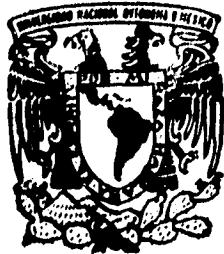


11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

119  
2es

ANALGESIA EPIDURAL CON BUPIVACAINA-ALFENTANIL VS BUPIVACAINA PARA CIRUGIA GINECOLOGICA.



TESIS

hospital de especialidades

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGIA  
PRESENTA:

DRA. TITIANA ELVIRA RUIZ SORIANO



MEXICO, D. F.

1996

Vo. Bo.  
Francisco



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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 esta 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**AGRADECIMIENTOS.**

Gracias Señor:

Por la oportunidad de nacer y vivir en este mundo.

Porque no me has negado la oportunidad de ser feliz, de amar el bien y procurar la paz.

Por el privilegio de contar con el tranquilo y claro remanso de un hogar....gracias.

Ya que a través de la contemplación de tus obras tengo motivos para renovar mi fe constantemente.

Gracias a ti, Andrés, que con tu amor me das la fuerza para seguir, que con tu paciencia haz tenido que luchar y superar los momentos difíciles. Gracias por estar a mi lado.

Agradezco a mis Padres y a mis hermanos, por brindarme siempre su apoyo y confianza.

A todos los médicos adscritos de los diferentes hospitales por los que rote, que con sus conocimientos y experiencias han contribuido en mi formación profesional, en especial al Dr. J. José Dosta H. y Dr. Oscar Agullera Madrigal por su asesoría para el presente estudio,  
GRACIAS

**INDICE.**

INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	9
CONCLUSION.....	11
RESUMEN.....	12
SUMMARY.....	13
ANEXOS.....	14
ANEXO 1.....	15
ANEXO 2.....	17
ANEXO 3.....	19
ANEXO 4.....	21
ANEXO 5.....	23
ANEXO 6.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	27

**ANALGESIA EPIDURAL CON BUPIVACAINA-ALFENTANIL  
Vs. BUPIVACAINA PARA CIRUGIA GINECOLOGICA.**

+ DRA. TITIANA ELVIRA RUIZ SORIANO  
++ DR. OSCAR AGUILERA MADRIGAL  
+++ DRA. CECILIA RODRIGUEZ VALENZUELA  
++++ DR. J. JOSE DOSTA HERRERA.

**INTRODUCCION:**

Lófgren en el año de 1943 sintetizó un nuevo tipo de agente anestésico local derivado de la amida, del ácido dietilaminoacético la lidocaína, así se inicia la era moderna de las drogas con propiedades de anestesia local (1). Surgiendo el interés por sintetizar nuevos compuestos con estructuras semejante a la de esta droga, apareciendo

Así en 1963 la bupivacaína (2). La cual tiene un coeficiente de solubilidad de 27.5, porcentaje ligado a proteínas de 95.6 con una duración de 200 minutos, metabolizándose en hígado. Siendo su dosis máxima de 4.5 mg/Kg. ph de 4.9 y un periodo de latencia de 10 a 15 minutos.

Algunos autores aconsejan el uso de concentraciones de bupivacaína al 0.25% y 0.5%, observándose una duración de la analgesia de 3 a 8 horas. Excelente anestésico que se utiliza en múltiples cirugías.

En la década de los 70 a partir de la morfina se sintetizaron analgésicos más potentes y específicos con una disminución considerable de los efectos no deseados. En la búsqueda de una morfina mejor, en 1956 se sintetizó un compuesto potente, con una duración corta de la actividad analgésica; que permite procedimientos de corta y media duración, profunda analgesia sin comprometer la recuperación de los pacientes. El alfentanil es sintetizado en 1976 (3,4,5), basado en extensas investigaciones el alfentanil da lugar a una recuperación rápida con igual analgesia y protección hemodinámica cuando se compara con el fentanil; en procedimientos de corta a media duración (3,4,5).

---

+ MEDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGIA.  
++ JEFE DEL SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL GINECO-PEDIATRIA JA.  
+++ MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA. H. G-P JA.-  
++++ TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMR.

