

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11202

FACULTAD DE MEDICINA

52

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

24

I. S. S. S. T. E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

TITULO: EFECTOS ANALGESICOS Y COLATERALES EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO: COMPARACION ENTRE DIPIRONA, CLONIXINATO DE LISINA, NALBUFINA Y TRAMADOL.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL:

DR. ANDRES CRISTOBAL VIDALES SOTO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

ANESTESIOLOGIA

[Handwritten signature of Dr. Javier Davila Torres]

DR. JAVIER DAVILA TORRES
COORDINADOR DE CAPACITACION Y DESARROLLO E INVESTIGACION

[Handwritten signature of Dr. Ricardo Chavez Cossio]

DR. RICARDO CHAVEZ COSSIO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ NOV. 12 1991 ★
COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO
E INVESTIGACION

FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signature of Dr. Amado Gomez Angeles]

DR. AMADO GOMEZ ANGELES
COORDINADOR DEL AREA DE CIRUGIA

12 NOV. 1991

ISSSTE

Subdirección General Médica

Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación

MEXICO D. F., NOVIEMBRE DE 1991



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.

**TITULO: EFECTOS ANALGESICOS Y COLATERALES EN EL
POSTOPERATORIO INMEDIATO. COMPARACION ENTRE:
DIPIRONA, CLONIXINATO DE LISINA, NALBUFINA Y
TRAMADOL.**

AUTOR: DR. ANDRES CRISTOBAL VIDALES SOTO

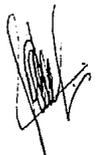
**DOMICILIO: JUAN DE DIOS BATIZ No. 753
COL. INDUSTRIAL BRAVO.
CULIACAN, SINALOA.**

ASESOR: DR. JUAN CARLOS LUNA JIMENEZ

**VOCAL TITULAR DE INVESTIGACION EN ANESTESIOLOGIA:
DR. JUAN CARLOS LUNA JIMENEZ**



**DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
JEFE DE INVESTIGACION**



HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".

TITULO:
EFECTOS ANALGESICOS Y COLATERALES EN EL POSTOPERATORIO
INMEDIATO: COMPARACION ENTRE DIPIRONA, CLONIXINATO DE LISINA,
NALBUFINA Y TRAMADOL.

AUTOR: VIDALES SOTO. ANDRES CRISTOBAL. DR.

INTRODUCCION :

Dolor proviene de la palabra latina "Poena", que significa pena, castigo o suplicio, concepto que ha subsistido a través de los años, continuando con las ideas de Aristóteles al respecto, quien lo supeditaba a un estado de sufrimiento del alma, como contrapartida del placer y no realmente como una sensación especial dotada de receptores, vías y centros receptores propios (1) descritos actualmente.

El dolor postoperatorio calificado de tipo agudo, la mayoría de las veces intenso, no tolerable y localizado al área de la intervención quirúrgica realizada, producido por la liberación de varias sustancias álgicas endógenas, que facilitan la señal neural nociceptiva aferente (2).

Cualquiera que sea su etiología y grado de lesiones estructurales o alteraciones fisiopatológicas que lo provocan, la terapéutica debe ser complementada con medidas analgésicas. Se ha logrado su alivio la mayoría de las veces en un 50%.

Cuando la terapéutica analgésica no es adecuada se producen efectos adversos psicológicos -ansiedad, miedo, angustia- (3) y puede evolucionar hacia alteraciones hemodinámicas y respiratorias, ocasionando complicaciones agregadas a las de la cirugía realizada como son estado de choque, hipo o hipertensión arterial, taqui o bradicardia, taqui o bradipnea, agitación o estupor mental, por la intensidad y duración de la estimulación a los sistemas neurovegetativos simpático o parasimpático.

Recientemente la investigación clínica ha dirigido su atención hacia los analgésicos derivados de la morfina, así como a morfínicos agonistas-antagonistas, además de un creciente interés por las drogas analgésicas antiinflamatorias no esteroideas (AINE), para este estado de dolor. Aunque la cuestión de sus efectos colaterales, no muy bien reconocidos (inhibición de la función plaquetaria e irritación gastrointestinal) representan un problema en el manejo del dolor agudo, así como la depresión respiratoria para los morfínicos (4,5).

