 9 en 6 pacientes (40%) y 10 puntos en 7 (46.6%); en el grupo II: 6 pacientes se calificáron con 9 puntos y el resto 9, - obtuvieron una puntuación de 10 puntos. Tabla No. 7.

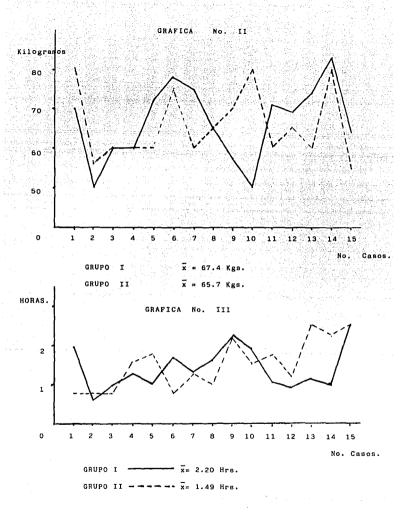
GRUPO 1	GRUPO II
H O M B R E S 9 M U J E R E S 6	HOMBRES 10* HUJERES 5.

CHADRO DO I DISTRIBUCION POR SEXOS



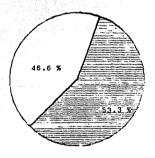
GRAFICA No. 1 DISTRIBUCION POR EDADES.

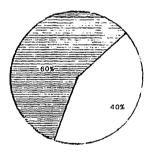
GRUPO I $\overline{x} = 29$ GRUPO II $\overline{x} = 29$



GRUPO I	GRUPO II	
8 - no	9 - по	
7 - si	6 - 81	

TABLA No. 4 REQUERIMIENTOS DE DOSIS SUBSECUENTES
DE LIDOCAINA.





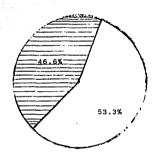
GRUPO I

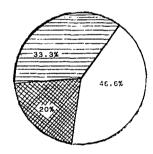
GRUPO II



GRUPO I	GRUPO II
L2-L3=7	L2-L3=5
L3-L4=8 L4-L5+0	
tot. 15	tot. 15

TABLA No. 5 NIVEL AL QUE FUE REALIZADA LA PUNCION.

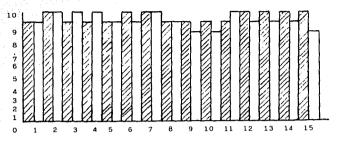




GRUPO I

GRUPO II





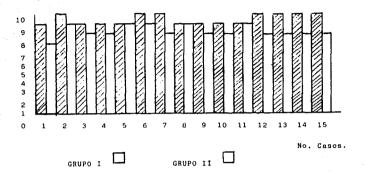
GRUPO I

GRUPO II

ANALGESIA TRANSOPERATORIA.

No. II

GRUPO I	GRUPO II
	10 0
9 - 7	9 - 6
8 - 3	8 - 0
8 - 3	8 - 0
tot. 15	tot. 15

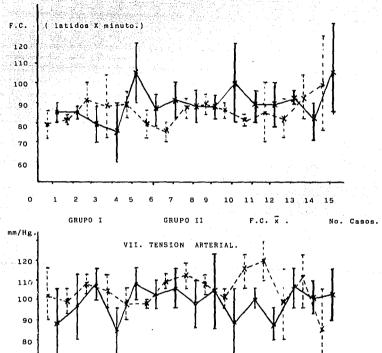


CALIDAD DE LA ANALGESIA RESIDUAL.

TABLA No. III

GRUPO I	GRUPO II
10 - 0	10 - 7
9 - 5	9 – 8
8 ~ 9	8 - 0
7 - 1	7 - 0
tot. 15	tot. 15

GRAFICA NO. VI FRECUENCIA CARDIACA

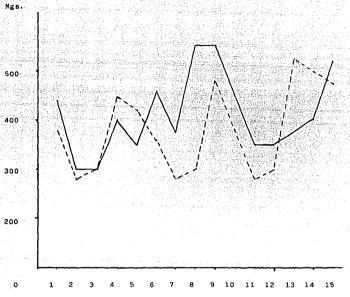


GRUPO I ____ P.A.M. *

70 60

^{*} Presión Arterial Media Promedio.



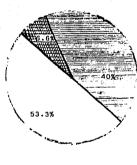


No. Casos.

