

1120 R
49
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Dirección de Enseñanza e Investigación



**"ANALGESIA POSTOPERATORIA
CON BUPRENORFINA POR VÍA
PERIDURAL EN CIRUGÍA
GINECOLÓGICA ABDOMINAL"**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. MARTIN C. RAMIREZ HERNANDEZ

MEXICO, D.F., FEBRERO '93



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTRODUCCION:

Los receptores para el dolor son las terminaciones nerviosas libres que se encuentran en casi todos los tejidos del organismo.

Los impulsos nerviosos son transmitidos al SNC por dos tipos de fibras. Un tipo de estas pequeñas fibras mielinizadas A de 2-5 micras de diámetro, que conducen a velocidades de 12 a 30 m/seg; el otro consiste en fibras C no mielinizadas de 0.4 a 1.2 micras de diámetro. Estas últimas fibras se encuentran en la división lateral de las raíces dorsales; conducen los impulsos a baja velocidad de 0.5 a 2 m/seg. Ambos grupos de fibras terminan en el asta dorsal; la primera termina sobre las neuronas de la lamina I, en tanto las fibras C de la raíz dorsal terminan en neuronas localizadas más profundamente en las laminas IV y V.

Algunos axones de estas neuronas terminan en la misma médula espinal y en el tallo cerebral; otras forman en el tracto espinotalámico lateral. Los impulsos del dolor ascienden por este tracto a los núcleos posteromedial, ventral y posterolateral del tálamo. En estos núcleos hacen relevo y se proyectan a la circunvolución postcentral de la corteza cerebral. Hay muchas pruebas de que la sustancia P es el transmisor sináptico, secretado por las fibras aferentes primarias, que intervienen en la sensación del dolor.

La presencia de dos vías para el dolor, una lenta y otra rápida, explica la observación fisiológica de que existen dos clases de dolor. Un estímulo doloroso causa una sensación viva aguda, localizada, seguida de una sensación sorda, dolorosa difusa y desagradable. Estas dos sensaciones son llamadas dolor rápido y lento. El dolor rápido se debe a la actividad de las fibras de dolor A delta, y el lento a la estimulación de las fibras C. El dolor es peculiar entre las sensaciones en el sentido de que va acompañado de un fuerte componente emocional. El dolor normalmente, sólo posee sensación intrínseca desagradable. Las lesiones del tálamo puede ir acompañadas de una peculiar reacción excesiva a los estímulos dolorosos conocida como síndrome talámico.

La diferencia principal, entre las sensibilidades superficial y profunda estriba en la diferente naturaleza del dolor provocado por los estímulos nociceptivos.

A diferencia del dolor superficial, el dolor profundo está mal localizado, es nauseante y va acompañado de sudor y de cambios en la presión arterial.

El dolor producido inicia la contracción refleja de los músculos vecinos, los músculos contraídos firmemente, se vuelven isquémicos y la isquemia estimula a los receptores del dolor de los músculos. El dolor a su vez inicia nuevo espasmo y se establece un círculo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

vicioso, que en determinado momento debiera ser interrumpido por dos mecanismos importantes; uno que es definitivo como la cirugía (cordotomía), y otras de las que trataremos en este trabajo que es el alivio del dolor por medio de fármacos, de los cuales existen una gran variedad y sus vías de administración (13)

ANTECEDENTES.

LOS RECEPTORES OPIACEOS.

La existencia de péptidos opioides endógenos y de receptores específicos determinan el modo de acción de los morfínicos que semejan un sistema de mecanismo natural contra el dolor.

Existen tres familias de péptidos opioides endógenos:

- Las encefelinas
- Las endorfinas
- Las dinorfinas

La localización de los receptores específicos es:

- El sistema límbico
- El fascículo espinorreticular
- El núcleo del trigémino
- El núcleo del fascículo del haz solitario y
- El núcleo del vago

Los receptores conocidos son 5: Mu, Kappa, Delta, Sigma y Epsilon, los más conocidos de los 5 son los siguientes:

MU en este receptor los opiáceos causan depresión central

- Analgesia supraespinal
- Depresión respiratoria
- Hipotermia y bradicardia

Kappa- En este receptor los opiáceos causan sedación

- Depresión respiratoria
- Analgesia espinal
- Efecto sedante

Sigma- Este receptor los opiáceos causan estimulación central

- Ausencia de analgesia
- Taquipnea
- Taquicardia
- Midriasis
- Náuseas
- Alucinaciones

MORFINICOS: son drogas que pertenecen al grupo de los narcóticos opioides.

Después de que Serturmer aisló la morfina surgió el primer analgésico semisintético que fue la dehidromorfina (heroína); el clorhidrato de meperidina fué el primer analgésico narcótico de síntesis total y después del lactato de pentazocina y el citrato de fentanilo

Reacción subjetiva al dolor que causan los opiáceos:

1. Elevación del umbral del dolor espontáneo o provocado.
2. Disminución del dolor, en razón directa a la intensidad de dicho dolor.
3. Acción directa en episodios continuos.
4. Resultado muy variable sobre el dolor de origen diferente, que puede ser: profundo, superficial, visceral.

Las drogas químicamente semejantes a los analgésicos narcóticos que pueden antagonizar los efectos morfínicos de un analgésico, Martín los ha clasificado como agonistas-antagonistas y agonistas puros, como prototipo de los agonistas-antagonistas tenemos el lactato de pentazocina y la naloxona como agonista puro.

Se clasifican de la siguiente manera:

1. **NATURALES.** son los que se obtienen de la planta de la amapola conocida como papaver somniferum.

a. **FENANTRENOS**

- morfina
- codeína
- pantopón

b. **DERIVADOS DE LAS BENCIQUINOLEINAS**

- papaverina
- tebaína

2. **SEMISINTETICOS.** son derivados de la morfina

a. Heroína

b. Dehidromorfina

c. Derivados de la tebaína

- Etorfina

- Oximorfona

- Oxidona

3. SINTETICOS. se clasifican de la siguiente manera:

a. SERIE DE MORFINANOS

- Levorfanol
- Dextrometorfán

b. SERIE DE LA FCNILPIPERIDINA

- Meperidina
- Alfaprodina
- Anileridina
- Iminodina
- Fenopiridina
- Fentanil
- Sufentanil
- Alfentanil
- Lofentanil

c. SERIE DEL DIFENILHETANO

- Metadona
- Isometadona
- Dextromoramida
- Dipipanona

d. SERIE DEL BENZOMORFANO

- Fenazocina
- Pentazocina
- Ciclozocina

e. DERIVADOS DE LA TEBAINA

- Buprenorfina (15)

CLASE QUIMICAS DE LOS OPIOIDES

CLASE	AGONISTAS	ANTAGONISIAS
Opio	Morfina Codeína	Alorfina
Oripavina Morfona	Etorfina Hidromorfona Oximorfona	Buprenorfina Naloxona Naltrexona Nelbutina
Morfinano	Levorfanol	Levalorfan Butorfanol Pentazocina
Benzomorfenio Difenilmetano	Fenazocina Metadona Propoxifeno	
Penilpiperidina	Petidin	(Profado)
Anilino piperidina	Alfaprodina Fentanil Sufentanil Alfentanil	

CLASIFICACION.

Los opiáceos, muy liposolubles se enlazan a los receptores con afinidad y eficiencia variable, que permite diferenciarlos (16).

