

11202
229
2010



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Dirección de Servicios de Salud del D. D. F.
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza
Departamento de Posgrado

FACULTAD DE MEDICINA
MEXICO, D.F.
SEPT. 9 1994
DIRECCION DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
ANESTESIOLOGIA**

**ANALGESIA POSOPERATORIA PERIDURAL
COMPARANDO BUPRENORFINA VS.
FENTANYL**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P r e s e n t a
Dra. Isabel González Barrera
Para Obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

Director de Tesis:
DR. JORGE CUENCA DARDON

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Gracias al sincero e incondicional apoyo a esta desafiante profesión.

A FERNANDO, ALFREDO Y ALFONSO: por compartir los momentos más importantes de mi vida.

Mi más profundo agradecimiento a todas y cada una de las personas que contribuyeron a la realización de este estudio.

A mis hermanas: por haber sido el ejemplo a seguir en la lucha insensante del saber.

Agradezco infinitamente a las Dras. Sonia Nava Martínez, R. de la Luz María Venancio y Austreberta por su colaboración en los casos clínicos.

NO. 152
-ADIC. 1972 DE 1900,
DE 1972 (1972)



Vo. Bo.

DR. JORGE F. CUENCA DARDON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA



Vo. Bo.

DR. BENJAMIN SOTO DE LEON
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

INDICE

	Pág.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODO.....	11
RESULTADOS.....	16
GRAFICAS.....	18
DISCUSION.....	24
CONCLUSION.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	27

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio prospectivo, comparativo y longitudinal, el cual fue realizado en el Hospital General Balbuena de los Servicios de Salud del D.D.F., durante el trimestre comprendido de Abril a Junio de 1993.

El estudio consistió específicamente en la comparación de analgesia posquirúrgica con Duprenorfina y Fentanyl.

Se estudiaron 30 pacientes, ningún paciente fue excluido por cambios en la técnica anestésica o procedimientos adicionales a la cirugía planeada.

En cuanto a las características generales de la población de grupos, se encontraron los siguientes datos:

La edad promedio para el Grupo "A" fue de 28 años mientras que para el grupo "B" fue de 50 años.

El 47% de la población en estudio correspondió al sexo masculino y el 53% correspondió al sexo femenino.

El objetivo de este estudio fue evaluar el dolor posoperatorio a través de la ESCALA VISUAL ANALOGA y de los diversos cambios hemodinámicos comparando ambos medicamentos.

No se encontraron diferencias significativas estadísticamente entre ambos grupos así mismo esto ocurrió con las diferentes variables analizadas, con un $P = 0.05$.

Con una analgesia de duración en minutos de 360 para ambos grupos estudiados.

INTRODUCCION

El dolor es una experiencia personal, subjetiva influida por las enseñanzas culturales, el significado de la situación, la atención y otras variables psicológicas. El proceso doloroso no se inicia con la estimulación de los receptores. Más bien la lesión o enfermedad produce señales neurológicas que entran en el SNC. Estos procesos encefálicos participan activamente en la selección, abstracción y síntesis de la información procedente del estímulo sensitivo total. El dolor es un proceso dinámico que envuelve interacciones continuas entre sistemas ascendentes y descendentes.

Las investigaciones sobre el dolor, desde los comienzos de este siglo, han sido dominados por el concepto de que es una experiencia puramente sensitiva.

Sin embargo también tiene una calidad afectiva, distintivamente desagradable. Se vuelve agobiante, exige atención inmediata, y perturba la conducta y el pensamiento corriente. Motiva o conduce al organismo a realizar actividades dirigidas a detener el dolor tan rápidamente como sea posible. Considerar los características sensitivas del dolor e ignorar sus propiedades motivacionales afectivas es ver sólo parte del problema.

Estas consideraciones llevaron a proponer que hay tres dimensiones psicológicas principales en el dolor: discrimina

toria-sensitiva, la motivacional-afectiva y la cognositiva-evaluadora, estas tres dimensiones de la experiencia del dolor son ayudadas por sistemas fisiológicos especializados en el encéfalo.

La disminución discriminativa sensitiva al dolor es influida principalmente por los sistemas modulares conductores rápidos.

Lo motivacional y los efectos desagradables poderosos, que son características del dolor, son ayudados por actividades en las estructuras reticulares y límbica, que encuentran influencia principalmente por sistemas medulares de conducción lenta.