En la sala de recuperación del H. R. Lic. Adolfo López Mateos, del I.S.S.S.T.E., se utiliza 1 gramo de dipirone endovenosa y ocasionalmente 10 miligramos de nalbufina, sin realizar una valoración adecuada de la evolución del dolor postoperatorio, y los efectos colaterales que producen.

Por lo anterior se diseñó el presente trabajo para valorar los efectos analgésicos y colaterales en el postoperatorio inmediato entre estos medicamentos y dos nuevos analgésicos; clonixinato de lisina: un analgésico antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética (6) y tramadol: un analgésico agonista opioide de potencia moderada.

MATERIAL Y METODO:

Se realizó un estudio aplicado, comparativo, clínico, longitudinal, prospectivo y abierto con 40 pacientes, derechohabientes de este hospital, con edades comprendidas entre 20 y 70 años de edad, peso entre 40 y 90 kg., seleccionados para cirugía abdominal, urológica y ortopédica, con valoración del estado físico ASA I-II, en el periodo del 19 de septiembre al 31 de octubre de 1991, en la sala de recuperación, al manifestar dolor postoperatorio. Excluyendo a aquellos con datos de insuficiencia hepática, renal, respiratoria, cardiovascular, alteraciones hemáticas, embarazo, alergia conocida a alguno de estos medicamentos, insuficiencia vascular cerebral o alteraciones mentales, así como los que ingresen a esta sala intubados orotraquealmente y los que hayan tenido alteraciones hemodinámicas, respiratorias y metabólicas severas durante el transoperatorio.

AL recuperarse los pacientes del efecto anestésico y manifestar dolor se les pidió lo compararan con una escala unidimensional para definir la severidad del dolor, usando la Escala Verbal Análoga del dolor (EVA) (5), explicandoseles como una línea de 10 cm. de longitud con extremos marcados "sin dolor" y "máximo dolor sufrido", valorandose sus signos vitales. Los criterios de inclusión comprendían que tuvieran las siguientes características:

Tensión arterial y frecuencia cardiaca con valores de +/- 20% del basal al ingresar a quirófano, o tensión arterial sistólica mayor de 90 mm. de hg., y diastólica mayor de 60 pero menor de 90 mm. de hg., frecuencia respiratoria menor de 30 y mayor de 12 por minuto, flujo urinario igual o mayor a 0.5 ml/minuto.

Se formaron cuatro grupos de 10 pacientes cada uno por medicamento: I.- dipirona 15 mg/kg, II.- clonixinato de lisina 1.5 mg/kg., III.- nalbufina 0.1 mg/kg, y IV.- tramadol 1.5 mg/kg. por vía endovenosa, suministrado inicialmente en forma aleatoria y posteriormente estratificada hasta alcanzar el número de pacientes requeridos, diluyendose en agua inyectable hasta 20 cc. para administrarse a una velocidad de 1 cc. cada 10 segundos, por el personal de enfermería previamente adiestrado para ello, así como valorar las variaciones en signos vitales, dolor y la presencia de efectos colaterales antes y a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 120 y 180 minutos de su administración.

Para valorar la eficacia analgésica (7) se incluyeron los siguientes parámetros : latencia, efecto analgésico máximo con porcentaje de dolor disminuido, inicio y duración analgésica cuando se disminuye el dolor por arriba del 30%, necesidad de analgesia suplementaria (8) y presencia de efectos colaterales.

El método estadístico utilizado incluyó la media del porcentaje de disminución del dolor desde su valor previo inmediato a la administración del analgésico en estos períodos y su desviación estandard.

RESULTADOS :

Los datos demográficos (cuadro 1) no presentaron diferencias estadísticamente significativas por grupo, edad (media=45 DE +/- 13.2 años), peso (media=61.9 DE +/- 35 kg.), con predominio del sexo femenino en un 82.5 % (n=33) sobre el masculino (17.5 %) n=7. Se realizaron 40 cirugías, de las cuales 34 (85 %) fueron abdominales, 3 (7.5 %) de ortopedia y 3 (7.5 %) urológicas (cuadro 2).

