

11202
54
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA
SUBLINGUAL, EPIDURAL Y SUBCUTANEA EN
CIRUGIA ORTOPEDICA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N :
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A :

DR. ELOY ALFONSO MORALES POLA

ASESORES: DR. ARTURO ANGEL CORTES FIGUEROA
DR. MARCO ANTONIO RHOADS YAÑEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1994

**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

• **CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE**

• **I. S. S. S. T. E.**

• **T E S I S**

• **QUE PARA OBTENER EL TITULO EN**

• **ANESTESIOLOGIA**

• **PRESENTA:**

• **DR. ELOY ALFONSO MORALES POLA**

ASESORES:

DR. ARTURO ANGEL CORTES FIGUEROA

DR. MARCO ANTONIO RHOADS YANEZ

MEXICO D. F.

1993

Arturo Angel Cortes Figueroa
DR. ARTURO ANGEL CORTES FIGUEROA

ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DE INVESTIGACION
Y DIVULGACION

Marco Antonio Rhoads Yanez
DR. MARCO ANTONIO RHOADS YANEZ

ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DE CLINICA
DEL DOLOR

Ma. de Lourdes Loyola Martinez
DRA. MA. DE LOURDES LOYOLA MARTINEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ANESTESIOLOGIA

Roberto Reyes Marquez
DR. ROBERTO REYES MARQUEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE
CIRUGIA

Erasmus Matrinez Cordero
DR. ERASMO MATRINEZ CORDERO
JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION.

Eduardo Llamas Gutierrez
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



DEFENSORIA
DE ENSEÑANZA

D E D I C A T O R I A S

DEBICO DE MANERA MUY ESPECIAL A:

MIS HERMANAS: BLANCA ESTELA

POR SU AMOR, COMPRESION Y APOYO QUE ME HA SERVIDO
COMO COMPANERA Y AMIGA INVALUABLE, INCOMPARABLE E
INDISPENSABLE.

A MIS HERMANOS HIJOS:

ELIY ALYONDO, DIEGO Y ALMA

POR SU AMOR Y CARIÑO, COMPRESION Y APOYO INCALCABLE,
QUE ME HAN SERVIDO, ASI COMO EL BUEN EJEMPLO DE DEJAR
ABOLANTE SUPERANDOME POR ELLOS.

A D E A D E C I M I E N T O S

A DIOS:

POR PERMITIRME LA VIDA Y REALIZAR MIS DESEOS

A MIS PADRES:

RENE

MARILYN ESTELA

POR LA EDUCACION, ORIENTACION, CONSEJOS Y APOYO MORAL.

A MIS HERMANOS Y COMPANERAS:

MISA

INBAZILIFE

POR SU CONSTANTE APOYO MORAL Y AMOR QUE ME HAN SERVIDO

A MIS MAESTROS:

A SUSSES DE ALGUNA MANERA SE PREOCUPARON POR MI ENTRENAMIENTO Y PREPARACION Y EN ESPECIAL A LA SRA. MARSA DE LOSRUBA ISVOLA MARJINEZ, POR SUS CONSEJOS, SU PACIENCIA, SU APOYO, SU GRAN EXPERIENCIA DE ENSEÑANZA Y SU COMPROMISIÓN.

A LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA DEL CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE".

A TODOS MIS FAMILIARES Y AMIGOS:

SUE DE ALGUNA MANERA ME APOYARON DURANTE MI FORMACION COMO ESPECIALISTA EN ESPECIAL AL DR. JAVIER CASTELLANO CORTÉS, A LA SRA. ESTELA CAMARA Y AL DR. NORMAN BARROS ANIMADA.

RESUMEN

Fueron evaluados 60 pacientes en post-operatorio de cirugía ortopédica, los cuales fueron divididos en 6 grupos, con 10 individuos cada uno. Los cuales recibieron buprenorfina (BPN), o dipirona por vía sublingual, subcutánea o epidural. Para comprobar la eficacia y seguridad de la buprenorfina para producir analgesia post-operatoria en comparación con la dipirona.

La media de edad para toda la muestra fue de 42.9 ± 10.7 años, encontrándose que ambos medicamentos presentan un buen efecto analgésico, siendo superior la BPN. La vía sublingual se encontró como la más ventajosa en comparación con las otras vías de administración de la buprenorfina, ya que mostró una excelente y rápida absorción del medicamento, con buenos efectos analgésicos aún cuando se encontraron datos gasométricos de presión respiratoria, la cual no se manifestó clínicamente. Además de ser una vía que facilita la automedicación y de menor costo. Le siguió en eficiencia y comodidad la subcutánea y la que mostró mayores efectos indeseables como la náusea y el vómito así como un mayor riesgo potencial de complicaciones fue la epidural.

INDICE

INTRODUCCION 1 - 17

MATERIAL Y METODOS 18 - 19

RESULTADOS 20 - 23

DISCUSION 24 - 26

CONCLUSIONES 27

BIBLIOGRAFIA 28 - 34

INTRODUCCION

El dolor fue interpretado indicamente como castigo dado al hombre por los dioses al haberlos ofendido y es una palabra greco-latina que significa para castigo (1).

El dolor es una de las sensaciones que puede manifestarse conductualmente como respuesta a multitud de estímulos o estados patológicos y que tiene gran importancia, debido a que es un mecanismo que informa al organismo de alguna anomalía, por lo que representa un medio de defensa natural (1). Según la Asociación para el Estudio del Dolor, puede definirse éste como una experiencia (humana) sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular actual o potencial, descrita en términos de daño (2).

Las teorías sobre el dolor son muy antiguas y datan desde épocas griegas. Aristóteles; sugirió que era el aumento de la sensibilidad de todas las sensaciones por exceso de "calor vital" (1). Hubo pocas modificaciones a las teorías del dolor propuestas por los filósofos griegos durante la edad media, la contribución más valiosa fue la de Avicena al describir 15 tipos diferentes de dolor (3) y es hasta el siglo XIX, que los datos y teorías científicas comenzaron a substituir los dogmas antiguos; y desde mediados de este siglo hasta la actualidad, han surgido tres teorías para explicar la percepción del dolor (cuadro 1) (1).

CUADRO 1 TEORIAS DE LA PERCEPCION DEL DOLOR

-
- TEORIA DE LA ESPECIFICIDAD (MULLER): EXISTEN RECEPTORES PARA EL DOLOR.
 - TEORIA DEL PATRON (WOLLARD Y SINCLAIR): MULTIPLES RECEPTORES FORMAN PATRONES ESPECIFICOS DE SENSACION DEL DOLOR.
 - TEORIA DE LA COMPUERTA (MELZACK Y WALL): FIBRAS PERIFERICAS TRANSPORTAN LA INFORMACION DE DOLOR A LA COMPUERTA ESPINAL DONDE ES MODULADA ANTES DE SER TRANSMITIDA AL CEREBRO PARA SU PERCEPCION.
-

En 1965, Melzack y Wall (4), propusieron la teoría de la compuerta, afirmando que los impulsos sensoriales de fibras periféricas grandes y pequeñas se transmiten a las células T (células de transmisión) localizadas en el cuerno dorsal de la médula espinal. Cuando el impulso sensorial llega a las fibras grandes, mielinizadas (Fibras A), hay una retroalimentación negativa a la célula de transmisión y la compuerta se cierra con eficacia. Cuando el impulso sensorial se transmite por células pequeñas (Fibras C), hay una retroalimentación positiva, y se abre la compuerta permitiendo que la información sensorial dolorosa se retransmita al sistema nervioso central (SNC). La facilitación de la compuerta puede ocurrir por la sustancia P que es un péptido neurotransmisor, en tanto que la inhibición puede ser mediada por encefalinas (5,6,7,8).

La teoría de la compuerta explica la analgésica que se obtiene con la acupuntura e incluso el frotamiento mecánico simple de una área dolorosa para obtener cierto alivio del dolor debido a la estimulación nerviosa transcutánea al activar fibras A grandes, las cuales, aumentan el tono inhibitorio. Así como también, la disestesia y la hiperestesia que ocurre en la neuralgia postherpética, ya que ocurre una destrucción de las fibras A inhibitorias grandes, permitiendo que estímulos irritativos menores causen dolor intenso (1).

ANATOMIA DE LA MEDULA ESPINAL.

La médula espinal constituye una columna de neuronas y fibras nerviosas que esta conectada a los segmentos corporales por las raíces dorsales y ventrales (9). La sustancia gris de la médula espinal, se organiza en 10 láminas, las cuales son más fácilmente distinguibles en neonatos (10).

En el asta dorsal se encuentra una delgada capa de células que conforman la zona marginal (lámina I), y se dirigen a axones hacia el tracto espinotalámico o bien, originan axones propioespinales ascendentes y descendentes. Ventral a la zona marginal, se encuentra la sustancia gelatinosa (SG) que incluye a la lámina II (y algunos autores incluye a la lámina III (1)), compuestas principalmente de interneuronas locales. La SG representa también el punto

de partida de las fibras primarias de la transmisión del dolor. La lámina II subdivide una zona externa (IIo) y una zona interna (IIi), la primera contiene células empacadas estrechamente y fibras A \bar{U} ; la IIi contiene células dispuestas laxamente y fibras C. En la lámina II del asta dorsal de rata, gato y humano, se encuentra bien caracterizada la presencia de al menos dos tipos celulares. Por un lado, las células pedunculadas (stalked) que poseen dendritas dirigidas ventralmente y un axón que pasa dorsalmente hacia la lámina I. Por otro lado, se distinguen las llamadas células en islote (islet) cuyas dendritas y axones se ramifican en la lámina II (9). En cuanto a su función se sugiere, dadas sus configuraciones axonales y dendríticas, que las células en islote funcionan como interneuronas inhibitorias en la lámina II y que las células pedunculadas son excitatorias y se relevan información de la lámina II a I (Gobel) (11).

Ventral a la SG se encuentra el llamado núcleo propio (láminas III a VI), cuyos límites entre las láminas son difíciles de distinguir con claridad, incluye células de rango dinámico estrecho (células tipo lámina IV) y de rango dinámico amplio (células tipo lámina V). La lámina VII comprende zonas intermedias que ocupan los espacios entre los núcleos motores de la parte lateral del asta anterior. En la lámina VIII se distinguen pocas neuronas motoras en la parte media del asta dorsal. La lámina IX consta de núcleos motores del asta anterior y la lámina X contiene células de neuroglia en torno al canal endimario (9).

VIAS DE CONDUCCION DE SEÑALES DE DOLOR

La sensación de dolor se inicia por estimulación de receptores cutáneos que hace viajar los impulsos nerviosos a lo largo de estas fibras a tres sistemas en la médula espinal (9). Después de penetrar en la médula espinal, éstas fibras pueden ascender ipsolateralmente en el haz de Lissauer uno a tres segmentos antes de hacer sinapsis en el cuerno dorsal (1). La información nociceptiva es conducida por dos tipos de fibras aferentes periféricas, las A \bar{U} que son mielinizadas y las C que son amielínicas. Ambas fibras están unidas a un receptor cutáneo como los corpúsculos de Meissner, de Paccini, de Ruffini, de los cuales aproximadamente el 60 a 70 % están unidos a una terminación nerviosa libre (9). En general, 25 % de las fibras A \bar{U} y

50 % de las fibras C son nociceptivas. Las terminaciones AÜ se limitan al integumento, y responden a una estimulación mecánica o térmica intensa, transmitiendo el dolor rápido y punzante. Las terminaciones de la fibra C no se limitan a la piel sino que incluyen además, vísceras, articulaciones y músculo. Responden a estimulaciones mecánicas, térmicas y químicas intensas y tienen a su cargo el dolor ardoroso tardío y de larga duración de las lesiones y la inflamación tisular (1). El dolor puede clasificarse también como; agudo y lento . El dolor agudo se describe como de tipo punzante, rápido, eléctrico, intenso, etc. en tanto que el dolor lento es quemante, sordo y crónico. Por un lado el dolor agudo es percibido aproximadamente una décima de segundo después de aplicado el estímulo nocivo y la señal es conducida por las fibras AÜ a una velocidad de 6-30 m/seg. En cambio el dolor lento se percibe un segundo o más después del estímulo y es conocido por fibras C a una velocidad de 0.5 m/seg (9).