Los procesos neocorticales tales, como la evaluación, términos de experiencias pasadas, ejercen control sobre la actividad de los sistemas tanto discriminador como motivacional.

Se supone que estas tres categorías de actividad interactúan entre sí para proporcionar información perceptiva sobre la localización magnitud y propiedad espacio temporales de los estímulos dolorosos, tendencia motivacional hacia el escape o el ataque, información cognositiva en base a experiencias pasadas y probabilidad del pronóstico de las distintas estrategias de respuesta. Las tres formas de actividad pueden influir sobre los mecanismos motores causales del tipo complejo de las reacciones francas que caracterizan al dolor.

ANTECEDENTES

Aunque el opio es bien conocido por sus propiedades narcóticas y psicomiméticas desde por lo menos el siglo III A.C. no fue hasta 1803 cuando la morfina fue aislada entre los más de 20 alcaloides del opio. Hoy en día la búsqueda de opiáceos similares a la morfina se ha centrado primordialmente, en aislar la actividad analgésica de las propiedades no deseadas, tales como cambios en la función del **Sistema Nervioso Autónomo** y depresión respiratorio.

Los opiáceos son en la actualidad agentes analgésicos y anestésicos establecidos. Durante décadas los opiáceos han sido sinónimo de analgesia, pero en los años sesenta el opiáceo prototipo de la morfina, se convirtió también en un anestésico popular tras un importante trabajo de Lowenstein y cols. (1969) sobre el empleo de la morfina intravenosa en enfermedad cardiovascular.

Antes de esto, a principios del siglo, la morfina se había utilizado como agente anestésico, particularmente en combinación con la escopolamina, pero posteriormente disminuyó su utilización.

La reaparición de la morfina como agente anestésico tanto como anestésico principal como formando parte de la anestesia balanceada, puede basarse en la especificidad de los opiáceos por los receptores distribuidos heteronéamente en el **sistema nervioso central** y su capacidad para inducir, a dosis

suficientes analgésia y anestésia. (1982).

En el SNC se demostró la existencia de receptores específicos de los opiáceos, lo que impulsó la búsqueda de sustancias endógenas opioides. El aislamiento y la identificación de la metionina y la leucina-encefalina como ligandos opioides endógenos (Hughes y Cois, 1975) y las consiguientes demostraciones de la existencia de familias de péptidos opioides proporcionaron un gran empuje a la investigación sobre morfínicos e importantes avances de nuestra gran comprensión de los mecanismos analgésicos.

El fentanyl (cien veces más potente que la morfina), es un analgésico derivado de la nor-peptidina, sintetizado en Bélgica responde a la siguiente fórmula.



Este analgésico es superior a todos los fármacos de esta familia conocidos hasta hoy, en potencia, en rapidez de acción y en brevedad de duración de su actividad.

La identificación de péptidos opiáceos endógenos (endorfinas) seguida de la confirmación de receptores altamente específicos, ha logrado que se comprenda el mecanismo de acción y farmacología de los narcóticos.

Aparentemente el organismo puede liberar endorfinas en respuesta al dolor u otro estímulo; estos péptidos opiáceos se

unen a múltiples tipos de receptores opiáceos para modificar la transmisión de las vías del dolor.

Los receptores μ están presentes en gran cantidad en la corteza cerebral, el núcleo talámico y la región gris periacueductal. También hay probablemente en menor cantidad en la médula espinal. Los receptores μ parecen mediar los efectos conocidos tradicionales en los narcóticos, incluyendo: analgesia, depresión respiratoria, euforia y la capacidad para producir dependencia física.

Las beta endorfinas, la meperidina y el fentanyl se unen a los receptores μ .

Los receptores kapa están relacionados probablemente con la anestesia espinal, sedación y miosis. Existen pruebas de que los receptores kapa no producen depresión respiratoria. Apparently los receptores sigma median la taquicardia, la taquipnea, midriasis y disforia. Los receptores delta parecen mediar la respuesta de los receptores μ . El papel de los receptores epsilon aún no está bien determinado.

