



112023
2eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S.S.
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN:
A N E S T E S I O L O G I A
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S. S.
DEPARTAMENTO DE:
A N E S T E S I A

TESIS DE POSTGRADO
ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA
EN APLICACION PREANESTESICA.

REALIZADA POR:
DRA. INA ANGELES QUINTERO
PARA OBTENER EL DIPLOMADO EN:
A N E S T E S I O L O G I A

Asesores de Tesis:

Dr. Eugenio Luis Agustín Gutiérrez Mojta

Dra. María Maricela Angulano García

Dra. Andrea Pérez Flores

MEXICO, D. F.

1984

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



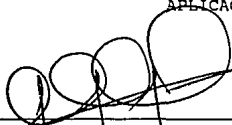
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

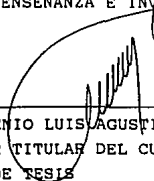
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

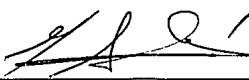
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

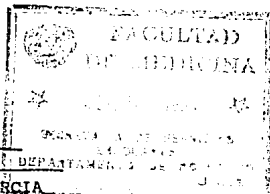
ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREENESTESICA

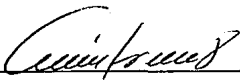

DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION




DR. EUGENIO LUIS AGUSTIN GUTIERREZ MEJIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ASESOR DE TESIS


DRA. MA. MARICELA ANGUIANO GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIA
ASESOR DE TESIS




DRA. ANDREA PEREZ FLORES
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIA
ASESOR DE TESIS

Con mucho cariño a mis padres
Guadalupe y José, por su amor
y comprensión que me dieron
durante toda mi trayectoria
de estudiante.

Gracias a los profesores, en especial
al Dr. Agustín, por la confianza que
me brindaron durante los 3 años de
mi formación.

Gracias por la amistad que me brindo
mi compañero y amigo de siempre
Juan Luis Rosas Grandos

Agradezco a todo el personal del
hospital, por la amistad que
me dieron en todo este tiempo.

I N D I C E

TITULO	1
RESUMEN	2
SUMMARY	3
INTRODUCCION	4
PROBLEMA	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	15
JUSTIFICACION	16
DISEÑO EXPERIMENTAL	17
METODOLOGIA	19
RESULTADOS	24
CUADROS	30
GRAFICAS	37
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFIA	49

TITULO

**ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA**

RESUMEN

El presente estudio tiene por objeto evaluar el dolor postquirúrgico, por medio de la Escala Análogo visual, utilizando la buprenorfina como medicación preanestésica además de observar los cambios hemodinámicos durante el transanestésico.

Se estudiaron 30 pacientes del sexo femenino, con edades entre 20 y 60 años, ASA I, II, III, para cirugía electiva y de urgencia. Asignados al azar, a uno de dos grupos de 15 pacientes. En el grupo A la medicación preanestésica fué con buprenorfina, mientras que el grupo B fué con placebo (Solución fisiológica al 0.9%). El mantenimiento de la anestesia y la medicación complementaria fué similar en ambos grupos.

Se observó que en el grupo A, la Concentración Alveolar Mínima disminuyó hasta un 50%, contra el grupo testigo. Con la técnica buprenorfina-halotano, se obtuvo una gran estabilidad hemodinámica, tanto en el transanestésico, como en el postquirúrgico (primeras 6 hrs.), no provocando disminución en la saturación de oxígeno en los pacientes de este grupo.

Se concluye que la buprenorfina ofrece además de una analgesia postoperatoria adecuada, también, una mejor estabilidad hemodinámica.

SUMMARY

The aim of the current study is evaluate the postoperative pain using the Visual Analogo Scale. Buprenog phine was the drug administered intravenously just before the anesthesia. The effects on the respiratory system as well as on the cardiovascular system were also assessed.

Thirty women ranging within ages 20 to 60. American Society Anesthesia (ASA) I, II and III were studied. Emergency and elective surgeries were both performed on them. At random, the group of women was divided into group A and group B. Patients of group A were given Buprenorphine before the beginning of the anesthesia. Patients of group B were given a placebo (physiologic solution 0.9%). The amintenance of the anesthesia and complementary drugs were the same for both groups A and B.

The Minimal Concentration in the Alveolus (MAC) descended fifty percent in group A versus group B. Furthermore, the cardiovascular system, stability was also noticeable during the anesthesia and after the six hour period, no descent of oxygen saturation was observed in group A.

In conclusion, it is possible to say that apart from postoperative pain relief, buprenorphine also offers cardiovascular stability.

INTRODUCCION

El dolor es una experiencia subjetiva y personal que está influida por el aprendizaje cultural, el significado de la situación, la atención y otras variables psicológicas. El dolor difiere de una persona a otra, y de una cultura a otra.

Las evidencias de que el dolor es influido por factores culturales, conduce naturalmente a examinar el papel de las experiencias previas. (1)

Los elementos que componen el síndrome del dolor son: Ansiedad, estrés psicofísico y el dolor mismo. La experiencia algésica está compuesta sobre todo por la sensación del dolor y la reacción a ella. El componente físico de la reacción al estímulo doloroso, está determinado por la intensidad, la duración y el grado de estimulación.

Si la atención de una persona se centra en la experiencia potencialmente dolorosa, tenderá a percibir el dolor con más intensidad que en condiciones normales.

En el ser humano, los factores como: El tipo de personalidad, la educación, las creencias, las motivaciones, la ansiedad, la aprehensión, el miedo, el grado de conciencia y las causas de la enfermedad, influyen en el grado de dolor; en los factores psicológicos influyen: Localización, la naturaleza de la lesión, o ambos.

El dolor trae como consecuencia una activación simpática, la que determina incrementos de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, las resistencias vasculares periféricas. El estrés inducido por el dolor también activa al sistema vagal, la que a su vez reduce la motilidad intestinal, aumenta el tono de los esfínteres y las secreciones, e incrementa el riesgo al vómito y regurgitación. La respuesta al estrés inducida por el dolor, la cirugía o los traumatismos es similar y depende de la magnitud y duración de la agresión.

El dolor postoperatorio, reduce en grado significativo la Capacidad Residual Funcional (CRF), y da lugar a hipoxemia de varios días de duración después de la operación. La CRF, puede ser mejorada, y las complicaciones pulmonares se minimizan durante este período mediante analgesia eficaz. (2).

La lesión de cualquier tejido provoca liberación de sustancias que simulan los neurotransmisores que actúan directamente sobre los receptores del dolor. Estas sustancias son: Bradicinina, serotonina, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina, histamina y algunos polipéptidos que actúan como mediadores del dolor. Así mismo, existen sustancias semejantes a la morfina, que actúan a nivel de receptores morfínicos, en la sustancia gris y que bloquean la conducción del dolor, ellas son: Encefalinas y endorfinas. Existen también medicamentos que actúan a estos niveles, disminuyendo la sensación del dolor. (3)

En el dolor postquirúrgico, las endorfinas y encefalinas, no llegan a actuar rápidamente como sería en caso de los medicamentos, sobre todo del tipo de los opiáceos. La aplicación de un opióide, viene a ser la más efectiva. La existencia de péptidos opióides endógenos y de receptores específicos, determinan el modo de acción de los morfínicos, que "semejan" un sistema de defensa natural contra el dolor.