Los tres sistemas a los que arriba la información son: la SG, células más profundas de las astas dorsales de entre las cuales se encuentran axones que forman parte del tracto espinotalámico ascendente y que se conectan con centros inferiores en el cerebro, el tercer sistema está en la columna dorsal y lo forman fibras que se proyectan a la corteza cerebral (9).

La mayor parte de las fibras del dolor convergen en la formación reticular, en el puente y en el mesencéfalo. De estos sitios arriban al tálamo, hipotálamo, diencéfalo y corteza. La otra porción de las fibras pasa directamente al tálamo y terminan en el complejo ventrobasal y el grupo nuclear posterior del mismo (9).

Las vías predominantes para la conducción del dolor son la espinotalámica y la espinoreticulotalámica. La primera hace sinapsis en el tálamo con neuronas de tercer orden que ascienden hacia la corteza somatosensorial. La vía espinoreticulotalámica o paleoespinotalámica, hace sinapsis en la formación reticular con neuronas subsiguientes en las vías que van al tálamo y después a la corteza cerebral. Aunque la espinotalámico cruza en el transcurso de uno a tres niveles arriba de la entrada de la raíz, también existe un pequeño componente no cruzado. Estas últimas fibras explicarían porque en algunos pacientes regresa el

dolor después de haber cortado la vía espinotalámica contralateral para tratar el dolor crónico (1).

La estimulación eléctrica de la porción ventrolateral de la sustancia gris central del mesencéfalo y la sustancia gris periventricular produce analgesia profunda comparable a la que causan los opiáceos (1).

La analgésica producida puede deberse a la activación de un sistema neural inhibitorio en la médula espinal y otras partes del SNC (1); debido a la liberación de encefalina en el cuerno dorsal (12).

Se piensa que el dolor se percibe a nivel talámico (13). La corteza hace posible la movilización de asociaciones basadas en experiencias, juicios y emociones anteriores (14). El dolor también puede producirse centralmente en lugar de la periferia. Se sabe bien que los infartos talámicos causan síndromes dolorosos crónicos. La destrucción parcial del tálamo lateral puede producir un síndrome de dolor ardoroso continuo en el lado contralateral del cuerpo (15).

NEUROQUIMICA.

Muchos mediadores químicos pueden producir la sensación del dolor. La histamina, la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, las cininas, la prostaglandinas y los leucotrienos, pueden despertar dolor cuando se aplica a terminaciones nerviosas de axones C. La serie E y F de prostaglandinas median el dolor leve de manera independiente. Aunque las prostaglandinas solas causan dolor leve o moderado, éste se puede potenciar de manera importante por la asociación a otra sustancia que inducen dolor como las cininas (6,7,16).

Respecto a la transmisión del dolor, entre la gama de compuestos de actividad neurológica se encuentra el glutamato. Este aminoácido es favorecido como candidato a ser el neurotransmisor liberado por aferentes primarias, no solo por su presencia en célula de ganglio de la raíz dorsal, sino por su efecto expiatorio en neuronas de la médula espinal después de aplicación iontoforética (17,18).

En las láminas superficiales del cuerno dorsal, las fibras C liberan sustancia P (SP) cuando se estimulan (1), la cual es sintetizada en los ganglios de la raíz dorsal de donde migra a la asta dorsal de la médula espinal y SG, así como de las neuronas sensoriales y los tejidos periféricos (19). La SP pertenece al grupo de las taquiquininas (20), que son; potentes péptidos vasoactivos ampliamente distribuidos en moluscos, anfibios, aves y mamíferos. Este neurotransmisor se encarga de la transmisión del dolor relacionado con lesiones o enfermedades (1). La SP es un decapeptido (1); descubierto por Von Euler y Gaddum en 1931, que ejerce efectos despolarizantes de 1,000 a 10,000 veces más poderosos que el glutamato (9).

En el SNC las mayores concentraciones se encuentran en sustancia nigra, (particularmente en la zona reticulata, en el área tegmental ventral y en el núcleo interpeduncular), hipotálamo, globus pallidus, núcleo caudado, putamen y asta dorsal de la médula espinal (21). Por radioinmunoanálisis ha sido posible determinar que la concentración de SP es de 5 a 10 veces mayor en las regiones dorsales que en las ventrales y 100 veces mayor que en la materia blanca (22,23,24). Además la tinción por técnicas inmunoquímicas han demostrado que la SP se localiza básicamente en fibras amielínicas o poco mielinizadas de diámetro pequeño (25). Entre los efectos de la SP están la estimulación de la secreción salival y movilidad intestinal, es vasodilatador en músculos y tejidos grasos, e inhibe la liberación de insulina (26). A pesar de la discusión acerca del papel de la SP en la transmisión del dolor se considera su importancia más bien como neurotransmisor que como modulador con base a algunas evidencias que se mencionan a continuación:

- a) La SP se encuentra en terminales de fibras aferentes del asta dorsal de mamíferos. Al microscopio electrónico se han visualizado terminales que contienen SP que hacen sinapsis (de tipo axodendríticas) con células del asta dorsal (27).
- b) La SP tiene un efecto excitador sobre neuronas del asta dorsal espinal (28,29).
- c) La localización postsináptica de receptores para SP de neuronas del asta dorsal y motoneuronas (30).

d) Sobrelapamiento de la distribución de SP con la distribución de receptores opioides y de las encefalinas (31).

e) La inducción de señales de dolor por administración intratecal de SP (32,33) y liberación de SP por estímulos nocivos periféricos (34). Reversión de los efectos con análogos de SP que funcionan como antagonistas de ésta (33).

f) Inhibición de la liberación de SP de la médula espinal, mediante opiáceos (35,36).

Por otro lado, actualmente es de interés dilucidar el mecanismo de acción de péptidos como la SP, y se ha visto que éste, induce un aumento prolongado del calcio intracelular (Ca^{++})i en neuronas del asta dorsal (37). Este incremento se genera al promover la SP, la liberación de sus sitios de almacenamiento. El glutamato también produce incremento del (Ca^{++})i pero por entrada de calcio extracelular. Estas observaciones sugieren que ocurre una regulación convergente del (Ca^{++})i en tales neuronas, a cargo de dos neurotransmisores que se coliberan en las mismas terminales eferentes.

La SP despolariza a la neurona al aumentar la corriente catiónica no dependiente del voltaje y sensible a Ca^{++} y al aumentar la corriente de Ca^{++} voltaje-dependiente, produce una onda despolarizante que a su vez, dispara un ráfaga de potenciales de acción. El aumento en el flujo de Ca^{++} transmembranal, genera un incremento en el (Ca^{++})i, activa la conductancia catiónica sensible a Ca^{++} misma que contribuye a la despolarización. Concomitantemente, la conductancia a K^+ y Ca^{++} dependiente se activa y contrarresta la despolarización al aumentar la espiga repolarizante (38). Los fármacos que causan agotamiento de la sustancia P producen analgesia (39).

En el mesencéfalo tenemos un sitio modulador del dolor, la Substancia Gris Periacueductal (SGP). Anatómicamente se reconocen cuatro subdivisiones en la SGP que son identificables a nivel medio y caudal (40,41), tales subdivisiones son: una medial, una dorsolateral, una ventrolateral y una dorsal, cada una de estas regiones tiene alguna característica neuroquímica que la distingue. La presencia del GABA ha sido demostrada en la SGP (42). Es probable que el GABA puede estar implicado en el procesamiento de mensajes

nociceptivos o antinociceptivos y/o en la mediación de efectos conductuales de estimulación aversivas y ansiogénicas (43,44).

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en el SNC y parece intervenir de manera conjunta con la SP en algunos eventos importantes relacionados con la transmisión del dolor. Existen evidencias que apoyan la relación de GABA con la SP en distintos sitios. En la sustancia nigra (la cual tiene un alta concentración de SP), el GABA inhibe en un 60 % la liberación de SP. Dicha inhibición es antagonizada parcialmente por picrotoxina (45). A nivel de la médula espinal existe correlación entre la distribución de GABA y la enzima que lo sintetiza; la glutamato descarboxilasa y la de la SP. En la porción dorsal del asta dorsal contiene una mayor concentración de GABA, que la región ventral, por lo que, probablemente existe gran cantidad de terminales GABA-érgicas en esta región (46). Además, todas las láminas, excepto la lámina IX, contienen neuronas GABA-érgicas (47), éstas se localizan en un sitio que es excitado por aferentes primarios grandes, lo que implica un control presináptico de nociceptores aferentes (48). En algunas condiciones el GABA puede intervenir en la transmisión del dolor o bien, en su inhibición, lo cual adquiere sentido si se considera que el GABA se encuentra tanto en rutas ascendentes como descendentes (49). Es conocido en general que los barbitúricos aumentan la acción inhibitoria del GABA por modulación alostérica del complejo receptor GABA canal de cloro, ya sea aumentando la afinidad del receptor por agonistas y/o abriendo el canal de cloro (50).

La especificidad estructural y estereoespecificidad de los opiáceos llevó a muchos a pensar en la existencia de los receptores de opiáceos, pero no fue sino hasta 1973 en que tres grupos de investigadores lo confirmaron de manera independiente (8,52). Los primeros péptidos opioides endógenos identificados por Hughes y Kosterlitz en 1975, fueron la met-enkefalina y la leu-enkefalina (52,53). Hay muchas sustancias pépticas opiáceas endógenas. Se han clasificado tres grupos de ellas: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Cada uno de estos tres grupos de péptidos tienen precursores proteínicos (54).

Se han encontrado que todos los péptidos opiáceos naturales y sintéticos se unen a receptores de opiáceos, que se han demostrado en todo el SNC, con concentraciones más elevadas en las áreas que se saben participan en las vías del dolor. Las acciones clínicas de un opiáceo determinado se debe a las interacciones de unión con subpoblaciones específicas de receptores de opiáceo. Las subclases de receptores opiáceos identificados en la actualidad son mu, kappa, sigma, delta y épsilon . La activación de estos receptores causan la diferentes opciones fisiológicas que se identifican como debidas a los opiáceos (54), (cuadro 2).

TIPOS DE DOLOR.

Dolor superficial o cutáneo; se deriva de la piel, el tejido celular subcutáneo y mucosas. El tejido dañado libera sustancias intracelulares que aparentemente producen sensibilización, caracterizada por una disminución del umbral, incremento de la respuesta a estímulos supraumbrales manifestados por una menor latencia o aumento del número de impulsos o ambos, así como descarga espontánea de baja frecuencia. Es de característica punzante, quemante, pulsante y localizado (55).

CUADRO 2. RECEPTORES DE OPIACEOS

RECEPTOR	ACCION
Mu	ANALGESIA SUPRASPINAL DEPRESION RESPIRATORIA EUFORIA DEPENDENCIA FISICA SUPRESION DE ABSTINENCIA
Kappa	ANALGESIA RAQUIDEA MIOSIS SEDACION
Sigma	DISFORIA ALUCINACIONES ESTIMULACION VASOMOTORA
Delta	?
Epsilon	?

EL dolor somático, se observa en orden de mayor a menor intensidad en periostio, ligamentos, estructura fibrosa de articulaciones, tendones, fascias y músculos (55). Se transmite en forma primaria en fibras no mielinizadas (56), las cuales se pueden estimular de tres formas: por agentes algogénicos, por actividad muscular, o por la combinación de ambos, la inflamación ocasiona disminución significativa del umbral al dolor. Es un dolor sordo menos localizado que el cutáneo, continuo, bien circunscrito, la extensión y distribución se encuentra influenciada por la intensidad y duración del estímulo (55).

El dolor visceral, es principalmente de órganos abdominales; el dolor es vago, pobremente localizado, difuso, continuo, sordo, cuando es severo ocasiona náuseas, emesis, sudoración, alteración de la tensión arterial, y bradicardia.

El dolor visceral referido; en ocasiones, se refiere a piel y a otras estructuras somáticas en una distribución considerable de la viscera enferma y tiene el patrón de un dermatoma segmentario.

Dolor visceral parietal, ocurre cuando un proceso envuelve a la pleura o peritoneo parietal. Es tipo agudo ocasional, puede ser localizado o referido.

Dolor referido, es aquel que se localiza no en el sitio de la causa, sino en una área adyacente o a distancia. Se manifiesta por hiperalgesia cutánea, hiperestesia, aumento de la sensibilidad del área y contracción muscular refleja (55).