BUPRENORFINA

Este es un analgésico opiáceo derivado de la tabaína, el cual tiene propiedades tanto agonistas como antagonistas. Es altamente liposoluble, tiene un coeficiente de partición octanol; agua de 2320. Lo anterior le permite un paso rápido de la barrera hemato-encefálica, iniciando su acción de la inyección IV a los 5 minutos.

La Buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ , tiene 50 veces mayor afinidad por estos receptores que la morfina. Posee una potencia analgésica relativa 30 veces mayor, es decir, 0.3 mg de Buprenorfina equivalen a 10 mg de morfina.

La duración de acción es de 6 a 8 hrs., su acción prolongada no depende de su vida media plasmática ya que ésta es de 3 a 5 horas más bien se debe a su lenta disociación del complejo Buprenorfina-receptor.

No hay relación directa entre las concentraciones plasmáticas y los efectos farmacológicos de la Buprenorfina. El 76% del fármaco se encuentra unido a proteínas. Aproximadamente dos tercios de la droga aparecen sin cambios en la bilis, excretándose por heces el restante sin alteraciones. El resto se excreta en la orina como metabolitos N-desaquilados y conjugados inactivos. Los principales metabolitos son el 3-Glucorónido y la Norbuprenorfina.

Los principales efectos colaterales de la Buprenorfina son: la somnolencia, que se produce en el 30% de los pacientes, náuseas y vómito, cuya incidencia es del 15%. La distorsión es un efecto raro con esta droga, a diferencia de fármacos análogos. La depresión respiratoria ha sido un efecto excepcional, no se ha aclarado si existe un efecto techo aparte este efecto.

La principal aplicación clínica de la Buprenorfina es para producir analgesia posoperatoria, aunque también se ha empleado para disminuir la respuesta a la laringoscopia y como

suplemento de la anestesia general.

Se ha demostrado que el dolor pos-operatorio de intensidad variable, en un número elevado de casos es de moderado a intenso.

Aunado a esto existen consecuencias sobre la función pulmonar, cardiovascular y el metabolismo.

Por otra parte se ha observado que el dolor posoperatorio después de la cirugía ortopédica, tórax y abdominal es intenso sobre todo después del primer día posoperatorio, tomando en cuenta lo anterior se han investigado técnicas anestésicas y agentes farmacológicos para el dolor posoperatorio siendo estos la mayoría derivados del opio.

La analgesia epidural posoperatoria con opioides ofrece beneficios terapéuticos como son:

Analgesia intensa y más duradera que con opioides sistémicos.

El efecto es segmentario, no interfiere con otras modalidades sensoriales.

No provoca bloqueo motor, ni autonómico y finalmente.

Existe mejoría de la función pulmonar, en comparación con otras técnicas analgésicas.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El dolor agudo pos-operatorio es un problema al cual se le ha dedicado poca atención, por considerarse de poca importancia, pero cuando se maneja en forma adecuada, no sólo causa un malestar innecesario al sujeto, sino también puede elevar la morbilidad (1).

Durante muchos años la ruta de administración de agentes farmacológicos para el control del dolor pos-operatorio ha sido la vía intramuscular, para posteriormente pasar a la vía intravenosa. Sin embargo esta no debe ser considerada como las únicas vías para el tratamiento del dolor posoperatorio.

Existen nuevas alternativas, incluyendo la vía peridural, la cual ha demostrado proveer significativamente una mejor analgesia en el posoperatorio.

El uso de esta técnica está asociado con una disminución en la:

- 1) Morbi-mortalidad
- 2) Mejoría en la función pulmonar
- 3) Deambulación temprana y
- 4) Una menor estancia hospitalaria(2)

Los principales objetivos de este estudio fueron:

1. Evaluar la calidad de la analgesia pos-operatoria de la Buprenorfina con respecto a la del Fentanyl, administrados por medio de cateter peridural.

2. Evitar la administración de analgésicos sistémicos.
3. Dar la mayor analgesia posible
4. Permitir la deambulación temprana.
5. Evitar complicaciones posoperatorias.
6. Evaluar la incidencia de efectos colaterales.
7. Disminuir la estancia hospitalaria.

MATERIAL Y METODO

El presente estudio fue realizado en el Hospital General "Balbuena" de los Servicios de Salud del D.D.F., durante el trimestre comprendido entre Abril y Junio de 1993, previa aceptación de todos los pacientes incluidos y aprobación del Comité de Bioética del Hospital.