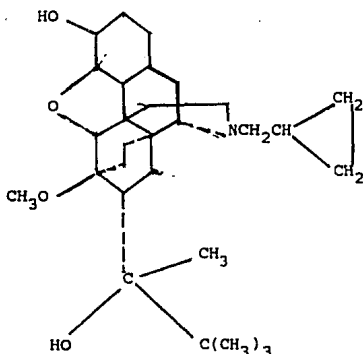
Los receptores específicos de los péptidos opióides endógenos están presentes en el sistema límbico, el fascículo espinoreticular, el núcleo del trigémino, el núcleo del fascículo solitario y el núcleo del vago. Se han identificado 5 tipos de receptores: Mu, Kapa, Sigma, Delta y Epsilon, y los efectos de la fijación de los opiáceos sólo se conocen en 3 de ellos, (Mu, Kapa y Sigma).

Mu	Depresión central	Analgesia supraespinal Depresión respiratoria Hipotermia Bradycardia
Kapa	Sedante	Depresión respiratoria Analgesia espinal Efecto sedante
Sigma	Estimulación central	Ausencia de analgesia Taquipnea Taquicardia Midriasis Náuseas Alucinaciones

El modo de acción de los morfínicos es sustitutivo toman el lugar de las encefalinas. (4)

La búsqueda de analgésicos más seguros y potentes. condujo a un aumento de la popularidad del grupo de fármacos agonistas/antagonistas. Estos compuestos inducen a un grado menor de depresión respiratoria en los narcóticos agonistas. (2).

Existen analgésicos opiáceos que se consideran antagonistas parciales, y su acción a nivel de los receptores no es totalmente agonista, ni completamente antagonista, y dentro de este grupo se encuentra la buprenorfina. Su fórmula desarrollada es: Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-7 alfa (hidroxi-1 (s) Trometil 1, 2, 2 propil) endoetano-6, 14 tetrahidro 6, 7, 8, 14 nororipavina.



La actividad agonista de la buprenorfina es de 30 a 60 veces superior a la morfina, según la vía de administración. Su actividad analgésica en función del tiempo es

diferente según la vía de administración.

Vía	Inicio min.	Analgesia máxima min.	Duración horas
IV	10 - 15	60	6 - 8
IM	15 - 25	90	6 - 8
Epidural	25	60 - 90	8 - 10

La dosis única máxima es de 3 a 6 mcg/kg de peso, en pacientes ancianos es de 2 a 3 mcg/kg de peso. (5)

La buprenorfina es un narcótico que tiene varias ventajas en la práctica anestésica, utilizandolo como complemento en la Anestesia General Inhalatoria Balanceada y/o total endovenosa, como todos los medicamentos utilizados para este fin, tiene propiedades favorables, así como también desfavorables para la hemodinámica del organismo.

En condiciones normales, la buprenorfina induce hipoventilación, debido a una disminución en la velocidad respiratoria, y bradicardia; una modificación máxima en la ventilación (-17%), y la velocidad cardíaca (-7%), obtienen dose con buprenorfina a 10 y 100 mcg/kg respectivamente. (6)

Los efectos de la buprenorfina en la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal, se ha observado en estudios como los de Khan F. A, Kamal R. S (7, 8). Se sabe que la laringoscopia e intubación traqueal con una técnica estándar provoca hipertensión y taquicardia debido a un reflejo simpático provocado por la estimulación epifaringea y laríngea. Los cambios hemodinámicos son bastantes serios en individuos normotensivos, pero son de mayor significancia en pacientes con enfermedad coronaria y alteraciones cerebro

vasculares. En estos estudios se observa que la presión arterial sistólica se incrementa 3 mmHg, y en el grupo control aumenta hasta 6 mmHg, en cuanto a la presión arterial diastólica, el incremento máximo fué del 31.6% y en el grupo control del 45%. En frecuencia cardíaca se observa que el incremento es menor que en el grupo control, 12 latidos por minuto, y 15 latidos por minuto, respectivamente. De acuerdo a lo anterior, los autores concluyen que la buprenorfina es un narcótico que muestra una estabilidad cardiovascular, atenúa la respuesta hipertensiva a la laringoscopia e intubación antes de la inducción, también produce una anestesia estable.

Otra de las vías en las que se administra este fármaco, es la sublingual, para el control del dolor postquirúrgico, y también se observa que no tiene cambios significativos en la función respiratoria a una dosis de 0.4 mg. (9)

En el uso como analgésico postquirúrgico comparado con otros opioides, como el fentanyl, se ha observado que la dosis requerida en 24 hrs. fué mayor con fentanyl que con buprenorfina, presentando periodos cortos de depresión respiratoria y/o desaturación de oxígeno menos o igual al 90%. (10)

En un estudio de Devaux C. (11), se compararon dosis crecientes de buprenorfina: 1.5 a 2 mcg/kg de peso, no presentando repercusión hemodinámica significativa. De 3 a 4 mcg/kg de peso, produce baja presión arterial sistólica, así como baja frecuencia cardíaca, con una caída de trabajo sis-

tólico del ventrículo derecho del 14%. y del consumo del oxígeno de 40%.

La buprenorfina es metabolizada a Buprenorfina-3 - Glucurónido (B3G), y la Norbuprenorfina (N-desalquilbuprenorfina) (Nor-B), ambos metabolitos se encuentran en el plasma, seguido de una larga administración en el hombre. Un tercer metabolito, N-desalquilbuprenorfina conjugada, se encuentra también en la orina.

La farmacocinética de la buprenorfina intravenosa, se ha descrito previamente en un periodo de 3 hrs. con un aclaramiento medio de 901 ml/min. en pacientes anestesiados. El principal sitio del metabolismo de la buprenorfina parece ser el hígado, y por lo tanto, la función renal deteriorada no alteraría la acción de la droga en el plasma.

La vida media de eliminación es de 148-694 minutos en pacientes con deterioro renal. Entre el 2 y 13% de la dosis de la buprenorfina se muestra en la orina, dependiendo de la ruta de administración. En este estudio se concluye que la buprenorfina no provoca alteraciones en pacientes con falla renal. (12)

La determinación simultánea de buprenorfina y su metabolito N-desalquilbuprenorfina, en muestras de orina se estudió, usando la fase reversible de alto funcionamiento de cromatografía líquida (HPLC), con detección electroquímica. las concentraciones terapéuticas de buprenorfina no conjugada inferior a 0.2 ng/ml y 1.5 ng/ml de su metabolito, puede ser detectado en muestras urinarias. Estos métodos están

aplicados a una variedad de muestras urinarias para consumidores de drogas. Los resultados son también comparados con los obtenidos en una prueba de radioinmunoensayo comercial. Esta prueba no sólo es capaz de detectar concentraciones altas de buprenorfina, sino también mínimas concentraciones. (13)

Se ha observado que los opioides inducen liberación de histamina de las células de la piel, pero no de células basófilas o tejido pulmonar o cardíaco. La buprenorfina libera un mediador selectivo de las células pulmonares, dependiendo de su concentración, también induce la síntesis de Prostaglandinas D_2 (PGD_2), y Péptido leucotrieno C_4 (LTC_4) de esas células. (14)

En un estudio de S. Giroata (15), demuestra que la buprenorfina no es causa de liberación de histamina cutánea. La ausencia de liberación de histamina puede ser debido a la estructura de la droga, resultando básicamente a la concentración insuficiente de la droga.