AGONISTAS.

Tiene un comportamiento morfínomimético a nivel de los receptores.

- Morfina
- Fentanil
- Meperidina
- Dextromoramida

ANTAGONISTAS.

-Se oponen a los efectos de los morfínomiméticos a nivel del los mismos receptores.

- Naloxona
- Naltroxona

AGONISTAS-ANTAGONISTAS.

Tienen un comportamiento morfínomimético con respecto a ciertos receptores y antagonistas frente a otros.

- Pentazocina
- Nalorfina
- Nalbufina

AGONISTAS PARCIALES.

Su acción a nivel de los receptores no es totalmente agonista ni completamente antagonista.

- Buprenorfina

Se han identificado tres lugares de interacción en el receptor morfínico: sitio aniónico, superficie plana y cavidad. Los tres sitios interactúan con las moléculas de los morfínicos ya sea endógeno o exógeno, el sitio aniónico recibe el radical N-alil que algunos morfínicos tienen, responsable de antagonismo competitivo, la superficie plana es ocupada por el anillo bencénico, que en un momento podría ser responsable de la dependencia a los morfínicos, la superficie plana tiene un sitio fenólico en donde es acogido el OH del anillo bencénico e influye también en la capacidad de la molécula para producir farmacodependencia, la cavidad que interactúa con el carbono asimétrico de los morfínicos, este carbono puede ocupar dos situaciones estereoquímicas (levógira o dextrógira). Si desplaza un haz de luz a la derecha (dextrógira) se considera que a pesar de ser una molécula semejante a la morfina, carece de propiedades morfínicas.

y por ello se le denomina antagonista. Cuando este carbono desplaza un haz de luz a la izquierda (levógiro) da a la molécula propiedades morfínicas por lo cual se le llama agonista por lo que se ha llamado por Huguener carbon analgesofo, como resultado final es la analgesia. (17).

Los polipéptidos que son capaces de interactuar con los receptores morfínicos a nivel central son producidos por el SNC y por la glándula hipófisis, ya en 1937 Papers mencionó las estructuras relacionadas con los estados de ánimo del ser humano y se llamó sistema límbico y se debe tomar en cuenta también en estas funciones al hipotálamo y al lóbulo frontal (17).

A las sustancias endógenas del sistema nervioso central se les llaman neurotransmisores de los cuales se conocen más de 30 y entre los más relevantes se encuentran: acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, ácido aminobutírico, histamina y entre los más recientes las dinorfinas, endorfinas y sustancia P. Todos estos neurotransmisores se relacionan de alguna forma con una enzima situada en la membrana celular postsináptica denominada adenilciclase que se ha identificado por algunos autores como un tipo de receptor adrenérgico, que es responsable de que el ATP citoplasmático se transforme en AMPc considerando el segundo mensajero responsable de la mayoría de las reacciones celulares (17).

Los neurotransmisores se sintetizan a nivel mitocondrial en el cuerpo neuronal presináptico, se almacenan de modo inactivo en pequeñas vesículas que los transportan a lo largo del axón, por el influjo de un estímulo nervioso en la membrana celular de la neurona presináptica, este neurotransmisor es liberado a la membrana celular postsináptica, estos sitios están constituidos por moléculas estereoespecíficas de los neurotransmisores, también se los llama receptores. Además de los neurotransmisores y la adenilciclase, las prostaglandinas en el SNC cumplen la función de moduladores, éstas sustancias endógenas regulan la concentración o densidad de las endorfinas, cuando la concentración de las prostaglandinas es poca; se incrementa la producción de endomorfina y viceversa.

El uso de inhibidores de las prostaglandinas permite aumentar las endomorfina explicando el efecto analgésico de estos fármacos. El clorhidrato de naloxona igual que todos los antimorfínicos antagonistas o puros, tiene la propiedad de activar a la adenilciclase inhibida por los analgésicos narcóticos con su consecuente aumento rápido de AMPc intracelular, que clínicamente conocemos con el nombre de síndrome de abstinencia (17).

El sistema encefalínérgico consta de muchos grupos celulares con axones cortos repartidos en el cordón espinal y en el tallo cerebral. El sistema beta-endorfina se localiza en la pituitaria, se sintetiza en grupos celulares localizados en el hipotálamo, cuyos axones largos inervan el cerebro medio y algunas estructuras del sistema límbico (17).

El neurotransmisor más recientemente identificado es la sustancia P de once cadenas de aminoácidos; se encuentra en el cerebro, fibras sensoriales y nervios periféricos. Esta relacionado con la transmisión del dolor su comportamiento es muy semejante a la de la acetilcolina y que puede considerarse un neurotransmisor excitatorio.

Se ha demostrado que las endomorfina y las drogas opioides son capaces de inhibir la liberación de sustancia P. (18, 14).

Existen electrolitos que se encuentran relacionados al receptor morfínico dentro de los cuales se destaca al Na y el Li por lo cual se ha diseñado un concepto de índice de sodio ya que cuando se encuentran en concentraciones grandes el receptor tendrá afinidad con los agonistas y cuando el sodio se encuentra en concentraciones pequeñas, el receptor tendrá afinidad por drogas no agonistas (14).

MODU DE ACCION.

El modo como actúan los morfínicos es sustitutivo, es decir toman el lugar de los encefalinas producidas por las interneuronas de la capa I y II y se fijan en los receptores morfínicos de la terminación axonal de la fibra C, lo que inhibe la liberación de la sustancia P, neurotransmisor del dolor.

La hipótesis de modulación de los mensajes nociceptivos a nivel de la médula, es de la siguiente manera, al liberarse la sustancia P de la fibra C a nivel de la capa II excita las dendritas de las neuronas de la capa V, donde se cree que nace el mensaje nociceptivo, la liberación de la sustancia P es bloqueada por la metencefalina producida por la interneurona y que se fija a los receptores morfínicos de la terminación axonal de la fibra C donde se cree se inhibe el mensaje nociceptivo, (16).

De los morfínicos el derivado de oripavina, la buprenorfina es el principal con acción agonista parcial en los receptores mu. Villiquet encontró que la buprenorfina tiene una gran afinidad por los receptores mu y a un grado menor, una cierta afinidad por los receptores Kappa que le confiere la propiedad antagonista (19).

Desde el punto de vista fisicoquímico la buprenorfina tiene una gran liposolubilidad, una gran capacidad de enlace con los receptores morfínicos lo que le da una gran lentitud de disociación.

BUPRENORFINA.

El principio activo es el clorhidrato de buprenorfina con la siguiente fórmula Clorhidrato de N-ciclopropimetil-7 alfa (hidroxi-1 (S) trometil 1,2,2, propil) endoetano-6,14 tetrahidro 6,7,8,14 nororipavina. (16).

Es un polvo prácticamente blanco homogéneo.

Su nombre comercial es el Temgésic en solución inyectable en ampolleta de 1 ml. la fórmula por unidad es la siguiente:

- Clorhidrato de buprenorfina correspondiente a buprenorfina base	0.3 mg.
- Glucosa anhidra	0.05 mg.
- Acido clorhídrico	c.b.p.
- Agua inyectable c.b.p.	1 ml.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FARMACOLOGIA.