La población se integro por dos grupos seleccionados de manera aleatoria, el Grupo A y el Grupo B, constituidos cada uno por 15 unidades de observación formando un total de 30 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Ambos sexos
2. Edad comprendida 18-70 años
3. Peso entre 40 a 90 Kg
4. Paciente cuyo procedimieto quirúrgico ortopedico, de cadera y fémur.
5. Riesgo anestésico I a III.
6. Cirugía electiva y de urgencias

Fueron excluidos los pacientes con algunos de los siguientes criterios:

1. Pacientes que no aceptaron el procedimiento
2. Estados de hipotensión
3. Alteraciones de la función hepática
4. Farmacodependencia
5. Alergia a los medicamentos en estudio

6. Antecedentes de crisis convulsivas
7. Trastornos de la coagulación
8. Infección o deformidad en el sitio de la punción.
9. Paciente psiquiátrico
10. Cardiopatías II y III.
11. Pacientes con estado físico de ASA: IV y V.

Los criterios de eliminación fueron los siguientes:

1. Procedimientos que ameritan cambios de técnicas anestésicas.
2. Complicaciones quirúrgicas
3. Punción accidental e inadvertida de Dura Madre.
4. Función vascular.
5. Hipersensibilidad a los medicamentos
4. Muerte del paciente.

Todos los pacientes fueron valorados en la visita preanestésica un día antes de la cirugía electiva, y a su ingreso a quirófano los de cirugía de urgencia, para determinar su estado físico de ASA y decidir su inclusión o exclusión del estudio.

Los dos grupos de pacientes fueron monitorizados previo al inicio de la anestesia, registrándose los signos vitales basales, y se le canalizó una vena periférica por la cual fueron administrados los líquidos paraenterales.

La medicación pre-anestésica en ambos grupos consistió en

Atropina a dosis ponderales de 10 a 20 mcg IV 2 minutos en caso de requerir anticolinérgico.

Se administró una carga previa de 10 a 15 ml de líquidos por Kg de Sol. Hartman y/o Sol. fisiológica al 0.9% diez minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico.

En los pacientes del grupo A y B se siguieron los pasos que se mencionan a continuación:

1. Previa la toma de signos vitales y la carga de líquidos, se toman nuevamente signos vitales.

2. Se coloca al paciente en decúbito lateral, se flexionan las piernas a nivel de la cintura y se da posición a la cabeza, si es necesario se coloca una almohadilla a nivel de la cabeza.

3. A continuación se identifica el espacio a bloquear, se realiza la antisepsia de la región y se coloca campo estéril.

4. Una vez identificado el espacio que puede ser entre T12-L3 previa infiltración local con lidocaina al 1% sin epinefrina, se da latencia, se identifica el espacio a BLOQUEAR.

5. Se introduce la aguja de Touhy número 16 se verifica el espacio con la técnica de Dogliotti, Pages o Gutierrez según sea el caso.

6. Una vez verificado el espacio se administra la dosis de lidocaina con epinefrina al 2% a dosis de 5 a 7mg por Kg de peso.

Bupivacaina al 0.25% a dosis de 1 mg por Kg de peso combinada con lidocaina con epinefrina a las dosis antes mencionadas.

7. Se administra a una velocidad de 1ml por minuto, se

coloca la aguja en posición cefálica y se introduce cateter peridural hasta la segunda marca, se retira aguja de Touhy y se retira cateter a la primera marca se fija y se le da posición al paciente a el decubito ventral, se le toman inmediatamente signos vitales.

8. Durante el transanestésico se evita la administración de analgésicos.

9. Al termino de la cirugía no se retira cateter y pasa el paciente a recuperación con el mismo.

10. Una vez que el efecto del medicamento a pasado, se toman signos vitales nuevamente, TA, FC, FR, TEMP y se administra al grupo A Buprenorfina a razon de 300mcq via peridural como dosis única la cual se diluye con solución estéril en 10 ml y se introduce por el cateter peridural lentamente y se toman signos vitales a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360, y 720 minutos.

11. Así mismo se efectua la evaluación del dolor con EVA (Escala Visual Análoga), a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360 y 720 minutos.