La regurgitación es otro problema que se ha observado en pacientes anestesiados, en el estudio de Trotter T. N, (16), se observa que la buprenorfina en forma sublingual a dosis de 0.2 mg, retrasa el vaciamiento gástrico, lo cual puede influir en la absorción de la droga administrada oralmente, que incrementa el riesgo a la regurgitación.

El uso de la buprenorfina en el control del dolor tanto agudo como crónico, y postquirúrgico, ha sido estudiado en forma amplia, por la potencia 30 veces superior que la

morfina, y su duración prolongada. Se ha usado sobre todo en el manejo postquirúrgico de cirugías mayores abdominales, histerectomías, colecistectomías, en cirugía de ortopedia, además de su uso en analgesia obstétrica en la 2a. etapa del trabajo de parto, esta última en forma sublingual. (9, 17, 18, 19, 20, 21, 22)

La buprenorfina tiene pocos efectos colaterales, entre los que se encuentran principalmente, las náuseas y el vómito (23), que son atenuados con medicamentos como el Dehidrobenzoperidol, y metoclopramida, sin interferir con la farmacocinética del opióide.

Por las características benéficas como son: Menor depresión respiratoria, mayor cardioestabilidad, además que no tiene efecto directo sus metabolitos sobre el riñón, su larga duración, y su potencia, hacen de esta droga ideal para su uso en el manejo del dolor postquirúrgico, dolor agudo y dolor crónico, además como coadyuvante en los procedimientos anestésicos.

PROBLEMA

¿ Existe algún narcótico que sea capaz de producir tanto analgesia transoperatoria, como analgesia postoperatoria, al ser administrado como premedicación ?

HIPOTESIS

La buprenorfina es un analgésico opióide, que proporciona un despertar y un postoperatorio mediato no doloroso.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La buprenorfina es un analgésico opióide, que no proporciona un despertar y un postoperatorio mediato no doloroso.

OBJETIVOS

Primarios:

1.- Valorar si la buprenorfina produce analgesia postoperatoria.

2.- Valorar si la buprenorfina es capaz de disminuir la Concentración Alveolar Mínima (CAM), del halotano, cuando se utiliza a 3 mcg/kg de peso.

Secundarios:

1.- Observar cambios hemodinámicos provocados por la buprenorfina, asociada con el halotano.

2.- Observar cambios hemodinámicos provocados por la buprenorfina en las primeras horas postoperatorias, cuando es administrado en mediación preanestésica.

3.- Observar si hay cambios en la saturación de oxígeno (Sat.O₂), durante las primeras horas postoperatorias, cuando se administra buprenorfina en la medicación preanestésica.

JUSTIFICACION

En hospitales de segundo nivel, como el Hospital General de Ticomán, de la Secretaría de Salud, se realiza cirugía mayor electiva y/o de urgencia, en la que el manejo anestésico, obliga a utilización de múltiples medicamentos, para poder obtener: Hipnosis, analgesia, protección neurovegetativa y relajación muscular. Por lo tanto, el utilizar un medicamento que aporte dos acciones diferentes, disminuye el consumo de medicamentos, aportando mayor beneficio para el paciente, y disminuye el costo de la técnica.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Material y Método:

Tipo de investigación:

- Observacional
- Longitudinal
- Comparativo
- Prospectivo

Grupo de estudio:

Grupo problema: Pacientes sometidos a procedimientos de cirugía mayor, bajo anestesia general, manejados con buprenorfina-halotano.

Grupo testigo: Pacientes sometidos a procedimientos de cirugía mayor, bajo anestesia general, manejados con placebo-halotano.

Tamaño de muestra:

Treinta pacientes de ambos sexos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 20 años y menores de 60 años.
- Pacientes con peso mayor de 50 kg, y menor de 80 kg.
- Riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) I, II, III.
- Pacientes de cirugía electiva o de urgencia.

- Pacientes sometidos a colecistectomías, histeregtomías totales abdominales, prostatectomías abdominales.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes inmunocomprometidos.
- Pacientes alcohólicos.
- Pacientes con antecedentes de ingesta de psicotrópicos.
- Pacientes con hepatopatías.
- Pacientes con nefropatías.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que sea necesario aplicar otro opiáceo durante el transanestésico.
- Pacientes en quienes sea necesario revertir el efecto de la buprenorfina.

METODOLOGIA

El estudio se efectuó en el Hospital General de Ticomán, de la Secretaría de Salud, por el servicio de Anestesiología, durante los meses de junio a noviembre de 1993.

Se trata de un estudio observacional, comparativo, longitudinal y prospectivo.

El universo de pacientes fué de 30, divididos en dos grupos de 15, cada uno de ellos, todos del sexo femenino 29 pacientes programadas para cirugía electiva de histerectomía y colecistectomía, y una paciente de urgencia para colecistectomía, calificadas con un riesgo anestésico ASA I, II, III, con edades entre 20 y 60 años, y un peso de 50 a 80 kilogramos.

La captación de pacientes se realizó en la consulta de valoración preanestésica, y en el servicio de urgencias al azar y aleatoriamente, en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

Se les explicó sobre el estudio, y una vez obtenido su consentimiento, se les indico hospitalizarse un día antes de las cirugía, y la paciente de urgencias, paso directamente a quirófano, posterior a su consentimiento.

Las pacientes captadas estuvieron hemodinámicamente estables, con 8 horas de ayuno, sus estudios de laboratorio se encontraron dentro de los parámetros normales. (hemoglobina, hematócrito, glucosa, creatinina, urea, tiempo de

coagulación de protrombina y tromboplastina). A las paciente mayores de 40 años, se les envió al servicio de Medicina Interna, para valoración cardiovascular, la cual resultó para todas con Goldman I.

Las pacientes se incluyeron al azar en 2 grupos:

Grupo A: Grupo problema, 15 pacientes sometidas a anestesia general inhalatoria balanceada con buprenorfina-halotano.

Grupo B: Grupo testigo, 15 pacientes sometidas a anestesia general inhalatoria pura, placebo-halotano.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 20 años y menores de 60 años.
- Peso mayor de 50 kilogramos y menor de 80 kilogramos.
- Riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) I, II, III.
- Cirugía electiva o de urgencia.
- Pacientes sometidas a colecistectomía o histerectomía total abdominal.

En ambos grupos se instaló un catéter intravenoso del #17, en vena periférica, en región antecubital y dorsal de mano derecha o izquierda, con solución Ringer lactato.

Los registros de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, y saturación de oxígeno, se realizaron por métodos no invasivos. El primer registro se realizó antes de la medicación, tomándose como basal.

En el grupo A, 20 minutos antes de la inducción anestésica, se administró buprenorfina a una dosis de 3

mcg/kg de peso, previamente se diluyó una ampolleta de 300 mcg. de buprenorfina en solución fisiológica al 0.9%, aforado a 10 ml. para obtener 30 mcg/ml.

En el grupo B, 20 minutos antes de la inducción anestésica, se administró placebo, solución fisiológica al 0.9% en una jeringa de 10 ml. administrando el volumen equivalente a 3 mcg/kg de peso de buprenorfina.

El segundo registro de constantes vitales, se realizó un minuto antes de la inducción.

Se administró sulfato de atropina a las pacientes que tuvieron una frecuencia cardíaca igual o menor de 60 latidos por minuto. La dosis utilizada fué de 10 mcg/kg de peso.