Los efectos colaterales en animales después de dosis extremadamente altas o prolongadas de 0.08, 0.31 y 1.25 mg/Kg. es la depresión respiratoria característica farmacológica de los opiáceos. Sin embargo no se han observado efectos teratogénos o mutagenicidad en animales (6,7). Cruza la barrera placentaria solo en forma limitada. A nivel peridural proporciona excelente analgesia (8).

En cuanto a la administración por la vía peridural, para la analgesia transoperatoria y postquirúrgica podemos considerar que, en razón de las drogas administradas, existen dos grandes periodos; uno inicial en el que se recurría a agentes anestésicos locales fundamentalmente la bupivacaína y uno posterior muy actual, en el que se utilizan analgésicos del grupo I, narcóticos como el alfentanil, con idéntica finalidad antálgica. La técnica es semejante sean unos u otros los agentes farmacológicos empleados.

Por lo anterior, decidimos que la combinación de un anestésico local como la bupivacaína, más un narcótico como el alfentanil en pacientes que por su patología requieren de analgesia regional, puede ser una buena opción.

### **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se aprobó por el Comité Local de Investigación del Hospital de Gineco-Pediatría 3A IMSS.

Se estudiaron 40 pacientes, formándose dos grupos en forma aleatoria, 20 para el grupo control y 20 para el grupo problema, todas del sexo femenino, con peso y edades diferentes, escogidas al azar, con estado físico ASA I-III, programadas para cirugía ginecológica electiva, reuniendo los criterios de inclusión, para ambos grupos: pacientes femeninos, que requirieran analgesia peridural, para cirugía ginecológica, de 21 a 66 años de edad con peso de 45 a 90 kilos; sin antecedentes de enfermedad cardíaca, renal, hepática y que no ingirieran hipnóticos, benzodiazepinas y narcóticos. A todas las pacientes se les canalizó una vena periférica con solución hartmann, administrándoseles una carga rápida de 6 a 11 ml/Kg. Estando en ayuno y sin recibir medicación preanestésica la noche anterior a la cirugía o antes de pasar a quirófano.

A todas las pacientes se les monitorizó a su ingreso tensión arterial (TA) no invasiva y frecuencia cardíaca (FC) y registro continuo de la actividad cardíaca, se colocó bloqueo peridural (BPD) a nivel de L2-L3, con aguja de Touhy No. 16 y 18, con catéter céfalico, se administró dosis total de bupivacaina 0.5% a 1 mg/Kg para el grupo control y bupivacaina 0.5% a la misma dosis más alfentanil a 0.015 mcg/Kg para el grupo problema. Se mantuvo a los pacientes despiertos y con ventilación espontánea. Excluyendo aquellas en las que se requirió aplicación de narcóticos endovenosos...

Después del BPD se registro la TA y FC a los 10', 20' y 30'. La difusión del BPD fue valorada con la técnica del alfiler; la calidad de la analgesia durante el transoperatorio se valoró con la escala: 0=Analgesia excelente, 1=Dolor a la incisión, 2=Dolor a la tracción y 3=Cambio de técnica anestésica.

La duración de la analgesia postoperatoria se valoró en recuperación hasta el momento en que la paciente requirió de analgésicos sistémicos..

Los resultados obtenidos, en ambos grupos fueron analizados y confrontados: empleando la T de Student para muestras independientes con significancia de  $P < 0.05$ .



**RESULTADOS.**

Entre los dos grupos formados, no hubo diferencia significativa, en edad: pero si en peso, para el grupo control de  $68 \pm 11$  Kg y para el grupo problema de  $56 \pm 7$  Kg. ( $P < 7.5E-0.5$ ), dándonos un sobrepeso para el grupo control de 28% y para el grupo problema de 14%. En la talla para el grupo control  $156 \pm 6$  cms y grupo problema de  $148 \pm 6$  cms. ( $P < 0.0001$ ).