En el dolor postoperatorio, se incrementa; la secreción y los niveles plasmáticos de epinefrina, norepinefrina, glucagon (57,58), ACTH, cortisol, GH, ADH (58,59) y disminuyen insulina (58), testosterona (57,58). Además, de un aumento de los ácidos grasos, lactato,

AMPc, así como una disminución de la quimiotaxis y aumento de la actividad fagocítica (57); se produce una respuesta refleja segmentaria asociada a la cirugía, la cual se manifiesta con un aumento de la tensión muscular, aumento del gasto cardíaco, aumento del trabajo cardíaco (57), y aumento del consumo de O_2 (57,59,60), también se presenta disminución del tono gastrointestinal y urinario (57,61), ileo, oliguria (60), distensión de vejiga urinaria y abdomen (62). Puede haber hipoventilación pulmonar, disminución de la capacidad funcional respiratoria, de la capacidad inspiratoria, de la capacidad vital, disminución de la presión arterial de oxígeno, desarrollo posterior de atelectasias que pueden evolucionar a neumonía y en los pacientes pediátricos hay disminución de la capacidad funcional residual (58,59). El sitio anatómico es un factor importante en la severidad del dolor: es intenso en cirugías ortopédicas, cuando hay entrada a cavidad torácica y en la región abdominal alta, mientras que el resto de cirugías el dolor va de moderado a leve, sobre todo después del primer día (84,86).

FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA AL DOLOR.

El dolor es una experiencia subjetiva la cuál se encuentra influenciada por una variedad de factores como: la cultura (57,63), el nivel socioeconómico (64), el estado psicológico (57,64,65,66), el miedo (57,59,65,67), la ansiedad (57,59, 65,67), el tipo y el lugar de la cirugía (57,61,62,68), el ambiente, los prejuicios (57,62), la posibilidad de muerte (57,65), experiencias anteriores (58,64,68,), la memoria, el aprendizaje (64,65), la edad (58,59,61,62,67), el sexo, el estado físico (57,62), la presencia de tubos de drenaje (62), intubación traumática y dolor muscular (57), la premedicación (62,69), calidad de cuidados post-operatorio (57), y habilidad cognoscitiva (58). Hay una relación lineal entre la ansiedad y el dolor (65,66), la dosis inadecuada o la no administración (16), cambio de fármaco por enfermería (68,70). Durante el postoperatorio la presencia de el/la cónyuge, se refleja en una mayor intensidad del dolor que si estuviera una persona neutral (65). El manejo anestésico trans-operatorio (69), así como un relajación inadecuada (57).

CUADRO 3. TRATAMIENTO DEL DOLOR

MODALIDAD	MECANISMO DE ACCION
ANALGESICOS OPIACEOS	UNION A RECEPTORES OPIACEOS EN SNC
ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES	BLOQUEO DE LA PRODUCCION DE NO PROSTAGLANDINAS
BLOQUEOS NERVIOSOS	BLOQUEO DE LA TRANSMISION DE MPULSOS NERVIOSOS
ESTIMULACION NERVIOSA TRANSCUTANEA	CIERRE "DE LA COMPUERTA" EN EL CUERNO DORSAL DE LA MEDU ESPINAL. TAMBIEN PUEDE HABER CIERTO COMPONENTE DE ENDORFINA
ACUPUNTURA	IGUAL QUE LA ESTIMULACION NERVIOSA TRANSCUTANEA
OXIDO NITROSO	CALMA LA REACCION EMOCIONAL AL DOLOR
KETAMINA	DISOCIACION DE LOS SISTEMAS TALAMONEOCORTICAL Y LIMBICO
HIPNOSIS	REINTERPRETACION COGNITIVA DEL ESTIMULO DE DOLOR
BIORRETROALIMENTACION	DISMINUYE LA TENSION MUSCULAR

En el cuadro 3 se incluye varias terapéuticas disponibles y sus mecanismos básicos de acción. Los tratamientos eficaces contraírritativos (cierre de la compuerta) han existido durante siglos. La más conocida de todas estas terapéuticas es la acupuntura y una versión moderna de esta es la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET), (1).

Los estímulos contraírritativos excitan neuronas A- α y A- β , de umbral bajo. Estas neuronas cierran la compuerta a las transmisiones de la neurona C. El umbral de estas últimas no se alcanza con los estímulos contraírritativos (1).

ANALGESIA POSTOPERATORIA

El tratamiento del dolor postoperatorio es importante, se debe individualizar para cada paciente, para aplicar la técnica analgésica y el fármaco adecuados, tomando en cuenta el tipo de dolor, características del paciente; en caso de aplicar fármacos analgésicos, las características farmacológicas propias de cada fármaco, para seleccionarla vía de administración más apropiada para cada paciente, así como utilizar combinaciones de fármaco en indicaciones específicas y tomando en cuenta el costo de cada fármaco y vigilar al paciente por si se presenta efectos indeseables (71).

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, han favorecido el desarrollo de nuevas técnicas para proporcionar analgésica, y vías de administración de alta conveniencia, seguridad, con menos picos y valles en las concentraciones plasmáticas, reducción de dosis y frecuencia de administración, disminución de efectos colaterales y abatimiento de costos. Así como la utilización de vías de administración menos traumáticas (72), a continuación se presenta algunas de estas:

En la sublingual el drenaje venoso es más sistémico que portal, evitando el metabolismo hepático (73). La absorción es altamente dependiente del tiempo de estancia en el área, la cual puede variar considerablemente (74), en base al flujo de saliva, ya que ésta afecta el índice de disolución (75), y si la salivación es mayor, parte de la droga puede ser deglutida (74). Otro factor es la solubilidad, por lo que drogas lipofílicas son bien absorbidas (74,76). Esta vía ofrece ventajas en pacientes con disfagia (73), es un método seguro y de menor costo (76).

El uso de La vía espinal y epidural ha demostrado proveer significativamente una mejor analgésica en el post-operatorio a los pacientes. Además, el uso de esta nueva modalidad parece estar asociada con una disminución en la morbilidad y mortalidad, mejoría en la función pulmonar, deambulación temprana y una mejor estancia hospitalaria (78). Se ha observado que los pacientes requieren de menor medicación y están considerablemente más confortables con el uso de éstas formas de analgesia. Los receptores opiáceos en el cuerpo sobre los que actúan la morfina y los analgésicos similares, han sido propuestos por muchos años y la actividad

endógena similar a la morfínica ha sido identificada en péptidos corporales específicos, muchos de los cuales son parte de la molécula betalipotropina (77). Las fracciones más grande de ésta molécula se han clasificado como endorfinas y los pentapéptidos más pequeños como encefalinas. El concepto de que los receptores opiáceos, en el área de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, podrían estar bañados por grandes concentraciones de una droga opioide, para proveer efectos analgésicos intensos, prolongados y al mismo tiempo proveer niveles plasmáticos muy bajos de la droga, para proporcionar una excelente analgesia y efectos colaterales mínimos (77).

La acción de los opiáceos sobre estos receptores es inhibir la liberación de transmisores excitatorios, por ejemplo, la sustancia P y somatostatina, los cuales se cree son responsables de la transmisión postsináptica de los impulsos dolorosos. La percepción del dolor está regulada intrínsecamente por la liberación de endorfinas y encefalinas endógenas en la sustancia gelatinosa y en el sistema nervioso central (77).

Bromage y Cols. (79), demostraron en 1982 que el inicio de los actualmente bien conocidos efectos colaterales de los opioides epidurales tales como prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria y depresión respiratoria se asocia con el ascenso hacia el cerebro con una concentración importante del opioide. El tiempo también ha demostrado que éstos efectos pueden ser tratados con la administración parenteral o intravenosa de un antagonista opiáceo, como la naloxona (77).

DROGAS OPIACEAS

Los opiáceos los podemos clasificar en tres grupos como: Agonistas puros, agonistas parciales y agonistas-antagonistas (89): agonistas puros son drogas capaces de obtener una respuesta máxima posible en el sistema u organismo como fentanil, morfina y metadona. Cuando la respuesta máxima es menor la actividad intrínseca de la droga puede ser menor, produciendo un resultado manifestado por un límite o nivel de meseta fuera respuesta de cualquier dosis adicional, las drogas con estas características son agonistas parciales, por

ejemplo dextropropoxifeno (90). Las nuevas drogas desarrolladas de este grupo, también exponen una subsecuente reducción de su acción farmacológica con incremento progresivo de la dosis fuera de eso dando una respuesta límite, por ejemplo: nalbufina, buprenorfina. Manifestando ese antagonismo por sí mismo en altas dosis, dando un tipo de agonista parcial descritos después como mixto agonista-antagonista. La base para la respuesta mixta probablemente en el tipo de receptores opioides involucrados en la generación de la acción de la droga, además, existe una correlación positiva entre la afinidad al receptor y la potencia analgésica de la droga opiácea (94).

Los agonistas parciales requieren una ocupación muy alta de receptores: buprenorfina y pentazocina ambos necesitan 50 % de ocupación de receptores alcanzado niveles comparables de analgesia (95,96). La ocupación del receptor por la droga difiere un poco entre estas, el equilibrio se inicia a los 10 minutos para fentanil, pero toma arriba de 30 minutos para la buprenorfina (97). Observaciones clínicas han establecido que los efectos de buprenorfina son difíciles de revertir con naloxona lo que puede ser explicado por su lenta disociación (97).

La BPN es un analgésico opiáceo semisintético del alcaloide de la morfina tebaina (98), derivado de las N-ciclopropil orivapainas (100), Es un agonista antagonista; pero difiere de la pentazocina, el butorfanol ó la nalbufina porque es un agonista parcial en el receptor mu y en menor grado antagonista de los receptores Kappa (98,99). Las principales ventajas de esta droga son su acción prolongada, su alta liposolubilidad que le da una gran afinidad por sus receptores y facilita su uso por vía sublingual (98). Su potencia analgésica es entre 15 y 30 veces mayor que el de la morfina (101,102), ya que 0.2 mg de buprenorfina equivalen a 1.5 mg de morfina IM (103,104), mostrando un mayor efecto antagónico, encontrándose hasta 12 horas después de la última dosis, una importante asociación de la droga al receptor (96). Y en estudios clínicos de pacientes con dolor post-operatorio, se encontró que proporciona más analgesia que la morfina (106,107). Se ha reportado duración de la analgesia entre 8 y 10 horas (104,105), iniciando su efecto entre 5 y 15 minutos, observándose a los 30 una analgesia eficaz. Tiene una eficacia máxima menor que la meperidina, un agonista. Sin embargo, la buprenorfina

en la práctica clínica ha demostrado que la dosis analgésica es cientos de veces menor que la requerida para petidina (meperidina), para el alivio del dolor y es por lo tanto más potente sin efectos tóxicos ocasionados por la meperidina que limitan su uso clínico (91). La dosis recomendada para su administración I.M. ó I.V. es de 0.3 A 0.6 mg cada 6 a 8 horas, según sea necesario (116).

Las acciones de la buprenorfina en el aparato cardiovascular son muy similares a las de morfina. Puede disminuir muy poco la frecuencia del pulso y las presiones sistólica, diastólica y de la arteria pulmonar (110,111). Los efectos secundarios más comunes son: sedación, náuseas, vómitos y diaforesis (98,113). Hasta en un 45% de los pacientes hay somnolencia intensa. y en 10 a 15%, náuseas y vómitos (98). Se puede presentar depresión respiratoria, y el riesgo de dependencia física es relativamente bajo comparado con los agonistas opiáceos, la cual se desarrolla muy lentamente (116). Tiene una gran actividad antagonista de narcóticos. Es capaz de precipitar signos de abstinencia en pacientes con dependencia física de narcóticos. Se ha demostrado que puede contrarrestar la depresión respiratoria producida por la anestesia con fentanil (98).

La información actual sobre las propiedades farmacocinéticas de la buprenorfina en el hombre aún es limitada. Esta droga se absorbe bien por las vías bucal, subcutánea, sublingual, intramuscular y epidural. No se dispone aún de la cinética detallada después de su administración bucal (112). Las vías predominantes de eliminación en el hombre son la N-desalquilación con excreción de metabolitos por la orina y las heces ó la eliminación de buprenorfina libre en las últimas (98,112). La droga sufre un recirculación enterohepática importante, se une altamente a las proteínas. Su vida media sérica es de 2 a 3 horas; pero sus efectos son mucho más prolongados, por su unión firme en el receptor de opiáceos (112).