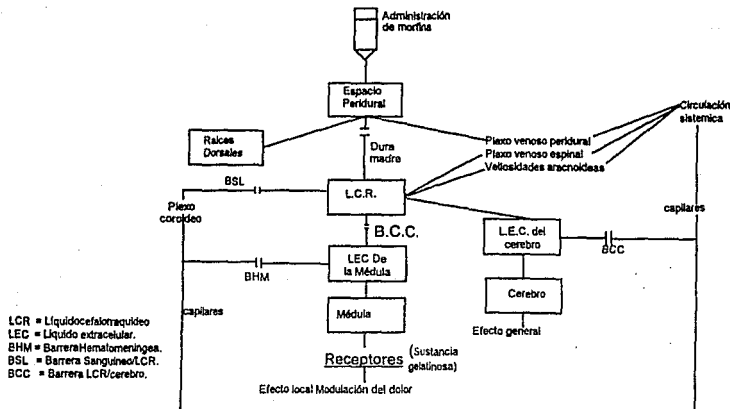
La actividad agonista es 30-60 veces mayor que la morfina, la actividad analgésica con respecto al tiempo es diferente dependiendo de la vía de administración como se indica:

VIA	INICIO (MINUTOS)	ANALGESIA MAXIMA (MINUTOS)	DURACION TOTAL (HORAS)
IV	10-15	60	6-8
IM	15-25	90	6-8
EPIDURAL	15	60-90	8-10

La duración de la analgesia obtenida está comprendida, según la vía y la dosis administrada, entre 6 y 8 hrs y aparece en la mayor parte de los casos superior a la de la morfina.

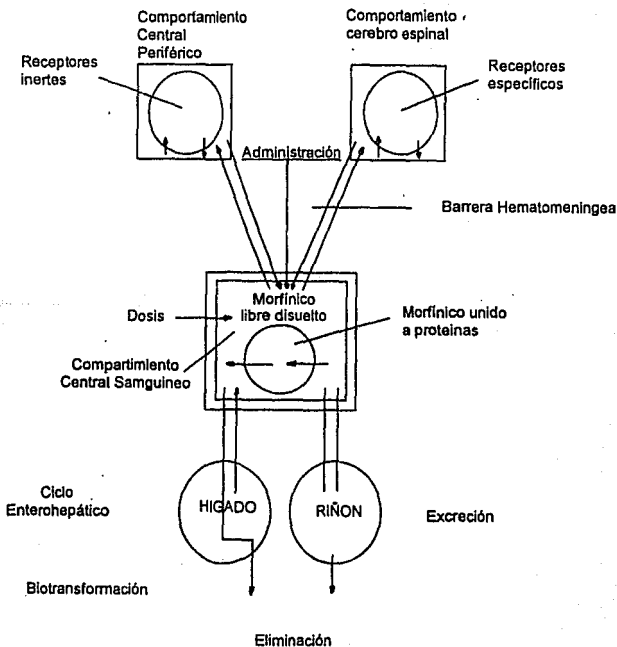
Por otro lado la dependencia física así como el síndrome de abstinencia con el uso de buprenorfina es casi nulo.

Con respecto a los efectos cardiovasculares y respiratorios se ha visto que su utilización permite considerar que en el tratamiento del dolor posoperatorio, las modificaciones inducidas y valoradas con métodos invasivos demuestra una buena homeostasis cardiovascular y en particular una buena adaptación de la función de bomba en la fase postquirúrgica inmediata, donde también los efectos serán en relación con la dosis. Con respecto al aparato respiratorio se ha visto que hay depresión del volumen respiratorio minuto pero es menos importante que una dosis equivalente de morfina.



FARMACOCINETICA

La farmacocinética y el metabolismo de la buprenorfina ha sido estudiado en un modelo de tres compartimientos: compartimiento central sanguíneo, compartimiento tisular periférico y compartimiento cerebroespinal, según se esquematiza:



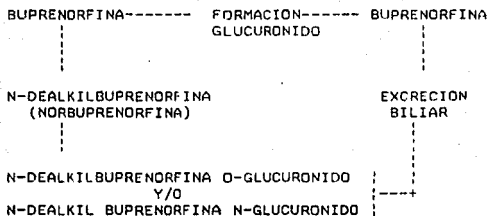
En las concentraciones plasmáticas por vía IV e IM se ha encontrado que el pico sérico es a los 2 a 5 minutos, la vida media plasmática después de la aplicación IV es la siguiente:

Vida media alfa de 2 minutos, la vida media beta de 19 minutos, la vida media gamma de 184 minutos, el volumen de distribución es de 188 litros.

La buprenorfina es el más liposoluble de los derivados de la oritavina, lo que permite un paso rápido de la barrera meníngea.

En el plasma a 37 grados centígrados y pH de 7.4, 95% de la buprenorfina se une principalmente a las globulinas alfa y beta.

La biotransformación de la buprenorfina se efectúa a nivel hepático por vía de una N-dealkilación y una glucuronconjugación, como se muestra:



La principal vía de eliminación es por vía hepática (bilis) el 68% es excretado en las heces en forma de buprenorfina inalterada con el metabolito N-alkilo y 27% en orina en forma de metabolitos glucuroconjugados, (20).

BUPRENORFINA VIA MEDULAR

Como se mencionó anteriormente la buprenorfina se metaboliza en forma importante a nivel hepático.

La utilización de las vías centrales permite aportar directamente el morfínico al contacto de los receptores medulares y encefálicos evitando la degradación hepática y los espacios primarios de provisiónamiento, por lo que proporciona:

- Una disminución de las posologías útiles.
- Un aumento de la duración de acción.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

LA VIA PERIDURAL

Las dosis precisadas por Lecron son de 0.1 a 0.3 mg/70kg; que producen una analgesia también poderosa, igual a la morfina sin efectos colaterales como la retención urinaria.

De Castro y col. determinaron en 1981 que una dosis de 0.3 mg/70 kg por vía peridural produce una analgesia de una duración de 8 a 20 hrs. acompañada de pocos efectos secundarios (26).

En el posoperatorio Cahill en 1983 comparó dos grupos de pacientes operados de cirugía abdominal mayor encontrando:

1er. grupo: morfina a 7 mg/10 ml.

2do. grupo: buprenorfina 60 mcg/10 ml; concluyendo que la buprenorfina puede ser el opiáceo de elección para esta indicación (16,27).

La buprenorfina produce una analgesia poderosa y duradera sin causar retención urinaria ni prurito.

La buprenorfina es un analgésico apto para la utilización por vía medular, en razón de sus propiedades físico-químicas particulares:

- Liposolubilidad elevada.
- Paso fácil de la barrera hemato-meníngea.
- Unión prolongada en los receptores medulares.
- Ausencia de aditivos conservadores.

MARCO DE REFERENCIA

La introducción de los opioides en la práctica clínica ha permitido ampliar el panorama de la analgesia posoperatoria, esto se realiza aproximadamente en el año de 1979, con excelentes resultados empezando con la administración de morfina y meperidina.

Bear en el mismo año reporta el uso por primera vez de opioides por vía peridural en el humano.

Laurence y colaboradores encontraron que la absorción de opioides por vía peridural tiene un rango aproximado de 15 a 30 minutos, y que la analgesia estaba relacionada con la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, obteniéndose analgesia más completa en aquellos pacientes con niveles más altos en el líquido cefalorraquídeo y sangre.