La inducción se realizó con tiopental sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso intravenosamente, se dió ventilación asistida con mascarilla facial, oxígeno al 100%, 9 litros por minuto, la intubación de la tráquea fué facilitada con succinilcolina a dosis de 1 mg/kg de peso.

Todas las pacientes fueron intubadas con la misma técnica, con una hoja curva Macintosh No.3. y con sonda Magil con globo de bajo volumen y alta presión, correspondiente para cada paciente.

El mantenimiento anestésico en ambos grupos fué halotano a diferentes concentraciones, y bromuro de pancuronio a 30 mcg/kg de peso, para mantener la relajación muscular durante la cirugía.

La ventilación fué controlada manualmente a 12

respiraciones por minuto y oxígeno al 100%, 3 litros por minuto.

El circuito anestésico utilizado fué, circular semicerrado.

El monitoreo transanestésico fué, frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial, tensión arterial con esfigmomanómetro de mercurio, cada 5 minutos, electrocardiografía continua y oximetría de pulso continua. Se colocó sonda foley de rutina, para cuantificación de diuresis. Se registró la concentración de halotano administrado, cada 10 minutos.

El cálculo de líquidos fué por hora, tomando en cuenta: Ayuno, pérdidas insensibles, exposición quirúrgica, diuresis y sangrado (cálculo de Masachusset), respectivos para cada paciente.

Al iniciar el cierre de peritoneo parietal, la concentración de halotano se fué disminuyendo en forma gradual, y de acuerdo a las constantes vitales, se decidió el cierre total o el mantenimiento de bajas concentraciones.

La emersión en ambos grupos, fué por lisis gradual y en aquellos pacientes que ameritaron reversión de relajante, se realizó con neostigmina a dosis de 0.04 mg/kg de peso, en conjunto con sulfato de atropina a dosis de 0.02 mg/kg de peso, para disminuir los efectos muscarínicos de la acetilcolinesterasa. En ningún paciente se revirtió la buprenorfina.

Las pacientes fueron extubadas en quirófano cuando

presentaron: Reflejo de deglución, ventilación espontánea con una frecuencia respiratoria mínima de 12 por minuto, y máxima de 26 por minuto.

Se registraron constantes vitales 2 minutos antes de salir de quirófano, a la sala de recuperación.

Las pacientes pasaron a sala de recuperación donde se monitorizó: Frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y Aldrete, cada hora, momento en que se valoró el estado de conciencia y el grado de analgesia, por la Escala Análogo Visual (EAV), para proporcionar calificación general de intensidad de dolor.

Sin dolor 0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 peor dolor posible

0 Sin dolor

1 Leve

2 Incómodo

3 Molesto

4 Horrible

5 Muy intenso

El tiempo de analgesia postoperatoria en ambos grupos, se consideró desde el ingreso de la paciente a la sala de recuperación, hasta el momento en que la paciente refirió dolor, de acuerdo a la EAV, y fué necesario la aplicación de analgésico.

RESULTADOS

El universo de pacientes estudiadas fué del sexo femenino, en 2 grupos de 15 pacientes respectivamente, grupo A (problema), grupo B (control).

Se realizó estudio estadístico de media (\bar{x}), desviación estándar (DE), error estándar (EE) y T de Student

La edad promedio fué similar en ambos grupos: grupo A 41 años \pm 6.4 (rango 29-59 años), grupo B 45 años \pm 6.7 (rango 36-57 años), con un EE de 1.7 (gráfica 1).

El peso en ambos grupos fué similar, entre 47 y 77 kilogramos, siendo en promedio para el grupo A de 63 \pm 7.9 (rango 47-77 kg), en el grupo B de 66 \pm 8.1 (rango 54-77 kg) con un EE de 1.5 (gráfica 2).

En cuanto a cirugías efectuadas, estas correspondieron a 29 cirugías electivas, y una de urgencia, correspondiendo el 96.6% y el 13.3%, respectivamente (gráfica 3), de las cuales 23 fueron histerectomías abdominales, y 7 colecistectomías, correspondiendo el 79.6% y el 23.3%, respectivamente (gráfica 4).

No hubo diferencia significativa en las variables hemodinámicas basales como son: Tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria.

Los valores de saturación de oxígeno basales fueron similares en ambos grupos: Grupo A, 94% \pm 2.5, grupo B, 95% \pm 1.0, con un EE de 0.5 (cuadros 1 y 2).

De los resultados de los parámetros hemodinámicos, durante el transanestésico, sólo la PAM (presión arterial media), presentó significancia estadística, siendo en promedio para el grupo A 78 ± 8.1 mmHg, y para el grupo B 73 ± 4.3 mmHg ($p < 0.05$). No obstante se puede considerar dentro de los parámetros normales. (gráfica 5)

La CAM del halotano tuvo significancia estadística en el grupo A con una media de 1.2 ± 0.4 , y en el grupo B de 1.9 ± 0.8 , con un EE de 0.007, ($p < 0.05$). (gráfica 6)

La valoración de recuperación anestésica (Aldrete) en el postquirúrgico inmediato, no presentó significancia estadística en ambos grupos, siendo la media de 8 ± 0.6 , (cuadros 3 y 4)

En ambos grupos fué necesario administrar sulfato de atropina, en 2 pacientes que presentaron frecuencia cardíaca ≤ 60 latidos por minuto.

La dosis promedio utilizada de buprenorfina fué de 189.6 ± 13.7 mcg. (rango 141-231 mcg.) (cuadro 5)

La emersión anestésica de ambos grupos fué por lisis gradual, no siendo necesario la administración de neostigmina, para revertir el efecto del relajante muscular.

En cuanto a la analgesia postquirúrgica, el tiempo fué tomado en cuenta, desde el momento en que las pacientes dejaron la sala de operaciones, hasta el momento en que refirieron dolor, de acuerdo a la EAV, siendo necesaria la aplicación de un analgésico, según el umbral al dolor de cada paciente.

Fueron valorados: Presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (F.C), frecuencia respiratoria (F.R), saturación de oxígeno (Sat.O₂), escala análogo visual (EAV), recuperación anestésica (Aldrete), por hora, siendo variable en ambos grupos.

Primera hora: Durante esta hora, sólo hubo significancia estadística en la Sat.O₂ en ambos grupos, siendo del 97% para el grupo A, y 96% para el grupo B, ($p < 0.05$) (cuadros 1 y 2).

En relación a la EVA, en el grupo A, el 100% de los pacientes no presentaron dolor, y en el grupo B, 2 pacientes (13.3%) no presentaron dolor, y 13 pacientes (86.6%) presentaron dolor variable de acuerdo a la EAV, presentando significancia estadística ($p < 0.05$) (cuadros 6 y 7).

En la valoración de Aldrete, en la sala de recuperación en el grupo A, la media fué de 8 ± 0.8 , y en el grupo B, de 9 ± 0.8 , con un EE de 0.1, ($p < 0.05$) (cuadros 3 y 4).

Segunda hora: Durante esta hora, las variables hemodinámicas fueron las siguientes.

La F.R en el grupo A, presentó una media de 23 ± 3.1 respiraciones por minuto, en el grupo B, la media fué de 21 ± 2 respiraciones por minuto, con un EE de 1.0 ($p < 0.05$) (gráfica 7).