12. Se retira el cater peridural 12 horas después.

Se realiza el mismo procedimiento con el grupo B pero a este se le administra FENTANYL a razón de 150mcq via peridural diluidos en 15 ml de solución estéril y se toman los mismos parametros que para el primer grupo, en ambos grupos las variables se recolectan y transcriben en hoja de recolección de datos.

La recuperación posanalgesica se evaluo con EVA posteriormente.

RESULTADOS

El presente estudio fué prospectivo realizado en el Hospital General Balbuena perteneciente a los Servicios de Salud de Departamento del Distrito Federal, durante el trimestre comprendido entre Marzo a Junio de 1993.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

La distribución por sexos fue la siguiente: masculino 47% y femenino 53% el cual se encuentra representado en la gráfica de pastel número 1.

La edad promedio fué con una media para el grupo A de 30.8 y para el grupo B de 40.2. (gráfica 2).

El peso promedio para el grupo A fue de 60.3 Kg y para el grupo B de 59.9 Kg.

El tiempo de analgesia en minutos aproximadamente fué de 360 minutos para ambos grupos. (gráfica 3).

La dosis para el grupo A fue de 300µg de Buprenorfina diluida con solución estéril 10ml y para el grupo B fue de Fentanyl 150mcg diluidos en 15 ml de solución estéril.

En cuanto el inicio de la analgesia posoperatoria se encuentran los siguientes resultados: Fentanyl con una TA sistólica media de 99.4, una diastólica media de 89.9, con una desviación standar de 3.87; FC media de 84.52 con una desviación standar de 0.67; FR con una media de 14.3 y una desviación standar de 0.61, la ESCALA VISUAL ANALOGA reporto una media de 2.02 y una desviación standar de 0.108 con una P menor de 0.05 sin existir

diferencia significativamente estadística.

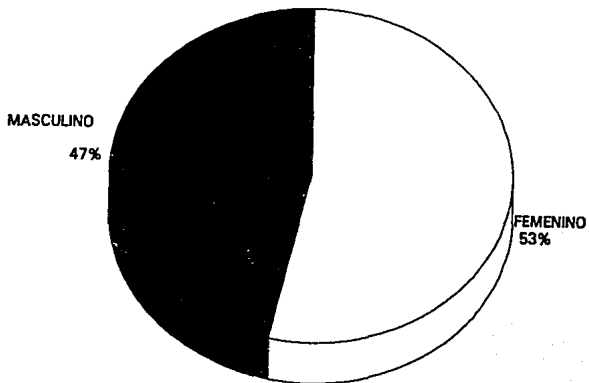
La Buprenorfina reporto una TA sistólica media de 110 mm de (gráfica 4,5 y 6). Hg y una desviación standar de 3.87; una TA diastólica media de 74.5. ml de Hg y una desviación estandar de .103; FC media de 80.1 y desviación standar de 0.68; FR media de 14.5 y desviación standar de 0.0258, EVA media de 1.82 con una desviación standar de 0.0154., y una P menor de 0.05 (gráfica 3.).

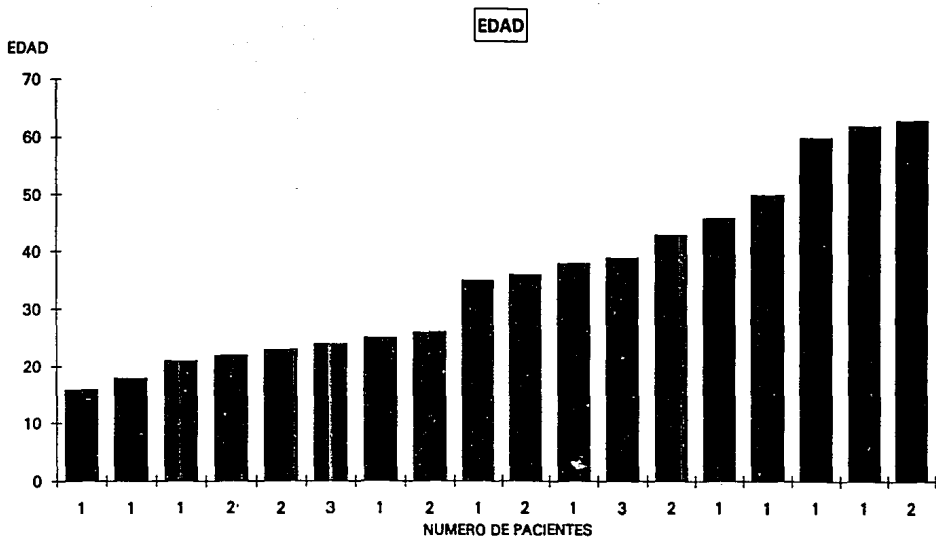
No se encontro significancia estadística en ambos grupos en relación a las características generales (Sexo, edad y peso).

