

11202

77

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

TESIS

BUPRENORFINA & NALBUFINA, SU USO COMO ANALGESICOS
POSOPERATORIOS INMEDIATOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

ESPECIALIDAD ANESTESIOLOGIA

285335

DRA. YESENIA MORALES CORTES
RESIDENTE 3ER. AÑO ANESTESIOLOGIA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

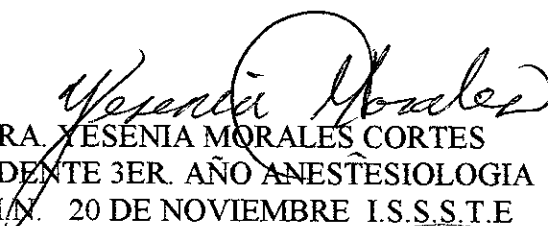
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

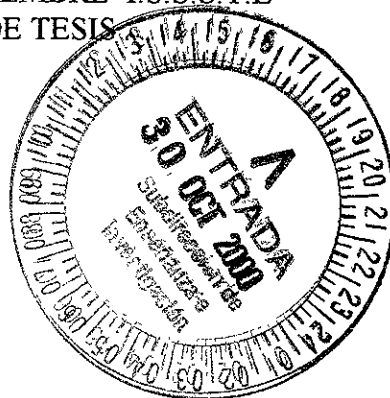
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. LUIS PADILLA SÁNCHEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DRA. YOLANDA MUNGÍA FAJARDO
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.


DRA. LILIA RODRÍGUEZ SANDOVAL
MEDICO ADSCRITO ANESTESIOLOGIA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E
ASESOR DE TESIS


DRA. YESENIA MORALES CORTES
RESIDENTE 3ER. AÑO ANESTESIOLOGIA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E
AUTOR DE TESIS



A mi madre: A ti , que me das la esperanza para creer y confiar en lo que hago y soy. Por el amor que me entregas y me hace ser mejor persona y profesionista.

A mi padre: Por impulsarme mientras me exiges superarme, por tu confianza y dirección.

A mis hermanos: Que me sonríen mientras me presionan para no cejar en mis locos impulsos de concretar mis sueños. Gracias por estar allí.

A Luis: Por Alentarme a no cejar en mi esfuerzo al labrarme un mejor futuro y por la fortaleza que tus palabras y tu ejemplo me han otorgado. Te quiero.

A la Dra. Mungía: Por forjarme el carácter y confiar en mí.

RESUMEN

BUPRENORFINA VERSUS NALBUFINA. SU USO COMO ANALGÉSICOS POSOPERATORIOS INMEDIATOS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Se estudiaron 50 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos de 20 mujeres y 5 hombres cada uno.

Al grupo I se le aplicó Nalbufina (100 mcgrs/kg/dosis) y en el grupo II Buprenorfina (100 mcgrs/kg/dosis), para valorar el grado de Analgesia posoperatoria que ofrece tanto la Buprenorfina como la nalbufina intravenosa en el paciente sometido a Cirugía oncológica abdominal, pélvica, o mamaria.

En ambos grupos se evaluó la intensidad del dolor que experimentaba previo a la cirugía, posquirúrgicos y a los 15, 30, 60, 90 y 180 minutos empleando la Escala Visual Análoga (EVA). Se tomaron los siguientes signos vitales (Tensión arterial Media, frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno por oximetría de pulso). El grado de sedación empleando la escala de Ramsa'ys y los efectos colaterales tales como náusea, vómito, cefalea y depresión respiratoria y si algún paciente requirió tratamiento para corrección de los mismos.

Se encontró que el dolor experimentado por ambos grupos era igual antes de la cirugía hasta 15 minutos posterior a la aplicación del analgésico-narcótico de los 30 minutos a los 180 minutos los pacientes del grupo II presentaron mejor analgesia que el grupo I (0.0001) . Con respecto al grado de sedación no fue la diferencia estadísticamente significativa hasta los 15 minutos, a los 30 minutos el grupo I presentó mayor grado de sedación que el grupo II (P=0.001) a los 60 minutos igual grado de sedación para ambos grupos (P=0.0001) y a los 90, 180 minutos los del grupo II presentaron mayor grado de sedación con una diferencia estadísticamente significativa (P=0.001) con respecto al grupo I. Los signos vitales no variaron en ambos grupos. A los pacientes que se les suministró Buprenorfina presentaron más efectos colaterales comparado con nalbufina, pero ambos grupos requirieron tratamiento para corrección de los mismos.

ABSTRACT

BUPRENORPHINE VERSUS NALBUPHINE IMMEDIATE POSTOPERATIVE ANALGESIC IN THE ONCOLOGIC PATIENT.

Fifty patients were studied and divided into 2 groups of 20 women and 5 men each one. The group I included patients who received Nalbuphine 100mcg/kg/dose immediately after surgery, and group II who received buprenorphine (100 mcg/kg/dose) to evaluate the degree of postoperative analgesia of both medications in the patient who underwent abdominal, pelvic or mammary oncologic surgery. The pain intensity was measured prior surgery and 15, 30, 60, 90 and 180 minutes after surgery. The analog Visual Scale was used. Vital signs (heart rate, mean arterial pressure, respiratory rate and O₂ saturation by pulse oximetry) were the sedation degree was measured using the Ramsay Scale and side effects like nausea, vomit, headache and respiratory depression and the treatment required for the complications.

We found that the pain experienced for both groups was similar until 15 minutes after the application of the analgesic-narcotic. From 30 to 180 minutes after surgery, patients from group II showed better analgesia than patients from group I (P=0.0001). The statistical difference of the sedation degree was not significant until the first 15 min. At 30 minutes group I presented a higher degree of sedation than group II (P=0.0001). At 50 minutes sedation was the same for both groups (P=0.0001), and at 90 and 180 minutes. Group II patients presented higher degree of sedation, with a statistically significant difference (P=0.001). The vital signs were similar in both groups. Patients' side effects compared with the ones who received Nalbuphine, but in both groups, treatment for these side effects was needed.

1.- MARCO TEORICO:

Tiene Ventajas y Efectividad la aplicación intravenosa de Buprenorfina, sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio

2.- HIPÓTESIS:

La aplicación I.V. de Buprenorfina tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

La aplicación I.V. de Buprenorfina no tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

3.- INTRODUCCION:

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las fármacos en Oriente, donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia. En 1680, Sydenham describió : "... De todos los medios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".(25)

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos, en 1806, Sertürner informó el aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio a la que denominó *morfina*, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848), Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto. (2,17)

La Segunda Guerra Mundial, aparecieron en medicina clínica compuestos sintéticos como meperidina y metadona, pero resultó que tenían efectos característicos del tipo de la morfina. La nalorfina, uno de los derivados de ésta, fue una excepción. Sin embargo, su peculiar perfil farmacológico propició la creación de nuevos fármacos, como el antagonista relativamente puro naloxona y los compuestos con acciones mixtas (p. Ej., pentazocina, butorfanol y buprenorfina). Estos agentes ampliaron los alcances de los recursos terapéuticos disponibles, y brindaron los instrumentos necesarios para explorar los mecanismos de las acciones de los opioides.(20, 25)

1.- MARCO TEORICO:

Tiene Ventajas y Efectividad la aplicación intravenosa de Buprenorfina, sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio

2.- HIPÓTESIS:

La aplicación I.V. de Buprenorfina tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

La aplicación I.V. de Buprenorfina no tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

3.- INTRODUCCION:

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las fármacos en Oriente, donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia. En 1680, Sydenham describió : "... De todos los medios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".(25)

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos, en 1806, Sertürner informó el aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio a la que denominó *morfina*, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848), Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto. (2,17)

La Segunda Guerra Mundial, aparecieron en medicina clínica compuestos sintéticos como meperidina y metadona, pero resultó que tenían efectos característicos del tipo de la morfina. La nalorfina, uno de los derivados de ésta, fue una excepción. Sin embargo, su peculiar perfil farmacológico propició la creación de nuevos fármacos, como el antagonista relativamente puro naloxona y los compuestos con acciones mixtas (p. Ej., pentazocina, butorfanol y buprenorfina). Estos agentes ampliaron los alcances de los recursos terapéuticos disponibles, y brindaron los instrumentos necesarios para explorar los mecanismos de las acciones de los opioides.(20, 25)