**Cuadro-Gráfica I.**

Los diagnósticos y el estado físico en ambos grupos fueron:

DIAGNOSTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO PROBLEMA
Miomatosis uterina	7	5
Cistocele	10	7
Quiste de ovario	2	2
Esterilidad primaria	1	0
Prolapso uterino	0	4
Hiperplasia endometrial	0	1
Bartolinitis	0	1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
ASA I	7	7
ASA II	12	13
ASA III	1	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

Las variables hemodinámicas basales para el grupo control fueron TAM de  $109 \pm 9$  mmHg y para el grupo problema de  $110 \pm 16$  mmHg, ( $P < 0.31$ ) Para el grupo control la FC fue de  $73 \pm 10$  X' y para el grupo problema de  $72 \pm 11$  X', ( $P < 0.03$ ), resultando NS. En cuanto al volumen de líquidos administrados al grupo control fue de  $711 \pm 245$  ml y para el grupo problema fue de  $535 \pm 58$  ml, resultando ( $P < 0.001$ ) siendo significativa estadísticamente.

**Cuadro Gráfica II.**

La dosis de bupivacaína al 0.5% en el grupo control fue de  $68 \pm 11$  mg, para grupo problema  $56 \pm 7$  mg, obteniéndose ( $P < 6.4E-0.5$ ). La dosis media en microgramos de alfentanil en el grupo problema fue de  $826 \pm 100$ . Cuadro Gráfica III.

**RESULTADOS.**

Entre los dos grupos formados, no hubo diferencia significativa, en edad; pero sí en peso, para el grupo control de  $68 \pm 11$  Kg y para el grupo problema de  $56 \pm 7$  Kg, ( $P < 7.5E-0.5$ ), dándonos un sobrepeso para el grupo control de 28% y para el grupo problema de 14%. En la talla para el grupo control  $156 \pm 6$  cms y grupo problema de  $148 \pm 6$  cms. ( $P < 0.0001$ ).

**Cuadro-Gráfica I.**

Los diagnósticos y el estado físico en ambos grupos fueron:

DIAGNOSTICO	GRUPO CONTROL	GRUPO PROBLEMA
Miomatosis uterina	7	5
Cistocele	10	7
Quiste de ovario	2	2
Esterilidad primaria	1	0
Prolapso uterino	0	4
Hiperplasia endometrial	0	1
Bartolinitis	0	1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
ASA I	7	7
ASA II	12	13
ASA III	1	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

Las variables hemodinámicas basales para el grupo control fueron TAM de  $109 \pm 9$  mmHg y para el grupo problema de  $110 \pm 16$  mmHg, ( $P < 0.31$ ) Para el grupo control la FC fue de  $73 \pm 10$  X' y para el grupo problema de  $72 \pm 11$  X', ( $P < 0.03$ ), resultando NS. En cuanto al volumen de líquidos administrados al grupo control fue de  $711 \pm 245$  ml y para el grupo problema fue de  $535 \pm 58$  ml, resultando ( $P < 0.001$ ) siendo significativa estadísticamente.

**Cuadro Gráfica II.**

La dosis de bupivacaina al 0.5% en el grupo control fue de  $68 \pm 11$  mg, para grupo problema  $56 \pm 7$  mg, obteniéndose ( $P < 6.4E-0.5$ ). La dosis media en microgramos de alfentanil en el grupo problema fue de  $826 \pm 100$ . Cuadro Gráfica III.

Las TAM a los 10' para el grupo control fue de  $103 \pm 12$  mmHg y para el grupo problema  $103 \pm 13$  mmHg, NS, a los 20' grupo control  $100 \pm 11$  mmHg y grupo problema  $100 \pm 11$  mmHg, NS y a los 30' grupo control  $100 \pm 9$  mmHg y el problema  $99 \pm 11$  mmHg, NS. **Cuadro Gráfica IV.**

El resultado de la latencia para el grupo control fue de  $24 \pm 4$  minutos para el grupo problema  $22 \pm 2$  minutos, NS, la difusión de la melámeras en el grupo control y problema fue de  $17 \pm 1$  en ambos NS. **Cuadro Gráfica V.**

La calidad de la analgesia para ambos grupos se valoró observando directamente a la paciente y con la escala de 0=Analgesia excelente, para el grupo control 12 casos, grupo problema 16 casos, ( $P < 0.088$ ), 1=Dolor a la incisión, no presentándose ningún caso en ambos grupos NS, 2=Dolor a la tracción, grupo control 6 casos y grupo problema 4 casos, NS y 3=Cambio de técnica anestésica, grupo control 2 casos y grupo problema 0 casos NS. **Cuadro Gráfica VI.**

La duración de la analgesia postquirúrgica en el grupo control fue de  $3.4 \pm 1$  Hrs y para el grupo problema  $4. \pm 1$  Hrs, NS.