La buprenorfina es un opiáceo semisintético muy lipofílico derivado de la tebaina, es de 25 a 50 veces más potente que la morfina y de mayor duración, se considera un fármaco antagonista-agonista de los narcóticos.

Egon y col. demostraron la duración y la potencia de la buprenorfina en comparación con la morfina y establecieron el orden y la frecuencia de las reacciones secundarias (1).

Moa y Zetterstrom, encontraron que la baja constante de disociación del complejo droga-receptor brinda un efecto prolongado a pesar de una baja concentración plasmática de buprenorfina; algunos

autores mencionan que no presenta propiedades adictivas importantes (1,3).

Celleno y Capogna mencionan la alta calidad y afinidad de la buprenorfina por los receptores morfínicos y opioides lo que explica, a pesar de su agonismo parcial, su prolongado efecto analgésico (7).

Edge y col. usaron la buprenorfina por vía sublingual, utilizando dosis de 0.4 a 0.8 mg. con buenos resultados (5).

Celleno y Capogna realizaron estudios con buprenorfina por vía subaracnoidea, a dosis de 0.045 mg. y 0.03 mg., sin cambios clínicos significativos y sin efectos colaterales, igualmente estos autores la han empleado por vía peridural en analgesia posoperatoria de pacientes con cesárea con buenos resultados (7).

Otros estudios clínicos han demostrado la utilidad de la buprenorfina en analgesia posoperatoria por vía endovenosa, así como su utilidad en la anestesia general balanceada a dosis de 5 a 15 mcgs./kg. (8).

Muchos autores han concluido que la buprenorfina, administrada por vía peridural proporciona analgesia efectiva y segura en el posoperatorio por esta vía; concluyen que las dosis más adecuadas debe oscilar en el rango de 0.15 a 0.3 mg. por dosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La buprenorfina administrada por vía peridural es efectiva como analgésico posoperatorio en cirugía abdominal ginecológica?

JUSTIFICACION

Por la gran cantidad de cirugías ginecológicas por vía abdominal que se realiza en este Hospital y por la gran incidencia de dolor posoperatorio que presentan los pacientes creemos que el uso de la vía peridural y un opiáceo potente como la buprenorfina ofrece la posibilidad de una buena analgesia con mínimas repercusiones sistémicas.

Desde otro punto de vista es necesario mantener actualizadas las técnicas y procedimientos de manejo del dolor posoperatorio realizadas en nuestro Hospital, y además es obligatorio buscar los recursos óptimos de atención al paciente quirúrgico.

OBJETIVOS

1. Valorar la efectividad de la buprenorfina por vía peridural como analgésico posoperatorio y su inicio del efecto.
2. Valorar los efectos colaterales de la buprenorfina por esta vía con dos dosis diferentes.
3. Valorar la duración y calidad de la analgesia de la buprenorfina por vía peridural.
4. Proporcionar bienestar y satisfacción en el posoperatorio a la paciente.
5. Tratar de estandarizar una dosis efectiva para la población atendida en nuestro Hospital.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPOTESIS

Si en el posoperatorio se produce dolor intenso, que requiere de analgésicos de tipo opiáceo.

Y la buprenorfina es un analgésico opiáceo, capaz de ocupar los receptores específicos localizados en la médula espinal.

Entonces la buprenorfina, administrada por vía peridural será capaz de controlar el dolor en el posoperatorio.

DISEÑO

Se realizará un estudio:

Comparativo, prospectivo, experimental, observacional y longitudinal.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE ESTUDIO

De todas las pacientes ginecológicas sometidas a cirugía por vía abdominal programada o de urgencia se tomarán 30 pacientes posoperadas, las cuales se dividirán en dos grupos, con técnica anestésica regional (laparotomías, histerectomías, resección de quistes de ovario, recanalización tubárica, salpingooforectomías).

Realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, se dividirán en dos grupos a los que se les aplicarán dosis diferentes de buprenorfina por vía peridural.

CRITERIOS DE SELECCION

DE INCLUSION

1. Pacientes sometidas a cirugía ginecológica abdominal.
2. Entre 16 y 65 años de edad.
3. Con riesgo anestésico quirúrgico I y II electiva o de urgencia.
4. Pacientes cuyo manejo anestésico haya sido a base de bloqueo peridural.

DE EXCLUSION

1. Pacientes a las que no se pueda colocar cateter peridural.
2. Pacientes que hayan tenido punción hemática o hídrica.
3. Pacientes con antecedentes de farmacodependencia.
4. Pacientes con contraindicación de bloqueo peridural. (cirugía de columna, deformidades óseas que impiden el procedimiento etc.).

ELIMINACION

1. Imposibilidad del paciente para cuantificar su dolor.
2. Cuando haya recibido algún otro analgésico por otra vía diferente a la peridural.
3. Por complicaciones hemorrágicas severas en el transoperatorio.
4. Cuando haya compromiso ventilatorio en el posoperatorio.

VARIABLES

- DEPENDIENTES
- Dosis
 - Grado de analgesia
 - Duración de la analgesia
 - Calidad de la sedación
 - Efectos colaterales
 - Signos vitales

- INDEPENDIENTES
- Edad
 - Sexo
 - Talla
 - Peso
 - Raza

PROCEDIMIENTOS DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Una vez cubiertos los criterios de selección se administrará aleatoriamente (de acuerdo a la tabla de números aleatorios) buprenorfina por vía peridural a dosis de 0.15 mg. en el momento en que el paciente tenga dolor de grado considerable según la tabla análoga visual. Al otro grupo de pacientes se le administrará una dosis de 0.3 mg., las dosis de buprenorfina se administrarán diluidas en 14 y 14.5 ml. de solución fisiológica. Se mostrará al paciente la escala análoga visual del dolor para valorar el efecto analgésico en el punto cero (momento de aplicación de la buprenorfina), y se valorará cada hora, se determinará la sedación cada dos horas, se determinarán los signos vitales cada hora y se determinará los efectos colaterales (nausea, vómito, prurito, sudoración y depresión respiratoria posible). Estos registros serán cada hora, hasta pérdida de la analgesia, momento en que se iniciará la administración de

analgésicos por cualquier vía y cualquier analgésico de acción inmediata para evitar sufrimiento del paciente.

La tabla análoga visual del dolor será elaborada por el investigador principal.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS (Anexo 1)

PARAMETROS DE MEDICION.

Se valorará la intensidad del dolor de acuerdo a la escala análoga visual, dividiéndola en 5 categorías (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor considerable y dolor severo), ver anexos.

Se medirán las alteraciones en la tensión arterial, FC, y FR.

Se registrará la presencia de náusea, sudoración, prurito, vómito y depresión respiratoria de forma cuantitativa de acuerdo a presentó o no presentó.

Se valorará el estado de sedación de acuerdo a la clasificación establecida para valorar la sedación (ver anexos).

Se registrará en horas y se partirá del punto cero que será la hora de aplicación del analgésico.

VALIDACION DE DATOS

Se utilizará estadística descriptiva en algunos casos, con gráficas, medias y desviación estándar, en escala ordinal, nominal y asociativa.

También se utilizará la Chi cuadrada y la prueba de Mann-whitney-Wilcoxon, para valorar significación en los resultados.

Se comparará a dos grupos.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Se presentarán los resultados mediante gráficas y barras.