1.- MARCO TEORICO:

Tiene Ventajas y Efectividad la aplicación intravenosa de Buprenorfina, sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio

2.- HIPÓTESIS:

La aplicación I.V. de Buprenorfina tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

La aplicación I.V. de Buprenorfina no tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

3.- INTRODUCCION:

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las fármacos en Oriente, donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia. En 1680, Sydenham describió : "... De todos los medios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".(25)

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos, en 1806, Sertürner informó el aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio a la que denominó *morfina*, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848), Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto. (2,17)

La Segunda Guerra Mundial, aparecieron en medicina clínica compuestos sintéticos como meperidina y metadona, pero resultó que tenían efectos característicos del tipo de la morfina. La nalorfina, uno de los derivados de ésta, fue una excepción. Sin embargo, su peculiar perfil farmacológico propició la creación de nuevos fármacos, como el antagonista relativamente puro naloxona y los compuestos con acciones mixtas (p. Ej., pentazocina, butorfanol y buprenorfina). Estos agentes ampliaron los alcances de los recursos terapéuticos disponibles, y brindaron los instrumentos necesarios para explorar los mecanismos de las acciones de los opioides.(20, 25)

1.- MARCO TEORICO:

Tiene Ventajas y Efectividad la aplicación intravenosa de Buprenorfina, sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio

2.- HIPÓTESIS:

La aplicación I.V. de Buprenorfina tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

La aplicación I.V. de Buprenorfina no tiene ventajas sobre la nalbufina como analgésico en el posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

3.- INTRODUCCION:

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las fármaco en Oriente, donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia. En 1680, Sydenham describió : "... De todos los medios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".(25)

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos, en 1806, Sertürner informó el aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio a la que denominó *morfina*, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848), Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto. (2,17)

La Segunda Guerra Mundial, aparecieron en medicina clínica compuestos sintéticos como meperidina y metadona, pero resultó que tenían efectos característicos del tipo de la morfina. La nalorfina, uno de los derivados de ésta, fue una excepción. Sin embargo, su peculiar perfil farmacológico propició la creación de nuevos fármacos, como el antagonista relativamente puro naloxona y los compuestos con acciones mixtas (p. Ej., pentazocina, butorfanol y buprenorfina). Estos agentes ampliaron los alcances de los recursos terapéuticos disponibles, y brindaron los instrumentos necesarios para explorar los mecanismos de las acciones de los opioides.(20, 25)

Los *opiáceos* son fármacos derivados del opio, y en el grupo se encuentran morfina, codeína y gran variedad de congéneres semisintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. El término *opioides* es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra *endorfina* es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, dinorfinas y B-endorfinas. (25)

El término *narcótico* deriva de la palabra griega que significa “estupor”. En una época se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se relacionó con los opiáceos analgésicos potentes. Hoy se utiliza cada vez más con una connotación legal, para referirse a gran variedad de sustancias de las que se abusa. Aunque no es de esperar que este término desaparezca carece de utilidad en el contexto farmacológico actual. (27)

Nalbufina.

Desde el punto de vista estructural, la nalbufina se relaciona tanto con la naloxona como con la oximorfona. Es un opioide agonista y antagonista con un espectro de efectos cualitativamente similar al de la pentazocina; sin embargo, la nalbufina es un antagonista más potente a nivel de los receptores μ , y conlleva menor riesgo de efectos adversos disfóricos que la pentazocina. Las acciones analgésicas de la nalbufina son una combinación compleja de efectos agonistas sobre los receptores K_1 y K_2 (dic y col., 1992). (17, 26)

La dosis intramuscular de 10 mg de nalbufina es equianalgésica a la de 10 mg de morfina, con inicio y duración de los efectos tanto analgésicos como subjetivos muy similares. La nalbufina deprime la respiración en el mismo grado que una dosis equianalgésica de morfina. Sin embargo, la nalbufina muestra un efecto con límite máximo, de modo que incrementos de la dosificación por arriba de 30 mg no producen depresión respiratoria ulterior. A diferencia de la pentazocina y el butorfanol, la administración de 10 mg de nalbufina a pacientes con arteriopatía coronaria estable no produce incremento en el índice cardiaco, la presión arterial pulmonar o el trabajo cardiaco, y no se altera en grado importante la presión arterial general; estos índices son también relativamente estables cuando se da nalbufina a pacientes con infarto agudo del miocardio (Roth y col., 1988). Sus efectos gastrointestinales son, probablemente, semejantes a los de la pentazocina. La nalbufina produce pocos efectos adversos en dosis de 10 mg o menos; los más frecuentes son sedación, diaforesis y cefalalgia. En dosis mucho más altas (70 mg) los efectos adversos que produce son similares a los de la nalorfina (disforia, torbellino de ideas, y deformaciones de la imagen corporal). La nalbufina se metaboliza en el hígado y tiene una vida media en el plasma de dos a tres horas. Por vía oral tiene una potencia de 20 a 25% de la que manifiesta por vía intramuscular. (4, 24, 26)

El *clorhidrato de nalbufina* (Nubain) se emplea para producir analgesia. Como es un agonista y antagonista, su administración a pacientes que han estado recibiendo opioides del tipo de la morfina puede crear dificultades a menos que se interponga un intervalo breve libre del fármaco. La dosis usual en el adulto es de 10 mg por vía parenteral cada tres a seis horas; puede incrementarse a 20 mg en los individuos no tolerantes. (7)

Buprenorfina

La buprenorfina es un opioide semisintético altamente lipófilo derivado de la tebaina. Es 25 a 50 veces más potente que la morfina.(25)

La buprenorfina produce analgesia y otros efectos en el SNC que son cualitativamente semejantes a los de la morfina. Una dosis de 0.4 mg. de buprenorfina es equianalgésica a una de 10 mg de morfina por buprenorfina es equianalgésica a una de 10 mg de morfina por vía intramuscular (Wallenstein y col., 1986). Aunque variable, la duración de la analgesia suele ser mayor que con la morfina, la duración de la analgesia suele ser mayor que con la morfina. Sin lugar a dudas, algunos de los efectos subjetivos y depresores de la respiración son de inicio más lento y de mayor duración que los de la morfina. Por ejemplo, ocurre miosis máxima cerca de seis horas después de la inyección intramuscular, en tanto que se observa depresión respiratoria máxima en cerca de tres horas.(5, 25)

La buprenorfina parece ser un agonista μ parcial. Según la dosis, puede producir síntomas de supresión en pacientes que han estado recibiendo agonistas del receptor μ (fármacos del tipo de la morfina) durante varias semanas. Antagoniza la depresión respiratoria producida por las dosis anestésicas de fentanil casi también como la naloxona, sin prevenir por completo el alivio del dolor mediante el uso de opioides (Boysen y col., 1988). En pacientes externos que dependen de 30 mg. de metadona oral, la administración de 2 mg de buprenorfina por vía sublingual no provoca síntomas de supresión produce efectos opioides, pero estas dosis pueden evitar los síntomas de supresión de opioides, (Bickel y col., 1988) Aunque no ha sido un problema mayor la depresión respiratoria en las pruebas clínicas, no está claro si hay un techo para este efecto (como se observa con nalbufina y pentazocina). La depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina se pueden prevenir mediante administración previa de naloxona, pero no se corrigen con facilidad con grandes dosis de naloxona una vez que se presentan. Esto sugiere que la bupredorfina se disocia con gran lentitud de los receptores de opioides. Los efectos adversos cardiovasculares y de otros tipos (sedación náusea, vómito, mareos, sudación y cefalalgia) parecen semejantes a los de los opioides del tipo de la morfina. En diversas especies la buprenorfina parece ejercer acciones antagonistas en los receptores k . No está clara la importancia clínica de esta propiedad.(7, 8)

La buprenorfina se absorbe relativamente bien por casi todas las vías. Por vía sublingual (0.4 a 0.8 mg) produce analgesia satisfactoria en pacientes operados. Las concentraciones en sangre se vuelven máximas dentro de los cinco minutos siguientes a la inyección intramuscular, y en plazo de dos horas cuando se da por vías oral o sublingual. Aunque se ha informado una vida media plasmática de cerca de tres horas, este valor guarda muy poca relación con la tasa de desaparición de los efectos. Se identifican en la orina metabolitos tanto *N*-desalquilados como conjugados, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios con el excremento. Cerca de 96% del fármaco circulante se encuentra fijo en proteínas.(14)

La *buprenorfina* (Buprenex) se puede usar como analgésico; también parece ser útil como fármaco de sostén en sujetos dependientes de opioides, pero aún no ha sido aprobada para esta finalidad. La dosis intramuscular o intravenosa ordinaria para lograr analgesia es de 0.3 mg cada seis horas. Las dosis sublinguales de 0.4 a 0.8 mg producen analgesia real, y las de 6 a 8 mg parecen ser iguales a las de 60 mg de metadona como agente de sostén. (18, 19)

4.- OBJETIVO GENERAL.