Del grupo control, solo en dos pacientes fué necesario cambio de técnica anestésica ( $P < 0.07$ ). Los medicamentos administrados durante el transanestésico como la atropina, para ambos grupos fue de 355-359 mg, midazolam  $1.6 \pm 1$  mg y diazepam  $2. \pm 5$  mg NS. Ninguna de las pacientes de ambos grupos presentaron náusea y vómito.

**DISCUSION:**

El motivo por el cual decidimos realizar este estudio fue para comprobar la calidad de la analgesia transoperatoria, administrando bupivacaína 0.5% más alfentanil.

Ya que durante muchos años se han buscado las drogas ideales, para el control del dolor transoperatorio y postquirúrgico que desencadena el estímulo de la cirugía, en un procedimiento anestésico-quirúrgico. En nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a talla y peso, sin embargo esto no originó problemas en la técnica anestésica utilizada, ya que fueron pacientes escogidas al azar.

Las variables como la tensión arterial y la frecuencia cardíaca no presentaron diferencia estadística; la tensión arterial, consideramos que se mantuvo estable ya que se administró una carga rápida de solución hartmann a todas las pacientes previo al BPD. La administración de solución hartmann en ambos grupos presentó una diferencia importante esto debido a que se aplicó de acuerdo al peso de cada paciente elegida al azar, en dosis de 6 a 11 ml/Kg.

El tiempo de latencia y la difusión en ambos grupos no originó diferencia, esto creemos, que se debe a que a todas las pacientes de los grupos se les administró el mismo volumen peridural. La calidad de la analgesia en ambos grupos presentó diferencia estadística significativa, siendo de mejor calidad en el grupo problema ya que se administró la combinación de bupivacaína al 0.5% más alfentanil. Coda y colaboradores refieren que se debe a la administración de narcóticos, combinados con un anestésico local como la bupivacaína: Ya que las dos drogas actúan por diferentes mecanismos, sus efectos deben ser aditivos de esta manera conduciendo a disminuir los requerimientos para cada droga y por lo tanto minimizar sus efectos colaterales individuales y mejorar la calidad analgésica. (8) Sin embargo no encontramos mejoría en cuanto al tiempo de analgesia postquirúrgica, quizás por el tiempo de acción del alfentanil la cual es muy corta, como lo señala Chaffman. (3)

En nuestro estudio se administró alfentanil a dosis menores de 1000 mcg, por lo que las pacientes no presentaron náuseas ni vómito. Marsboon, refiere que a dosis mayores se presentan estos síntomas. (7)

Solo se presentaron dos cambios de técnica anestésica en el grupo control, esto pudiera deberse a que las dos pacientes presentaban un sobrepeso del 28%, por lo que consideramos que se debe de tener en cuenta el grado de obesidad de las pacientes, ya que puede influir en la técnica anestésica administrada en cirugía abdominal y pélvica.

Se observó una buena relajación muscular en ambos grupos de cirugía.

**CONCLUSION:**

Concluimos que la combinación de un anestésico local como la bupivacaína 0.5% a 1 mg/kg más alfentanil a 0.015 mcg/Kg por vía peridural, para cirugía ginecológica da una mejor calidad analgésica durante el transoperatorio, que la utilización de la bupivacaína al 0.5% administrada sola. Sin embargo comprobamos que no mejora la duración de la analgesia postoperatoria. Por lo que no la recomendamos para el control del dolor postoperatorio; pero sí para el transoperatorio en cirugía abdominal y pélvica, ya que proporciona una buena relajación muscular.

