

11202



Instituto Mexicano del Seguro Social

DELEGACION ESTATAL DE PUEBLA
CENTRO MEDICO NACIONAL
"MANUEL AVILA CAMACHO"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

75
2ej.

TITULO

**BUPRENORFINA ENDOVENOSA VS
FENTANIL COMO NARCOSIS BASAL EN
CIRUGIA GENERAL**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN:**

ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

Dra. Esmeralda Ortíz Quiroz

MATRICULA
10438971

ASESOR DE TESIS:
DR. RODRIGO PEREZ BARRANCO
Jefe del Departamento de Anestesiología
Profesor Titular del Curso de Anestesiología

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SEPTIEMBRE 1998

263968



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
HIPOTESIS	4
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	7
GRAFICAS	8
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	17
RESUMEN	18
BIBLIOGRAFIA	19

A MIS PADRES: HILARIO Y YOLANDA

GRACIAS POR TODO EL CARIÑO,
CONFIANZA Y APOYO DEPOSITADOS
EN MI TODA LA VIDA.

"BUPRENORFINA VS FENTANIL COMO NARCOSIS

BASAL PARA CIRUGIA GENERAL".

INTRODUCCION

En la última década se ha puesto mayor atención al estudio y control del dolor agudo, tanto que se ha realizado múltiples estudios y ha merecido la atención de un gran número de clínicas del dolor agudo, separándolo del dolor crónico ya que sus características, implicaciones clínicas y fisiopatológicas varían, siendo el dolor agudo una percepción conciente de lesión tisular o emocional (1,3,7).

En los casos de dolor postoperatorio prácticamente el 100% de los pacientes experimentan con intensidad variable dolor agudo. El alivio del dolor en tales casos es una medida prioritaria a la que se le debe dar tanta importancia como a la causa que la origina.

Los opioides son utilizados actualmente con la finalidad de proporcionar tanto estabilidad hemodinámica durante el transoperatorio como analgesia adecuada durante el postoperatorio (6,7,9). El opioide más utilizado en la actualidad como sedante y complemento de las técnicas anestésicas es el Fentanil, se trata de un agente opioide agonista sintético de 75 a 180 veces más potente que la morfina, su amplio uso se debe a su potencia analgésica, su índice terapéutico y su breve tiempo de inicio de acción. Sus principales efectos indeseables son depresión cardiovascular, rigidez muscular, depresión respiratoria y ocasionalmente anestesia "incompleta"(7).

La buprenorfina es un analgésico opioide agonista-antagonista con un potencial de uso clínico amplio para el dolor agudo y crónico. Es un derivado de la Tebaina, con estructura química similar a la de la morfina (1), sintetizada en 1966 por Boura y Fitzgerald(2) y utilizada actualmente por sus propiedades analgésicas que por su posible antidotismo, ya que su potencia es del orden de 30 a 50 veces superior a la morfina(2,3,4)

En diversos estudios se ha demostrado que la buprenorfina tiene una fuerte afinidad por los receptores de opiáceos endógenos, siendo agonista parcial del receptor MU, y en fecha reciente se ha señalado que también se une a los receptores Delta y Kappa(5), pero su actividad sobre estos últimos es relativamente insignificante. Apesar de que es muy lipofílica, su asociación y disociación sobre el receptor opioide es lenta, mientras que el fentanil se disocia rápidamente de los receptores MU ($t_{1/2}$ de 6.8min), esta tiene una afinidad superior y requiere más tiempo ($t_{1/2}$ 166 min) (6), de lo que se deduce que la buprenorfina actúa como agonista parcial en el receptor MU y como antagonista en el receptor Kappa(4,6)

La buprenorfina desaparece rápidamente del plasma después de su administración intravenosa y las concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo de 1mcg/l una hora después de la inyección(4). Su vida media de distribución es de 18.7+- 3.16 y una vida media de eliminación de 183.6 +- 37.0 minutos(2,5,7), tiene un volumen de distribución de 2.5-2.8 lts/kg y su unión a proteínas es del 96%, con un aclaramiento de 20ml /kg/min(6).

Existe poca información acerca del metabolismo de la buprenorfina en el hombre, el medicamento probablemente experimente conjugación con ácido glucurónico, en la posición 3-O y conversión a N-dealkilbuprenorfina en el hígado, esta fase de eliminación presistémica, reduce su biodisponibilidad cuando es ingerido, lo que impide su consumo por vía oral (5).

La buprenorfina se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, y es el único agonista-antagonista disponible en presentación sublingual, la misma dosis sublingual y parenteral (0.2-0.4 mgrs) logra analgesia igualmente eficaz(5), con la diferencia de que con la primera su efecto máximo lo alcanza en una hora, mientras que por vía presistémica en sólo 20-30 minutos(5).