ANEXOS:

ANEXO 1

ESCALA ANALOGA VISUAL DEL DOLOR

La escala valora subjetivamente del 0-10 de la siguiente manera: dolor severo, dolor considerable, dolor moderado, dolor leve y ausencia del dolor.

TABLA GRADO DE DOLOR

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
+-----+										
+-----+										
SIN	DOLOR		DOLOR			DOLOR		DOLOR		DOLOR
DOLOR	LEVE		MODERADO			CONSIDERABLE				SEVERO

ANEXO 2 VALORACION DE ASA

- CLASE I. La enfermedad que causa la intervención quirúrgica se encuentra localizada sin repercusión orgánica generalizada, individuo sano.
- CLASE II. Individuo con leve alteración orgánica causada por la enfermedad que indica la intervención y por otro padecimiento coexistente.
- CLASE III. Grave repercusión orgánica generalizada, ejemplo, diabetes con insuficiencia circulatoria periférica.
- CLASE IV. Alteración sistémica generalizada muy grave, ejemplo insuficiencia orgánica: hepática, renal o pulmonar.
- CLASE V. Es la condición extrema es decir con la intervención o sin ella el paciente va a morir.

ANEXO 3

SEDACION. La clasificación correspondiente a la sedación se valorará de la siguiente manera:

DESPIERTO.....	0	
SOMNOLIENTO.....	1	Responde a estímulos verbales y visuales.
SUEÑO LIGERO.....	2	Responde únicamente a estímulos verbales.
SUEÑO PROFUNDO.....	3	Responde únicamente a estímulos dolorosos

PACIENTES Y METODO

Después de explicar a las pacientes el procedimiento y de obtener por escrito la autorización para participar en el estudio, 39 pacientes programadas para histerectomía total abdominal, o laparotomía exploradora por masa abdominal y de urgencia como cesáreas o laparotomías de urgencia, y que, se proporcionó anestesia por vía peridural con lidocaína con epinefrina al 2%, dejando el catéter peridural después de la cirugía para control del dolor postoperatorio, el catéter en todas las pacientes fue colocado a nivel de L1-L2 (Tabla 1). Se dividió a las pacientes en 2 grupos cuyos datos clínicos aparecen en la Tabla 1. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de este Hospital.

1. La anestesia para la cirugía fue proporcionada por vía peridural usando como anestésico lidocaína con epinefrina al 2%.

Al terminar la cirugía fue trasladada la paciente al cuarto de recuperación y se esperó a que presentara dolor de intensidad considerable, y en ese momento se aplicó Buprenorfina 0.15 mg diluida en 14.5 ml de solución salina al 0.9%, grupo A (n=20).

2. La anestesia para la cirugía fue proporcionada con lidocaína al 2% con epinefrina, al terminar la cirugía las pacientes fueron trasladadas al cuarto de recuperación y se esperó a que presentaran dolor de intensidad considerable, en ese momento se aplicó Buprenorfina 0.3 mg diluidos en 14 ml de sol salina al 0.9%, grupo B (n=19).

A las pacientes se les realizó en recuperación una monitorización que consistió en un baumanómetro aneróide, estetoscopio y los datos clínicos, así como el uso de la escala análoga visual para valorar el grado de dolor.

Los parámetros a valorar en los dos grupos fueron los siguientes: Presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, al aplicar la buprenorfina a los 15 min, a los 30 min, a la hora y posteriormente cada dos horas, y registrado en la hoja de captación de datos. El dolor se valoró subjetivamente en los mismos intervalos de tiempo según la escala análoga visual (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor considerable y dolor severo), se valoró también el tiempo en que se inició la analgesia, duración de la

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

analgesia en horas, valoramos los efectos colaterales (sudoración, náusea, vómito, prurito y con especial cuidado se valoró la presentación de depresión respiratoria), valoramos el grado de sedación con los mismos intervalos de tiempo (despierto, somnoliento, con sueño ligero y con sueño profundo).

Los datos fueron registrados en las hojas de captura de datos y evaluados estadísticamente.

La comparación entre los dos grupos fue determinada usando, estadística descriptiva, la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon, así como la prueba de Chi cuadrada, la diferencia significativa fue aceptada con una $p < 0.05$

Tabla 1 Datos clínicos.

	GRUPO A (n=20)	GRUPO B (n=19)
EDAD (Promedio +- DS en años)	25.15+-DS 6.88	37.74+-DS 9.87
SEXO (Femenino)	20	19
PESO (Promedio +- DS en Kgs)	63.05+-DS 14.68	60.57+-DS 7.66
TIPO DE CIRUGIA		
URGENCIA	18	13
PROGRAMADA	2	6
HTA	2	4
CESAREA	18	12
LAPAROTOMIA	0	3
TIPO DE ANESTESIA		
B.P.D.	20	19
SITIO DE BLOQUEO		
L1-L2	20	19

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

El inicio del efecto analgésico de la buprenorfina, fue valorado tomando en cuenta el factor tiempo en los dos grupos encontramos que el inicio del efecto no fue antes de 10-15 min posterior a su aplicación, pero es importante destacar que el inicio fue más rápido en el grupo de 0.3 mg, que en el grupo de 0.15mg como se puede observar en la Tabla 2, la diferencia entre las dos dosis fue notable ya que el inicio fue a los 15 min y ningún paciente tuvo dolor después de 30 minutos en el grupo B, en cambio, en el grupo de 0.15mg el inicio del efecto analgésico fue a los 30 min en promedio y hubo 11 pacientes en los que el dolor disminuyó hasta los 60 min como se puede observar en la Tabla 2. La diferencia estadística fue notable ($p < 0.05$).

El grado de analgesia fue mejor con 0.3 mg de buprenorfina que con 0.15 mg ($p = 0.00$) lo que nos demuestra ser altamente significativa la diferencia estadística como se muestra en la Figura 2.

Con respecto al tiempo de duración de la analgesia encontramos más horas de analgesia con el grupo de 0.3mg que con el grupo de 0.15. mg como se muestra en la Tabla 3 y Gráfica 3.

En el grupo de 0.3 mg encontramos pacientes en los que la analgesia llegó a durar 14 horas, en cambio en el grupo de 0.15mg el tiempo máximo fue de 10 horas que sólo duró en un paciente, en este grupo fue altamente significativa la diferencia estadística con un promedio de 7 hrs, y el promedio en el grupo de 0.3 mg fue de 9 hrs, encontrándose analgesia de 14 hrs en un paciente.

La duración de la analgesia fue medida como el tiempo que transcurrió del inicio del efecto analgésico al momento en que el paciente presentó un dolor leve y la aplicación de analgésico por cualquier vía.

Tabla 2. INICIO DEL EFECTO ANALGESICO (MIN).

Tiempo (min)	Grupo A (n=20) (pacientes)	Grupo B (n=19) (pacientes)
0	0	0
15	0	11
30	9	8
60	11	0

20 INICIO DEL EFECTO ANALGESICO EN MINUTOS

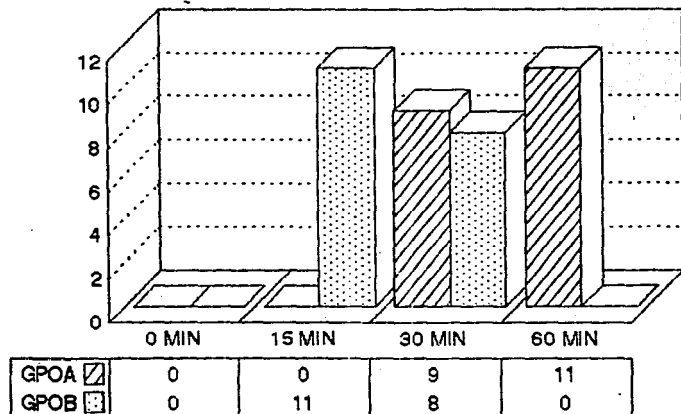


Figura 1. A los 60 minutos ninguna paciente
 tuvo analgesia el mismo en el grupo
 fue a los 15 minutos. (ver texto).