Determinar si existe ventajas del uso de buprenorfina I.V. 8 nalbufina I.V. en la prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar si existe ventajas del uso de buprenorfina I.V. sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

- Determinar si la buprenorfina produce adecuada analgesia posoperatoria en el paciente oncológico.
- Determinar si la Nalbufina produce adecuado analgésico posoperatorio en el paciente oncológico.
- Determinar las dosis analgésicas adecuadas de Buprenorfina I.V. para prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.
- Determinar las dosis analgésicas adecuadas de Nalbufina I.V para prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.
- Determinar los efectos secundarios presentados con la administración de Buprenorfina 8 nalbufina en analgesia posoperatoria inmediata en el paciente oncológico.

5.- JUSTIFICACIÓN.

Es indispensable, tomar con mucho cuidado la decisión de controlar el dolor posoperatorio mediante la administración de un opioide. El médico debe calcular los beneficios de este alivio y compararlos con los riesgos que impone al paciente, los cuales pueden ser muy diferentes según la enfermedad de base sea aguda o crónica.(25, 26)

En dosis ordinarias, los fármacos del tipo de la morfina alivian el sufrimiento al cambiar el componente emocional de la experiencia dolorosa. Lo mismo que al producir analgesia. El control del dolor incluye atención de los factores psicológicos, fisiológicos, como su impacto social. Se debe considerar la capacidad del paciente para tolerar el dolor como en su reacción a la administración de opioides. Por lo tanto algunos pacientes pueden requerir mucho mas que una dosis promedio de un fármaco para experimentar algún alivio del dolor.(26, 29)

Cuando un dolor es más intenso se utilizan analgésicos opioides durante el posoperatorio inmediato sin embargo; si se usan en exceso pueden impedir el reconocimiento oportuno de complicaciones, disminuir la eficacia de la tos, reducir la ventilación respiratoria, predisponer al paciente a la neumonitis, disminuir la motilidad intestinal y producir retención urinaria. No obstante, si se emplea de manera apropiada la reducción del dolor puede incrementar la capacidad del paciente para respirar con profundidad, colaborar con los procedimientos de terapéutica respiratoria, toser de manera voluntaria y caminar.(17, 18)

4.- OBJETIVO GENERAL.

Determinar si existe ventajas del uso de buprenorfina I.V. 8 nalbufina I.V. en la prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar si existe ventajas del uso de buprenorfina I.V. sobre nalbufina en la prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.

- Determinar si la buprenorfina produce adecuada analgesia posoperatoria en el paciente oncológico.
- Determinar si la Nalbufina produce adecuado analgésico posoperatorio en el paciente oncológico.
- Determinar las dosis analgésicas adecuadas de Buprenorfina I.V. para prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.
- Determinar las dosis analgésicas adecuadas de Nalbufina I.V para prevención del dolor posoperatorio inmediato en el paciente oncológico.
- Determinar los efectos secundarios presentados con la administración de Buprenorfina 8 nalbufina en analgesia posoperatoria inmediata en el paciente oncológico.

5.- JUSTIFICACIÓN.

Es indispensable, tomar con mucho cuidado la decisión de controlar el dolor posoperatorio mediante la administración de un opioide. El médico debe calcular los beneficios de este alivio y compararlos con los riesgos que impone al paciente, los cuales pueden ser muy diferentes según la enfermedad de base sea aguda o crónica.(25, 26)

En dosis ordinarias, los fármacos del tipo de la morfina alivian el sufrimiento al cambiar el componente emocional de la experiencia dolorosa. Lo mismo que al producir analgesia. El control del dolor incluye atención de los factores psicológicos, fisiológicos, como su impacto social. Se debe considerar la capacidad del paciente para tolerar el dolor como en su reacción a la administración de opioides. Por lo tanto algunos pacientes pueden requerir mucho mas que una dosis promedio de un fármaco para experimentar algún alivio del dolor.(26, 29)

Cuando un dolor es más intenso se utilizan analgésicos opioides durante el posoperatorio inmediato sin embargo; si se usan en exceso pueden impedir el reconocimiento oportuno de complicaciones, disminuir la eficacia de la tos, reducir la ventilación respiratoria, predisponer al paciente a la neumonitis , disminuir la motilidad intestinal y producir retención urinaria. No obstante, si se emplea de manera apropiada la reducción del dolor puede incrementar la capacidad del paciente para respirar con profundidad, colaborar con los procedimientos de terapéutica respiratoria, toser de manera voluntaria y caminar.(17, 18)

Debido que en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realiza un importante número de cirugías en el paciente oncológico cirugías cruentas, bajo monitoreo invasivo con la aplicación de separadores, con gran número de horas quirúrgicas, y que son pacientes con trastornos inmunológicos así como multitratados con analgésicos no esteroideos, antidepresivos etc; presentan tolerancia a diversos analgésicos, por lo cual es imprescindible y de suma importancia determinar la efectividad y eficacia de los analgésicos opioides (Buprenorfina & Nalbufina) como preventivos del dolor posoperatorio inmediato. En la actualidad se cuentan con los adelantos médicos para evitar exponer al paciente a cualquier tipo de dolor .

Asimismo podemos aunar que el experimentar dolor puede ser una causa de demanda legal; por lo tanto es imperativo proporcionar una adecuada analgesia posoperatoria inmediata, y es por ello que se propone el presente estudio.

6.- MATERIAL Y METODOS.

Diseño

6.1 Tipo de Investigación:

Observacional, longitudinal, prospectiva, descriptiva, comparativa, abierto.

6.2 Grupo de Estudio:

Pacientes que se someterán a cirugía, electiva oncológica abdominal, pélvica, o mamaria en el Centro Médico Nacional, Hospital 20 de noviembre.

Grupo Testigo:

Como se trata de un estudio descriptivo no hay grupo testigo.

6.3 Tamaño de la muestra.

50 pacientes seleccionados con los criterios de inclusión.

6.4 Criterios de Inclusión.

- Pacientes que se someterán a cirugía electiva. Ginecológica, abdominal, pélvica o mamaria,
- Pacientes de 18 a 70 años
- Ambos sexos.
- Pacientes ASA II, III.
- Pacientes con peso 40 a 100 kg.
- Pacientes que autoricen el uso de Buprenorfina o nalbufina endovenosa (previo consentimiento informado).
- Pacientes no sometidos a Radioterapia y quimioterapia.

Debido que en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realiza un importante número de cirugías en el paciente oncológico cirugías cruentas, bajo monitoreo invasivo con la aplicación de separadores, con gran número de horas quirúrgicas, y que son pacientes con trastornos inmunológicos así como multitratados con analgésicos no esteroideos, antidepresivos etc; presentan tolerancia a diversos analgésicos, por lo cual es imprescindible y de suma importancia determinar la efectividad y eficacia de los analgésicos opioides (Buprenorfina & Nalbufina) como preventivos del dolor posoperatorio inmediato. En la actualidad se cuentan con los adelantos médicos para evitar exponer al paciente a cualquier tipo de dolor .

Asimismo podemos aunar que el experimentar dolor puede ser una causa de demanda legal; por lo tanto es imperativo proporcionar una adecuada analgesia posoperatoria inmediata, y es por ello que se propone el presente estudio.

6.- MATERIAL Y METODOS.

Diseño

6.1 Tipo de Investigación:

Observacional, longitudinal, prospectiva, descriptiva, comparativa, abierto.

6.2 Grupo de Estudio:

Pacientes que se someterán a cirugía, electiva oncológica abdominal, pélvica, o mamaria en el Centro Médico Nacional, Hospital 20 de noviembre.

Grupo Testigo:

Como se trata de un estudio descriptivo no hay grupo testigo.