La técnica anestésica empleada fue general inhalatoria en 17 (42.5%), balanceada en 16 (40%) y regional 7 (17.5%) (cuadro 3) utilizando anestésicos seleccionados a criterio del anestesiólogo a cargo del paciente, sin influir en el resultado ya que la investigación inicio con la presentación del dolor.

Al valorar la eficacia analgésica se obtuvo lo siguiente: (cuadro 4 y grafica 1).

Latencia: durante los primeros 5 minutos: nalbufina, clonixinato de lisina y tramadol redujeron el dolor en 7.6, 6.8 y 3%, respectivamente, y dentro de los 10 minutos, la dipirona en un 3%.

Efecto analgésico máximo y su porcentaje de dolor disminuido: nalbufina a los 60 minutos con 52.5% de disminución, tramadol a los 90 minutos con disminución del 52.7%, clonixinato de lisina en 90 minutos con 40.2% y, dipirona a los 60 minutos en un 30%.

El inicio y duración de una disminución del dolor mayor al 30% fue: nalbufina y tramadol desde los 20 minutos hasta mas de 180 minutos. clonixinato de lisina y dipirona desde los 60 minutos hasta mas de 180 minutos, con disminución de analgesia progresiva del último.

Efectos colaterales: sin alteraciones hemodinámicas y respiratorias significativas entre todos. con un 10 % en náusea, somnolencia, mareo, agitación, exantema y prurito. Clonixinato de lisina predominó dolor en sitio de inyección en el 40%, somnolencia en 20%. Tramadol presentó sedación en el 30% y náusea, dolor en sitio de inyección y vómito en el 10%. (cuadro 5).

Analgesia suplementaria: en 20% con dipirona. Clonixinato de lisina en 20%.

DISCUSION

La analgesia obtenida no presenta diferencias significativas entre nalbufina y tramadol (9), pero fué mayor al compararlos con clonixinato de lisina, y a su vez, estos tres sobre dipirona. Lo anterior se podría explicar tomando en cuenta su mecanismo de acción, ya que, nalbufina al antagonizar los receptores "Mu" evita la respuesta opioide (analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física) y al actuar como agonista de los receptores "Kappa" (analgesia espinal, miosis, cedación y catatonía) (10,11) produce efectos que cubren un espectro mayor de las manifestaciones del dolor logrando un buen estado postoperatorio caracterizado por completa analgesia sin depresión respiratoria y equilibrio neurovegetativo, ansiólisis, respuestas que no realiza el tramadol ya que solo actúa sobre receptores "Mu" (12) produciendo su analgesia y los efectos colaterales propios (13). Entre el clonixinato de lisina y la dipirona se presentó una diferencia significativa, ya que ambos actúan como inhibidores de la ciclooxigenasa e inhiben la formación de prostaglandinas (14) y este mecanismo solo produce leve disminución del dolor, mucho menor que nalbufina y tramadol. El efecto colateral de clonixinato de lisina se puede deber al vehículo que utiliza, alcohol benzílico y propilenglicol provocando dolor en sitio de inyección (15,16,17) aunque se diluya en mayor volumen, porcentajes semejantes de mareo, náusea y somnolencia se han reportado previamente (18).

El vómito presentado con tramadol se puede deber a la velocidad de administración ya que al hacerlo durante 5 minutos no se presenta. Se ha reportado náusea, en un 17% y sedación leve (19). La menor disminución del dolor por dipirone tal vez se deba a la dosis utilizada, ya que se ha referido que 2 gramos comparado con 200 mg. de clonixinato de lisina producen la misma disminución del dolor.