COMPARACION DE GRADO DE ANALGESIA

21

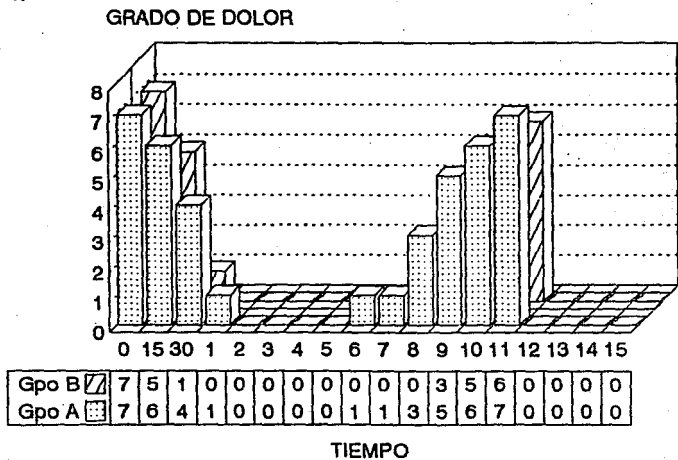


Figura 2

Tabla 3. DURACION DE LA ANALGESIA (HORAS).

PACIENTES (número)	GRUPO A (n=20) (horas analgesia)	GRUPO B (n=19) (horas analgesia)
1	6	8
2	6	8
3	4	14
4	7	12
5	7	8
6	7	8
7	6	9
8	4	8
9	8	13
10	8	9
11	7	8
12	7	8
13	8	8
14	8	8
15	10	8
16	8	10
17	8	8
18	7	9
19	8	8
20	5	

promedio 6.95 promedio 9.05
p=0.00

Con respecto a los signos vitales: la tensión arterial la valoramos, al entrar a quirófano, al aplicar la buprenorfina que fue el momento en que los pacientes presentaron dolor considerable, al iniciar el efecto analgésico, y al terminar el efecto analgésico, como se muestra en la gráfica 4, como se observa en la gráfica, el valor más alto de la TAM es al aplicar la buprenorfina que tiene relación con la presentación de dolor y el valor más bajo fue el de referencia, esto nos indica que la buprenorfina tiene pocas o no tiene repercusiones en las cifras de tensión arterial, al menos cuando es aplicada por vía peridural.

Tanto en el grupo de 0.15mg como en el grupo de 0.3mg con una $p=0.06$, que no tiene significancia estadística entre los dos grupos.

La frecuencia cardíaca, es otro parámetro que consideramos, la valoramos de la misma manera, el valor más alto también fue al aplicar la buprenorfina, que se relacionó con la presentación de dolor, como se muestra en la gráfica 5, no se encontró diferencia estadística significativa ($p > 0.06$).

Con respecto al resultado obtenido en el registro de la frecuencia respiratoria, en el grupo de 0.15mg la frecuencia respiratoria al aplicar la buprenorfina fue de 22.7 en el grupo de 0.3 mg en ese mismo momento encontramos una frecuencia respiratoria

23 DURACION DE LA ANALGESIA EN HORAS

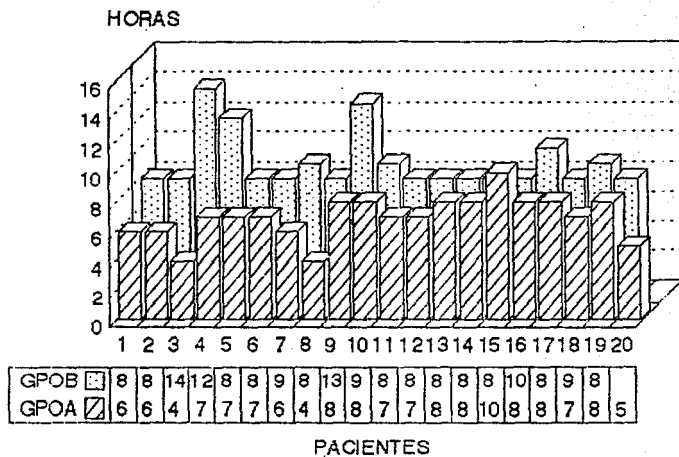


Figura 3

VARIACIONES EN LA PRESION ARTERIAL

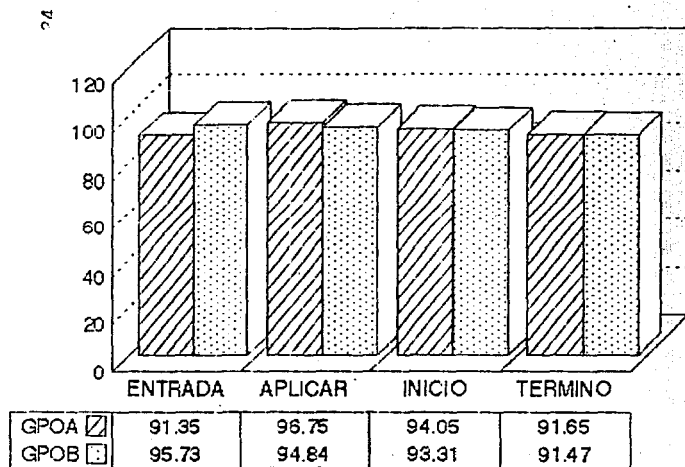


Figura 4

de 24.31, no encontramos diferencia estadística significativa ($p > 0.06$) como podemos observar en la gráfica 6.

El grado de sedación fue valorado en la escala nominal, encontramos lo siguiente se encontró a 8 pacientes despiertos en el grupo de 0.15 mg de buprenorfina y a 2 pacientes del grupo de 0.3 mg, encontramos a 7 pacientes somnolientos en el grupo A y a 3 en el grupo B, en cambio con sueño ligero las cifras registradas se invirtieron encontrando 5 pacientes del grupo A con sueño ligero y a 13 del grupo B, y sólo un paciente con sueño profundo en el grupo B y 0 en el grupo A, lo que nos demuestra una gran calidad de la sedación en el grupo B (buprenorfina 0.3mg), con una diferencia estadística importante entre los dos grupos ($p = 0.01$), Tabla 4 gráfica 7.

Con respecto a los efectos colaterales en realidad no encontramos una gran diferencia entre los dos grupos. Aunque en el grupo B fuer mayor la náusea, no todos llegaron a presentar vómito ya que este se presentó con mayor frecuencia en el grupo A, como se muestra en la gráfica 8, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.06$). No encontramos en nuestro estudio ningún caso de prurito o de depresión respiratoria, que intencionadamente se buscó en los pacientes estudiados como se mostró en la tabla 5. Los datos que se muestran en la tabla tienen relación con el grado y el inicio del efecto analgésico proporcionado por la buprenorfina, así como encontramos cierta relación que tuvo la náusea y el vómito con el uso de opioides por otra vía durante el procedimiento quirúrgico, no encontramos casos de bloqueo motor, si en cambio un buen alivio del dolor y pocos efectos colaterales como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 4. Grado de sedación.