El dolor agudo postoperatorio es un problema al que se le ha dedicado poca atención por ser considerado de poca importancia, pero que cuando no es manejado en forma adecuada no sólo causa un malestar innecesario al paciente, sino que también puede elevar la morbilidad (80). Se ha demostrado que el dolor postoperatorio es de moderado a intenso en un número

elevado de casos que van de 41 al 75 % (81,82), pero en nuestro medio no hay un estudio que analice este problema, por lo que nos interesó conocer y valorar los efectos farmacológicos de la buprenorfina (BPN), por diferentes vías de administración (sublingual, epidural, subcutánea), evaluando calidad y duración de la analgesia así como efectos secundarios, ya que debe de haber diferencias en estos parámetros de acuerdo a la vía de administración de la BPN.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio longitudinal, clínico y comparativo de enero a junio de 1993 en el centro hospitalario 20 de noviembre del ISSSTE. En el cual se comparó la administración de la BPN, contra el uso de placebo o dipirona IM, por vía: sublingual, epidural y subcutánea, constituyendo 6 diferentes grupos, de la siguiente manera: 1 BPN Sublingual, 2 Placebo sublingual, 3 BPN epidural, 4 Placebo epidural, 5 BPN Subcutáneo, 6 Placebo subcutáneo. Donde se distribuyeron a los pacientes al azar en forma consecutiva hasta completar 10 en cada grupo..

Se incluyeron pacientes adultos en el post-operatorio por fracturas no expuestas de: húmero, cúbito, radio, carpo y metacarpo, cadera, fémur, rótula, tibia, peroné, tarso y metatarso, o por problemas ortopédicos que requiere corrección quirúrgica. Adultos mayores de 20 a 70 años, ambos sexos, estado físico de ASA I ó II, no cardiopatas, sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni daño neurológico. De cirugía electiva ó cirugía de urgencia relativa, sin complicaciones médicas, ni dependencia a drogas. Se excluyeron aquellos con estado físico de ASA III a V, menores de 20 o mayores de 70 años de edad, con complicaciones post-quirúrgicas, trastornos psiquiátricos, hepatopatía y nefropatía, uso de opiáceos, o que se negara el paciente a participar en el estudio. Se eliminaron a aquellos que presentaran complicaciones post-quirúrgicas.

Los pacientes se manejaron con: bloqueo peridural continuo o anestesia general balanceada, para ésta última se uso: diacepan 50 µg/kg dosis única, y en caso necesario atropina 10 µ/kg IV. La inducción se realizó con: pancuronio 100 µg/kg IV, tiopental 5 mg/kg de peso IV dosis única, FiO₂ al 100 % y mantenimiento con halotano al 1.5 %, fentanil 1 µg/kg cada 30 minutos. El bloqueo se instaló a nivel de L2-L3 con catéter cefálico con lidocaína con epinefrina a 5 mg/kg.

En la sala de recuperación anestésica con el paciente consciente y con signos vitales estables se tomó una gasometría arterial y se hizo una evaluación del dolor que presentó el

paciente según la escala visual análoga, y se administró el medicamento según el grupo al cual se asignó cada paciente una vez ingresado éste al estudio. Se hizo una valoración del efecto analgésico a los 30 minutos, si el paciente reportaba un dolor de 7 o más (es decir, aumentó el dolor), se procedió a suspender la administración del placebo o de la BPN, en caso de observarse algún efecto tóxico de esta, por la dipirone 500 mg cada 8 horas.

La dosis utilizada para el grupo 1 de BPN fueron: 200 μ g, en tabletas sublinguales, para el grupo 2: placebo en tabletas sublinguales, para el grupo 3: BPN ampollitas de 300 μ g diluida en 10 ml de solución fisiológica, vía epidural. Para el grupo 4: solución fisiológica 10 ml, vía epidural. Para el grupo 5: BPN ampollitas de 300 μ g, vía subcutánea. Para el grupo 6: solución fisiológica 1 ml, subcutáneo. En todos los grupos se administró la sustancia correspondiente cada 8 horas.

Al inicio y a los 60 minutos se procedió a tomar una muestra de gasometría arterial. Las variables de estudio (signos vitales, presencia de; náuseas, vomito, somnolencia, retención urinaria, etc.), se registraron en la hoja de recolección de datos según el siguiente horario: 0, 4, 8, 16, 36 y 48 horas.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes en post-operatorio de cirugía ortopédica, que cumplieron con los criterios de inclusión. Cuya media de edad fué de 42.95, \pm 10.76 y un rango de 22 a 72 años (Tabla 1). Integrando 6 grupos con diez pacientes cada uno los cuales fueron distribuidos como se mencionó anteriormente. En los tres grupos que recibieron placebo, a los 30 minutos que se evaluó la analgesia producida, los pacientes reportaron un dolor de 7 o más, en base a la escala visual análoga, por lo que se suspendió la administración de placebo y se administró dipirona intramuscular 500 mg cada 8 horas.

Las principales causas de morbilidad fueron: las fracturas con 36 pacientes que corresponden al 60 %, de los cuales 18 fueron fracturas de tobillo; 11 del izquierdo y 7 del derecho. Le siguió la fractura de tibia con 8 casos y 5 lesiones de fémur. El segundo problema más frecuente fué la meniscopatía con 9 pacientes (15 %). Todos los padecimientos que se encontraron en el estudio se muestran en la tabla 2. Y los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados fueron: la osteosíntesis en 35, artroscopia en 8 y reemplazo de cadera en 8 casos, el total de procedimientos quirúrgicos se observa en la tabla 3.

En el grupo 1; se encontró una media de edad de 42.9 \pm 7.9 años (tabla 1). Y en la evaluación de los parámetros fisiológicos estos pacientes se encontraron con; una tensión arterial promedio de 123/79 al inicio y de 118/74 al final del estudio (fig. 1). La frecuencia cardiaca fué de 84.6 contra 83.2 y una frecuencia respiratoria de 20 contra 19.4, sin alteraciones en estos parámetros (fig. 2). Aún cuando se presentaron mínimas variaciones, durante las 48 horas de observación no se encontró diferencia estadística significativa, para cada una de estas variables. En los parámetros gasométricos se encontró en el pH una diferencia estadística significativa con $p < 0.04$ y una media de 7.37 al inicio contra 7.4 una hora después de la administración de la BPN, así como también, en la presión parcial de O_2 se encontró una media de 68.8 contra 63 mm Hg, con una $p < 0.001$. La saturación de O_2 (Sat. O_2) fué de 92 contra 90.8 mm hg, con una $p < 0.01$, las cuales fueron estadísticamente

**Tabla 1. Edad promedio y desviación estandar.
Toda la muestra y por grupo de estudio.**

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GENERAL	42.9	10.7
GRUPO 1	42.9	7.9
GRUPO 2	39.6	7.9
GRUPO 3	44.3	13.3
GRUPO 4	40.8	39.6
GRUPO 5	48.0	13.6
GRUPO 6	42.0	10.4

**NO HUBO DIFERENCIA ESTADISTICA ENTRE LOS DIFERENTES
GRUPOS.**

Tabla 2: Tipos de lesión y su distribución en los diversos grupos de estudio.

GPO.	DIAGNOSTICO					TTL
	FRAC.	MENIS- COPATIA	REEM- PLAZO	HALLUX VALGUS	OTROS	
1	7	1	0	2	0	10
2	6	3	1	1	0	10
3	6	2	0	1	1	10
4	8	1	0	1	0	10
5	4	0	4	0	2	10
6	8	2	1	0	1	10
TTL.	36	9	6	5	4	60

GRUPOS:

BUPRENORFINA:

1 SUBLINGUAL.

3 SUBCUTANEA.

5 EPIDURAL.

PLACEBO (DIPIRONA IM):

2 SUBLINGUAL.

4 SUBCUTANEA

6 EPIDURAL.

Abreviaturas: GPO. = grupo, TTL = total.

Tabla 3: Procedimiento quirurgico realizado.

TECNICA QUIRURGICA	FRECUENCIA
OSTEOSINTESIS	35
OSTEOSINTESIS CON REDUCCION	2
ARTROSCOPIA	8
REEMPLAZO DE CADERA	8
CURATAJE FEMORAL	1
TEC. MC BRIDE	5

TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA VIA SUBLINGUAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

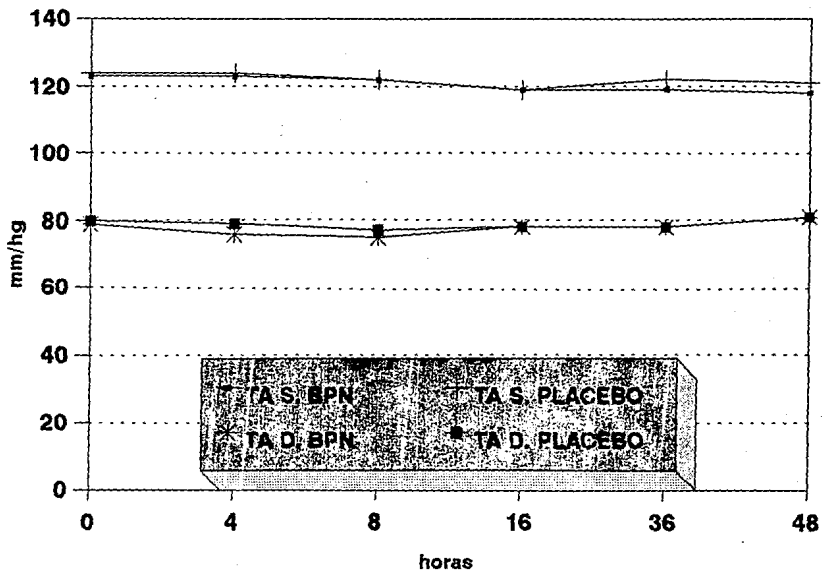


Figura 1: Las tensiones arteriales promedio fueron de 123/79 y 118/74 en el grupo 1, contra 124/79 y 121/81 grupo 2 al inicio y final.

significativas. El CO₂ se encontró con una media de 32.1 contra 36.8 mm hg, sin diferencia estadística (Fig. 3), en el análisis intragrupo exclusivamente.

En el grupo 2; la media de edad fué de 39.6 ± 7.9 años (tab. 1). Los resultados de sus parámetros fisiológicos fueron: tensión arterial 124/80 al inicio y 121/81 al final (Fig. 1). La frecuencia cardiaca inicial fué de 80.8 contra 80.8, así como la frecuencia respiratoria fue de 18.8 contra 18.8 (fig. 2), también con mínimas variaciones en las diferentes evaluaciones a lo largo del estudio sin diferencia significativa estadística. La gasometría no mostró alteraciones en los parámetros evaluados (pH, PaO₂, PaCO₂ y Sat. O₂), tanto en la primera como en la segunda toma y al análisis estadístico no reveló diferencia estadística significativa (fig. 3).

La comparación intergrupo; del Grupo 1 contra el Grupo 2, en las variables de tensión arterial, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. No mostraron diferencia estadística por T de student. El análisis de el pH y CO₂ en ambas muestras de estos grupos no mostró diferencia significativa. Sin embargo, el CO₂ en la segunda toma mostró diferencia estadística significativa, con $P < 0.03$, entre el grupo 1 y 5. En la PaO₂ se encontró diferencia estadística significativa con una $P < 0.002$, en la primera toma, entre el grupo 1 y 5 (en la toma basal), así como también, en la segunda muestra de la gasometría contra el grupo 1 y 2, con $P < 0.008$.

En el grupo 3; la presión sistólica promedio al inicio fué de 127 mm Hg. A las 16.00 horas mostró una leve disminución (120 mm Hg), y también la hubo a las 48.00 horas con una presión de 118 mm Hg. Ambas estadísticamente significativas con $P < 0.03$ (fig.4). En la frecuencia cardiaca, respiratoria y la gasometría, se encontraron dentro de límites normales, sin diferencia estadística significativa en las diversas evaluaciones (figs. 5 y 6).