**RESUMEN:**

Se realizó en teco-cirugía del Hospital de Gineco-Pediatría 3A del IMSS, durante el periodo comprendido del 10 de julio al 31 de Agosto de 1995. Un estudio prospectivo, transversal, experimental y comparativo. Se estudiaron 40 pacientes femeninos divididos en dos grupos, elegidas al azar para recibir bupivacaina 0.5% a 1 mg/Kg más alfentanil 0.015 mcg/Kg, por vía peridural, sometidas a cirugía ginecológica electiva, con estado físico ASA I-III que requirieron analgesia regional.

Previo administración de una carga rápida de solución hartmann 6 a 11 ml/Kg. Los resultados fueron comparados con un grupo control de 20 pacientes al que se administró bupivacaina 0.5% sola a la dosis antes mencionada. A todas las pacientes se les ministró analgesia peridural colocándose el BPD a nivel de L2-L3 con catéter céfalico.

Se midieron las siguientes variables TAM; FC basal y a los 10', 20' y 30' después del BPD, así como la difusión del mismo. Se valoró la calidad analgésica con la siguiente escala: 0=Analgésia excelente, 1=Dolor a la incisión, 2=Dolor a la tracción y 3=Cambio de técnica anestésica, observando directamente a las pacientes de ambos grupos.

La duración de la analgesia postoperatoria también fue evaluada, no reportándose diferencia importante entre ambos grupos.

La duración de la analgesia postoperatoria también fue evaluada, no reportándose diferencia importante entre los grupos.

La TAM a los 10', 20' y 30' después del BPD en ambos grupos no reportaron diferencia significativa.

Concluyéndose que la bupivacaina 0.5% más alfentanil, proporciona una mejor calidad analgésica transoperatoria que la bupivacaina 0.5% sola.

### **SUMMARY**

Toco-surgery in Hospital of Gineco-Pediatría 3A IMSS was carried out during a period of time from July 10th to August 31st 1995. This was a prospective, cross-sectional, experimental and comparative study. 40 female patients at random chosen and divided in two groups to be administered bupivacaine 0.5% at 1 mg/Kg plus alfentanil 0.015 mcg/Kg peridurally were studied. They were subject to elective gynecologic surgery with and ASA physical state I-III and required regional analgesia with a previous administration of Hartmann's solution 6 to 11 ml/Kg in a rapid charge.

Results were compared with a control group made up of 20 patients who were administered bupivacaine 0.5% alone in the aforementioned dose. All patients were administered peridural analgesia placing PDB at the level of L2-L3 with a cephalic catheter.

Following variables were measure on baseline MAP, HR and at 10', 20' and 30' after PDB and its diffusion as well. Analgesic quality was assessed with the following scale: 0=Excelent analgesia, 1=Pain with the incision, 2=Pain with traction and 3=Change of anesthetic technique, monitoring patients in both groups.

Postoperative analgesia length was also assessed with no important difference between the groups reported.

MAP at 10', 20' and 30' after PDB in both groups did not show any significant difference.

We concluded that bupivacaine 0.5% plus alfentanil, gives a better Intraoperative analgesic quality than bupivacaine 0.5% alone.