En la EAV en el grupo A el 20% de la población, presentaron dolor, con una media de 0.2 ± 0.4 , y en el grupo B, 14 pacientes (93%) presentaron dolor, con una media de

2.2 ± 1.4, con un EE de 0.3. ($p < 0.05$), de este grupo una paciente (6.6%) salió del estudio, ya que a ella se le administró analgésico, durante la primera hora, sin que se solicitara (error de enfermería) (cuadros 6 y 7).

En la valoración de Aldrete en la sala de recuperación, el grupo A tuvo una media de 8 ± 2.8, y el grupo B 10 ± 3, con un EE de 0.1 ($p < 0.05$) (cuadros 3 y 4).

En cuanto a la Sat.O₂ no hubo significancia estadística con una media en ambos grupos de 97 ± 1.6, con un EE de 0.4 (cuadros 1 y 2).

Tercera hora: Durante esta hora, las variables hemodinámicas se modificaron de la siguiente forma:

La PAM en el grupo A, tuvo una media de 84 ± 4.7 y el grupo B 88 ± 4.3, con un EE de 0.2, ($p < 0.05$) (gráfica 5).

En la Sat.O₂, se observa en el grupo A una media de 91 ± 6, y en el grupo B de 96 ± 1.3, con un EE de 0.5, ($p < 0.05$) (cuadros 1 y 2).

En relación a al EAV, del grupo A el 60% presentó dolor, con una media de 3 ± 0.8, con un EE de 0.4 ($p < 0.05$) (cuadros 6 y 7).

La valoración de Aldrete en el grupo A, tuvo una media de 9 ± 0.4, y el grupo B con 12 pacientes durante esta hora, con una media de 10 ± 0.9, con un EE de 0.08, ($p < 0.05$) (cuadros 3 y 4).

Cuarta hora: Durante la cuarta hora, se presentaron las siguientes modificaciones hemodinámicas, teniendo en

cuenta que en el grupo B, sólo había en esta hora, 4 pacientes (26.6%), porque las 11 restantes fueron dadas de alta de recuperación, en las 3 horas anteriores, por aplicación de analgésico.

En la PAM, el grupo A tuvo una media de 85 ± 5.9 , y el grupo B de 95 ± 7.1 , con un EE de 4.7 ($p < 0.05$) (gráfica 5).

En la valoración de la EAV, del grupo A el 66% presentó dolor, con una media de 1 ± 0.8 , y del grupo B las 4 pacientes presentaron dolor, con una media de 3 ± 1 , y un EE de 0.3, presentando significancia estadística ($p < 0.05$), (cuadros 6 y 7).

En la $Sat.O_2$, no hubo significancia estadística, el grupo A presentó una media de 96 ± 2 , y el grupo B de 97 ± 1.4 , con un EE de 0.8 (cuadros 1 y 2).

Quinta hora: Durante esta hora sólo hubo una paciente del grupo B (6.6%), y del grupo A se siguió registrando sus variables hemodinámicas al 100%.

En el grupo A, hubo una media en la PAM de 85 ± 5.6 , en la F.C fué de 90 ± 9.2 , en la F.R la media fué de 21 ± 3 , en la $Sat.O_2$ fué de 97 ± 1.4 , la EAV el 86.6% presentó dolor, en cuanto a la valoración de Aldrete su media fué de 9 ± 0.4

Sexta hora: En esta hora sólo se siguió valorando el grupo A, ya que del grupo B, a la última paciente, se le aplicó analgésico durante la quinta hora.

En esta hora la media de la PAM fué de 87 ± 7.6 .

en la F.C fue de 92 ± 1.3 , la FR con una media de 22 ± 3.1 , la Sat.O_2 del 97 ± 2 , la valoración de Aldrete su media fué de 9 ± 0.4 , y en la EAV el 93.3% presentó dolor:

. Una paciente	(6.6%)	0
. Una paciente	(6.6%)	1
. 6 pacientes	(40%)	2
. 4 pacientes	(26.6%)	3
. Una paciente	(6.6%)	4
. 2 pacientes	(13.3%)	5

En ambos grupos se presentó una recuperación anestésica satisfactoria, y como efectos adversos, se presentaron náuseas y vómito en sólo 3 pacientes del grupo A.

Un dato importante, es que no hubo significancia estadística en relación a la frecuencia cardíaca, durante el transanestésico, como en el postquirúrgico (gráfica 8).

El alta de la sala de recuperación de los pacientes del grupo A, fué a las 6 horas postquirúrgicas, con diferentes grados de dolor de acuerdo a al EAV, y sólo una paciente no presentó dolor en 24 horas, con un Aldrete de 9.

El alta de la sala de recuperación de los pacientes del grupo B, fué en tiempo variable, ya que fué posterior a la necesidad de la administración de analgésico, y en promedio fué a la cuarta hora, con un Aldrete de 10.

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

SATURACION DE OXIGENO

Paciente	Basal	1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h	6a.h
1	94	96	90	91	92	95	96
2	96	98	98	96	96	96	97
3	93	98	98	98	99	99	99
4	94	97	97	97	94	97	97
5	87	94	96	95	95	97	97
6	96	98	97	97	96	96	97
7	97	100	100	99	99	99	97
8	93	97	98	97	98	98	99
9	92	97	96	98	97	96	91
10	92	95	95	97	97	97	97
11	94	99	100	100	100	98	98
12	98	97	97	97	96	97	97
13	93	98	100	98	97	97	99
14	96	100	100	100	100	100	100
15	96	100	98	99	98	99	99

GRUPO A

CUADRO 1

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

SATURACION DE OXIGENO

Paciente	Basal	1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h	6a.h
1	96	96	96	97	97	96	
2	94	96	96	96			
3	97	98	97	98	98		
4	95	97	97	97			
5	96	96	98	97	95		
6	94	96	98	96			
7	95	98	97	97			
8	94	96	97	96			
9	95	96	97	97			
10	96	95	96	95			
11	97	99	99	99	98		
12	94	95	96				
13	96	97					
14	95	97	97	97			
15	96	97	97				

GRUPO B

CUADRO 2

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

VALORACION DE ALDRETE

Paciente	Fin Qx.	1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h	6a.h
1	9	9	9	9	9	9	9
2	8	8	8	9	9	9	9
3	8	9	9	9	9	9	9
4	8	9	9	9	9	9	9
5	9	9	9	9	9	9	9
6	9	9	9	9	9	9	9
7	8	8	9	9	9	9	9
8	8	9	9	9	9	9	9
9	8	8	8	9	9	9	9
10	8	8	8	9	9	9	9
11	7	7	8	8	8	9	9
12	8	8	8	9	9	9	9
13	8	9	10	10	10	10	10
14	8	9	9	9	10	10	10
15	9	9	10	10	10	10	10

GRUPO A

CUADRO 3

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

VALORACION DE ALDRETE

Paciente	Fin Ox.	1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h	6a.h
1	9	10	10	10	10	10	
2	8	10	10	10			
3	8	10	10	10	10		
4	8	10	10	10			
5	9	10	10	10	10		
6	8	10	10	10			
7	9	10	10	10			
8	9	10	10	10			
9	8	10	10	10			
10	9	10	10	10			
11	9	9	10	10	10		
12	9	10	10				
13	8	9					
14	9	9	10	10			
15	9	10	10				

