

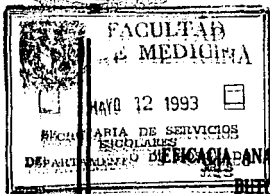
11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Alta Especialidad



ANALGESICA POSTQUIRURGICA DE BUPRENORFINA,
BUTORFANOL KETOROLAC Y TRAMADOL"

TESIS DE POSTGRADO

ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

p r e s e n t a :

DRA. VERONICA ESPARZA CHONG



México, D. F.

1993

TESIS CON 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.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	7
HIPOTESIS	8
METODOLOGIA	8
RESULTADOS	13
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	17
CUADROS Y GRAFICAS	18
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION

Adelantos recientes en anatomía, fisiología y farmacología han proporcionado gran conocimiento de los mecanismos -- periféricos y centrales del dolor. El dolor es tanto una sensación (noción conciente de un estímulo nocivo) como una experiencia emocional (sentimientos intensos de desagrado que resultan de un conjunto de conductas). (1)

El primer evento en la generación del dolor debido a causas orgánicas es la excitación por estímulos nocivos, de -- terminales nerviosas libres de tejido. Algunas de éstas terminales nerviosas libres son las terminaciones periféricas de fi -- bras C de conducción lenta, amielínicas, de pequeño diámetro; - otras son las terminaciones de fibras delta A, mielínicas, mayo -- res y de más veloz conducción. (2,3)

El daño en el tejido conduce a una rápida acumulación de muchos factores químicos que pueden tanto activar nociceptores (terminaciones nerviosas libres) como, en concentraciones bajar el umbral de nociceptores a otros estímulos tales como el calor y la presión. Estas sustancias algésicas incluyen prostaglandinas, bradiquininas, serotonina, histamina, iones potasio e hidrógeno. (2,3)

Las terminaciones nerviosas libres se continúan con - fibras en los nervios periféricos. Estas fibras terminan en el - cuerno dorsal de la médula espinal, sinapsándose allí con fibra del Sistema Nervioso Central que llevan el " mensaje doloroso" hacia arriba por la médula espinal y dentro cerebro, donde es percibido e interpretado. (1,2,16)

Hay muchos caminos desde el cuerpo dorsal que ascienden a la médula, atraviezan el tallo cerebral y alcanza centros más altos del hipotálamo y sus proyecciones corticales. El tracto espinotalámico lateral clásico es apenas uno de ellos; lleva

señales relacionadas con dolor bien localizado, de rápida conducción desde las fibras delta A y es probablemente importante en la medición de dolor agudo de breve duración. (1,14,16)

Los otros caminos ascendentes, muchos de los cuales se originan de las fibras C, llevan señales relacionadas con el dolor crónico, matizado, emocionalmente difuso, lento. (15,16,17,18)

ANTECEDENTES

Existen mucha limitaciones y conocimiento superficial del control de dolor postquirúrgico de allí la necesidad de incorporar nuevos agentes analgésicos, que pertenezcan a distintas familias, modos y niveles de acción:

Los analgésicos se clasifican en tres tipos: (3,4,5)

1. Agentes de acción central.Opioides.
2. Agentes antiinflamatorios.
3. Analgésicos suaves con acción central mínima.

Se han determinado 3 familias de peptidos opioides endógenos:

Encefalinas
Endorfinas
Dinorfinas

El mecanismo de acción de los morfínicos es sustitutivo, tomando el lugar de encefalinas, teniendo acciones: (2,3,4,5).

1. Agonista
2. Agonista-antagonista
3. Agonista parcial

BUPRENORFINA

Opiáceo analgésico sintético, agonista-antagonista
Dosis equianalgésica con la morfina de 30:1 (0.3 mg de buprenor-
fina con 10 mg de morfina). (5,6)

Vías de administración: oral y parenteral. Vida me-
dia de 6-8 hrs. con latencia de 5-30 min. según vía de adminis-
tración. Posee un volumen de distribución de 188 lt. y alta --
unión a proteínas del orden del 95 %.