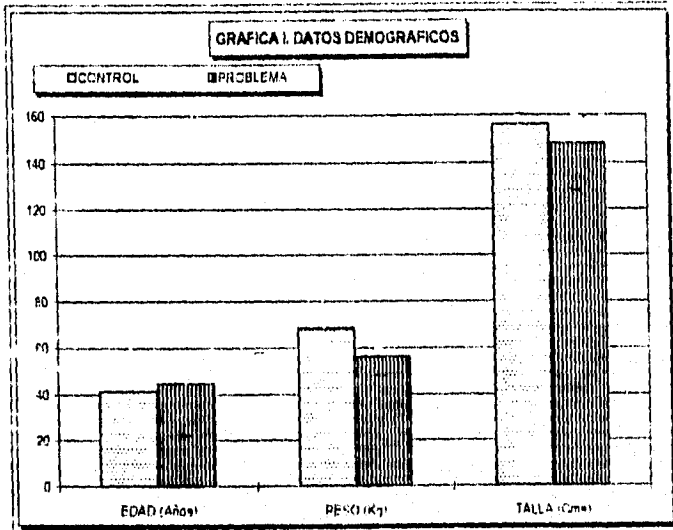


*ANEXOS.*

## ANEXO I.

## CUADRO I. DATOS DEMOGRAFICOS

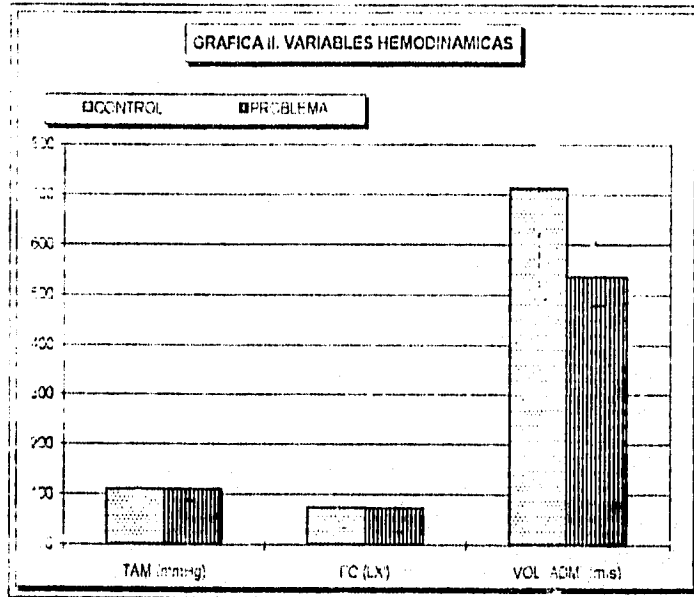
GRUPO	EDAD (Años)	PESO (Kg)	TALLA (Cms)
CONTROL	41.3 ± 9.8	68 ± 11	156 ± 6
PROBLEMA	44.2 ± 12.4	56 ± 7	148 ± 6
SIGNIFICANCIA	P < 0.02	P < 7.5 E 0.05	P < 0.001



## ANEXO 2.

**CUADRO II. VARIABLES HEMODINAMICAS**

GRUPO	TAM (mmHg)	FC (LX')	VOL. ADM. (mls)
CONTROL	109 ± 9	73 ± 10	711 ± 245
PROBLEMA	110 ± 16	72 ± 11	535 ± 58
SIGNIFICANCIA	P < 0.31	P < 0.35	P < 0.001



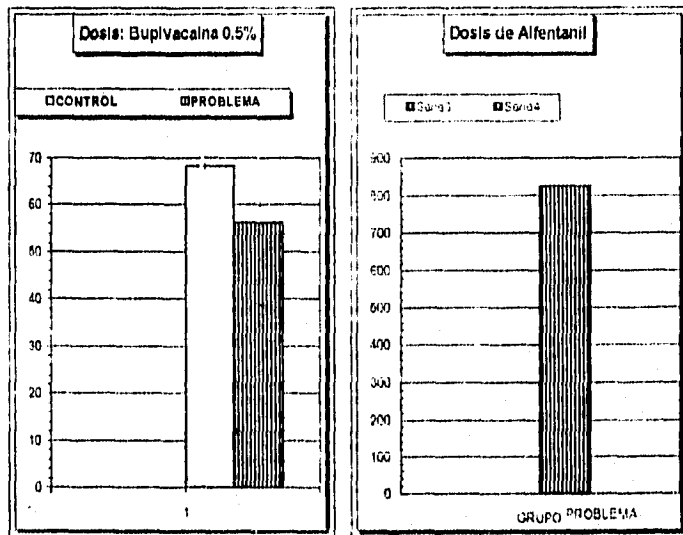
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Página: 19

ANEXO 3.