GRUPO B

CUADRO 4

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

BUPRENORFINA
(mcg)

<u>Paciente</u>	<u>Dosis</u>
1	141
2	222
3	231
4	204
5	189
6	219
7	183
8	180
9	198
10	159
11	162
12	207
13	168
14	150
15	231

Promedio 189.6 mcg

CUADRO 5

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREENESTESICA

ESCALA ANALOGO VISUAL

<u>Paciente</u>	<u>1a.h</u>	<u>2a.h</u>	<u>3a.h</u>	<u>4a.h</u>	<u>5a.h</u>	<u>6a.h</u>
1	0	0	1	1	2	2
2	0	1	1	2	3	3
3	0	0	2	2	4	5
4	0	0	3	3	3	3
5	0	1	2	2	2	3
6	0	1	2	2	4	5
7	0	0	0	1	1	2
8	0	0	0	0	2	2
9	0	0	0	1	1	2
10	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	1	2	2
12	0	0	1	1	2	3
13	0	0	1	1	1	2
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	1	1	3	4

GRUPO A

CUADRO 6

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN
APLICACION PREANESTESICA

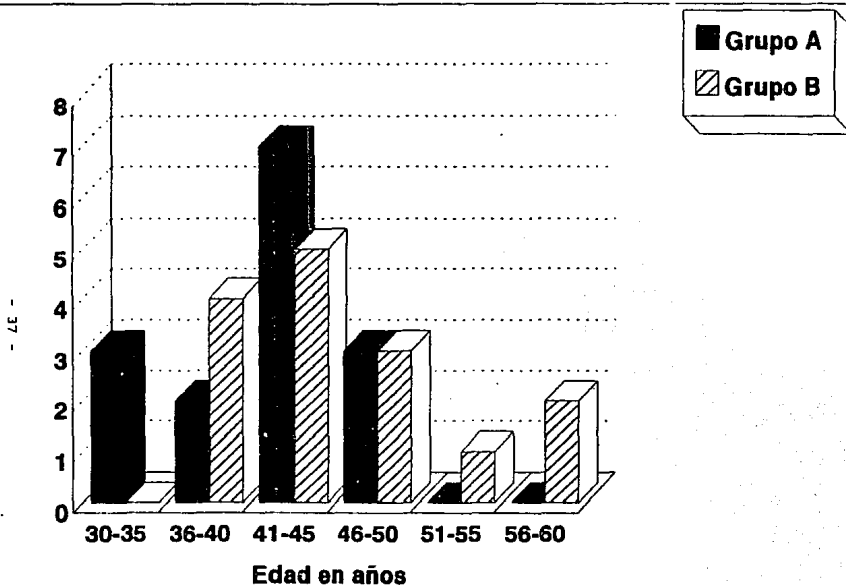
ESCALA ANALOGO VISUAL

Paciente	1a.h	2a.h	3a.h	4a.h	5a.h	6a.h
1	1	1	2	2	4	
2	1	1	4			
3	1	1	2	4		
4	1	2	4			
5	0	1	3	4		
6	0	2	4			
7	2	2	3			
8	1	2	4			
9	2	3	4			
10	2	2	4			
11	1	3	3	4		
12	3	4				
13	3					
14	1	3	4			
15	2	4				

GRUPO B

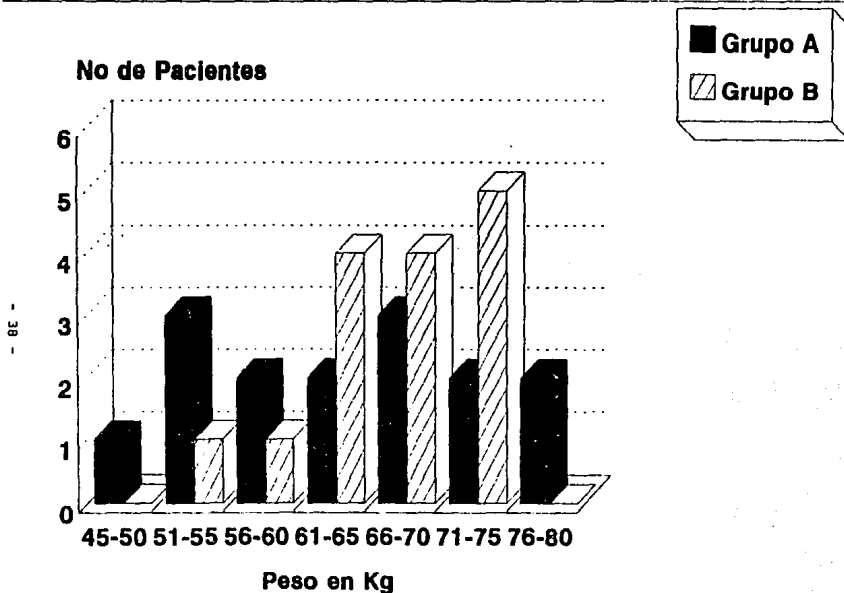
CUADRO 7

Analgesia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica



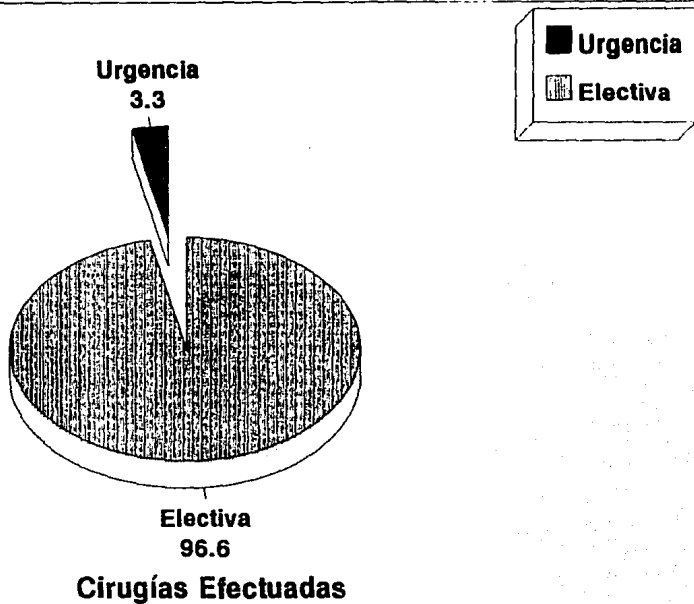
Gráfica 1

Analgésia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación postanestésica