6.3 Tamaño de la muestra.

50 pacientes seleccionados con los criterios de inclusión.

6.4 Criterios de Inclusión.

- Pacientes que se someterán a cirugía electiva. Ginecológica, abdominal, pélvica o mamaria,
- Pacientes de 18 a 70 años
- Ambos sexos.
- Pacientes ASA II, III.
- Pacientes con peso 40 a 100 kg.
- Pacientes que autoricen el uso de Buprenorfina o nalbufina endovenosa (previo consentimiento informado).
- Pacientes no sometidos a Radioterapia y quimioterapia.

6.5 Criterios de exclusión.

- Todos aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Pacientes que se encuentren en uso de Psicotrópicos y medicamentos que afecten el sistema Nervioso Central.
- Pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia.
- Pacientes que previamente se haya diagnosticado dolor neuropático.
- Pacientes que padezcan Neuropatía diabética.
- Alergia a Buprenorfina o nalbufina.
- Patología Psiquiátrica presente.

6.6 Criterios de Eliminación.

- Pacientes que deseen egresar del estudio ya incluido.
- Pacientes que se egresen de Sala de recuperación posanestésica antes de 3 horas.

6.7 Cédula de Recolección de datos.

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**

Nombre _____ Cédula _____
 Edad _____ Sexo M F Peso _____
 Diagnóstico _____ Tipo de Cirugía _____
 Narcótico _____ Hora de Aplicación _____

Escala Visual Análoga (EVA)

O = Sin dolor
 5 = Dolor Moderado
 IO = Dolor severo.

Antes de la Cirugía.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Posquirúrgico
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

15 min. Después de la aplicación
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

30 min. 90 min.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

60 min. 180 min.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

MONITOREO

SIGNOS	PREQUIRURGICO	POSQRURGICO	15'	30'	60'	90'	180'
TAM							
FC							
FR							
SATO ₂							

EFFECTOS COLATERALES.

SÍNTOMA	POSQUIRÚRGICO	15'	30'	60'	90'	180'
Nausea						
Vómito						
Cefalea						
Depresión respiratoria						
Sedación						

ESCALA DE RAMSAY'S (SEDACION).

Despierto	1.- Ansioso y/o Agitado.
	2.- Cooperador / orientado, tranquilo
	3.- Responde a ordenes.
Somnoliento	4.- Conciente, respuesta vigorosa al estímulo auditivo fuerte.
	5.- Respuesta perezosa al estímulo auditivo fuerte
	6.- Sin respuesta.

TRATAMIENTO

Síntoma	15'	30'	60'	90'	180'
Nausea					
Vómito					
Céfalea					
Sedación					
Depresión Respiratoria					

6.8 RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN

Ningún riesgo.

6.9 CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Acepto que se me ha explicado detalladamente a cerca de mi padecimiento y e procedimiento para tratar mi enfermedad. Esta explicación tiene como fin informarme de aquellos riesgos para aceptar o negar mi consentimiento al procedimiento recomendado sobre un plan informado.

Yo _____ en pleno uso de mis facultades mentales autorizo a los medios, enfermeras y personal paramédico a realizar los estudios, procedimientos, diagnósticos y terapéuticos para la atención de mi enfermedad.

Entiendo que durante la practica de los procedimientos, cuya realización consiento, pueden presentarse contingencias y urgencias que requieran tratamiento. Por consiguiente, autorizo a que se me practique cuanto examen o procedimiento diagnostico y/o terapéutico que se requiera. Igualmente doy mi consentimiento para que se me administre sangre, medicamentos y material de contraste si son necesarios.

México, D.F., a _____ de _____ de _____

Nombre y Firma del paciente: _____

Nombre y firma del familiar responsable o representante legal, en caso de ser menores de edad o personas incapacitadas.

7.- CALENDARIO DE ACTIVIDADES

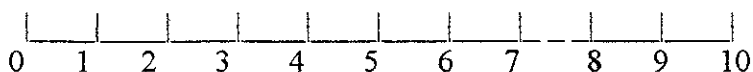
Recolección de información	_____	Abril 2000.
Elaboración de protocolo	_____	Mayo 2000.
Registro de protocolo	_____	Mayo 2000.
Realización del estudio	_____	Junio, Julio, Agosto 2000.
Captura de datos	_____	Septiembre 2000.
Análisis de datos e Interpretación de resultados	_____	Septiembre 2000.
Redacción de Tesis y entrega	_____	Octubre 2000.

8.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Previa aprobación del Comité de Investigación del CMN 20 de Noviembre, se estudiaron 50 pacientes de ambos sexos, de 20 a 70 años, entre 40 y 90 kilos con Estado Físico ASA II, asa III, programados para cirugía electiva Oncológica abdominal, pélvica o mamaria, no sometidos a Quimioterapia y/o radioterapia. Se formaron 2 grupos, fueron seleccionados aleatoriamente.

El grupo I constaba de 20 mujeres y 5 hombres, a los cuales se les administró buprenorfina a 100 mcg/kg/dosis. El grupo II constaba de 20 mujeres y 5 hombres, a los cuales se les administro Nalbufina a 100 mcg/kg/dosis.

A ambos grupos se les realizó un breve interrogatorio al ingresar a sala de quirófano donde se comienza a recabar la información de la cédula de recolección de datos, iniciando por la ficha de identificación, a continuación a cada paciente se le miden signos vitales prequirúrgicos: Tensión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Posteriormente se les muestra la Escala Visual Análoga (EVA), para determinar la intensidad del dolor que experimenta en ese momento, la cual emplea una línea de 10 centímetros, en la que el paciente marca un punto que corresponde a la intensidad del dolor. El cero representa sin dolor alguno, 5 un dolor moderado, y 10 dolor severo.



Dicha escala se aplicó posterior a la cirugía y a los 15, 30, 60, 90 y 180 minutos de administrado el analgésico narcótico, así mismo se registran los signos vitales a los mismos tiempos y el grado de sedación basado en la Escala de Ramsay's la que clasifica de la siguiente manera.

NIVEL

DESCRIPCIÓN

Despierto

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1 | Ansioso y/o agitado |
| 2 | Cooperador, orientado, tranquilo. |
| 3 | Responde a las órdenes. |

Somnoliento.

- | | |
|---|--|
| 4 | Conciente con respuesta vigorosa a estímulo auditivo fuerte. |
| 5 | Respuesta perezosa a estimulación con luz o estímulo educativo fuerte. |
| 6 | Sin respuesta. |

Finalmente se registra la presencia cefalea, náusea, vómito, depresión respiratoria y si algún paciente requirió tratamiento para corrección de los mismos.

Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes que fueron egresados de la sala de recuperación posanestésica antes de 3 horas y aquellos que no dejaron continuar con el mismo.

El análisis estadístico de los resultados se efectuó con medidas de tendencia central y dispersión.

La escala visual análoga se analizó con T de Student no pareada.

Los resultados de los pacientes oncológicos medicados el grupo 1 con nalbufina y el grupo 2 con buprenorfina fueron los siguientes

El total de la población estudiada fue de 50 pacientes. Cada grupo estuvo formado por 20 mujeres y 5 hombres.

La edad promedio de los hombres fue de 60 años y de las mujeres 52 años.

El peso promedio para los hombres fue 65 kilos y las mujeres 60 kilos.

La talla promedio de los varones fue de 167 cms y de las mujeres 155 cms.