Metabolismo hepático, mediante N-dealkilación y glu-
curoconjugación, con excreción biliar y fecal (68 %) en orina
27 % en forma de metabolitos glucuroconjugados.

No provoca mutagénesis ni carcinogénesis.

Efectos colaterales más frecuentemente reportados:
40% náusea, vómito, mareo, sedación, con escasa repercusión car-
diovascular, menos de 1 % de diaforesis, miosis, cefalalgia, -
temblor. (7,8)

Dosis: 0.2 a 0.6 mg. I.M. y 0.4 a 0.8 mg sublingual
o bien 4 mcg/Kg. En el presente estudio se administró 0.3 mg -
I.V. cada 6 hrs. Nombre comercial: Temgesic.

BUTORFANOL

El tartato de Butorfanol es un analgésico potente -
agonista-antagonista, con efecto morfínomimético frente a recep-
tores kappa y sigma, y antagonista mu.

Posee analgesia efectiva con dolor moderado y grave
postquirúrgico. Se metaboliza en hígado por hidroxilación prima-
ria con O-dealkilación y conjugación con glucurónido. Los metabo-
litos son inactivos. Se elimina por orina en un 70-75 % y excre-
ción fecal del 10-20 %. Sólo el 5 % se elimina sin cambio. (9,10)

19 y 20).

La duración de analgesia es variable dependiendo de la dosis administrada, ésto es con dosis de 2 mg. duración de acción de hasta 6 hrs. En manejo de dolor crónico se reporta utilización de dosis de 1-8 mg. cada 6 hrs. durante meses o años.

Vías de administración I.V. e I.M. con latencias de 2 y 10 min. respectivamente, máximo efecto a los 30 min. y vida media de 4-6 hrs. según dosis administrada.

El efecto colateral fundamental es la sedación, incidencia baja de náusea en un 6 %, cefalea y vértigo en 3 %, otras reacciones con menor incidencia del 1% : nerviosismo, agitación palpitaciones, aumento de T.A., rash, diplopía. En sobredosis puede provocar depresión respiratoria reversible con naloxona. (12,20).

Existe posibilidad mínima de dependencia física, en terapia con tiempo prolongado. (10,12)

Dosis recomendable es de 1-2 mg. para administración I.V. e I.M. respectivamente o bien 0.06 mg/kg. sin embargo se ha reportado una mayor duración de acción con dosis de 2 mg. I.V.

En el presente estudio se administró 2 mg. I.V. c/6hr
Nombre comercial: Stadol.

KETOROLAC

Potente analgésico, derivado pirrolico de acción periférica, inhibidor de la cascada de ácido araquidónico y niveles de ciclooxigenasa sin evidencia de actividad morfinica central. Además sin afección cardiovascular, sistema nervioso central o autónomo. Por su solubilidad y estabilidad puede ser administrado vía oral, I.M. o I.V. (1,3,4)

Con efecto analgésico de 10 mg. de Ketorolac muy superior a 650 mg. de ácido acetilsalicílico y acetaminofén-co deína en el primer día postquirúrgico.

Ketorolac tiene metabolismo hepático, eliminación renal en 90 %, teniendo como metabolito inactivo el p-hidroxike torolac. Posee alta unión a proteínas: 99 %.

Dosis analgésica equivalente con la morfina es de 10 y 30 mg. de Ketorolac y de 2 y 4 mg. de morfina, sin presentar los efectos colaterales: depresión respiratoria, adicción potencial, sobresedación, reducción de motilidad intestinal.