GRUPO I GRUPO II $\overline{x} = 411 \text{ Mgs.}$ $\overline{x} = 380 \text{ Mgs.}$

GRUPO 1	GRUPO II
+ =1	+ =1
++ =6 +++ =8	++ =5 +++ =9
++++ =0	++++ =0
tot. 15	tot. 15

TABLA No. 6 CARACTERISTICAS DEL BLOQUEO MOTOR.



GRUPO I

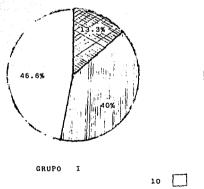


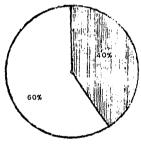
GRUPO II



GRUPO 1	GRUPO II
■ 突然从一点点点 经分额。	计设定 经撤入的收帐帐户
TRANSPORT OF THE PROPERTY OF	and the second second
 1 (4) (4) (4) (5) 	
1.0	
10 = 7	10 = 9
Little with a feet to be a part of the	
122 C 1 C 1 C 1 C 1 C 1 C 1 C 1 C 1 C 1	300 · 60 · 10 · 10 · 10 · 10 · 10 · 10 ·
to the same of a section	Manager Committee (1970)
/ 9 = 6	9 = 5
PERSONAL PROPERTY OF STATE	Strategie and Gallery
 上班班中国特别中央专家。 	
Francisco de la Companya del Companya de la Companya del Companya de la Companya	1202000 to 1000000
8 = 2	I 基 8 . ★ ■ × 0 往
1 100 m at 1	10%。可效地下"10%等"
A CONTRACTOR OF STREET	
·····································	
7 = 0	7 = 0
· 技術 - 1978年 - 2017年 - 1987	
RETURNS OF STREET	And the state of the chart.
	Secretary Co. Sec.
1.00% ASSESSED 1987年1987年1987年1987年1987年1987年1987年1987年	中国的内容的特殊性性等的。
tot. 15	tot. 15
	1 0000 10
to see a company Property and	And Property and Association and Association

TABLA No. 7 CALIFICACION EN BASE A ESCALA DE ALDRETE AL SALIR A RECUPERACION.





GRUPO II

9 W

DISCUSION.

El empleo de la Buprenorfina por Via peridural, para anal gésia postoperatoria ya ha sido demostrado como ampliamente satisfactorio en múltiples publicaciones. El objetivo real del trabajo de cierta manera se cumplió, el cual era determinar la acción y su relación con Lidocaína en la analgésia transoperatoria, sin embargo no podemos menos que volver ha resaltar que la mayor objetividad volvío a hacer enfasis en su actividad analgésica durante el postoperatorio; pero aún quedan algúnos puntos por analizar los cuales veremos a continuación:

El Bloqueo motor no se ve modificado con la adición de la Buprenorfina a dosis bajas de Lidocaína, ésto de cierta forma es importante, ya que psicológicamente la sensación causa un efécto tranquilizánte en nuestros pacientes, el cual debe de lievarse a cabo con una buena medicación pre-anestésica.

Los cambios hemodinámicos registrados, no son concluyentes de la acción de la Buprenorfina; ya que en la mayoría de ellos, dependen directamente de la acción de la Lidocaína.

Por lo cual sería necesario realizar estúdios en donde la aplicación de la Buprenorfina no sea utilizada en combinaciones; solo que como es referido por algunos autores, (4) su empleo único como analgésico transoperatorio no se recomienda.

El tiempo quirúrgico y el peso en los pacientes incluidos en el estudio, tuvierón una diferencia poco significativa, por lo cual sería necesario en primer lugar administrar do - sis calculadas ponderalmente y en estudios posteriores util<u>i</u> zarla con la adición de un vasocostrictor como la Epinefrina y evaluar su actividad en procedimientos quirúrgicos de tiem pos más prolongádos.

El dolor siempre continuará evaluandose subjetivamente $m_{\underline{0}}$ diante a escalas que aunque aproximadas, nunca serán del todo reales.

Su utilidad como analgésico empleado durante el transanes tésico ha sido justificado con este estudio, en donde se com bina con la Lidocaína; haciendo un medicamento seguro, que aúnque con la aparición de reacciones adversas variadas presentadas sin tracendencia clínica de importancia; agregan calidad a nuestra técnica analgésica.

CONCLUSIONES.