El análisis del grupo control 4, en las variables de: tensión arterial (fig 4), frecuencia respiratoria y cardiaca (fig. 5), pH, PaO₂, CO₂ y Sat. de O₂ (fig. 6), no mostraron diferencia estadística significativa por T de student, durante las diversas evaluaciones del estudio en el análisis intragrupo. Así como tampoco, las hubo para cada una de las variables, en el análisis cruzado entre los grupos 3 y 4, no mostrando diferencia estadística significativa, para cada uno de los parámetros evaluados.

FRECUENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA VIA SUBLINGUAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

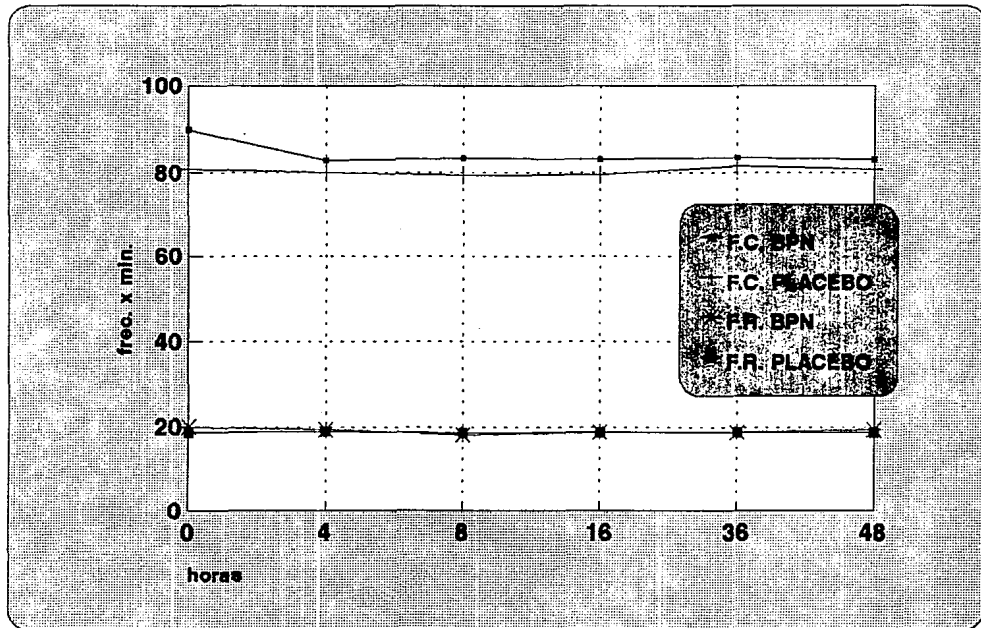


Figura 2: En la frecuencia cardíaca y respiratoria no hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

GASES SANGUINEOS ARTERIALES SUBLINGUAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

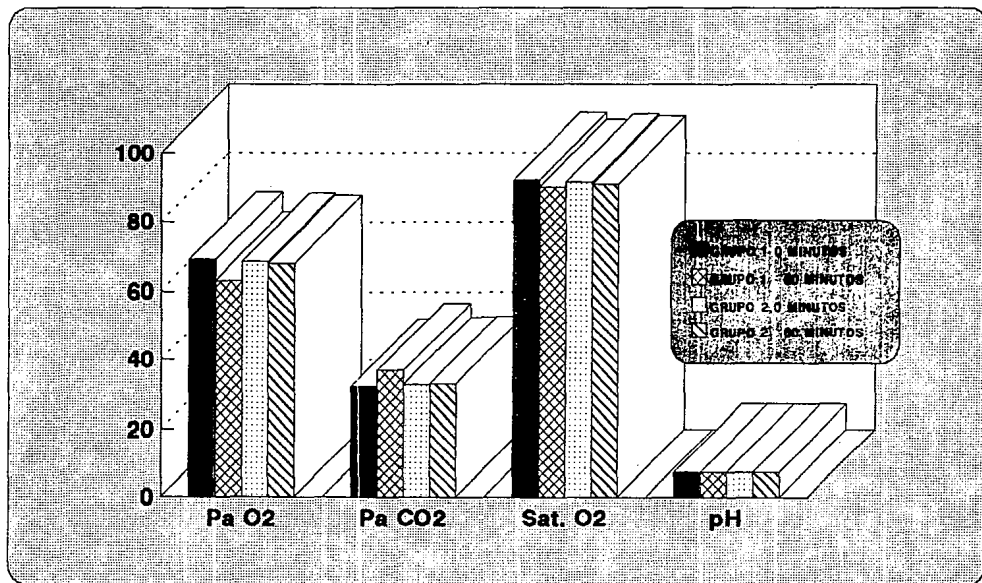
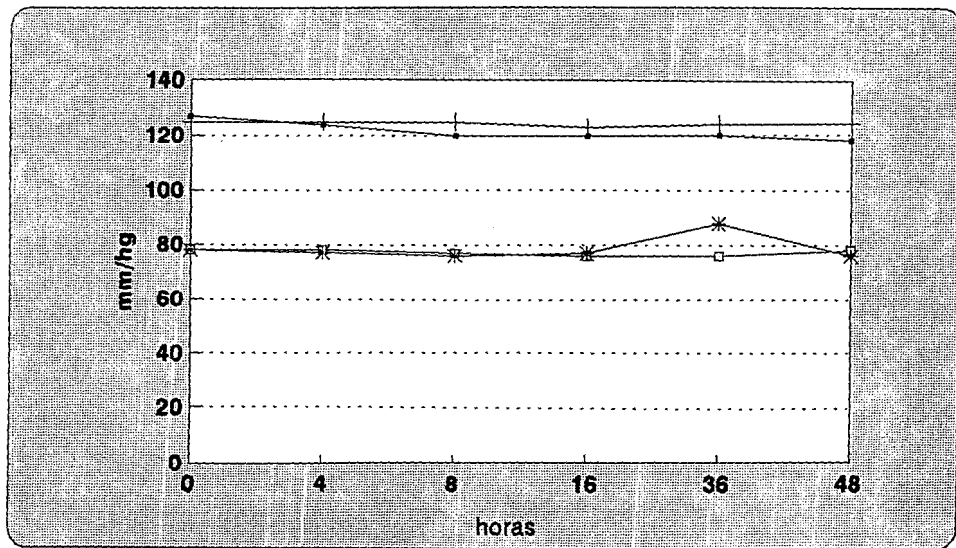


Figura 3: Se encontró diferencia estadística significativa en la segunda determinación de la gasometría entre el grupo 1 vs el 2 con $p < 0.008$.

TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA VIA EPIDURAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)



—○— TA S. BPN —+— TA S. PLACEBO —*— TA D. BPN —□— TA D. PLACEBO

Figura 4: Se encontró una leve disminución en la tensión art. sistólica de 127 a 118 mm/hg a las 16 y 48 hrs. con dif. est. significativa con $p < 0.03$ en el grupo 3 y no la hubo al comparar el control (4).

FRECUENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA VIA EPIDURAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

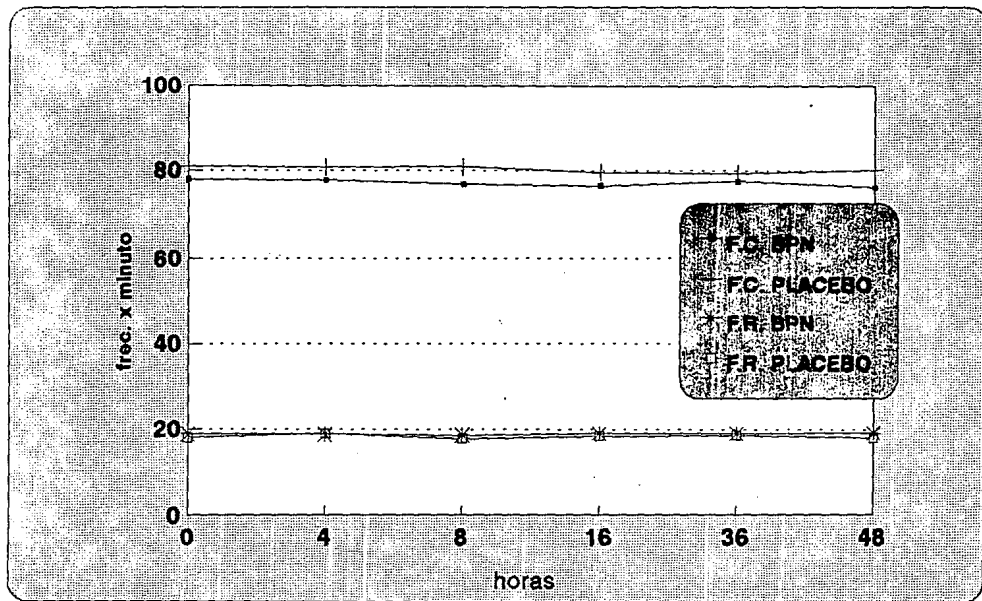


Figura 5: En la frecuencia cardíaca y respiratoria no se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos 3 y 4 durante todo el estudio.

GASES SANGUINEOS ARTERIALES VIA EPIDURAL (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

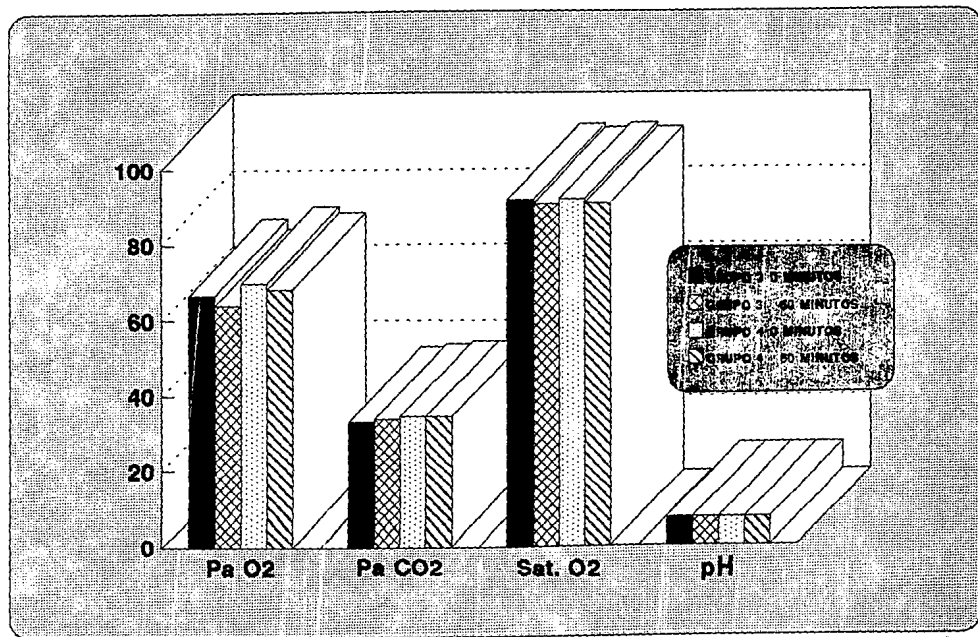


Figura 6: La gasometría no mostró diferencia estadística significativa entre el grupo 3 y 4 en las dos determinaciones.

En el grupo 5, la presión arterial (fig. 7), y frecuencia cardíaca se encuentran dentro de límites normales y no hubo diferencia estadística significativa. La frecuencia respiratoria mostró una diferencia estadística significativa a las 36 y 48 horas con una $P < 0.001$ en ambas determinaciones (fig. 8).

El análisis estadístico de la gasometría en este grupo, no mostró diferencia estadística significativa. Sin embargo, la PaO_2 mostró una concentración promedio de 55.8 vs 68.8 mm Hg, con una diferencia estadística significativa al compararse el grupo 1 contra el 5, con $p < 0.002$. Así como también, al comparar el grupo 3 contra el 5, en la primera muestra, la cual ya no tuvo diferencia en la segunda muestra entre estos dos grupos (tabla 4).