Estudios dímicos indican que la inyección I.M. de -- Ketorolac proporciona niveles de analgesia iguales o superiores a la inyección I.M. de morfina o meperidina. (11,15)

TRAMADOL

Analgésico agonista opiáceo con selectividad al receptor mu. Con metabolismo mediante desmetilación, eliminación casi completamente renal, con repercusión cardiovascular y respiratoria nula. (12,18)

Dosis equianalgésica con la morfina es de 10 mg. equivalente a 1 mg. de morfina. Vida media de 6 hrs. con latencia de 5-20 min. Dosis de 100-200 mg. I.V. o I.M. o infusión de 12-24 mg. por hr. en fase lenta. Se utilizó en el presente estudio 100 mg. I.V. c/6 hrs. (12,14).

Efectos colaterales son: mareo, náusea, vómito menos de 15 %, así como sequedad bucal, cansancio y obnubilación.

Nula dependencia física. Nombre comercial: Tradol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la alta incidencia, el dolor en estado postoperatorio, asociado a una serie de alteraciones en la hemodinámica del paciente ha marcado la pauta para la utilización de analgésicos nuevos. Asimismo se ha buscado que presenten el mínimo de efectos colaterales y mayor poder analgésico.

JUSTIFICACION

Es menester del anestesiólogo proporcionar una analgesia postoperatoria adecuada, además de estabilidad cardiopulmonar y metabólica.

OBJETIVOS

GENERALES

Comparar la eficacia analgésica postquirúrgica entre Buprenorfina 0.3 mg, Butorfanol 2 mg., Ketorolac 30 mg. y --- Tramadol 100 mg. I.V. en dolor moderado a severo.

ESPECIFICOS

Conocer, comparar y analizar efectos colaterales entre los cuatro fármacos.

Analizar respuestas hemodinámicas y respiratorias.

HIPOTESIS

1. El grado de analgesia es mayor con Butorfanol, Buprenorfina, Ketorolac y Tramadol en orden decreciente.
2. Existe mayor repercusión hemodinámica con Butorfanol.
3. Los efectos colaterales se presentan en un 40 % con mayor frecuencia con Butorfanol, Buprenorfina y Tramadol y mínimos efectos con Ketorolac.

METODOLOGIA

DISEÑO DE INVESTIGACION

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorio doble ciego, con doble observador.

La aplicación del fármaco se realizó de la siguiente forma:

- Grupo Buprenorfina: 0.3 mg. I.V. c/ 6 hrs
- Grupo Butorfanol: 2 mg. I.V. c/ 6 hrs.
- Grupo Ketorolac: 30 mg. I.V. c/ 6 hrs.
- Grupo Tramadol: 100 mg. I.V. c/ 6 hrs.

La primera dosis se administró en el postquirúrgico una vez que el paciente refirió dolor moderado a severo con -- ALDRETE mayor o igual a 9, monitorización con oxímetro de pulso continuo y capnógrafo, toma de variables dependientes c/ 10 min. en la primera hora, posteriormente c/ 6 hrs. hasta completar las 24 hrs. postquirúrgicas.

CARACTERISTICAS GENERALES DE POBLACION OBJETIVO**1. Criterios de inclusión:**

Ambos sexos

Edad de 14 a 60 años

Presencia de dolor moderado a severo postquirúrgico

Control durante 24 hrs. postquirurgicas

Pacientes que proporcionen consentimiento para participar en el estudio antes de la IQx y administración de anestesia.

Pacientes con clasificación ASA I y II

Valoracion de ALDRETE mayor o igual a 9

2. Criterios de exclusión:

Embarazo y lactancia

Adictos a alcohol u otras drogas

Enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiaca

(insuficiencias, todo aquello que altere el metabolismo de los fármacos utilizados)

Paciente no cooperador

Intolerancia a fármacos

Pacientes que hayan recibido otra medicación previa que influya en la respuesta analgésica.

Pacientes con uso de fármacos con alta unión a proteínas: anticoagulantes, sulfas, hidantoínas.