CUADRO III. DOSIS DE MEDICAMENTO		
GRUPO	BUPIVACAINA 0.5% (Dosis media, mg)	ALFENTANIL (Dosis media mcg)
CONTROL	68 ± 11	
PROBLEMA	56 ± 7	826 ± 100
SIGNIFICANCIA	P < 6.4 E-0.5	

GRAFICA III

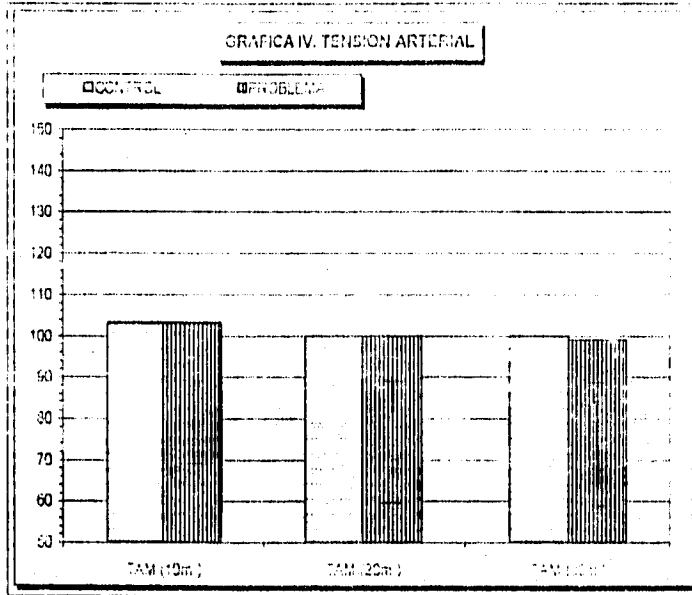


## ANEXO 4.

## CUADRO IV. TENSION ARTERIAL

GRUPO	TAM (10m.)	TAM (20m.)	TAM (30m.)
CONTROL	105 ± 12	100 ± 11	100 ± 9
PROBLEMA	103 ± 13	100 ± 11	99 ± 11
SIGNIFICANCIA	P < 0.4	P < 0.16	P < 0.048





## ANEXOS.

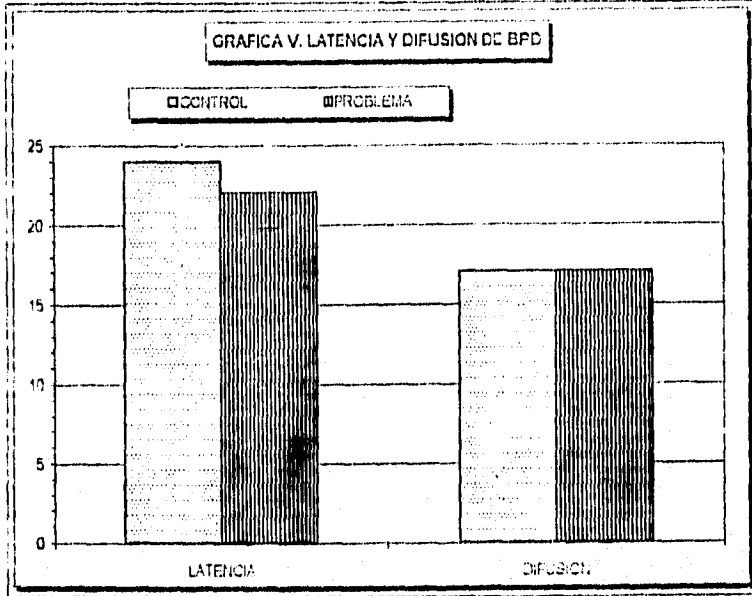
## CUADRO V. LATENCIA Y DIFUSION DE BPD

GRUPO	LATENCIA (minutos)	DIFUSION (No. Metameras)
CONTROL	24 ± 4	17 ± 1.2
PROBLEMA	22 ± 2	17 ± 1.2
SIGNIFICANCIA	P < 0.02	P < 0.5