GRADO DE SEDACION	GRUPO A (n=20)	GRUPO B (n=19)
Despierto	8	2
Somnoliento	7	3
Sueño ligero	5	13
Sueño profundo	0	1

Tabla 5. Efectos colaterales.

EFFECTO COLATERAL	GRUPO A (n=20)	GRUPO B (n=19)
Sudoración	4	4
Nausea	6	7
Vómito	5	3
Prurito	0	0
Depresión respiratoria	0	0

VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA

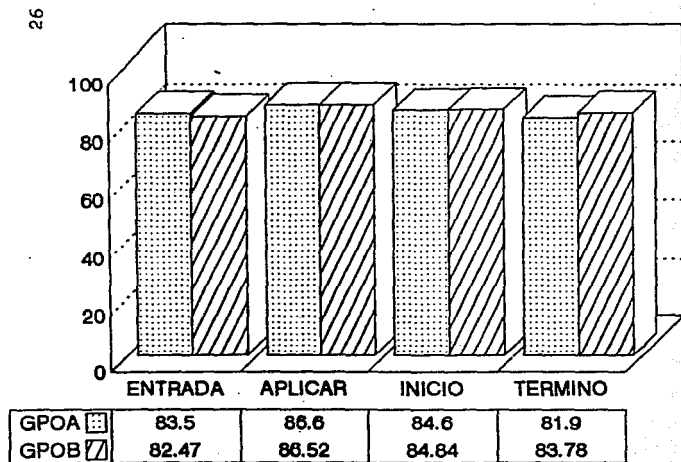


Figura 5

VARIACIONES EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

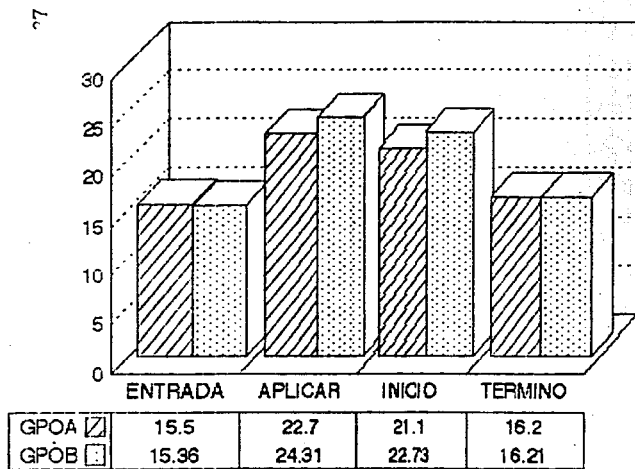


Figura 6

DISCUSION.

El dolor posoperatorio es un parámetro difisil de valorar, sin embargo todos los pacientes que han sido sometidos a algún tipo de cirugía en algún sitio del cuerpo, lo han sufrido de diferente magnitud e intensidad ya que va a depender del umbral de respuesta al dolor de cada paciente. existen diversas formas de valorar el dolor posoperatorio (3,1).

Lo más frecuentemente usado son las escalas visuales que califican al dolor según su intensidad, así como el efecto de los analgésicos. con la ventaja de su simplicidad y la desventaja de que carece de sensibilidad (1). Sin embargo se ha encontrado buena correlación en la valoración del dolor y la simplicidad de la escala (7). Nosotros usamos la escala análoga visual usada por muchos autores (1,3,7), que califica el dolor según su intensidad (0 a 1 sin dolor, de 1 a 4 dolor leve, y de 4 a 6 dolor moderado, 6a 8 dolor considerable y de 8 a 10 dolor severo).

Para valorar el efecto analgésico proporcionado por la aplicación de buprenorfina en el espacio peridural, Michael y cols (2), realizaron extensos estudios del mecanismo de acción de los analgésicos por esta vía, el efecto analgésico se debe principalmente a 3 mecanismos:

Primero, al paso del medicamento del espacio peridural a través de la duramadre y su combinación con el LCR y su ascenso rostral o cefálico por lo que ocupa receptores centrales y a su gran liposolubilidad , ya que la buprenorfina tiene esta peculiaridad.

Segundo, la absorción a nivel del espacio en los plexos venosos paravertebrales y como consecuencia un efecto sistémico.

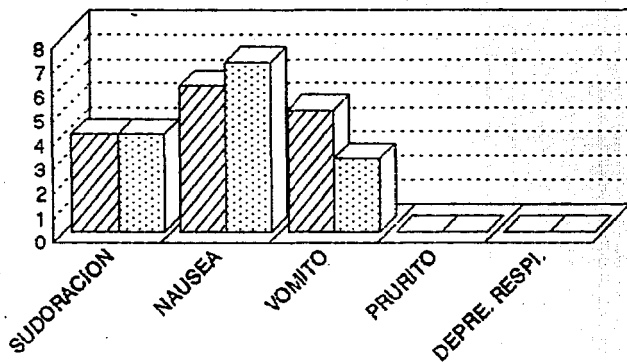
Tercero, la acción a nivel medular es por ocupación de receptores opioides, ya ampliamente estudiados, los receptores a nivel medular según Michael y cols. se encuentran en la sustancia gelatinosa medular (2). Nosotros encontramos que el inicio del efecto analgésico no fue antes de 15 min, lo que está en relación a los estudios realizados previamente (3,2,7).

La vida media de absorción de la buprenorfina es de 15 a 30 min en promedio según los datos encontrados en este estudio que corresponden a los encontrados en la literatura (1,2), y por sus 3 mecanismos de acción deberá considerarse que la fracción de medicamento que llega a nivel central por la vía de LCR es poca, y por lo tanto, el efecto de la buprenorfina como causante de la depresión respiratoria no se ha reportado por la vía peridural, nosotros no encontramos casos de depresión respiratoria, las dosis que usamos en nuestro estudio estan basadas en estudios previos (7.3.1). La analgesia que se produce por esta vía es altamente segura y tiene una excelente estabilidad hemodinámica que nosotros comprobamos al estudiar los cambios en los signos vitales encontrados en los pacientes.

Las dosis reportadas de buprenorfina usadas por vía peridural en la literatura varían de 0.06 mg a 0.3 mg (3), algunos autores han llegado a usar dosis tan bajas como 0.1 mg sin resultados satisfactorios o muy variados no concluyentes.

La buprenorfina tiene una alta afinidad por los receptores mu y delta, y poca afinidad por los receptores kappa que se encargan del efecto sedante, se encontró que la calidad de la analgesia con 0.3 y 0.15 mg así como efectos colaterales y sedación hubo poca diferencia significativa, de acuerdo a estudios previos, la

EFECTOS COLATERALES





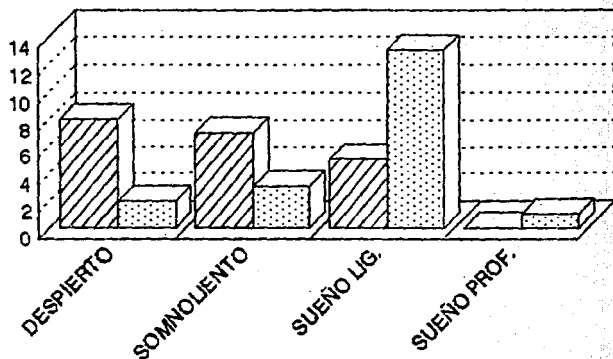
GPOA		4	6	5	0	0
GPOB		4	7	3	0	0

figura 7

GRADO DE SEDACION



GPOA	8	7	5	0
GPOB	2	3	13	1

Figura 8

buprenorfina no modificam la frecuencia respiratoria, ya que la cantidad de medicamento que llega al tallo cerebral es muy poca para causar alteraciones (1).