UBICACION DE ESPACIO TEMPORAL

Medición de eficiencia analgésica y efectos colaterales en sala de recuperación y cuarto del paciente por 24 hrs en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

POBLACION OBJETIVO

Marco de muestreo: Servicio de Anestesiología

Unidad última de muestreo:

Paciente que fué sometido a IQx electiva

Método de asignación: Aleatorio

Número de pacientes:

80 pacientes:

20 con Buprenorfina

20 con Butorfanol

20 con Ketorolac

20 con Tramadol

DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION

Variables independientes:

Buprenorfina, Bitorfanol

Ketorolac, Tramadol

Variables dependientes

Presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), SaO₂ -- oximetría continua, ET CO₂, dolor (escala numérica), sedación, alivio, efectos colaterales, calificación del paciente hacia el fármaco administrado.

ESCALAS DE VALORACION

Dolor: 0 nada
10 máximo

Alivio: 0 ninguno
1 leve
2 moderado
3 completo

Sedación: 0 dormido

1 somnoliento profundo
2 somnoliento superficial
3 alerta

Efectos colaterales

1. Vértigo
2. Náusea
3. Vómito
4: Ardor local

Eficacia dada por el paciente
a las 24 hrs de Tx.

1. Excelente
2. Muy bueno
3. Bueno
4. Regular
5. Pobre

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó análisis de varianza (ANDEVA) para: T.A. F.C., F.R., SO2, ET CO2, dolor, alivio, sedación y calificación de medicamentos.

Análisis de chi cuadrada para buscar diferencias y - efectos colaterales, servicios involucrados y antecedentes.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes involucrados fué --- de 44.6 ± 14.17 años, peso promedio de 70.53 ± 13.18 y talla de 1.62 ± 0.11 mts., no existió diferencia estadísticamente significativa al igual que en antecedentes patológicos, (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, hipotiroidismo).

La distribución por sexo fué significativamente mayor en mujeres, dado que la frecuencia de intervenciones quirúrgicas en el hospital es mas alta en mujeres. (TABLA 1).

Servicios quirúrgicos participantes: Ortopedia, Cirugía Plástica, Neurocirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología, Ginecología, Cirugía General, Urología, Cirugía Vascul Periférica, -- Oncología, el tipo de intervención quirúrgica se detalla en --- TABLA 2.

Los resultados obtenidos en relación a la T.A. demostraron que no hay significancia estadística entre los cuatro fármacos. Sin embargo en lo que respecta a la F.C., a las 6 hr. se -- presentó tendencia a la bradicardia en el grupo de Buprenorfina - ($p= 0.01$) así como tendencia a bradipnea desde el estado basal -- siendo máximo a las 24 hrs. con Buprenorfina ($p=0.00009$), seguido por Tramadol y Butorfanol en medias de 12.5, 14.6 y 15.2 respectivamente.

Comparando el grado de Sa O₂ y ET CO₂, existe mayor -- desaturación de oxígeno con Butorfanol a los 10 min. ($p=0.0042$) y -- tendencia mínima a la hipocapnia desde el estado basal con Ketorolac y Butorfanol a los 10 min. FIG 1 y 2.

Cabe mencionar que al observar saturación menor de 90 -- mmHg. inmediatamente se procedió a colocar puntas nasales con oxígeno a 3 lts/ min.

Referente al grado de sedación fué significativamente mayor en el grupo Butorfanol a los 10 min. ($p=0.000004$), seguido del grupo Tramadol y a la hora de los grupos Buprenorfina y Ketorolac ($p=0.000002$) FIG. 3.

Al analizar el grado de dolor (TABLA 3) los grupos -- Butorfanol y Buprenorfina presentaron mayor dolor basal, asimismo fué en éstos grupos el mayor alivio una vez administrado el fármaco (FIG.4), no existió significancia estadística posterior a la hora de administrarse los 4 fármacos.

Los efectos colaterales (ardor local, náusea, vertigo y vómito) se mencionan en orden decreciente en la FIG 5.