Así mismo la diferencia de ambos medicamentos en cuanto la analgesia fue de una (P menor de 0.05) con significancia estadística para la Buprenorfina, no existiendo cambios hemodinámicos con significancia estadística para ambos medicamentos.

La analgesia en minutos de duración fue de 360 minutos con retiro del cateter a las 12 horas subsiguientes, y sin administración de dosis subsecuente de analgesico.

SEXO

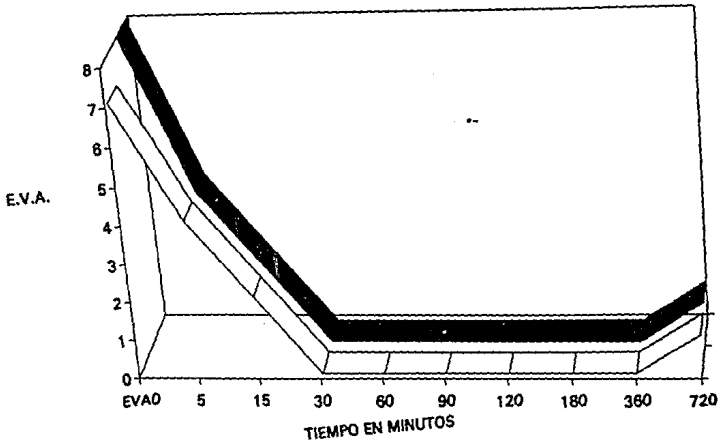




ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

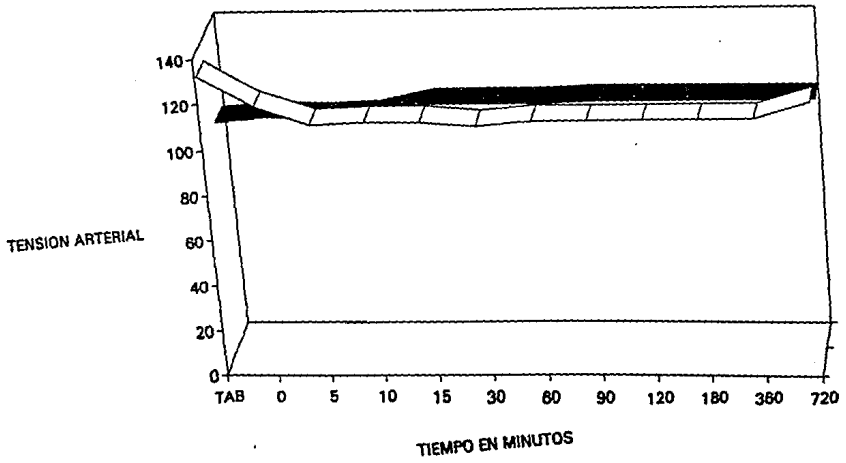
ESCALA VISUAL ANALOGA.