La administración de buprenorfina alas dosis de 0.15 y 0.3mg por vía peridural es recomendable para analgesia posoperatoria despues de la cirugía ginecológica ya sea programada o de urgencia con un alto indice de seguridad.

CONCLUSIONES.

De acuerdo a la población estudiada, el método de investigación, el medicamento estudiado y los resultados obtenidos, concluimos: la calidad de la analgesia obtenida en el grupo de pacientes y medicamento estudiado fue halagador.

El inicio del efecto analgésico fue mejor con el grupo de 0.3 mg que con el de 0.15mg de buprenorfina, sin embargo la calidad no fue diferente significativamente, por lo que tiene un inicio de analgesia rápido y seguro.

Los efectos colaterales de la buprenorfina por vía peridural son pocos y en cierto momento comparables a todos los opiodes con la ventaja de que con la buprenorfinano se tiene depresión respiratoria ni el molesto prurito que aqueja con frecuencia a los pacientes.

Encontramos que en promedio la duración de la analgesia fue de 8 a 9 horas por esta vía, por lo que se puede usar con seguridad en las pacientes ginecológicas y obstétricas, aprovechando el catéter usado para la anestesia peridural, al terminar la cirugía, teniendo la plena seguridad que se dejó analgesia en el posoperatorio inmediato a la paciente.

La buprenorfina por vía peridural proporciona bienestar en el posoperatorio inmediato y tardío proporcionando alivio del dolor y sedación, así como una excelente estabilidad hemodinámica y cardiovascular.

Recomendamos el uso de buprenorfina en dosis de 0.15 mg diluida en 14.5 ml de sol. salina al 0.9%, y 0.3 mg diluidos en 14 ml de sol salina al 0.9 % en el posoperatorio y retirar el catéter peridural con un buen margen de seguridad en las pacientes ginecológicas u obstétricas, ya sean programadas o de urgencia.

BIBLIOGRAFIA

1. EGON L, GABRIELE S, DIETER T, MANFRED H.
Epidural Buprenorphine-A Double-Blind Study of
postoperative Analgesia and Side Effects
ANESTH ANALG 1984; 63:593-98.
2. LAWRENCE J.
Intrathecal and Epidural Administration of Opioids.
ANESTHESIOLOGY 1984; 61:274-310.
3. GUNDERSEN R, ANDERSEN R, NARVERUD G.
Postoperative Pain Relief With High-dose epidural
buprenorphine: a double-blind study.
ACTA ANESTHESIOL SCAND 1986; 30:664-666.
4. MOA G, ZETDERSTROM H.
Sublingual Buprenorphine as postoperative analgesic:
a double-blind comparison with pethidine.
ACTA ANESTHESIOL SCAND 1990; 34:68-71
5. W. G. EDGE, G. M. COOPER, M. MORGAN.
Analgesic effects of sublingual buprenorphine
ANASTHESIA, 1979; 34:463-467.
6. FLEN G, EUGENE Y, CHEG.
Buprenorphine sedation of intensive care patients and
ileus reversal.
CRITICAL CARE MEDICINE, 1990; 18:(9). 1034-1036.
7. D. CELLENO, G. CAPUOGNA.
Spinal buprenorphine for postoperative analgesia after
caesarean section.
ACTA ANESTHESIOL SCAND; 1989; 33:236-238.
8. J. E. PEDERSEN, B. CURA, JF SOHMIDT, A RISMO.
Peroperative buprenorphine: do high dosages shorten
analgesia postoperatively.
ACTA ANESTHESIOL SCAND, 1986; 30:660-663.
9. HAND CW, SEAR JW, UPPINGTON MJ, BALL HJ, MOORE RA.
Buprenorphine disposition in patients with renal
impairment single and continuous dosing, special reference
to metabolites
BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 1990; 64:276-282.
10. LOUIS S, ALFRED G.
Medicamentos que actuan sobre el SNC Analgésicos
narcóticos y sus antagonistas.
Bases farmacológicas de la terapeutica 5a. edición,
edit. interamericana, mexico, 1975.
11. SHAUL C, DAVID A, CAROL BP, EUGENE JP, ALLAN MW,
SETH L, NATHAN S.
Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section:
Buprenorphine- 0.015% Bupivacaina with epinephrine versus
fentanyl-0.015% Bupivacaina with epinephrine versus fentanyl-
0.015% Bupivacaina with and without epinephrine
ANESTH ANALG 1992; 74:226-30.
12. WILLIAM FG.
Sensibilidad cutánea, profunda y visceral.
Fisiología medica, 9a. edición Ed. El Manual Moderno.
Mexico, 1980

13. MORTINICOS, antimorfinicos y sus receptores.
Revista Mexicana de Anestesiología. Vol 4, 1981.
14. A. ALDRETE
Texto de anestesiología teórico-práctica.
Tomo I Edit. Salvat. México, 1986.
15. MARÍA DEL CARMEN LM, RICARDO PS.
Sistema endógena endógeno de analgesia.
Revista Mexicana de Anestesiología, 1986; 9:185-193.
16. Importancia de las endorfinas en los fenómenos homeostáticos su interacción con otros mediadores químicos.
Revista Mexicana de Anestesiología, 1987; 10:93-99.
17. DOWING JW, LEARY WP, WHITE PS,
Buprenorphine; a new potente long-acting synthetic alagesic comparison with morphine.
18. HARCUS AH, WARD AE, SMITH DW.
Buprenorphine in posoperative pain; results in 7500 patients.
ANAESTHESIA 1980;35:382-386.
19. IGNACIO MR, DELIA NG, LAURA MA, CRISTINA SM.
El protocolo de investigación.
Edit. Trillas, México, 1990.
20. FRANZ A,
Los opioides en anestesia.
Sociedad Mexicana de Anestesiología, Memorias 1990.
21. PAUL FW.
Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesics infusions.
ANESTH ANALG 1989; 68:161-171.
22. Dinorfinas una nueva familia de opioides endogenos.
Revista Mexicana de Anestesiología 1987; 10:87-91.
23. Clinical experiencie of long-term treatment with epidural and intratecal opioids a nation wide survey.
ACTA ANAESTHESIOL SCAND. 1988;32:253-259.
24. CARL P, CRAWFORD ME, RAVLO D, BACH V.
Long term treatment with epidural opioids. A retrospective study comprising 150 patients treated with morphine chloride and buprenorphine.
ANAESTHESIA 1986;41:32-38.
25. CACHILL J, MURPHY D, OBRIEND, D, MULHALL J, FITZPATRICK G.
Epidural Buprenorphine for pain relief after major abdominal surgery. A controlled comparison with epidural morphine.
ANAESTHESIA 1983; 38: 760-764.