El que menos presentó efectos colaterales fué Ketorolac (15 pacientes nulo efecto), Tramadol mayor incidencia de -- ardor local, náusea más en el grupo de Buprenorfina (6 pacientes) así como vértigo (4 pacientes) , y finalmente mayor número de --- pacientes con vómito (3) en el grupo de Tramadol.

Finalmente se pidió al paciente que calificará el -- grado de analgesia dado por el fármaco que le fué administrado, - cuyos resultados se muestran en la TABLA 4. ($p= 0.05$).

DISCUSION

Los múltiples reportes en la literatura médica han mencionado, que el dolor postoperatorio depende del sitio, naturaleza, duración de la cirugía, psicología del paciente, manejo anestésico y cuidados postoperatorios. (17,18,19).

Sin embargo, dado que el dolor es una percepción -- interna, personal y compleja; influenciada asimismo por experiencias previas y sociales, pueden por lo tanto, existir desconcertantes respuestas individuales. (1,2,18). En nuestro estudio se tomó en cuenta la percepción al dolor referida por cada uno de los pacientes, ya que como se mencionó previamente es menester del anestesiólogo proporcionar una analgesia postoperatoria adecuada, además de estabilidad cardiopulmonar y metabólica.

No se tomó en cuenta el manejo anestésico, dado que el inicio de fármacos se hizo una vez que éste terminó, y con ALDRETE mayor o igual a 9.

En lo que respecta a variables hemodinámicas, el grupo Buprenorfina presentó tendencia a bradicardia y bradipnea que era lo esperado según la literatura, (7,8,9,10) seguido por los grupos Butorfanol y Tramadol. Asimismo, dada la mayor sedación con Butorfanol secundariamente se observó una mayor desaturación de oxígeno detectada por el oxímetro.

El grado de dolor basal y alivio fué mayor en el grupo Butorfanol, esto debido probablemente al predominio del sexo femenino. Lo anterior solo muestra significancia estadística -- en los primeros 10 min., posteriormente no hay diferencia.

El fármaco que menos efectos colaterales tuvo fué -- Ketorolac debido a su origen no opiáceo , pero con menor poder analgésico (1,3,11,13). La sedación discreta que presentan on los pacientes a los 10 min. de la administración del Keto -- rolac, abre la posibilidad de que éste fármaco tenga algún efecto central, ya que el poder analgésico es superior a otros --- AINES, y comparable aunque en menor grado con los de acción central, por lo que se sugiere realizar estudios posteriores que - descarten o apoyen esta posibilidad.

Finalmente, la calificación otorgada por los pacientes a los fármacos (englobando efectos colaterales y analgesia) fué en orden decreciente: Butorfanol, Buprenorfina, Ketorolac y Tramadol.

Por lo anterior cabe señalar, que si se abolen los efectos colaterales severos presentados por Butorfanol y Buprenorfina los hacen excelentes agentes para control de dolor postoperatorio.

CONCLUSIONES

1. Butorfanol mostró mayor eficacia analgésica postquirúrgica, seguido de Buprenorfina, Ketorolac y Tramadol. Sin embargo, -- Butorfanol presentó mayor sedación y secundariamente mayor desaturación por oximetría detectada.
2. Buprenorfina presentó mayor repercusión hemodinámica.
3. Ketorolac proporciona buen alivio postoperatorio, queda como - analgésico intermedio, con nula repercusión hemodinámica, ni - efectos colaterales graves.
4. Tramadol sigue en potencia analgésica a Butorfanol y Buprenorfina, con menor sedación que éstos pero con más efectos colaterales.