CONCLUSIONES :

Nalbufina y tramadol son analgésicos moderados y efectivos sin diferencias significativas en su eficacia para disminución del dolor postoperatorio inmediato, con mayor porcentaje de efectividad analgésica que clonixinato de lisina y estos que la dipirona, sin efectos colaterales importantes entre ellos y menores que los dos últimos. Los efectos hemodinámicos y respiratorios no fueron significativos al igual que en investigaciones semejantes sobre estos medicamentos (20,21,22,23,24,25,26,27). Se concluye que pueden utilizarse en la sala de recuperación para analgesia postoperatoria como mejor opción que la dipirona en estas dosis.

RESUMEN

Se evaluó la calidad analgésica y los efectos secundarios de dipirona 15 mg/kg., clonixinato de lisina 1.5 mg/kg., nalbufina 0.1 mg/kg, y tramadol 1.5 mg/kg. por vía endovenosa en el postoperatorio inmediato, administrándose a 40 pacientes sometidos a cirugía abdominal (85%), ortopédica y urológica, (7.5% cada uno), divididos en cuatro grupos de 10 pacientes por medicamento. Las técnicas anestésicas fueron general inhalatoria (42.5%), general balanceada (40%) y regional (17.5%). Al manifestar dolor en la sala de recuperación se determinaron los parámetros hemodinámicos, respiratorios, mentales, intensidad del dolor usando la escala verbal analoga del dolor, y presencia de efectos colaterales, para repetirlo cada 5 minutos posteriormente a la administración del analgésico hasta los 180 minutos. Resultados; la latencia se manifestó a los 5 minutos con nalbufina, tramadol y clonixinato de lisina, y a los 10 minutos con dipirona, alcanzando la analgesia y porcentaje máximo de disminución del dolor a los 60 minutos con 30% para dipirona, 90 minutos con 40% para clonixinato de lisina, a los 90 minutos con 52.7% con tramadol, y en 60 minutos con 52.5%. Con nalbufina. La duración analgésica fue mayor a 3 horas para clonixinato de lisina, tramadol y nalbufina, y menor de una hora para dipirona. Se presentó mayor número de efectos colaterales con dipirona en 10% por cada uno, y dolor en sitio de inyección (40%) para clonixinato de lisina, tramadol con 30% de náusea por la velocidad de administración del medicamento, y nalbufina no presentó ninguno. Se requirió analgesia suplementaria para dipirona (20%) y clonixinato de lisina (30%). Se concluye que nalbufina y tramadol son analgésicos eficaces semejantes y mejores que clonixinato de lisina y éste que dipirona en el dolor postoperatorio quirúrgico.

(Palabras claves: analgésicos: -opioides: tramadol. agonistas/antagonistas: nalbufina. -Antiinflamatorios no esteroideos: dipirona, clonixinato de lisina.)

SUMMARY :

Four groups of ten patients each one, undergoing abdominal (85%), orthopedic (7.5%) and urology (7.5%) surgery, during general inhalatory (42.5%), balanced (40%) or regional (17.5%) anaesthesia, were randomly assigned to receive one of the four analgesics, v.iv, when they first complained of pain in the recovery room. Following administration of an analgesic dose of dypirone 15 mg/kg, lysine clonyxinate 1.5 mg/kg, nalbuphine 0.1 mg/kg, or tramadol 1.5 mg/kg. data were collected during 3 hours with observation in each 5 minutes, included verbal analog scale (VAS) pain scores, variation in heart rate, arterial blood pressure, and the incidence of side effects as nausea, vomiting, sedation and pruritus, and supplementary analgesia in case of need.

The maximum reduction en VAS pain score was, 52.75% in the tramadol group, 52.5% in the nalbuphine group, and 30% in the dypirone group.- Onset of analgesia (within 5 minutes of injection) and duration (upper 180 minutes) was similar after tramadol and nalbuphine and lysine clonyxinate, than dypirone (within 10 minutes of injection and under 60 minutes). Dypirone was associated with nausea, vomiting and sedation, pruritus and drowsiness in 10%; whereas drowsiness (20%), and pain mild in the site of injection (40%) was associated with lysine clonixinate. Tramadol presented nausea in 30% relacionated with the velocity of injection. Nalbuphine presented none of these side effects.- Whereas dypirone is a more commonly utilized analgesics, the good analgesia, low incidence and intensity of side effects and haemodynamics alterations provided by nalbuphine, tramadol and lysine clonyxinate suggested useful alternatives in pain postoperative.