En base a nuestro estudio podemos concluir, que la Buprenorfina no modifica el tiempo de acción de la Lidocaína simple, y que al terminar la acción de ésta, es necesario administrar una segunda dosis la cual debe ser calculada dentro
de rangos bajos, esto traduce que disminuye los requerimientos de manera significativa pero no totalmente.

El inicio de acción de la Lidocaína una vez establecida la acción de la Buprenorfina se realizá en forma más rápida
que cuando no se administro, así mismo las dosis requeridas
subsecuentemente de Lidocaína son monores con la combinación
de Buprenorfina.

La calidad de la analgésia residual es ampliamente supe rior con el empleo de Buprenorfina y aunque no fué el objetivo del estudio cuantificar la duración del efecto, se observó clínicamente disminución de la necesidad de emplear analgesicos adicionales en la sala de recuperación.

Todo esto hace que la Buprenorfina sea un medicamento que puede emplearse por ésta vía con toda seguridad y que forme parte del arsenal de medicamentos de empleo práctico del annestesiólogo.

BIBLIOGRAFIA

- CHRUBASIK J. VOGEL W.; THE ANALGESIC POTENCY OF EPIDURAL BUPRENORFINE. ANAESTHESIT. 34 No.6 -321 (1985)
- PASQUALUCCI V: TANTICCI C: PAOLETTI F. : BUPRENORPHINE
 VS MORPHINE VIA THE EPIDURAL ROUTE: A CONTROLLED COMPARA
 TIVE CLINICAL STUDY OF RESPIRATORY EFECTS AND ANALGESIC
 ACTIVITY. PAIN Jun. 29 (3) 273-86. 1987.
- 3. RAVNBORG M: JENSEN FM: HOLK IK. PUPILLARY DIAMSTER AND VENTILATORY CO2 SENSITIVITY AFTER EPIDURAL MORPHINE AND BUPRENORPHINE IN VOLUNTEERS. ANESTH.ANALG.Sep.66 (9) 847-51. 1987
- NALDA FELIPE, MIGUEL ANGEL. DE LA NEUROLEPTOANALGESIA A
 LA ANESTESIA ANALGESIA. ED. SALVAT. 243-246. 1978.
- DE CASTRO J. PERIDURALE OPIATE- ANALGESIE.
 STUTTGART. Fischer verlang, 1981.
- 6. J.WOLFF M.D; REGISTRAR. P.; CARL M.D.: EPIDURAL BUPRENOR PHINE FOR POSOPERATIVE ANALGESIA. A CONTROLLED COMPARISON WITH EPIDURAL MORPHINE. ANAESTHESIA v.46 p.77-79 Enc.1986.
- ACKERMAN WE.; JUNEJA MM.; KACZOROWSKI DM.; A COMPARASION
 OF INCIDENCE OF PRURITUS FOLLOWING EPIDURAL OPIOID.
 J. ANAESTH. Jul. 36 (4) 388-91. 1989.
- B. FRANCAVIGLIA N; SILVESTRO.C.; CARTA F.; DAVINI V.; SUBARACHNOID BUPRENORPHINE ADMINISTERED BY IMPLANTABLE MICROPUMPS. ACTA NEUROCHIR. 102 (1-2) p.62-8. 1990.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 9. DOWNING J.W.; LEARLY W.P. & WHITE E.S. BUPRENORPHINE:

 A NEW POTENT LONG ACTINGS SYNTHETIC ANALGESIC. COMPARASION WITH MORPHINE. BR.J.ANAESTH. 49 p.251-55. 1977.
- 10. COMPENDIUM / INVESTIGACIONES CLINICAS LATINOAMERICANAS
 ESTUDIO MULTICENTRICO. Vol.12 No.2 1992.
- DE CASTRO J.; ANDRIEU S.; BOOGAERTS J.: BUPRENORPHI-NE. 6th. EUROPEAN CONGRESS OF ANESTHESIOLOGY.LONDRES 1982.
- 12. JASINSKI DR.; HUMAN PHARMACOLOGY OF NARCOTIC ANTAGONIST

 BR. J. CLIN. PHARMACOL. 7: 2875-2905. 1979.
- GOODMAN AND GILMAN. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEU-TICA MEDICA.ED. PANAMERICANA 6a.Ed. 1981.
- 14. C.PRYS ROBERTS.; CARL C. HUG JR. FARMACOCINETICA DE LOS
 ANESTESICOS ED. MANAUAL MODERNO p. 47. 1984.