TABLA 1. DISTRIBUCION POR SEXO

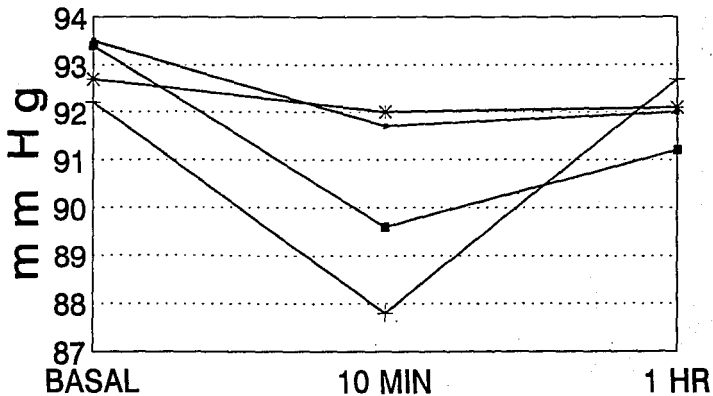
FARMACO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
BUPRENORFINA	11	9	20
BUTORFANOL	18	2	20
KETOROLAC	10	10	20
TRAMADOL	10	10	20
TOTAL	49	31	80

p= 0.02

TABLA 2. INTERVENCIONES QUIRURGICAS

Absceso parotideo	1	Hernioplastia	1
Ampliación canal medular	2	Hidrocele der.	1
Apendicectomía	1	Histerectomía	6
Artroplastia cadera	3	Implante hidroxiap.	1
Artroscopia Dx	1	Lap. exploradora	2
Barras de Luke	1	Litotripsia	1
Biopsia mamaria	1	Mamoplastia	1
Biopsia vesical	1	Mastectomía	5
Canal estrecho lumbar	1	Nefrectomía	4
Colecistectomía	3	Nefrolitotomía	1
Colocación ortofix	1	P. Pereyra	2
Colostomía	1	Pielolitotomía	1
Condroma de brazo	1	Plastia lig. cruzado	1
Curetaje tibial	1	Prostatectomía	1
Deriv. V-P	1	Quiste uterino	1
Desarticulación	2	R.T.U	4
Discoidectomía	6	Safenectomia	4
Enucleación	1	Salpingoclasia	2
Esofagostomía	1	Tenosinovitis	1
Fijación cervical	1	Traqueoplastia	1
Fx. radio-humeral	1	Tromboembolotomía	1
Hemilaminectomía	1	Ureterolitotomía	3
Hemitiroidectomía	1	Ureterolitotripsia	1