(key words: analgesics:-opioids: tramadol. - agonist/antagonist: nalbuphine. -nonsteroid anti-inflamatory agents: dypirone, lysine clonyxinate.)

CUADRO No. 1

DATOS DEMOGRAFICOS

	DIPIRONA	C. DE LISINA	NALBUFINA	TRAMADOL	TOTAL
NUMERO	10	10	10	10	40
EDAD	56.9	38.4	40.7	44.4	45.1 +/- 13.2
PESO	64.3 +/- 11.9	62 +/- 11.3	57 +/- 11.3	64.6 +/- 11.2	61.9 +/- 3.5
SEXO					
MASCULINO	2	0	4	1	7 (17.5%)
FEMENINO	0	10	6	9	33 (82.5%)

**FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO
ARCHIVO SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.
H. R. A.L.M.**

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE CIRUGIAS REALIZADAS POR MEDICAMENTO

	DIPIROMA	C. DE LISINA	HALBUFINA	TRAMADOL	TOTAL	PORCENTAJE
COLECISTECTOMIA	1	2	4	6	13	32.5
HISTERECTOMIA	5	3	2	2	12	30
PLASTIA ABDOMINAL	1	1	2	1	5	12.5
RETIRO DE MATERIAL Y OSTEOSINTESIS	3	-	-	-	3	7.5
LAPARATOMIA EXPLORADORA	-	2	-	-	2	5
APENDICECTOMIA	-	2	-	-	2	5
COLPOPERINEOPLASTIA	-	-	-	1	1	2.5
NEFRECTOMIA	-	-	1	-	1	2.5
PIELOLITOTOMIA	-	-	1	-	1	2.5
T O T A L E S	10	10	10	10	40	100

FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO
ARCHIVO SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.
H. R. A.L.M.

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION DE TECNICA ANESTESICA POR MEDICAMENTO

	DIPIRONA	C. DE LISINA	MALBUFINA	TRAMADOL	TOTAL	PORCENTAJE
GENERAL INHALATORIA	2	7	3	5	17	42.5
GENERAL BALANCEADA	4	3	6	3	16	40
REGIONAL	4	-	1	2	7	17.5
TOTALES	10	10	10	10	40	100

FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO
ARCHIVO SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.
H. R. A.L.M.

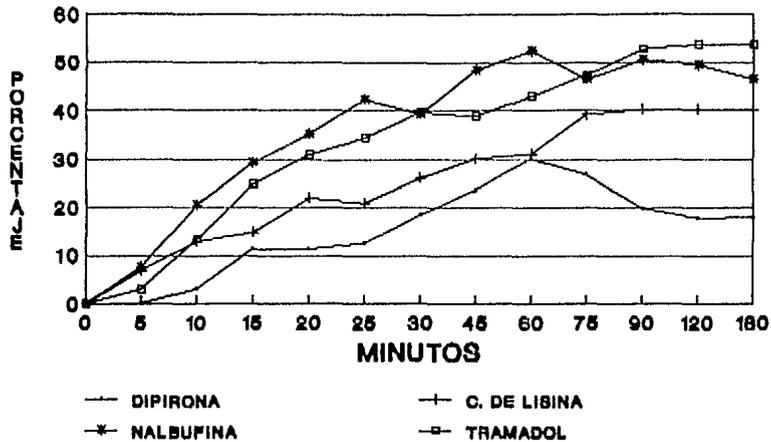
CUADRO No. 4

PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL DOLOR POSOPERATORIO CON
DIFERENTES ANALGESICOS DURANTE 180 MINUTOS

MINUTOS	DIPIRONA	C. DE LISINA	NALBUFINA	TRAMADOL
0	0	0	0	0
5	0	6.8	7.6	3
10	3	12.9	20.6	13.4
15	11.3	14.9	29.3	24.9
20	11.3	22	35.2	30.9
25	12.6	20.9	42.4	34.5
30	18.5	26.1	39.4	39.8
45	23.7	30.1	49.4	38.8
60	30.1	31.2	52.5	43.0
75	26.9	39.2	46.5	47.4
90	19.9	40.2	50.6	52.7
120	17.9	40.2	49.5	53.8
180	18	40.2	46.5	53.8

FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO
ARCHIVO SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.
H. R. A.L.M.