La valoración del dolor con la escala análoga visual fue:

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
Prequirúrgico	5 ± 1	4 ± 1	0.01
Postquirúrgico	7 ± 1	8 ± 1	0.3
15 minutos	7 ± 1	6 ± 1	0.51
30 minutos	7 ± 1	4 ± 1	0.001
60 minutos	6 ± 1	2 ± 1	0.001
90 minutos	7 ± 1	3 ± 1	0.001
180 minutos	8 ± 1	4 ± 1	0.001

Con respecto a la Sedación según el criterio de Ramsay's

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
15 minutos	1	1	1
30 minutos	3	2	0.001
60 minutos	3	3	0.001
90 minutos	2	3	0.001
180 minutos	1	2	0.001

Con respecto a la Presión arterial media

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2
Prequirúrgico	99	95
Postquirúrgico	93	92
15 minutos	82	82
30 minutos	82	85
60 minutos	82	85
90 minutos	92	90
180 minutos	102	95

Con respecto a la frecuencia cardiaca

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2
Prequirúrgico	95	88
Postquirúrgico	100	91
15 minutos	92	90
30 minutos	85	90
60 minutos	70	90
90 minutos	72	85
180 minutos	82	90

Con respecto a la frecuencia respiratoria por minuto

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2
Prequirúrgico	23	21
Postquirúrgico	17	16
15 minutos	17	17
30 minutos	16	18
60 minutos	18	18
90 minutos	18	18
180 minutos	20	21

La presencia de reacciones secundarias fue de la siguiente manera

TIEMPO	GRUPO 1			GRUPO 2		
	nausea	vómito	dep resp	náusea	vómito	dep resp
15 minutos	0			0		
30 minutos	4	1	1	1		2
60 minutos	1			12	2	2
90 minutos	0			13	2	
total de episodios	5	1	1	26	4	4

Requirieron tratamiento para los efectos secundarios

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2
NAUSEA	5	13
VOMITO	1	4
SEDACION	2	0
DESP RESP	1	4
TOTAL	9	21

ANALISIS ESTADISTICO:

La valoración del dolor con la Escala Visual Análoga (EVA) no fue la diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos hasta los 15 minutos de administración del analgésico-narcótico.

A los 30 minutos el grupo I experimento dolor de 6 – 8 grado (EVA) el grupo II de 3 a 5 con una diferencia estadísticamente significativa con $P=0.001$. A los 60 minutos.

El grupo I se encontraba en un grupo en un grupo de 5 a 7 y el grupo II de 1 a 3 con una diferencia estadísticamente significativa $P=0.001$ a los 90 minutos el grupo I de 6 a 8 grados el grupo II de 2 a 4 grados con $P=0.001$ con una diferencia estadísticamente significativa. A los 180 minutos.

El grupo I refirió de 7 a 9 grados de dolor y el grupo II de 3 – 4 con una diferencia estadísticamente significativa $P=0.001$

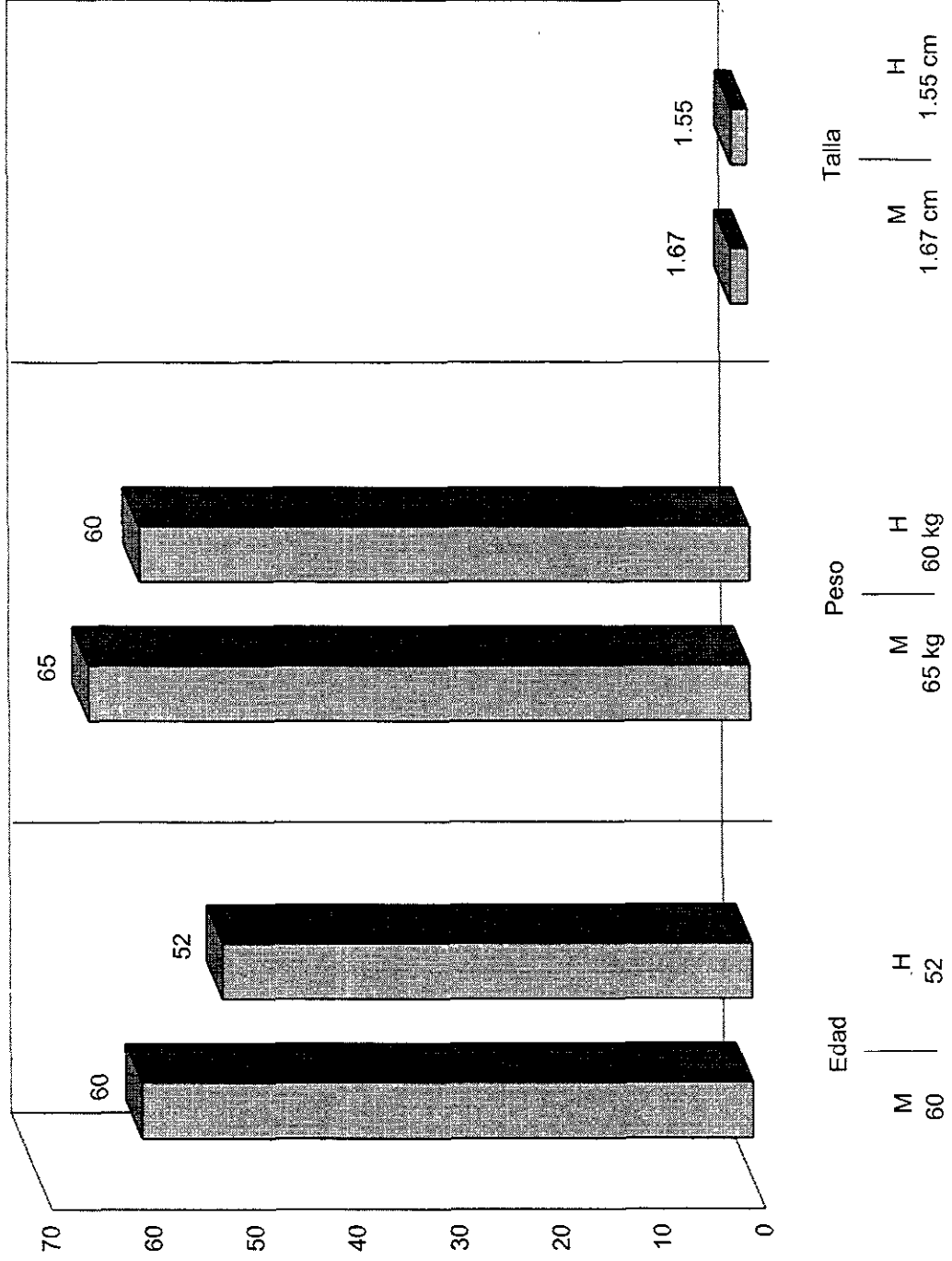
Con respecto al grado de sedación siguió la Escala de Ramsay's que fue la diferencia estadísticamente significativa hasta los 60 minutos. A los 90 minutos el grupo I presentó 2 grado de sedación, el grupo II 3 grado a los 180 minutos el grupo I se encontraba, en el 1er. Grado y el grupo II en 2do. Grado en ambos tiempos con una $P=0.001$ con una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los signos vitales como son frecuencia cardiaca, tensión arterial media, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria no tuvo una varianza estadísticamente significativa en ambos grupos.