FIG. 1 SATURACION DE OXIGENO



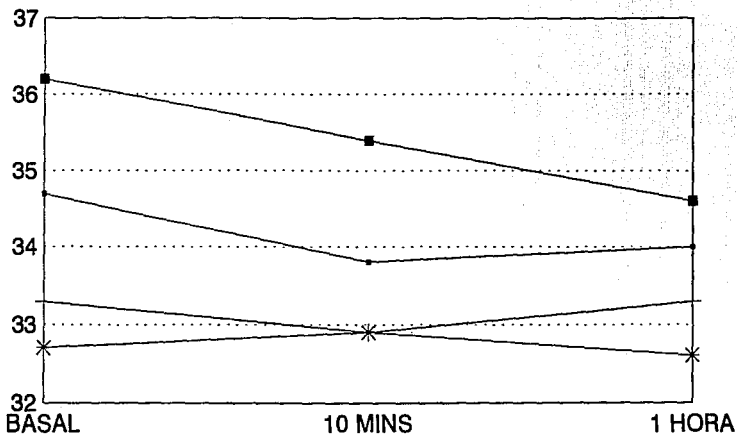
20

◆ BUPRENORFINA + BUTORFANOL * KETOROLAC ■ TRAMADOL +

H.C.S.A.E. PEMEX

$p = 0.0042$

FIG. 2. ET CO2



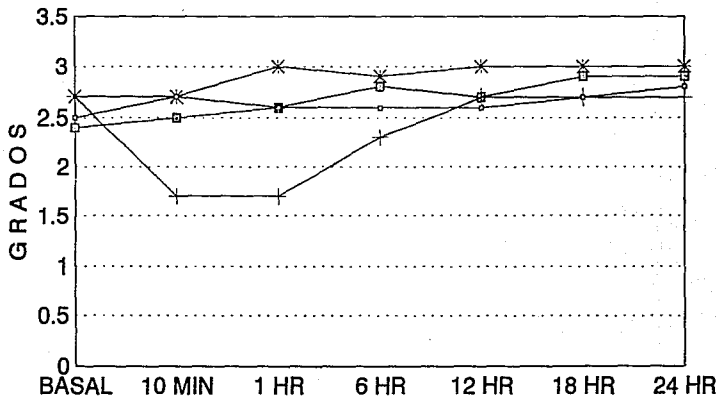
21

◻ BUPRENORFINA ◯ BUTORFANOL * KETOROLAC ◼ TRAMADOL

H.C.S.A.E. PEMEX

FIG. 3. GRADO DE SEDACION

p = 0.000004



□ BUPRENORFINA + BUTORFANOL * KETOROLAC ◊ TRAMADOL + BUTORFANOL

H.C.S.A.E. PEMEX

TABLA 3 GRADO DE DOLOR EN PACIENTES POSTQUIRURGICOS

FARMACO	BASAL	*10 min.	1 hr.	6 hr.	12 hr.	18 hr.	24 hr
BUPRENORFINA	7.8	4.9	3.2	2.4	2.0	1.5	1.0
BUTORFANOL	9.0	4.9	2.2	3.1	1.6	0.6	0.6
KETOROLAC	7.7	5.1	3.4	2.3	2.3	2.0	1.7
TRAMADOL	7.5	3.9	3.4	2.4	2.0	1.5	1.1

p= 0.001 *

FIG. 4 GRADO DE ALIVIO

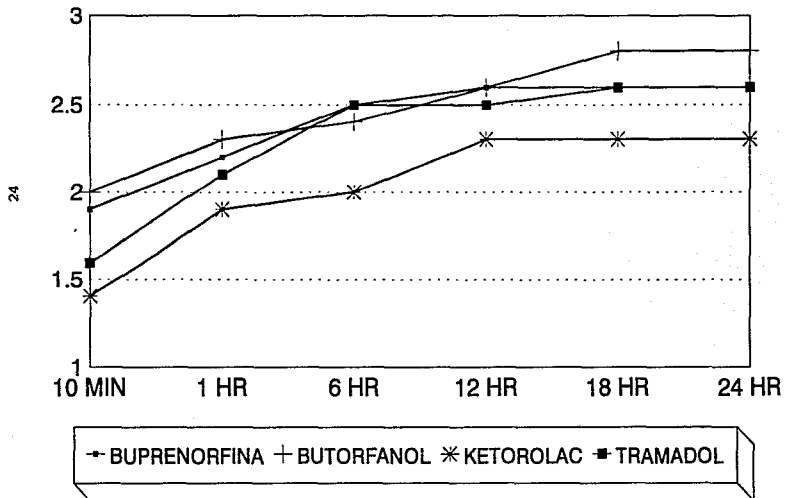
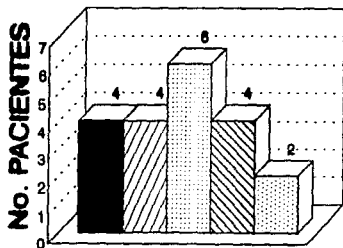
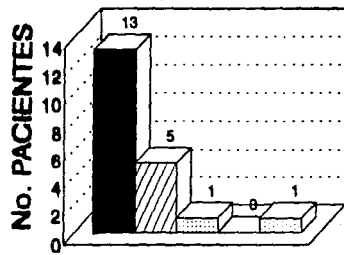