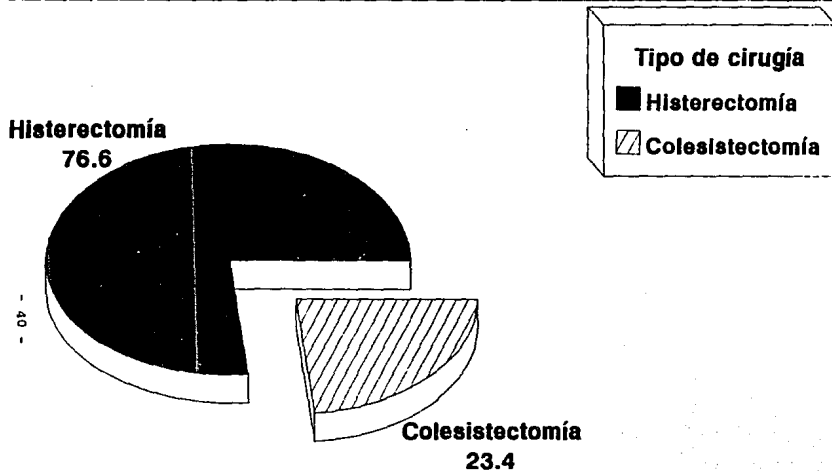
Gráfica 2

Analgesia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica



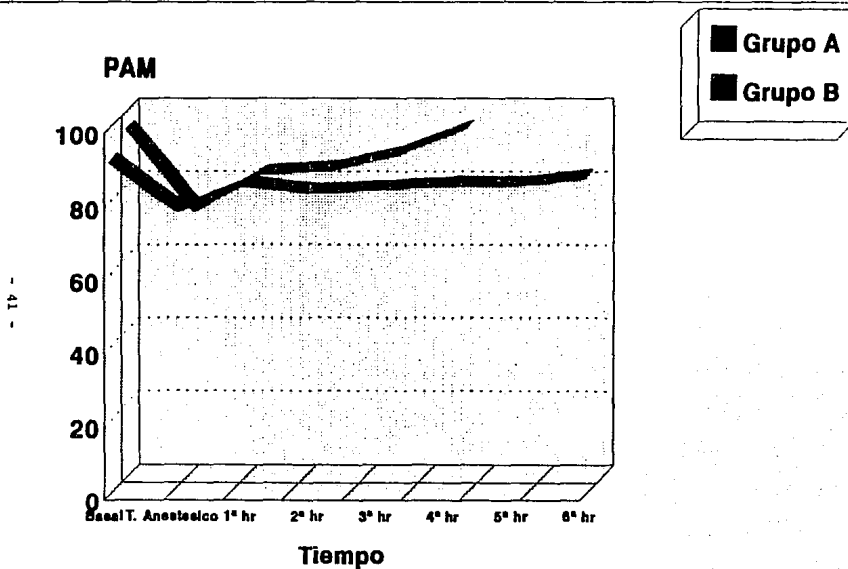
Gráfica 3

Analgesia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación pre anestésica



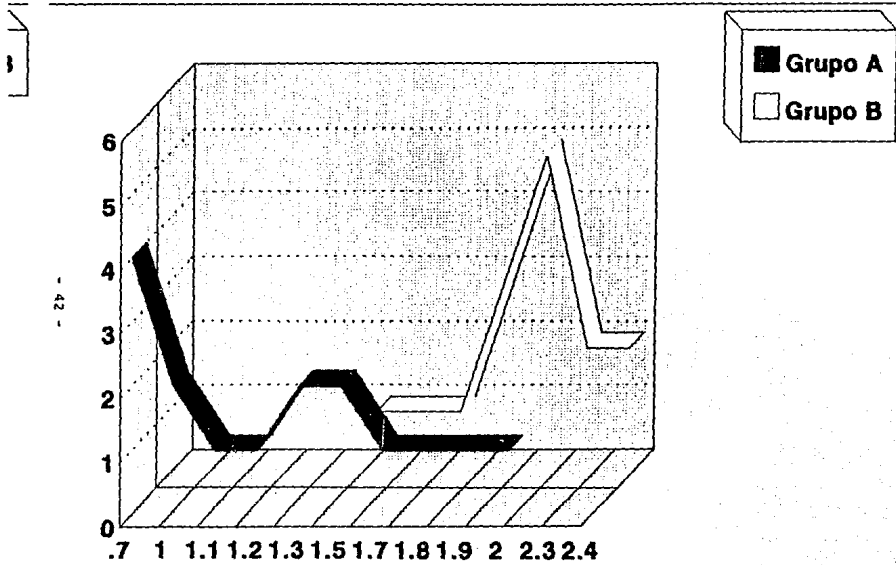
Gráfica 4

Analgesia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica Presión arterial media



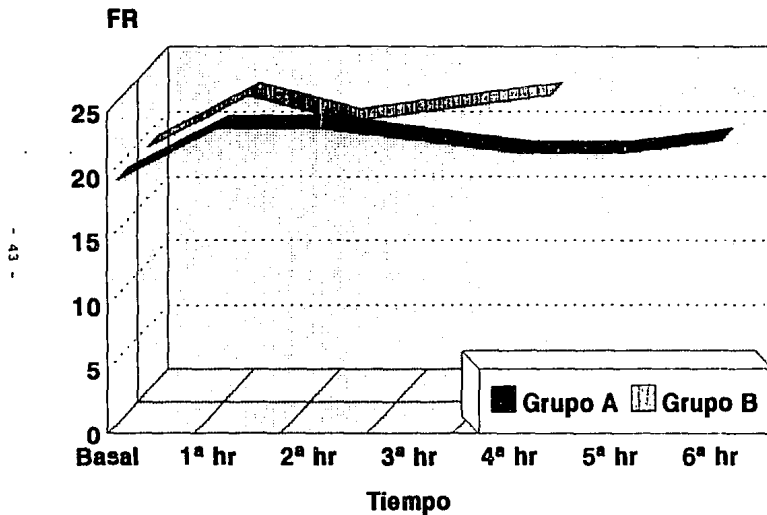
Gráfica 5

Analgésia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica Concentración alveolar mínima



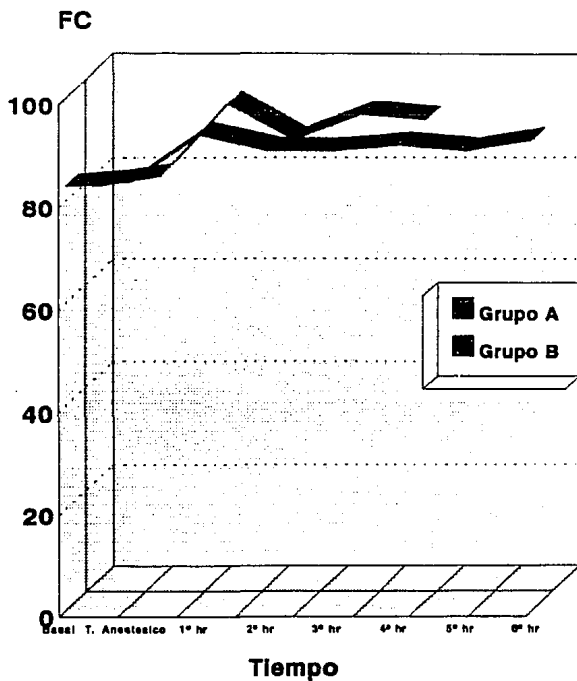
Grafica 6

Analgesia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica Frecuencia respiratoria



Gráfica 7

Analgésia postoperatoria con Buprenorfina en aplicación preanestésica
Frecuencia Cardíaca



Gráfica 8

DISCUSION

La seguridad de poder proporcionar una analgesia postquirúrgica a los pacientes, es de suma importancia, sobre todo si no se provocan alteraciones hemodinámicas.

En el presente estudio se observó, que la técnica anestésica de anestesia general balanceada (buprenorfina-halotano), nos proporciona mayor estabilidad hemodinámica, tanto en el transanestésico, como en el postquirúrgico; en relación con los pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria (halotano), durante el transanestésico, las constantes hemodinámicas, varían de acuerdo a la concentración alveolar mínima, la cual fué mayor en este grupo, en el grupo A.