DISMINUCION DEL DOLOR



GRAFICA 1. FUENTE CUADRO No. 4

CUADRO 5

EFFECTOS COLATERALES. PORCENTAJE.

	DIPIRONA	C. LISINA	NALBUFINA	TRAMADOL
SEDACION	-	-	-	-
NAUSEA	10	10	-	30
DOLOR INY.	10	40	-	10
VOMITO	-	-	-	10
MAREO	10	-	-	10
SOMNOLENCIA	10	20	-	-
AGITACION	10	-	-	-
EXANTEMA	10	-	-	-
PRURITO	10	-	-	-
PALIDEZ	-	-	-	-
ANALG. SUPL.	20	30	-	-

**FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO
ARCHIVO SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.
H. R. A.L.M.**

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-OLCESE. J., MARTINEZ. J.A., TOLEDO. A.
Eficacia de 2-(3-cloro-o-toluidino) piridin-3-carboxilato de lisina, en pacientes postoperados.
Servicio de Ginecología, Hospital Central Mendoza, Argentina.
Archivo Laboratorio Roemmers.
- 2.-H. KEHLET
Surgical stress: the role of pain and analgesia.
Br. J. Anaesth. 1989;63:189-195.
- 3.-COUSINS. MICHAEL J.
Acute pain and the injury response: Immediate and prolonged effects.-
Regional anesthesia. 1989; july - august :163-169.
- 4.-LOZANO NORIEGA. ROBERTO, GUEL GOMEZ. TANIA, MORENO ALATORRE. MARCO ANTONIO, BAENA RODRIGUEZ. JAVIER.
Control del dolor postoperatorio con clorhidrato de nalbufina.
Revista Mexicana de Anestesiología, 1985;(8):4:17-21.
- 5.-MITCHELL. R.W.D., AND SMITH. G.
The control of acute postoperative pain.
Br. J. Anaesth. 1989;63:147-158.
- 6.-PARRILLA. LUIS, Y COLS.
Clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor postoperatorio en proctología.
Rev. Farmacológica, clínica y terapeutica, 1982;2:323-328
- 7.-BONNET. MD. FRANCIS.
Clonidine induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration.
Anesthesiology, 1990;72:423-427.
- 8.-MOORE. MD. ANNE K., VILDERMAN. MD. SORANA, LUBENSKYI. MD. WILLIAM, MC CANS. BSC. JOHN, AND GORDON S. FOX.
Differences in epidural morphine requirements between elderly and young patients after abdominal surgery.
Anesth. Analg. 1990;70:316-320.
- 9.-PARAVICINI D., TRAUNER K., LAVIN. P.
Tramadol-infusionsanaesthesie mit substitution von enfluran und differenten lachgaskonzentrationen.
Anaesthesist. 1985;34:20-27.