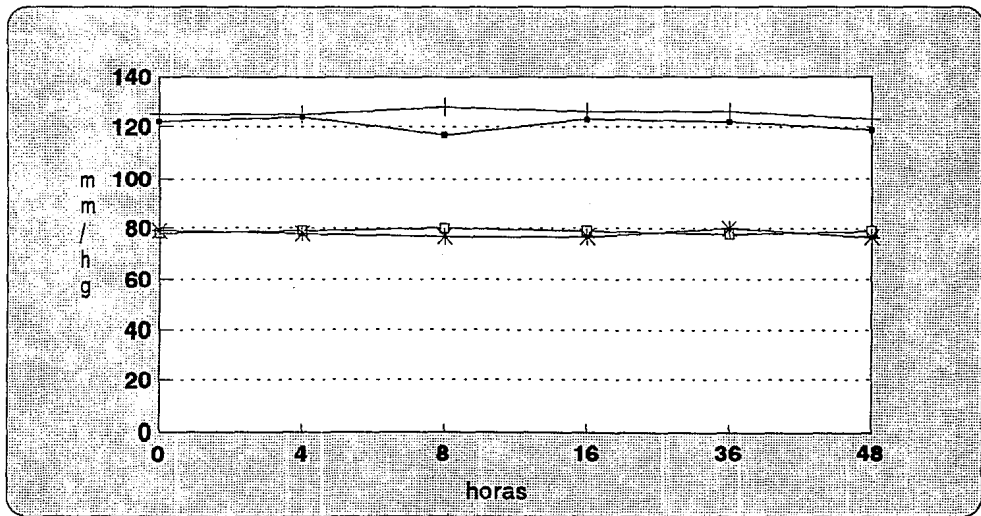
En el grupo 6 los parámetros evaluados se encontraron dentro de límites normales y no hubo diferencia estadística significativa en el análisis intragrupo, así como tampoco, al comparar los grupos 5 contra el 6.

EFEECTO ANALGESICO

En el efecto analgésico se observó que en general la BPN como la dipirona disminuyeron el dolor referido por el paciente, en forma significativa a las 4 horas, al cabo de las cuales se hizo la primera evaluación (tabla 5), donde podemos observar que en los grupos que recibieron BPN la disminución del dolor fué muy significativa para los 3 grupos, aún cuando, el nivel de significancia en el grupo 1 fué muy alto el análisis contra el grupo 3 y 5 no reveló diferencia estadística significativa entre éstos. En los grupos que recibieron dipirona, si bien, hubo una disminución importante del dolor el análisis entre éstos reportó diferencia significativa de $p < 0.009$ del grupo 2 contra el 6 y de $p < 0.0003$ del 4 contra el 6, es decir hay variación en su potencia analgésica.

La disminución del dolor se encuentra en la tabla 6, en donde se puede observar que la BPN fué superior a la Dipirona ya que con la primera se observa disminución más rápida del dolor. Y el análisis estadístico mostro diferencia significativa, para cada uno de los grupos que

TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA VIA SUBCUTANEA (BUPRENORFINA vs PLACEBO)



TA S BPN — TA S PLACEBO — TA D BPN — TA D PLACEBO

Figura 7: Las tensión arterial promedio fué de 122/79 y 119/77 en el grupo 5 y de 125/78, 123/79 en el grupo 6 al inicio y al final sin diferencia estadística significativa.

FRECUENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA VIA SUBCUTANEA (BUPRENORFINA vs PLACEBO)

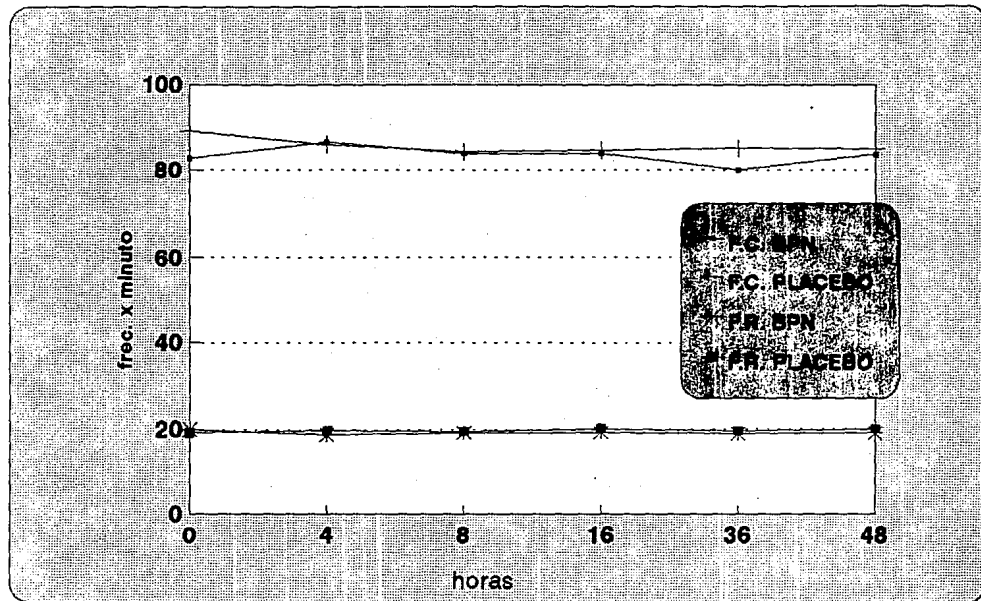


Figura 8: En la frecuencia cardíaca no hubo diferencia estadística entre ambos grupos, en la respiratoria si la hubo a las 36 y 48 horas con una $p < 0.001$, en el grupo 5.

GASES SANGUINEOS ARTERIALES

BUPRENORFINA vs PLACEBO SUBCUTANEO

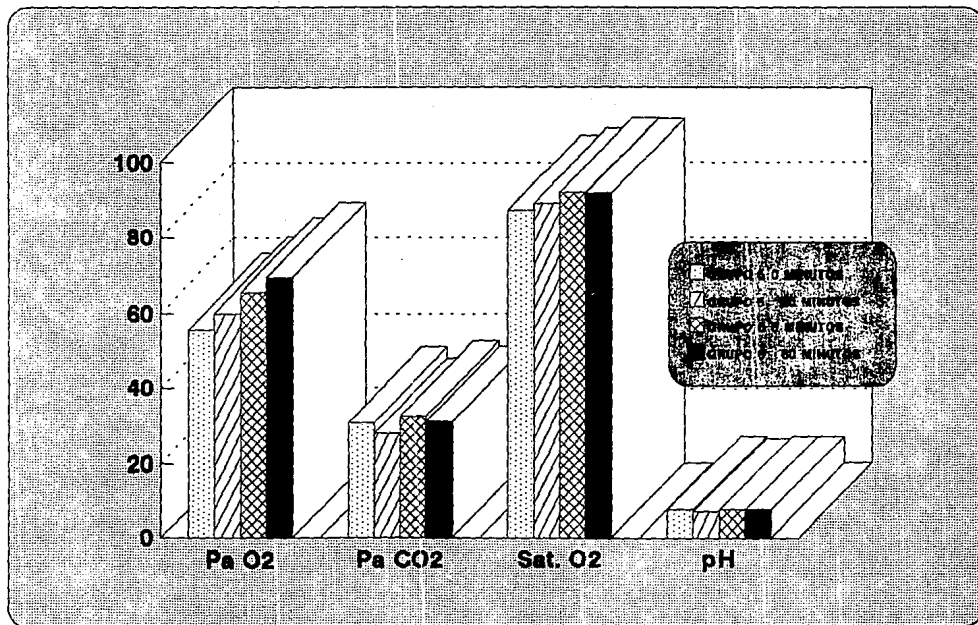


Figura 9: La gasometría no mostró diferencia estadística significativa entre el grupo 5 y 6 en ambas determinaciones.

Tabla 4. PaO en los grupos con BPN.

MUESTRA	GRUPOS	MEDIA mm hg	P <
PRIMERA	5 VS 1	55.8 68.8	0.002
	5 VS 3	55.8 66.8	0.008
SEGUNDA	5 VS 1	60.1 63	0.58
	5 VS 3	60.1 64.1	0.45

Tabla 5: Disminución del dolor a las 4 hrs. posterior a la administración, de la droga.

GRUPO	ANALGESIA			
	INICIO	4 HORAS	P <	REDUCCION
1	6.1	1.1	5.5 E10	5
2	5.5	3.2	3.6 E5	2.3
3	6.1	1.1	1.3 E8	5
4	5.6	2.5	1.1 E8	3.1
5	6.6	1.9	2.5 E5	4.7
6	7.3	4.8	1.8 E4	2.5

Media de la escala visual análoga reportada por los pacientes para evaluar el dolor, en cada grupo.

No hubo diferencia estadística significativa entre los grupos 1, 3 y 5 (BPN). Y sí la hubo en los grupos; 2 vs 8 y 4 vs 6, que recibieron dipirona.

Tabla 6. Evolución del dolor reportado por los pacientes en base a escala visual análoga.

GRUPO	HORA					
	0	4	8	16	36	48
1	6.1	1.1	0.4	0	0	0
2	5.5	3.2	2.1	1.5	1	0.7
3	6.1	1.1	0.1	0	0	0
4	5.6	2.5	1.3	0.8	0.6	0.1
5	6.6	1.9	0.2	0.2	0	0
6	7.3	4.8	3.4	2.8	1.6	1.2

Observamos en los grupos que recibieron BPN una disminución del dolor más constante y menor a 1, a partir de las 8 horas en comparación con los que recibieron dipirona (2, 4 y 6).

recibieron la BPN al compararlo con su grupo control (tabla 7), donde se observa la diferencia en cuanto a la capacidad de cada fármaco para reducir el dolor a las 4 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los grupos controles en los cuales se utilizó Dipirona no presentaron náuseas, vómito, somnolencia ni retención urinaria. En los grupos experimentales en los cuales se utilizó la BPN, encontramos 8 con náuseas, 5 con vómito y 3 con somnolencia; el grupo 3 se presentaron 5 casos de náuseas y 3 de vómito, sin embargo, en ningún paciente se reporto la somnolencia. En el grupo 5 hubo; 2 con náuseas y vómito, 1 con somnolencia, en cambio para el grupo 1 se presentaron 2 casos de somnolencia (tabla 8).

Tabla 7. Diferencia entre potencia analgesica de la BPN vs su control (dipirona), a las 4 hrs.

VIA	GRUPO	REDUCCION	P < .
SUBLINGUAL	1 VS 2	5 VS 2.3	7.8 E7
EPIDURAL	3 VS 4	5 VS 3.1	1.9 E7
SUBCUTANEA	5 VS 6	4.7 VS 2.5	7.5 E4

Se presenta la resta de la media de cada grupo, al inicio del estudio y a las 4 horas de administración del medicamento. En las tres vías se encontró diferencia estadística a favor de la BPN.

Tabla 8: Efectos secundarios presentados por los pacientes en cada grupo.

GRUPO	NAUSEAS		VOMITO		SOMNOLENCIA	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
1	1	9	0	10	2	8
2	0	10	0	10	0	10
3	5	5	3	7	0	10
4	0	10	0	10	0	10
5	2	8	2	8	1	9
6	0	10	0	10	0	10

No se observó ninguna otra complicación como: retención urinaria, mareo o prurito, entre los pacientes.

DISCUSION

El manejo del dolor se ha dejado en manos de cirujanos los que aunque muestran interés en el alivio de este sintoma, no tienen las bases fundamentales para hacerlo. Al revisarse 5 textos básicos de cirugía sólo se encontraron 7 páginas dedicadas al manejo del dolor en 2 de ellos y en los otros 3 no tratan este tema (80). No resulta raro que por la misma razón se prescriban analgésicos inadecuados para el tipo de cirugía y en dosis insuficientes (87).

Es evidente que hay una gran variedad de factores que contribuyen para que el dolor postoperatorio sea manejado de manera inadecuada (80). De una lista de 54 factores recientemente publicada, se enumeran a continuación solo algunos de los más evidentes:

- Enseñanza inadecuada del manejo del dolor en escuelas de medicina y enfermería.
- Información limitada sobre el control del dolor en libros básicos de medicina, cirugía o enfermería.
- Desconocimiento de la farmacología de los analgésicos de uso común.
- Desconocimiento de los diferentes medicamentos analgésicos.
- Considerar la analgesia postoperatoria como un problema de baja prioridad.
- Delegar el control del dolor postoperatorio al personal menos indicado.
- Sobreestimar los riesgos asociados con el uso de analgésicos potentes.
- Exagerar el riesgo de adicción a opioides o de depresión respiratoria.
- Carencia de servicios especializados en dolor agudo.
- Falta de información al paciente sobre los eventos postoperatorios.