El dolor postquirúrgico, es una experiencia subjetiva, de acuerdo a la cultura, y la experiencia personal de cada individuo (1), por lo que el anestesiologo debe valorar de acuerdo a escalas que se han ideado, para objetivizar tal experiencia.

Como se observa en el grupo A, la buprenorfina se administró 20 minutos antes de la inducción anestésica, no presentando cambios en la PAM, en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. En el grupo B, no se premedicó a las pacientes previo a la inducción, y sus basales de la PAM, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno fueron simi

lares en ambos grupos.

Durante el transanestésico, en el grupo A, la PAM presentó significancia estadística, en relación al grupo B, todo esto se asocia a la concentración alveolar mínima, ya que en el grupo A fué un 50% menos que en el grupo B.

En cuanto a las variables hemodinámicas, durante el postquirúrgico, las cuales se valoraron en la sala de recuperación por 6 horas, si hubo cambios significativos.

En la primera hora las variables que se modificaron fueron: Saturación de oxígeno, siendo mejor para el grupo A, en cuanto a la escala análogo visual, se reporta ausencia de dolor para el grupo A, aunque el Aldrete para este grupo fué menor, a expensas de la sedación.

En la segunda hora las variables en las que hubo diferencia entre ambos grupos fueron: Frecuencia respiratoria siendo de 23 por minuto para el grupo A, y 21 por minuto para el grupo B; el 93% de los pacientes del grupo B presentaron dolor, contra el 20% de los pacientes del grupo A. En el grupo A, el Aldrete siguió siendo menor a expensas de la sedación.

En la tercera hora, las variables modificadas fueron: La PAM, la saturación de oxígeno, la escala análogo visual, fueron mejor para el grupo A, que para el grupo B, y la valoración de Aldrete fué mejor para el grupo B.

En la cuarta hora, se presentaron modificaciones en la PAM, la escala análogo visual, y la valoración de Aldrete, sin existir significancia estadística en la satura-

ción de oxígeno.

Durante la quinta hora, en el grupo B, sólo había una paciente, y en la sexta hora, sólo existían las pacientes del grupo A.

En ninguna paciente de ambos grupos, fué necesario revertir el relajante muscular, y sólo en 3 pacientes del grupo A, fué necesario la administración de dehidrobenzoperidol, para las náuseas y vómito, que presentaron en el postquirúrgico.

CONCLUSIONES

La buprenorfina produce analgesia postoperatoria satisfactoria, por lo menos durante las primeras 6 horas posteriores a la cirugía cuando se administra como medicación preanestésica, 20 minutos antes de la inducción de la anestesia general inhalatoria con halotano, lográndose obtener una disminución de la concentración alveolar mínima de este halogenado, hasta en un 50%, contra el grupo testigo.

Con ésta técnica (halotano-buprenorfina), se obtuvo gran estabilidad hemodinámica, tanto en el transanestésico, como en el postquirúrgico (primeras 6 horas), no provocando disminución en la saturación de oxígeno en los pacientes de este grupo, siendo ésta incluso mejor que para el grupo control.

Se concluye que ésta es una buena técnica anestésica, para realizar cirugía mayor, ya que proporciona un despertar indoloro, y control del dolor postoperatorio, además que contribuye a disminuir la contaminación por halogenados en el medio ambiente quirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Melzack R. Aspectos psicológicos del dolor, implicaciones para el bloqueo nervioso. Bloqueos Nerviosos en Anestesia Clínica y Tratamiento del dolor. 1a. edición. Barcelona España. Ed. DOYMA, 1991: 861-863.
- 2.- Stanley T.H. Sueño, dolor y sedación. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2a. edición. Argentina. Ed. Panamericana, 1991; 1237-1249.
- 3.- Olivares L.L. El dolor como problema diagnóstico y terapéutico. Tratado de Medicina Interna. 1a. edición. México D.F. Manual Moderno 1988: 618-630.
- 4.- Nalda F.M.A. Anestésicos narcóticos. Anestesiología Teórica Práctica. Ed. Salvat 1990: Vol I: 419-441.
- 5.- Dobkin AB. Buprenorphine Hydrochloride: determination of analgesic potency. Can Anaesth Soc. J. 1977; (24) 186-194.
- 6.- Delpierre S. Vanuxem P. Effects of Buprenorphine on respiratory and cardiovascular functions during hypoxia in anaesthetized rabbits. Arch-Int-Pharmacodyn 1992: 49-57.
- 7.- Khan F.A, Kamal R.S. Effect of Buprenorphine on the Cardiovascular response to tracheal intubation. Anaesthesia 1984: 349-397.
- 8.- Kamal R.S, Khan F.A et al. Acute respiratory effects of sublingual buprenorphine: Comparison with intramuscular morphine. Int- J - Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol 1992: 202-207.
- 9.- Lehmann K.A, Groud S. Postoperative pain management and respiratory depression after Thoracotomy: a comparison of intramuscular piritramide and intravenous patient controlled analgesia using fentanyl of buprenorphine. J - Clin- Anaesth. 1991: 194-201.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Devaux C., Besse MD et al. Action cardiovasculaire respiratoire de la Buprenorphine. In 6th World Congress on Anesthesiology. México, 1976, sect. 5; sub.sect 5: 301-309.
- 11.- Hand C.W. Sear J.W, et al. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. British Journal of Anaesthesia 1990: 276-282.
- 12.- Debrabandre L., Van Haven L., Analysis of buprenorphine in urine specimens. J - Forensic - Sci 1992: 82-89.
- 13.- Stellato C., Cirillo R. et al. Human Basophil/Mast cell Releasability. IX Heterogeneity of the effects of opioids on mediator release. Anesthesiology. 1992: 932-940.
- 14.- Girotra S. Atry R. No cutaneous histamine release with buprenorphine?. Acta Anaesthesiol Scand. 1990: 301-303.
- 15.- Trotter T.N. Rowbotham DJ. et al. Effect of sublingual buprenorphine on gastric emptying of a liquid meal. British Journal of Anaesthesia. 1991: 748-750.
- 16.- Ouchi K, Takeda J, Matsuno S. Efficacy of patient-controlled analgesia for management of pain after abdominal operation. Tohoku J Exp- Med. 1991: 193-199.
- 17.- Boeckstyns M.E, Backer M, et al. Piroxicam spares buprenorphine after total joint replacement controlled study of pain treatment in 81 patients. Acta-Orthop-Scand. 1992: 658-660.
- 18.- Roy S, Basu R.K. Role of sublingual administration of tablet buprenorphine hydrochloride on relief of labor pain. J-Indian Med-Assoc. 1992: 151-153.
- 19.- Witjen W.P, Crul B.J et al. Application of sublingual buprenorphine in combination with naproxen or paracetamol for post-operative pain relief in Cholecystectomy patients in a double-blind study. Acta Anaesthesiol Scand. 1992: 323-327.
- 20.- Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. Drugs. 1991: 326-344.

- 21.- Canadell-Carafi J, Moreno London A et al. Ketorolac, a new no-opioid analgesic: a single-blind trial versus, buprenorphine in pain after orthopeadic surgery. Curr Med-Res-Opin. 1991: 343-349.
- 22.- Fullerton T, Timm EG et al. Prolonged nausea and vomiting associated with buprenorphine. Pharmacotherapy. 1991: 90-93.