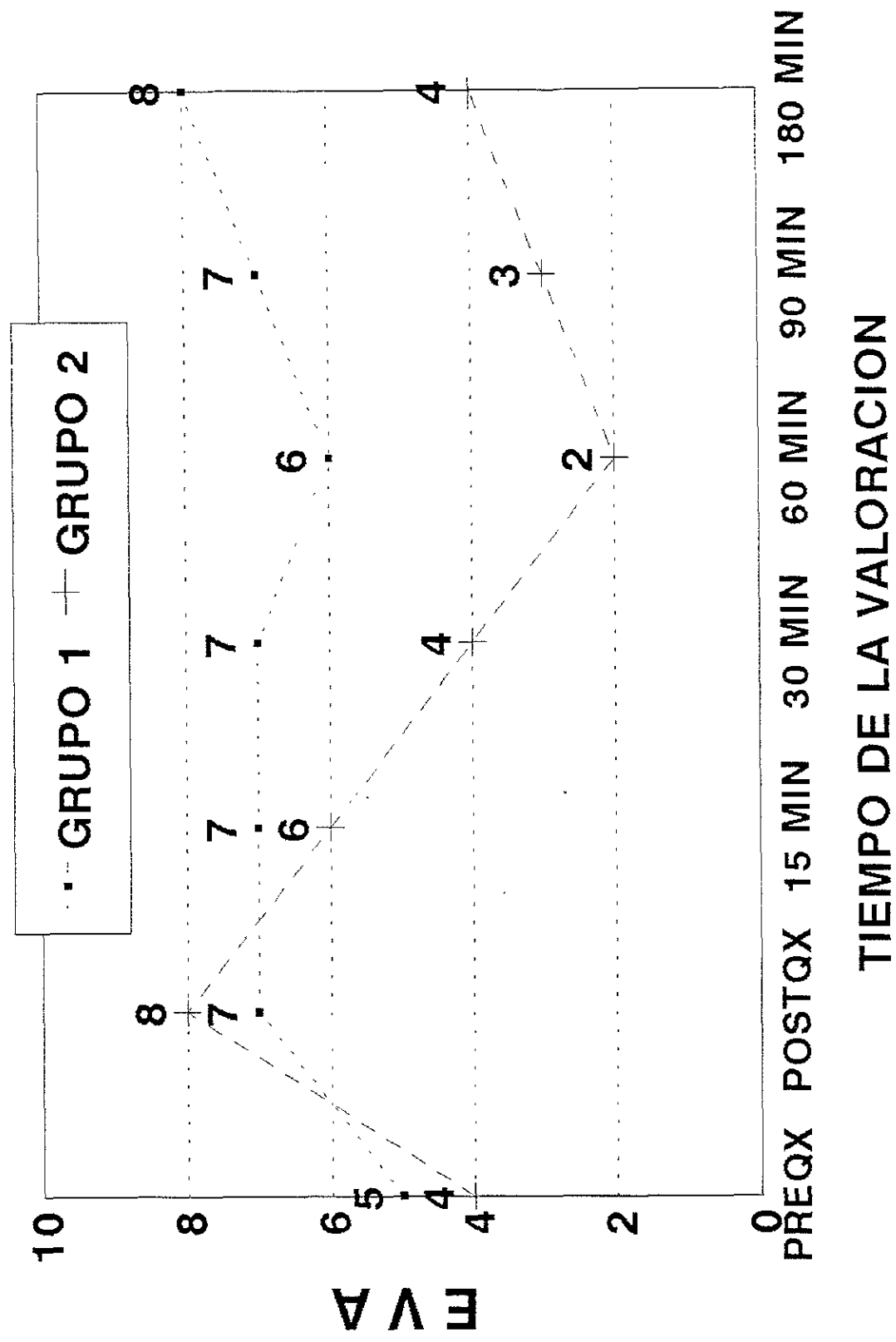
Con respecto a la presencia de reacciones secundarias en el grupo I se encontraron 5 episodios de náusea, los 5 requirieron tratamientos. El vómito se presentó 1 episodio mismo que requirió tratamiento y solo un paciente presentó depresión respiratoria misma que también requirió tratamiento.

En el grupo II se presentaron 26 episodios de náusea, 4 de vómito y 4 de depresión respiratoria requiriendo tratamiento todos los pacientes.