- 10.-MORENO ALATORRE. CARLOS R., PINEDA DIAZ. VIDAL, AYALA SANDOVAL. MARIO, MELO RAMIREZ, SERGIO.
Nalbufina-naloxona antagonista del fentanyl en anestesia pediátrica.
Revista Mexicana de Anestesiología, 1985;(8):4:3-8.
- 11.-LOZANO NORIEGA. ROBERTO, MORENO ALATORRE. MARCO ANTONIO, COLIN MARTINEZ. ARTURO, SANCHEZ ARCE. ALFONSO.
Reversión del citrato de fentanyl con clorhidrato de nalbufina.
Revista Mexicana de Anestesiología, 1984;(7):3:14-19.
- 12.-BARTH. H, DURRA. S, GIERTZ. H, GOROLL. D, FLOHE. L.
Long term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance.
Pain, 1987. Suppl. 4, Resumen S231.
- 13.-OFOEGBU. RO, MBOU. OO.
The safety and effectiveness of tramadol in surgery: an open clinical trial in 106 nigerians at Benin City and Enugu, Nigeria.
Curr. Ther. Res., Clin. Exp. 1985;(38):5:689-693.
- 14.-PEREYRA. JOSE R. Y COLS.
Comparación del efecto analgésico del clonixinato de lisina con un hipnoanalgésico.
E. D. M., 1978;50:6-23.
- 15.-LAIDLAW. MIGUEL A.
Evaluación del clonixinato de lisina por vía intravenosa en el control del dolor agudo.
Hospital Mariano R. Castex. San Martín, Buenos Aires, Argentina. 1979.- Archivo Laboratorio Roemmers.
- 16.-PAREDES. H., SOLIS. R., PALACIOS. J.,
The use of intravenous lysine clonixinate for rapid pain relief: an open clinical study.
Current Therapeutic Research, 1986;(40):1:86-91.
- 17.-LAIDLAW. MIGUEL A.
Comparación del poder analgésico del clonixinato de lisina 200 mg. y dipirona 2 000 mg.
Archivo de Laboratorio Roemmers.
- 18.-PEREZ. E.
Utilización de un analgésico no narcótico en ortopedia y traumatología.
Hospital Angel C. Padilla. San Miguel de Tucuman, Buenos Aires, Argentina.
Archivo Laboratorio Roemmers.

- 19.-SCHONGERT. C.
Tramadol en der postoperativen phase.
Disertacion, Münster 1981.
- 20.-GIGLIO, NORBERTO. Y COLS.
Ensayo clínico con clonixinato de lisina administrado por
vía intravenosa.
Hospital Mariano R. Castex, San Martín, Buenos Aires,
Argentina, 1979.
Archivo Laboratorio Roemmers.
- 21.-NORIEGA LOZANO. ROBERTO., MENDEZ GUERRERO. BERNARDO,
MORENO ALATORRE. MARCO ANTONIO, BEJAR ORTEGA. ANA MARIA,
TORRE VIEYRA. LEOPOLDO.
Clorhidrato de nalbufina en cirugía de corazón abierto.
Archivo del Servicio de Anestesiología del Hospital de
Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del
IMSS
- 22.-KAY. B., LINDSAY. R.G., MASON. C.J. AND HEALY. T.E.J.
Oral nalbuphine for the treatment of pain after dental
extractions.
Br. J. Anaesth., 1988;61:313-317.
- 23.-MALJA AGUIRRE. MARIA EUGENIA
Medicación preoperatoria con clorhidrato de nalbufina.
Archivo del Servicio de anestesiología del H.R. Lic.
Adolfo López Mateos. I.S.S.S.T.E.
- 24.-ROMAGNOLI. ALEXANDER, KEATS. ARTHUR S.
Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine.
Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1980;(27):4:478-
475.
- 25.-BUTRON LOPEZ. FRANCISCO G., RAMIREZ RAMIREZ. SANTIAGO.
Estudio comparativo entre el clorhidrato de nalbufina y
La naloxona como antagonistas de la depresión
respiratoria provocada por el fentanyl.
Archivo del Servicio de Anestesiología del H.G. Dr.
Gonzalo Castañeda. I.S.S.S.T.E.
- 26.-COSSMAN. M., WILSMANN. K.M.
Anwendung der tramadol-injectionlösung beim akuten
schmerz: offene prüfung zur beurteilung der akutwirkung
und der vertraglichkeit bei einmaliger parenteral
anwendung.
Munch. Med. Wochenschr. 1988;(130):36:633-636.
- 27.-SEITZ. W. LUBBE. N. FRITZ. K. SYBRECHT. G. KIRCHNER. E.
Einfluss von tramadol auf die ventilatorische CO2 antwort
und den mundokklusionsdruck.
Anaesthesist, 1985;(34):5:241-246.