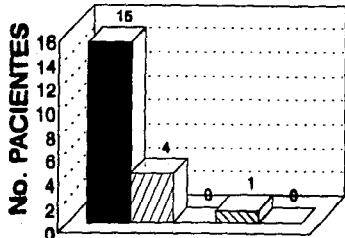
FIG.5 EFECTOS COLATERALES



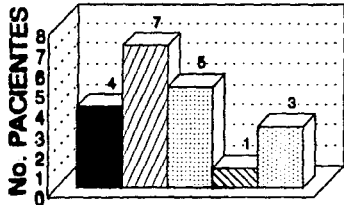
BUPRENORFINA



BUTORFANOL



KETOROLAC



TRAMADOL

■ NULO ▨ ARDOR ▤ NAUSEA ▩ VERTIGO ▨ VOMITO

**TABLA 4 CALIFICACION ANALGESICA DADA POR EL PACIENTE
A LAS 24 HRS. DE APLICACION DEL FARMACO**

	EXCELENTE	MUY BUENO	BUENO	REGULAR	POBRE
BUPRENORFINA	9	6	2	2	1
BUTORFANOL	10	6	4	0	0
KETOROLAC	5	5	4	4	2
TRAMADOL	4	7	5	4	0

p = 0.05

BIBLIOGRAFIA

1. American Pain Society. Principles of analgesic use in the -- treatment of acute pain or chronic cancer pain. Clinical Pharmacy. 1987; 6 July.
2. Nalda: De la Neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. 2o. ed. MEXICO. Ed. SALVAT, 1981: 9-55
3. Simit G.C. Dolor agudo. Edit. SALVAT (España) 1987, Prefacio VI
4. Dhal K.: Non-esteroidal anti-inflammatory drugs. Br J Anesth 1991;66: 703-712.
5. Difazio CA: Pharmacology of narcotic analgesic. Clin J pain 1989;5 (suppl 1) S5-S7.
6. Versichelen RG.: First experience whit a new analgesic drug Bupremorphine. Acta anaesth Belg 1976;27:134-139.
7. Mimpris SM: Bupremorphine, benzodiazepines and proged respiratory depression. Anaesthesia 1987;42:8-567
8. Rosenfetld FL, Houston B.: Haemodynamics effects of Bupremorphine after surgery. Brit J Med 1978;2: 3-160
9. Vogelsang J. Stadol attenuates psotanaesthesia shivering Journal of post Anaesthesia Nursing 1989;4 (4): 222-227
10. Irving J. Pachter, Drug and alcohol dependence. Anaesthesia 1985; 14:325-338.
11. Bonica J.J. Biology, pathophysiology and tretament of acute pain. Ed By Lipton S and Miles. Persitent Pain modern methods of treatment 1985;5: 1-25.

12. Vickers M.B. Anaesth FC Tramadol Hydrochloride, Clinical expert report, 1990 26th November.
13. Jaffe JH y Martin WR Analgesicos y antagonistas opiaceos Goodman LS y Gilman AG. Las Bases farmacologicas de la terapeutica. 7o. ed. Interamericana 1990;473-509
14. Bali A. Elnas SA Tramadol hydrochloride use ontraopera and postoperative analgesic. Presented at 6 th World Congress of pain, 1-6 april 1990. Adelaide, Autralia.
15. Chapman CR Factores psicologicos en el dolor postoperatorio Dolor agudo. España. Ed. SALVAT 1987;23-43
16. Bonica JJ Ventafridda V. Advances in pain. Reseach and tera py. Reven Prss New York, 1979; vol 2 a 5
17. Wall PD Melzack Texbook of pain. Edonburg, churchill Living tone, 1984.
18. Saunders CM The Management of terminal disease. Edward Arnol London, 1978.
19. Wetchler BV A comparison of recovery in outpatients receivi fentanyl versus those receiving butorphanol. J. Clin Anaesth 1979;5: 339-343
20. O'Brien JJ Dezocine. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs; 1989;38 : 226-48