FENTANYL □
BUPRENORFINA ■



TA SISTOLICA

FENTANYL □
BUPRENORFINA ■

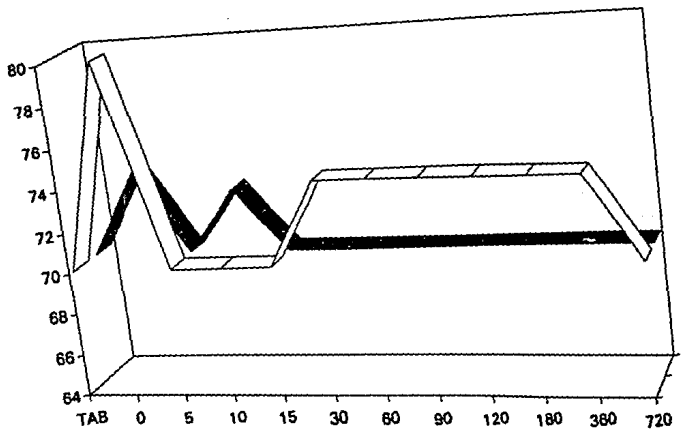


TAB = TENSION ARTERIAL BASAL

TA DIASTOLICA

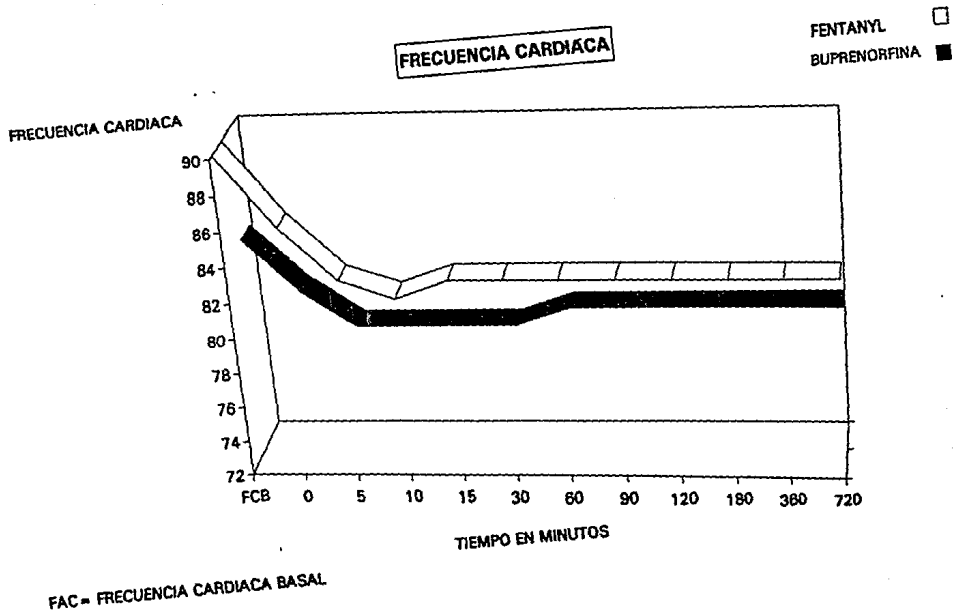
FENTANYL □
BUPRENORFINA ■

TENSION ARTERIAL



TIEMPO EN MINUTOS

TAB = TENSION ARTERIAL BASAL



DISCUSION

Las variables fueron analizadas mediante la prueba t de Student, los valores significativos de t fueron representados en los Resultados. (gráficas).

De acuerdo al análisis estadístico se encontro que las diferencias no fueron con una significancia importante para ambos medicamentos de acuerdo a las variables manejadas siendo P menor a 0.05.

Las variables hemodinámicas manejadas como fue TA, FC, FR no tuvieron tampoco significancia estadística, el inicio de la analgesia se inicio en ambos grupos en un rango de 5 a 10 minutos con Buprenorfina con respecto al Fentanyl.

En artículos consultados sobre la analgesia peridural se reporta una disminución en el tiempo de inicio de la analgesia con Buprenorfina cuando se compara con Fentanyl.

Con respecto a los efectos colaterales no se reporto más que en dos pacientes vómitos y náuseas con Buprenorfina y casi 20 minutos después de su administración, más sin embargo con el Fentanyl se observo que ningún paciente presento efectos colaterales, con significancia estadística la somnolencia fue la característica más importante durante los primeros 30 minutos de la administración de ambos fármacos.

CONCLUSION

Puedo decir que esperaba encontrar mayores cambios en cuanto a la significancia estadística que la que reporte, pero de alguna manera debo reconocer que hasta cierto punto fue un estudio tendencioso ya que ambos medicamentos se conocen su farmacología; la vía peridural hoy por hoy seguirá siendo la mejor opción para el manejo del dolor posoperatorio siempre y cuando las condiciones del paciente así lo permitan, indudablemente, que el restablecimiento de los pacientes a corto plazo, la deambulación temprana, los cambios hemodinámicos que si se llegan a presentar pueden ser fácilmente detectados y manejados adecuadamente.

Solo me resta decir que aunque el dolor sigue siendo subjetivo para cada individuo en la actualidad se cuenta con una gama de técnicas y medicamentos que se pueden administrar para proporcionar una analgesia segura durante las restantes 6 horas posteriores a la cirugía.