## ANEXO 5.

## CUADRO V. LATENCIA Y DIFUSION DE BPD

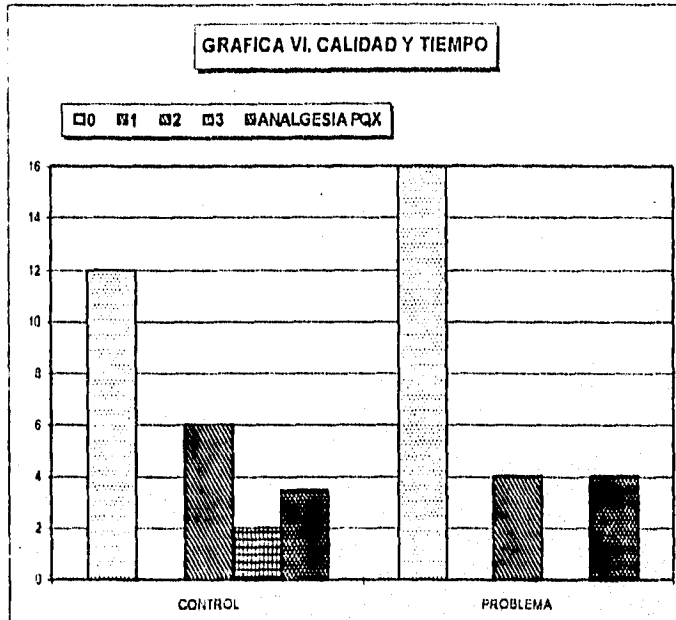
GRUPO	LATENCIA (minutos)	DIFUSION (No. Metameras)
CONTROL	24 ± 4	17 ± 1.2
PROBLEMA	22 ± 2	17 ± 1.2
SIGNIFICANCIA	P < 0.02	P < 0.5



ANEXO 6.

CUADRO VI. CALIDAD Y TIEMPO

GRUPO	CALIDAD ANALGESICA			ANALGESIA PQX
	0	1	2	
CONTROL	12	0	6	3.47 ± 1.3
PROBLEMA	16	0	4	4 ± 1
SIGNIFICANCIA	P < 0.088	P < 0.2	P < 0.7	P < 0.15



**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Miller R D, Alfery D D, Ali H H, Baden J M, Bailey P L, Bedford R F, Cullen D J, et al.  
Anestesia: Propiedades farmacológicas de los anestésicos locales. Churchill Livingstone Inc. EE.UU. 1988; 915-925
- 2.- Löfgren N. Studies on local anesthetics xilocaine, a new synthetic drug. Estocolmo 1948.
- 3.- Chaffman H C. Alfentanil pharmacology and uses in anesthesia. Anesthesiology 1994; 73; 1-4
- 4.- Stanski H C. Alfentanil a kinetically predictable narcotic analgesic. Anesthesiol 1982; 57; 435-436
- 5.- Kharasch E D, Thummel K E. Human alfentanil metabolism by cytochrome p450 3A3/4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance. Anaesth Analg 1993; 76 (6); 918-920
- 6.- Marsboon R. Subacute toxicity study in beagle dogs (Repeated dosage for 1 month). Janssen Toxicological 1980 August; 160-168
- 7.- Marsboon R. Subacute toxicity study in wister rats (Repeated dosage for 1 month). Janssen Toxicological August 1980; 168-176
- 8.- Coda AB, Cleveland B, Mary S. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil and sufentanil in volunteers. Anesthesiology 1994 Nov; 81 (5); 1149-1160
- 9.- Bernards M C: Flux of morphine, fentanyl, and alfentanil through rabbit arteries in vivo. Anesthesiology 1993 Jun; 73 (6); 1126-1131
- 10.- Nydhal P-A, Philipson L. Epidural anesthesia with 0.5% bupivacaine: Influence of age on sensory and motor blockade. Regional anesthesia and pain management. Anesth Analg 1991; 73; 780-786
- 11.- Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Kiasing S, Pöpple E and Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. British Journal of Anaesthesia 1993 May; 71; 622-628

- 12.- Lennens J.M, Harry B G:L, Anton B G, James. Pharmacodynamics of alfentanil. *Anesthesiology* 1992 Jun; 76 (1); 65-70
- 13.- Wolf H, Gleim M, Schele A: H: Plasma concentrations of bupivacaine after lumbar sympathetic block. *Anesth Analg* 1994; 79; 918-920
- 14.- Badner H N, Komar E. W: Bupivacaine 0.1% does not improve post-operative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J. Anaesth* 1992; 39 (4); 330-336
- 15.- Fletcher J:E, Seavell C:R, Bowen D:J. Preattemen with alfentanil reduces pain caused by propofol: *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72 (3); 342-344.