Mientras estos factores no sean modificados, el tratamiento del dolor agudo postoperatorio no se hará de forma racional y óptima, y seguirá ocasionando no solo un sufrimiento innecesario al enfermo, sino que en algunos casos podrá incluso ser causa de una mayor morbilidad postoperatoria (87). En nuestro estudio encontramos buenos niveles de analgesia para ambos medicamentos, lo que confirma que es posible evitar la presencia del dolor además de no haber

observado ninguna complicación. Sin embargo, esto quizás influyó en que haya una disminución de la morbilidad por la ausencia del dolor.

Para las tres vías de administración (sublingual, epidural y subcutánea) de la BPN, se obtuvieron buenos resultados de analgesia, ya que la mayoría de los pacientes no reportaron dolor después de la primera dosis, excepto algunos pacientes (vía subcutánea) que refirieron dolor leve hasta la segunda ó tercera dosis, por lo que es igualmente eficaz por cualquier vía como analgésico.

La BPN induce cambios importantes tendientes a producir depresión respiratoria, somnolencia, afectando además las constantes vitales como son la tensión arterial, frecuencia respiratoria, e incluso la cardíaca, por lo que se puede observar en los resultados de los pacientes que recibieron el analgésico. Sin embargo, estos no fueron importantes que requirieran la suspensión del medicamento, o el uso de alguna medida para corregir el problema. Lo que nos hace ver que el manejo de analgésicos narcóticos, puede ser bastante seguro en clínica del dolor, manteniendo una vigilancia estrecha del paciente, además de los cuidados en la dosificación para obtener efecto analgésico excelente sin efectos secundarios importantes como fué en nuestro estudio.

Se ha reportado como un efecto importante la depresión respiratoria producida por los opiáceos y algunos estudios (116), han reportado modificaciones significativas en la PaCO_2 ; nosotros encontramos cambios en la gasometría, con tendencia a producir una depresión respiratoria la cual no se manifestó clínicamente, por lo que creemos que ésta, es dosis dependiente. Además la concentración del medicamento que se alcanza en el SNC se modifica de acuerdo a la vía de administración. Como se observó en la vía sublingual, en donde la dosis de 200 μg , provocó depresión respiratoria desde el punto de vista gasométrico, por lo que sería interesante evaluar una dosis menor (150 μg), con la finalidad de evitar este efecto, ya que al parecer por ésta vía la absorción es excelente, alcanzando altas concentraciones rápidamente a nivel del SNC. Adriaensen (117), estudió la administración de BPN sublingual en pacientes con

dolor crónico reportando un buen resultado analgésico sin observar tolerancia o dependencia a la BPN, sin embargo, encontró una alta incidencia de efectos indeseables.

La comparación de los grupos experimentales muestran diferencias significativas con sus grupos controles. La BPN es más efectiva para quitar el dolor, sin embargo, la dipirone es un buen analgésico ya que también demostró quitar el dolor adecuadamente aún cuando mostró diferencias en su potencia analgésica en los diferentes grupos controles y hubo diferencias significativas en cuanto a su efecto analgésico al compararlas contra los grupos que recibieron BPN en favor de éstos últimos.

La vía epidural, encontramos que es la que presentó mayores reacciones secundarias, como náuseas y vomito, teniendo que recurrir al tratamiento con antieméticos del tipo de la metoclopramida (10 mg IV) con el cual cedieron las molestias de inmediato. También por ésta vía la disminución del dolor en comparación con las otras vías que recibieron BPN, el efecto analgésico fué un poco menor, pero sin diferencia estadística significativa. Por lo que nosotros recomendamos el uso de la vía sublingual ó subcutánea, ya que se evitarían los efectos adversos presentados, además de ser dos vías más accesibles y de fácil manejo.

CONCLUSIONES

La BPN produce buena analgesia post-operatoria y mostró ser superior a la dipirona. Sin embargo, esta última también tuvo buen efecto analgésico.

La vía sublingual creemos que es la mejor para el manejo del dolor post-operatorio ya que muestra una excelente absorción del medicamento con buenos efectos analgésicos y casi nulo efectos indeseables. Además de ser de fácil manejo que incluso permite la autoadministración. La vía subcutánea también se muestra bastante eficiente y mejor que la epidural, la cual además de haber mostrado mayor incidencia de efectos indeseables es más riesgosa en su manejo.

Se encontró evidencia de depresión respiratoria gasométricamente con el uso de la BPN sin manifestaciones clínica. Los efectos indeseables más frecuentes encontrados al uso de este medicamento fueron las náuseas, vomito y ligera somnolencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Paris Paul M, Stewart Ronald D: Tratamiento del dolor en Medicina de Urgencias.- Cap. 1 pp 1-17.- Ed. MM,- 1990.
- 2.- Mersey DM.- Classification of chronic pain.- Pain.- suppl 3:5217, 1983.
- 3.- Rivera-Secchi A.- Analgesia Post-operatoria I. Revisión y Conceptos Actuales.- Rev. Mex. Anest.- 1992; 15:26-29.
- 4.- Melzack R, Wall PD.- Pain mechanisms.- A new theory.- Science 150:971-979, 1965.
- 5.- Sinclair DC, Wendt G, Zander E.- The relationship of cutaneous sensibility neurohistology in the human pinna.- J Anat 86:402-411, 1952.
- 6.- Stimmel B: Neuroregulators and pain.- In pain. Analgesia, and addiction.- New York, Raven, pp 18-38, 1983.
- 7.- Fields H L, Levin J D.- Pain.- Mechanisms and management.- West J Med.- 141:347-357, 1984.
- 8.- Wilson P R, Yaksh T L.- Pharmacology of pain and Analgesia.- Anaesth Intens Care.- 8:248-256, 1980.
- 9.- Delgado-Coello B.A.- La transmisión del dolor y el papel de la sustancia P.- Rev. Mex. Anest.- 14:127-137, 1991.
- 10.- Rexed B. Cytoarchitectonic atlas of the spinal cord of the cat.- J Comp Neurol.- 100:297-379, 1954.
- 11.- Gobel S.- Golgi studies of the neurons in layer II of the dorsal horn of the medulla trigeminal nucleus caudalis.- J Comp Neurol.- 180:395-414, 1978.
- 12.- Bishop B: Pain.- Its physiology and rationale for management.- Phys Ther.- 60:21-24, 1980.
- 13.- Kelly D.D.- Somatic sensory system IV: Central representations of pain and analgesia, in Kandel ER, Schwartz JH (eds).- Principles of Neural Science,- ed 2. New York, Elsevier, 1985.
- 14.- Lipton S.- Anatomy and Physiology of pain. In relief of Pain in Clinical Practice. London, Blackwell, pp 27-40, 1979.
- 15.- Maciewicz R, Sandrew B.- Physiology of pain. In Evaluation and Treatment of Chronic Pain.- Baltimore, Urban and Schwarzenberg, pp 17-38, 1985.
- 16.- Levine J.- Pain and analgesia.- The outlook for more rational treatment.- Ann Intern Med.- 100:269-276, 1984.
- 17.- Hammerschlag R, Weinreich D.- Glutamic acid and primary afferent transmission.- Adv Biochem Psychopharmac.- 6:165-180, 1972.

- 18.- Schneider SP, Perl ER.- Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: correlation with localization and excitatory input. *Brain Res.*- 360: 339-343, 1985.
- 19.- Takahashi T, Otsuka M.- Regional distribution of substance P in the spinal cord and nerve roots of the cat and the effect of dorsal root section. *Brain Res.*- 87:1-11, 1975.
- 20.- Erspamer V.- The tachikinin peptide family: present status and perspectives.- *Trends Neurosci.* 4:267-269, 1981.
- 21.- Kanazawa I, Jessell T.- Post mortem changes and regional distribution of substance P in the rat and mouse nervous system.- *Brain Res.*- 117:362-367, 1976.
- 22.- Pernow B.- Substance P.- *Pharmacol Rev.*- 35:85-141, 1983.
- 23.- Brownstein MJ, et al.- Regional distribution of substance P in the brain of the rat.- *Brain Res.*- 116:299-299-305, 1976.
- 24.- Homma S, et al.- Amino acid and substance P contents in spinal cord of cats experimental hind-limb rigidity produced by occlusion of spinal cord blood supply.- *J Neurochem.*- 32:691-698, 1979.
- 25.- Barber RP, et al.- The origin, distribution and synaptic relationships of substance P axons in rat spinal cord.- *J Comp Neurol.*- 184:331-352, 1979.
- 26.- Iritani S, Fujii M, Satoh K.- The distribution of substance P in the cerebral cortex and hippocampal formation: an immunohistochemical study in the monkey and rat.- *Brain Res Bull.*- 22:295-303, 1989.
- 27.- Difiglia M, Aronin N, Leeman SE.- Light microscopic and ultrastructural localization of immunoreactive substance P in the dorsal horn of monkey spinal cord. *Neuroscience.*- 7:1127-1139, 1982.
- 28.- Otsuka M, Konishi S, Takahashi T.- The presence of a motoneuron despoliarizing peptide in the bovine dorsal roots of spinal nerves.- *Proc Jap Acad.*- 48:342-346, 1972.
- 29.- Otsuka M, Konishi S.- *Cols Spring Harbor Sym Quant Biol.*- 40:135-143, 1976.
- 30.- Henry JL.- Effects of substance P on functionally identified units in cat spinal cord. *Brain Res.*- 114:439-451, 1976.
- 31.- Hökfelt T, et al.- Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P.- *Proc Natl Acad Sci.*- 74:3081-3085, 1977.
- 32.- Hylden J L K, Wilcox G L.- Intrathecal substance P elicits a caudally-directed biting and scratching behavior in mice.- *Brain Res.*- 217:212-215, 1981.
- 33.- Takahashi K, et al.- Behavioral characterization of substance P-induced nociceptive response in mice. *Neuropharmacology.*- 26:1289-1293, 1987.
- 34.- Duggan A W, et al.- Noxious heating of the skin releases immunoreactive substance P in the substance gelatinous of the cat: a study with antibody microprobes.- *Brain Res.*- 403:345-349, 1987.

- 35.- Mudge A W, Leeman S E, Fischbach G D.- Enkephalin inhibits release of substance P from sensory neurons in culture and decreases action potential duration.- *Proc Natl Acad Sci.*- 76:526-530, 1979.
- 36.- Yaksh T L, et al.- Intrathecal morphine inhibits S P release from mammalian spinal cord in vivo.- *Nature.*- 280:155-157, 1980.
- 37.- Woack M D, Demott A B, Jessell T M.- Sensory transmitters regulate intercellular calcium in dorsal horn neurons.- *Nature.*- 334:351-353, 1988.
- 38.- Murase K, Ryu P D, Randic M.- Tachykinins modulate multiple ionic conductances in voltage-clamped rat spinal dorsal horns neurons.- *J Neurophysiol.*- 61:854-865, 1989.
- 39.- Wilson P R, Yaksh T L.- Pharmacology of pain and analgesia. *Anaesth Intens Care.*- 8:248-256, 1980.
- 40.- Beitz A J.- The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat.- *Neuroscience.*- 7:33-159, 1982.
- 41.- Beitz A J.- The midbrain periaqueductal gray in the rat. I nuclear volume, cell number density, orientation, and regional subdivisions.- *J Comp Neurol.*- 237:445-459, 1985.
- 42.- Sandner G, et al.- Distribution of GABA in the periaqueductal gray matter. Effects of medial hypothalamic lesions.- *Brain Res.*- 224:279-290, 1981.
- 43.- Wamsley J K.- Alfa-aminobutyric acid-beta receptors in the rat brain: quantitative autoradiographic localization using $[^3H]$, baclofen.- *Neurosci Lett.*- 56:183-188, 1985.
- 44.- McCabe R T, Wamsley J K.- Autoradiographic localization of subcomponents of the macromolecular GABA receptor complex.- *Life Sci.*- 39:1937-1945, 1986.
- 45.- Jessell T M.- Substance P release from the substance nigra.- *Brain Res.*- 151:487-498, 1978.
- 46.- Miyata Y, Otsuka M.- Quantitative histochemistry of gamma-amino butyric acid in the cat spinal cord with special reference to presynaptic inhibition.- *J Neurochem.*- 25:239-244, 1975.
- 47.- Barber R P, Vaughn J E, Roberts E.- The cytoarchitecture of GABA-ergic neurons in the rat spinal cord.- *Brain Res.*- 238:305-328, 1982.
- 48.- Barker J L, Nicoll R A.- The pharmacology and ionic dependence of amino acid responses in the frog spinal cord.- *J Physiol Lond.*- 228:259-277, 1973.
- 49.- Buckett W R.- Irreversible inhibitors of GABA transaminase induce antinociceptive effects and potentiate morphine.- *Neuropharmacology.*- 19:715-722, 1980.
- 50.- Stein C, Morgan M M, Liebeskind J C.- Barbiturate-induced inhibition of spinal nociceptive reflex: role of GABA mechanisms and descending modulation.- *Brain Res.*- 497:307-311, 1987.
- 51.- Pert C B, Pasternak G, Snyder S H.- Opiate agonists and antagonist discriminated by receptor binding in brain.- *Science.*- 182:1359-1361, 1973.