Los efectos colaterales que se reportaron no fueron de significancia estadística la náusea, el vómito y retención urinaria solo fueron presentes en tres pacientes de ambos grupos, mientras que la somnolencia fue característica para ambos medicamentos sin llegar a la depresión respiratoria sin embargo si puedo decir que la analgesia que presenta la Buprenorfina es de mayor calidad que aquella que ofrece el Fentanyl es decir con la Buprenorfina exitió una analgesia de

360 minutos sin administración de dosis subsecuente, sin embargo aunque con el Fentanyl fue del mismo tiempo en la ESCALA VISUAL ANALOGA fue de aproximadamente de 2-3 es decir un dolor tolerable para el paciente siendo de 0 para la Duprenorfina.

BIBLIOGRAFIA

1. Yaeger MF: Outcome of pain management. *Anesthesiology Clin of Am* 1989; pág. 7:241-258.
2. Cosmo A. Diafazio, MD., Ph. D.: Opioides espinales y epidurales para el control del dolor posoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1992, 67-69.
3. Ramírez-Guerrero: Dolor agudo posoperatorio. Su frecuencia y manejo. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1991; Vol. 14, Núm. 1; 15-18.
4. *Clinicas de Anestesiología de Norteamérica*. Vol. 2 1991; pág. 223-261.
5. Frank RG. Jr. "Harvey and the Oxford Physiologists". Berkley, University of the California Press, 1980; Pág. 171-172.
6. López AG., *Fundamentos de Anestesiología*, 3a. Edición, Ed. Científica, La Prensa Mexicana, 1970. Cap. 11. Pág. 154.
7. De Castro J., Mundeleer R. "Anesthesia sans Barbituriques: La Neuroleptoanalgesie". *Anesth. Analg.* (Paris) 1959; 16: 1022-1056.
8. Greenblatt DJ, Shader RI and Harmatz JS. Benzodiazepines: A summary of pharmacological properties. *Br. J. Clin. Pharmacology*, 1981; Vol. 11; Págs. 11-16.
9. Reyes JG. Farmacocinética y dinámica de los analgésicos narcóticos: Prays Roberts C, Huq. CC. Jr. *Farmacocinética de los Anestésicos*, Ed. Manual Moderno, México D.F. 1986; Capítulo 9: Pág. 163-208.
10. Boas RA. y Villinger JW. Clinical Actions of Fentanyl and Buprenorphine: The Significance of Receptor-Binding. *Br. J. Anesthesia*, 1985; 57: 192-196.
11. Stoelting RK. Opioid Agonist and Antagonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. JB. Lippincott Company, Phil. Penn. 1987; Chapter 3: 69-95.
12. Duthie DJR and Nimo WS. Adverse Effects of Opioid Analgesic Drugs. *Br. J. Anaesthesia*, 1987; 59: 61-77.
13. Khan FN and Kamal KB. Effect of Buprenorphine on the Cardiovascular Response to Analgesia Epidural. *Anesthesia*. 1909; 44: 394-397.
14. Bromage PR, Camposerri E, Chesnut D: Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth-Analg.* 59: 473-480, 1980.

15. Shulman M, Sandler An, Bradley JW, Young FS, Brebenr J: Postoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology* 61: 569-575, 1984.

16. Ahuja BR, Struinin L. Respiratory effects of the epidural fentanyl: Changes in end-tidal CO₂ and respiratory rate following single doses and continuous infusions of epidural fentanyl. *Anaesthesia* 40:949-955, 1985.

17. Lomessy A, Magnin C, Viale JP, Motin J, Cohen R: Clinical advantages of the fentanyl given epidurally for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 61: 466-469, 1984.

18. Gourlay GK, Komalski SR, Flumer JL, Cousins MJ., Armstrong FJ: Fentanyl Blood concentration-analgesic response relationship in the tretmen of posoperative pain. *Anesth Analg.* 67: 329-337, 1988.

19. Lamer TJ: Posoperative pain management with epidural narcotics result in shorter hospital stay than iv, im, (abstrac). *Reg. Anesth* 155: 83 1990.

20. Cohen SE, Subak LL., Brose WG, Halpern JH: Analgesia after casarean delivery: Patient evolution and costs of five opioid techniques. *REG. Anesth* 16: 141-149, 1991.