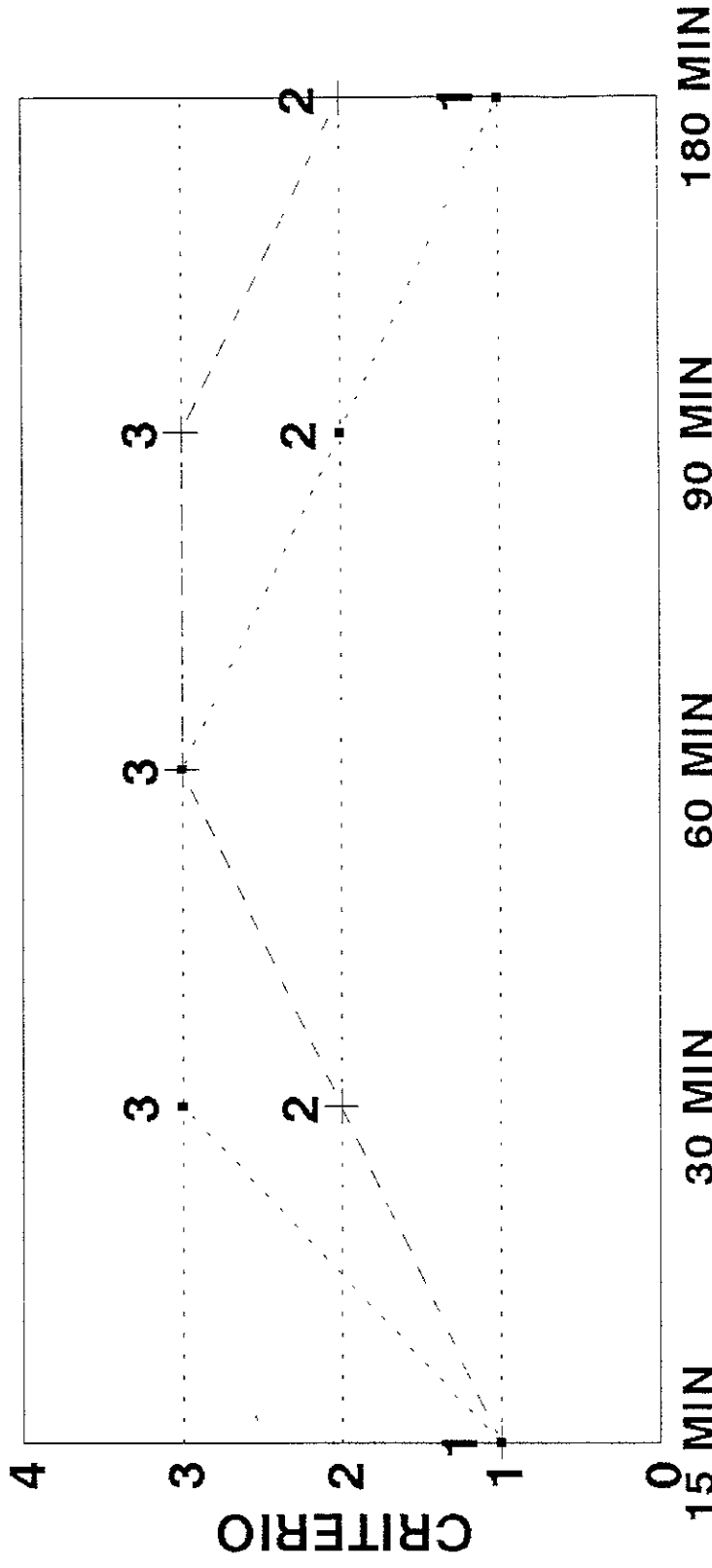
POBLACION DEMOGRAFICA



VALORACION DE LA ESCALA VISUAL ANALOGA



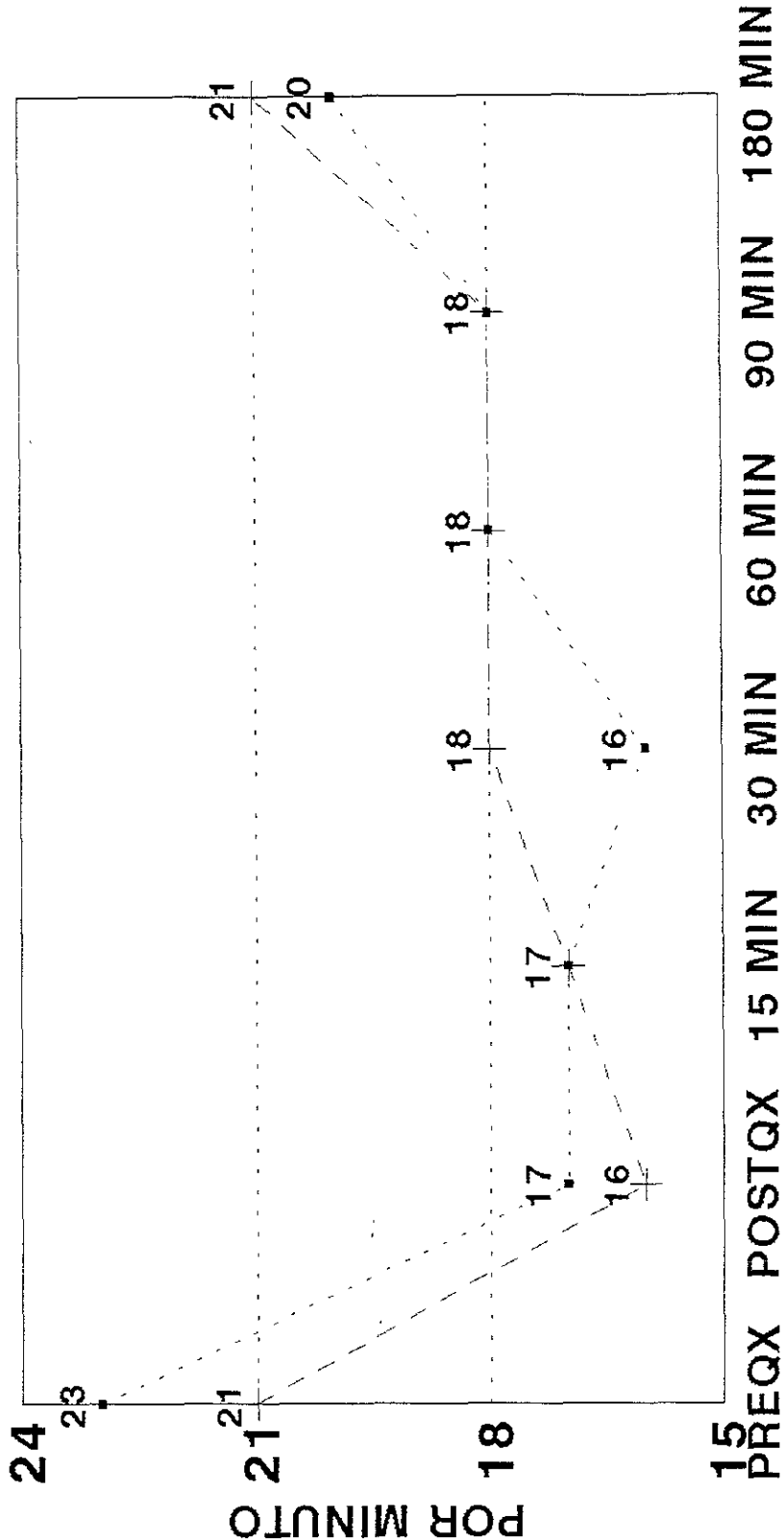
VALORACION DE LA SEDACION CRITERIO DE RAMSAY'S



TIEMPO DE LA VALORACION

--- GRUPO 1 + GRUPO 2

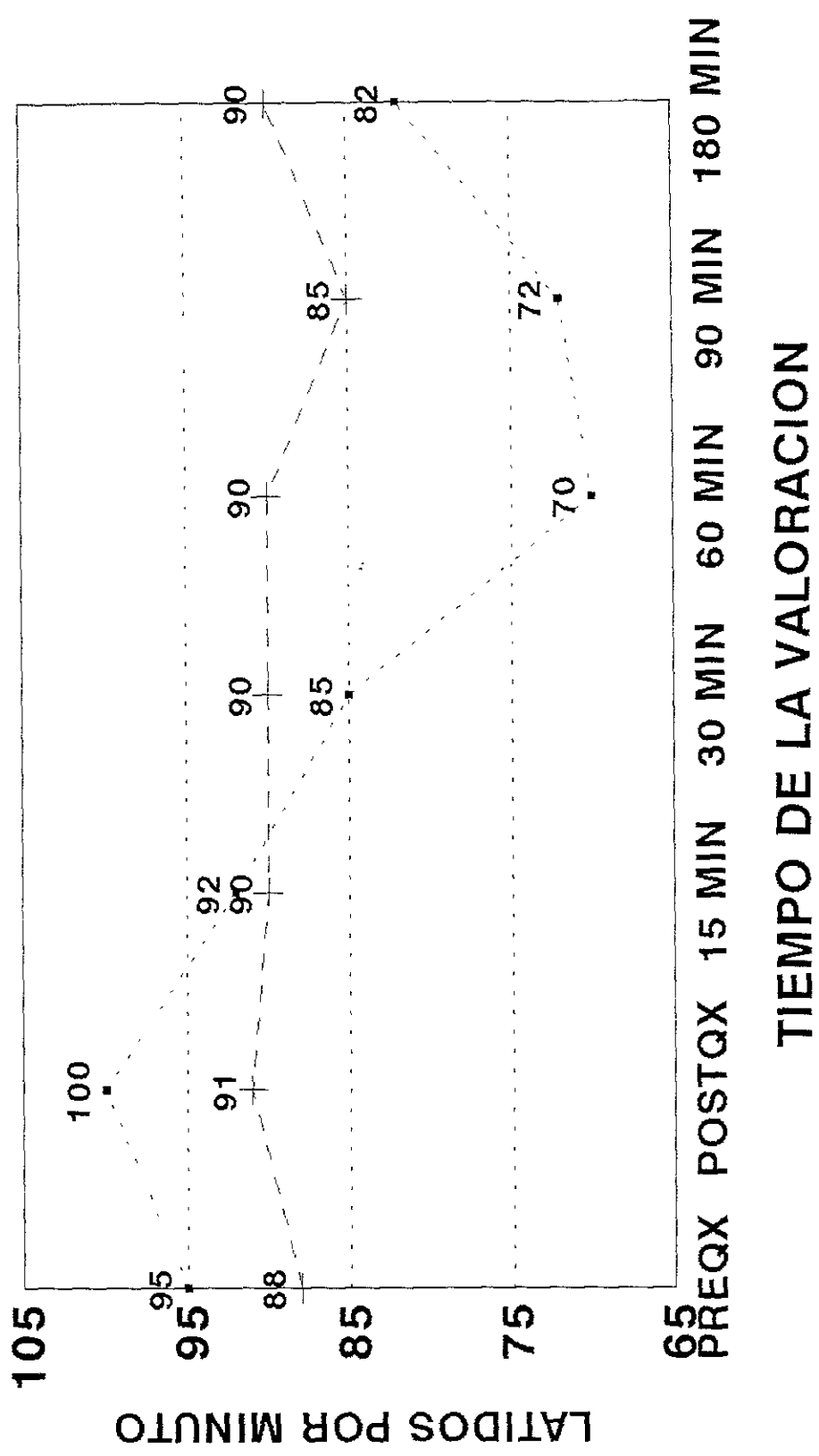
FRECUENCIA RESPIRATORIA



TIEMPO DE LA VALORACION

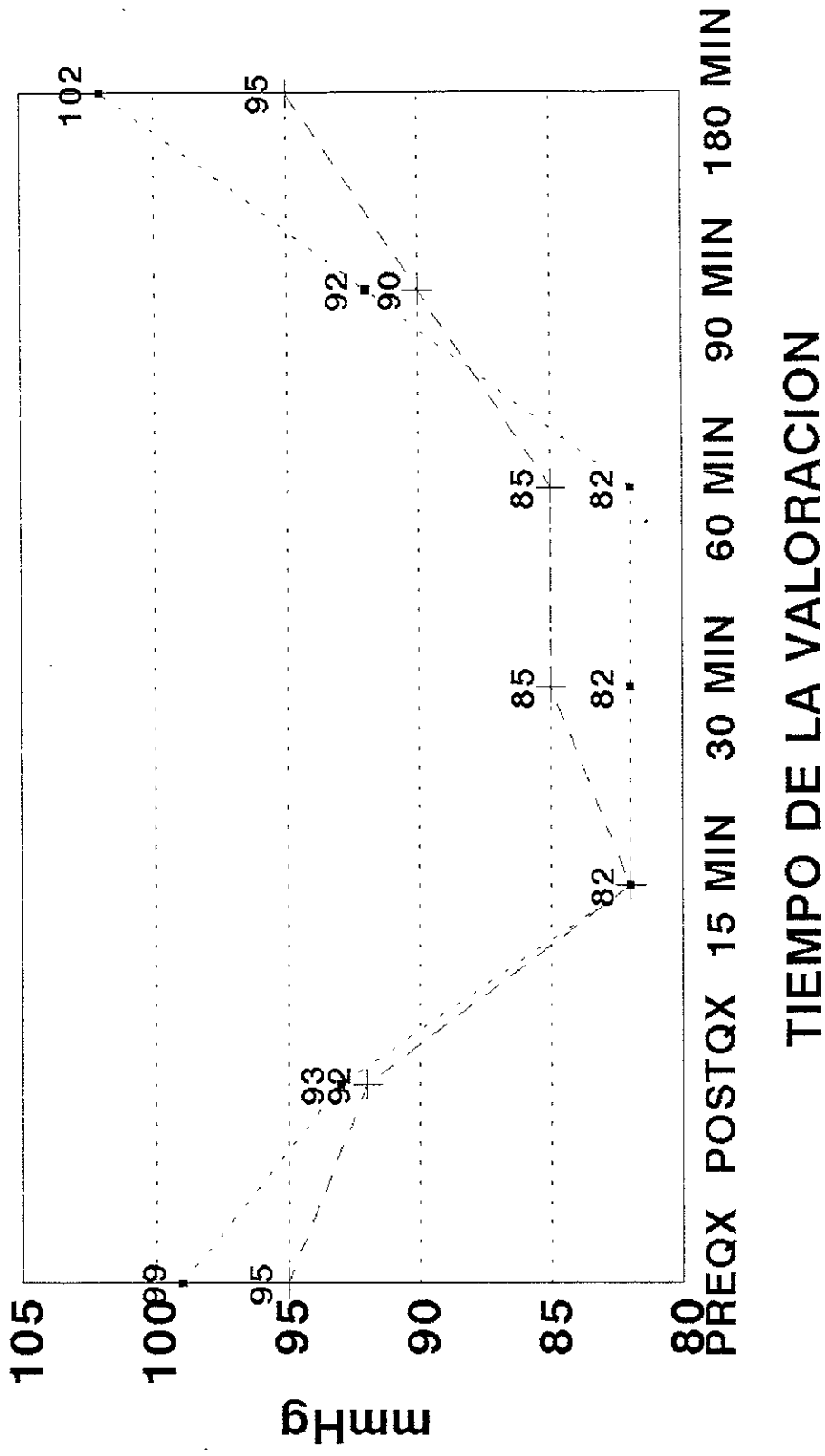
--- GRUPO 1 + GRUPO 2

FRECUENCIA CARDIACA



· · GRUPO 1 — GRUPO 2

PRESION ARTERIAL MEDIA



--- GRUPO 1 + GRUPO 2

DISCUSIÓN:

En general los tumores sólidos de vísceras y los cánceres metastásicos invasivos, destructivos y que comprimen nervios son más dolorosos que las leucemias. (24) Los agonistas y antagonistas opioides se emplean en pacientes con dolor canceroso cuando no se dispone de agonistas puros (23). Los opioides son las primeras opciones útiles para lograr una adecuada analgesia en los pacientes oncológicos (23). En nuestro estudio encontramos que ningún paciente refirió ausencia de dolor, esto muy probablemente atribuible a lo citado con antelación, sin embargo encontramos que el dolor disminuyó importantemente en todos los pacientes a los que se suministró buprenorfina, no así en los pacientes medicados con nalbufina. Se sabe que los opioides producen depresión respiratoria en el 2% de los pacientes así como diferente grado de sedación, y que su empleo sistémico retrasa más el vasiado gástrico después de una intervención quirúrgica abdominal (23, 26). Esto se corroboró en nuestro estudio ya que el grupo I (nalbufina) se presentaron 5 episodios de náusea uno de vómito y uno con depresión respiratoria. En el grupo II (buprenorfina) 26 episodios de náusea 4 de vómito, 4 de depresión respiratoria y todos requirieron tratamiento. El grado de sedación fue variable, sin embargo la profundidad de la misma fue mayor con buprenorfina que con nalbufina.

Se considera que los opiáceos son fármacos con estabilidad cardiaca. De hecho, a menudo se usan solo para anestesia cardiaca por su estabilidad hemodinámica (27), en nuestro estudio los signos vitales no variaron importantemente en ambos grupos.

CONCLUSIONES:

La Buprenorfina ofrece al paciente oncológico posquirúrgico una mejor analgesia que la nalbufina, los efectos adversos como son náusea, vómito, sedación y depresión respiratoria se presentan, con mayor frecuencia en los pacientes que se les administra Buprenorfina comparado con nalbufina. Ambos opiáceos proporcionan una estabilidad hemodinámica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Modern opioids: uses defined by chrono-pharmacology, not receptor selectivity.
J.R. Soc. Med. (England), Sep 1995 (9) P. 502-4
Author; Fox AW.
- 2.- Pharmacokinetics of opioids in liver disease Clin Pharmacokinet (New Zealand), Jul 1999, 37 (1). P. 17-40.
Author: Tegeder L; Lotsch J; Geisslinger G.
- 3.- Alternatives to oral opioids for cancer pain. Oncology (Lluntinyt) (United States), Feb, 1999, 13 (2). P. 215 – 225 – 229.
Author: Mercadante S. Fuifaro F.
- 4.- Analgesics in the management of chronic pain, Part One: general principles.
Intensive Crit Care Nurs (Scotland), Jun 1998, 14. (3) 153-4
Journal Article; Review (70 references).