- 52.- Hughes J, et al.- Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.- *Nature*.- 258:577-579, 1975.
- 53.- Kosterlitz H W, Hughes J.- Peptides with morphine like action in the brain.- *Br J Psychiatry*.- 130:298, 1977.
- 54.- Pasternak G W.- Opiate, enkephalin and endorphin analgesia: Relations to a single subpopulation of opiate receptors.- *Neurology*.- 31:1311-1315, 1981.
- 55.- Stanley T H.- New routes of administration and new delivery systems of anesthetics.- *Anesthesiol*.- 68:665-668, 1988.
- 56.- De boer A G, De Leede L G J, Breimer D D.- Drug absorption by sublingual and rectal routes.- *Br J Anaesth*.- 56:69-82, 1984.
- 57.- Bonica J J.- Postoperative pain. En: *The management of pain*. Bonica J J, et al(Eds).- Vol 1, 2nd edition, Lea and Feiberg, pp 461-480, 1990.
- 58.- Tyler D C, Krane E S.- Postoperative pain management in children.- *Anesthesiol Clin North Am*.- 7:155-170, 1989.
- 59.- Haberken C, Tyler D, Krane E.- Postoperative pain management in children.- *The Mount Sinai J Med*.- 58:247-251, 1991.
- 60.- Bonica J J.- Pain research and therapy: past current status and future needs. En: *Pain discomfort and humanitarian care*. *Developments in neurology*.- Vol 4, Elsevier North Holland 1-46, 1980.
- 61.- Felley T W.- The recovery Room, en: *Anesthesia and edition R D Miller (ed)*. Churchill Livingstone pp 1921-1945, 1990.
- 62.- Loab W b, Morrison S D.- The incidence and severity of postoperative pain.- En: *PAIN: Clinical and experimental perspectives*. Edited by Matisyohu Weisenberg, Mosby Corp. pp 286-290, 1975.
- 63.- Wolff B B, Langley S.- Cultural factors and the response to pain. En *PAIN: Clinical and experimental perspectives*. Edited by Matisyohu Weisenberg, Mosby Corp pp 144-151, 1975.
- 64.- King S A.- Psychological aspects of pain.- *The Mount Sinai J Med*.- 58:203-207, 1991.
- 65.- Egan K J.- Psychological ISSUES in postoperative pain.- *Anesthesiol Clin North Am*.- 7:183-192, 1989.
- 66.- Scott L E, CLum G A, Peoples J B.- Preoperative predictors of postoperative pain.- *Pain*.- 15:283-293, 1983.
- 67.- Murray J B.- Psychology of the pain experience. En: *PAIN: Clinical and experimental perspectives*. Edited by Matisyohu Weisenberg, Mosby Corp pp 36-44, 1975.
- 68.- Cohen S L.- Postsurgical pain relief. Patient status and nurses medication Choices.- *Pain* 9:265-274, 1980.
- 69.- Kreitzer J M, Reuven S S, Redd A P.- Vpdate on postoperative pain management.- *The Mount Sinai J Med* 58:240-256, 1991.

- 70.- Mather L, Machie J.- The incidence of preoperative pain in children. *Pain.*- 15: 271-282, 1983.
- 71.- Farré M. Salvá P.- Tratamiento somático del dolor, medicina, Bases de la terapéutica, México, segunda edición, pp 33-46, octubre de 1987.
- 72.- Stanley T H.- New routes of administration and new delivery systems of anesthetics. *Anesthesiol* 68:-665-668, 1988.
- 73.- Weinberg D S, et al.- Sublingual absorption of selected opioid analgesics, *Clin Pharmacol Ther.*- 44:335-342, 1988.
- 74.- De Boer A G, de Leede L G J, Breimer D D.- Drug Absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth.*- 56:69-882, 1984.
- 75.- Moax G, Zetterstrom H.- Sublingual buprenorphine as postoperative analgesic: a double-blind comparison with pethidine.- *Acta Anaesthesiol Scand.*- 34:68-71, 1990.
- 76.- Carl P, et al.- Pain relief mayor abdominal surgery: A double-blind comparison of sublingual buprenorphine, intramuscular and intramuscular meperidine.- *Anaesth Analg.*- 66:142-146, 1987.
- 77.- Cosmo A. Disfasio M D.- Opiodes espinales y epidurales para el control del dolor postoperatorio.- *Curso Anual de Actualización.*- *Rev. Mex. Anest.- Memorias* 1992.
- 78.- Cuschieri R J, et al.- Posoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens.- *Br J Surg.*- 72:495, 1985.
- 79.- Bromage P R, et al.- Rostral spread of epidural morphine.- *Anesthesiology.*- 56:431-436, 1982.
- 80.- Yeager M P.- Outcome of pain management.- *Anesthesiol Clin of North Am.*- 7:241-258, 1989.
- 81.- Cohen F L.- Postsurgical pain relief: patients status and nurses medication choices.- *Pain* 9:265-274, 1980.
- 82.- Donovan M, Dillon P, Mc. Guire L.- Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical in patients.- *Pain* 30:69-78, 1978.
- 83.- Beattle W S, Buckley D N, Forest J B.- Reduction of significant cardiac morbidity by epidural morphine in non-cardiac surgery.- *Anesthesiol.*- 73:A71, 1990.
- 84.- Benedetti C, Bonica J, Bellucci A.- Pathophysiology and therapy of posoperative pain: a review. *Advances in Pain Research and Therapy.*- New York, Raven.- p 373, 1984.
- 85.- Cousins M J.- Acute pain and injury response: immediate and prolonged effects.- *Reg Anesth.*- 4:162-179, 1989.
- 86.- Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson B R J.- The incidence of posoperative pain.- *Br J Anesth.*- 33:345-353, 1961.
- 87.- Ramirez-Guerrero A, Burkle-Bonecchi J.- Dolor agudo Postoperativo, su frecuencia y manejo. *Rev. Mex Anest.*- 15:14-17, 1992.

- 88.- Freed D L.- Inadequate analgesic at night.- *Lancet*.- 1:519, 1975.
- 89.- Ariens E J, Beld A J.- The receptor concept in evolution.- *Biochem Pharmacol*.- 26:913-918, 1977.
- 90.- Arnoldt J O, Mikat M, Parasher C.- Fentanyl's analgesic respiratory and cardiovascular action in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs.- *Anesthesiology*.- 61:355-361, 1984.
- 91.- Boas R A, et al.- Opiate Drug choice and Drug use.- *The Clinical Journal of pain*.- 1:117-125, 1985.
- 92.- Bullingham R E S, et al.- Sublingual buprenorphine used postoperatively; Then hour plasma drug concentration analysis.- *Br J C Clin Pharmacol*.- 13:665-673, 1982.
- 93.- Welsh J, et al.- A comparative pharmacokinetic study of morphine sulfate solution and M S T continuous 30 mg tablets in conditions expected to allow steady-state drug Levels-Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series.- 58:9-13, 1983.
- 94.- Leysen J E, Gommeren W, Niemegeers C J E.- Sufentanyl, a superior ligand for mu opiate receptors: Binding properties and regional distribution in rat brain and spinal cord.- *Eur J Pharmacol*.- 87:209-225, 1983.
- 95.- Holford N G H.- Drug concentration, binding of the opiate partial agonist buprenorphine correlated with its, agonist and antagonist actions.- *Br J Pharmacol*.- 74:627-633, 1981.
- 96.- Dum J E Herz A.- In vivo receptor binding of the opiate partial agonist buprenorphine, correlated with its agonist and antagonist actions.- *Br J Pharmacol*.- 74:627-633, 1981.
- 97.- Boas R A, Villeger J W.- Clinical actions of fentanyl and buprenorphine: The significance of receptor binding.- *Br J Anaesth*.- 58:192-196, 1985.
- 98.- Heel R C, et al.- Buprenorphine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.- *Drugs*.- 17:81-110, 1979.
- 99.- Zola E M, McLeod D C.- Comparative effects and analgesic efficacy of the agonist-antagonist opioids.- *Drug Intell Clin Pharm*.- 17:411-417, 1983.
- 100.- Cowan A, Doxey J C, Harry E J R.- The animal pharmacology of buprenorphine an oripavine analgesic agent.- *Br J Pharmacol*.- 60:547-554, 1977.
- 101.- Downing J W, Leary W P, White E S.- Buprenorphine: a new potent long acting synthetic analgesic.- *Anaesth*.- 49:251-255, 1977.
- 102.- Dobking A B.- Buprenorphine hydrochloride: determination of analgesia potency. *Can Anaesth Soc J*.- 24:186-194, 1977.
- 103.- Rigolot J C, et al.- Etude sur l'efficacite analgesique de la buprenorphine.- *Anesth Analg Rean*.- 36:317-321, 1979.
- 104.- Kay B A.- Double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation.- *Br J Anaesth*.- 50:605-609, 1978.

- 105.- Howell B C, Ward A E.- Pain relief in the post-operative period: a comparative trial of morphine and a new analgesic buprenorphine. *J Int Med Res.*- 5:417-421, 1977.
- 106.- Ouellette R D, et al.- et al.- Comparison of buprenorphine an morphine: A multicenter, multidose study in patients with severe postoperative pain.- *Contemp Surg* 28:1-7, 1986.
- 107.- Bradley J P.- A comparison of morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery.- *Anaesth Intensive Care.*- 12:303-310, 1984.
- 108.- Orwin J M, Robson P J, Price M.- The effects of buprenorphine and morphine on respiration following administration by the intramuscular route in man, 6th World Congress of Anesthesiology, section 5, subsection 5, Mexico City, April 24-30, p 157, 1976.
- 109.- Orwin J M.- The effects of doxapram on buprenorphine induced respiratory depression.- *Acta Anaesthesiol Belg.*- 28:93, 1977.
- 110.- Scott D H, Arthur R, Scott D B.- Haemodynamic changes following buprenorphine and morphine.- *Anaesthesia.*- 35:957-961, 1980.
- 111.- Rosenfeldt F L, et al.- Haemodynamic effects of a new analgesic agent, buprenorphine.- *Br J Clin Pharm.*- 5:362, 1978.
- 112.- Bullingham R E S, Mc Quay H J, Moore R A.- Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs.- *Clin Pharmacokinet.*- 8:332-343, 1983.
- 113.- Buprenorphine.- *The medical letter.*- 28:56, 1986.
- 114.- Adriaensen H, Van DeWalle J: Clinical use of buprenorphine in chronic administration.- *Acta Anaesthesiol Belg.*- 27:187, 1976.
- 115.- Paris Paul M, Stewart Ronald D.- Tratamiento del dolor en Medicina de Urgencias.- Cap 5 pp 124-125.- Ed. MM.- 1990.
- 116.- Murphy, D. F., Et Al.- Epidural Buprenorphine for Postoperative Pain Relief.- *Anesth Analg.*-64:456-463.- 1985.
- 117.- Adriaensen H., Mattelaer B., Vanmeenen H.- A lonf term open, clinical and pharmacokinetic assessment of sublingual buprenorphine in patients suffering from chronic pain.- *Acta Anesthesiologica Belgica.*- 1;36:33-45, 1985.