- 5.- Postoperative pain Management.
Pediatr. Ann (United States), Aug 1997, 26 (8), p. 490-520.
Authors.; Tobias JD.
- 6.- Synergism between analgesics.
Ann Med (England), Apr 1995, 27 (2) p. 259-62.
Kehlet. H.
- 7.- Opioid Analgesics (see comments).
Br J. Hosp. Med (England) Feb-5 – 18 – 1997, 57 (3). P. 105-6.
- 8.- Pain Management. And weaning from narcotics and sedatives.
Corropin Pediatr (United States), Jun 1999, 11 (3) p. 207 – 12 Ganea Gr; Gogue CW.
- 9.- Pre-emptive analgesia: how important is it in clinical reality ?
Eur Surg Res (Switzerland); 1999, 31 (2) p. 122 – 32
Filos Ks; Vagianos CE.
- 10.- Analgesia for trauma and burns.
Crit. Care Clin (United States), Jan 1999, 15 (1) p. 167 – 84.
Hedderich R; Ness TJ.
- 11.- Managing postoperative pain in the elderly
Am. J. Nurs (United States), oct. 1996, 96 (10) p. 38 – 45
Pasero CL; McCaffery M.

- 12.- Patient – Controlled analgesia (PCA): does time saved by PCA improve patient satisfaction with nursing care?
J. Adv Nurs (England), Jul 1994, 20 (1) p. 61 – 70
 Koh. P. Thomas VJ.
- 13.- Anon: Postoperative pain
Br Med J. 1978; 2: 517- 518.
- 14.- Baster TJ, Griggs JM & Richardson T.
 Effect of buprenorphine on the ventilatory
 Response to carbon dioxide. *Anesth. In the care* 1977; 5: 128.
- 15.- Bullingham RES, Mac Quay HJ, Moore A. et al; Buprenorphine Kinetics – *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 667 – 672.
- 16.- Dubkin AB, Esposito B & Philbin C;
 Double – blind evaluation of Buprenorphine
 Hydrochloride for postoperative pain.
Can Anesth Soc J. 1977; 24: 195 – 202
- 17.- Drug dex Drug evaluations. Nalbuphine
 Original publication: 03/82
 Most recent revision: 06/99
 List. Of contributors:
 DRUGDEX ® Editorial Staff.
- 18.- Drug dex Drug Evaluation Buprenorphine
 Original publication: 07/79
 Most recent revision: 06/99
 List of contributors:
 1.- Fred J. Salter, Pharm. MD.
- 19.- Barley PL, Clark M.J, Pace NL et al : Antagonism of postoperative opioid – induced.
 Respiratory depression: Nalbuphine versus Naloxone. *Anesth Anal* 1987; 66: 1109 –
 1114.
- 20.- Beaver WT, Feiser GA & Robb D: Analgesic
 Effect of intramuscular and oral. Nalbuphine in postoperative pain. *Clin pharmacol.*
Ther 1981; 29: 174 – 180.
- 21.- Blaise GA, Nugent M, Mc Michan JC et al:
 Side effects of nalbuphine while reversing
 Opioid – induced respiratory depression:
 Report of four cases. *Can J. anaesth* 1990;
 37: 794 – 797.

- 22.- CRITICAL CARE CLINICS
Sedation of the critically III Patient.
October 1995.
Eugene Y. Ceng, MD, FCCM.
Guest editor.
- 23.- Secretos del tratamiento de dolor
Ronald Kanner, MD.
McGraw – Hill interamericana
Nov. 1999.
- 24.- Secretos de la anestesia.
James Duke, MD, Stuart G.
Mc Graw – Hill
- 25.- Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Goodman F Gelman
Novena edición .
McGraw-Hill Interamericana.
- 26.- Anestesia
Ronald. D. Miller
Cuarta edición. 1998.
Harcourt Brace.
- 27.- Anestesiología clínica.
G. Edward Morgan.
1ra. Edición 1995.
Manual Moderno.
- 28.- Anestesiología
Vicent. J. Collins.
Tercera edición.
Ed. Interamericana 1996.
- 29.- Texto de Anestesiología Teórico – Práctica
J. Antonio Aldrete.
Ed. Salvat 1990.