Los ensayos clínicos en humanos han demostrado que la buprenorfina es un analgésico potente de larga duración como analgésico postoperatorio (7,8,9). También se ha empleado como complemento de técnicas anestésicas, para cirugías tales como histerecctomías, cirugía de trompas uterinas, colecistectomías (8), cirugías ortopédicas tanto de extremidades superiores en niños, prótesis total de cadera y para el control del dolor crónico en pacientes con cáncer. Obel y Cols (10) reportan la utilización de la buprenorfina a dosis que varían entre 4.5 a 12 mcg/kg con suplementos de 150mcg/kg de peso como analgésico de base en pacientes sometidos a colecistectomía con buenos resultados.

Igartúa y Cols (7) realizaron un estudio en pacientes que iban a ser sometidos a diversos procedimientos neuroquirúrgicos, a estos pacientes se les administró una dosis de buprenorfina de 5.3 ± 1.05 mcg/kg en dosis única 15 minutos antes de la inducción anestésica. En ningún caso se administraron dosis subsecuentes de buprenorfina. Dichos autores reportan un adecuado control de la presión arterial durante el transoperatorio sin que ningún paciente requiriera vasodilatadores, inotrópicos o beta bloqueadores para lograr cifras adecuadas de la presión arterial, lo que demostró una buena calidad de la anestesia. Refieren depresión respiratoria progresiva a los 5 a 10 minutos posteriores a su administración, sin embargo con la sola estimulación verbal del paciente los parámetros respiratorios regresaron a la normalidad(7). Tampoco observaron aumento de la PIC secundario a la administración de buprenorfina.

Anguiano García y Cols (8) administraron buprenorfina endovenosa como medicación preanestésica para utilizarla como complemento en la anestesia general inhalatoria balanceada. Ellos incluyeron pacientes que iban a ser sometidos a cirugía abdominal mayor, ASA I,II,III, la dosis de buprenorfina administrada 20 minutos antes de la inducción anestésica fue de 3 mcg/kg de peso, el mantenimiento fue con halotano y no hubo dosis subsecuente de narcótico durante el transoperatorio. Se valoró presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno por métodos no invasivos. Los resultados obtenidos por ellos indican disminución significativa de la presión arterial posterior a la administración de buprenorfina; pero considerada dentro de los límites normales, durante el transoperatorio, la presión arterial se mantuvo estable. No observaron depresión respiratoria ni disminución significativa de la saturación de oxígeno. Los efectos indeseables fueron mínimos, ya que sólo 3 pacientes presentaron vómito que controlaron con antiemético(11). Con esta técnica se obtuvo gran estabilidad hemodinámica y concluyeron que ésta es una buena técnica para realizar cirugía mayor ya que proporciona un despertar indoloro, control del dolor postoperatorio y contribuye a disminuir el costo de la técnica anestésica.

En realidad son pocos los reportes de estudios en donde utilicen Buprenorfina como analgésico narcótico de base en la analgesia general balanceada, sin embargo los pocos estudios realizados apoyan la utilización de la buprenorfina para balancear una anestesia general y concluyen que a dosis adecuada produce analgesia transoperatoria y postoperatoria adecuada, obteniéndose disminución de la concentración alveolar mínima cuando se utiliza halogenado, así como estabilidad hemodinámica(7,8,12) y efectos colaterales mínimos (2,6,13) para los cuales existe tratamiento específico en caso de que se presenten(11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La buprenorfina como narcosis basal ha demostrado su eficacia en investigaciones previas que incluyen cirugía ginecológica, ortopédica y neurocirugía entre otras. Administrada minutos antes de la inducción anestésica proporciona analgesia transoperatoria suficiente para no requerir un analgésico coadyuvante, con la ventaja adicional de proporcionar analgesia en el postoperatorio de excelente calidad.

¿ Podría la buprenorfina administrada antes de la inducción anestésica ser una buena opción para el manejo de la analgesia trans y postoperatoria en la cirugía general ?

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

H01 La Buprenorfina no es útil como analgésico único en el transoperatorio

HIPOTESIS ALTERNA

H11 La buprenorfina es excelente como algésico único en el trasoperatorio.

HIPOTESIS NULA

H02 La buprenorfina no proporciona analgesia adecuada durante el postoperatorio inmediato.

HIPOTESIS ALTERNA

H12 La buprenorfina proporciona analgesia duradera en el postoperatorio

HIPOTESIS NULA

H03 La buprenorfina no mantiene la estabilidad hemodinámica durante la cirugía.

HIPOTESIS ALTERNA

H13 La buprenorfina es capaz de mantener la hemodinamia sin cambios de importancia

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

1. Demostrar que la buprenorfina endovenosa como narcosis basal brinda analgesia suficiente en el transoperatorio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.1 Buscar la dosis ideal para proporcionar analgesia transoperatoria de calidad
- 1.2 Demostrar que la buprenorfina endovenosa proporciona analgesia adecuada en el postoperatorio inmediato
- 1.3 Valorar el tiempo de duracion de la analgesia en el periodo postoperatorio hasta la administracion de analgesico subsecuente.
- 1.4 Investigar si la buprenorfina mantiene estabilidad hemodinamica en el pre-trans y postoperatorio inmediato

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Avila Camacho, en el área de quirófanos; los casos fueron captados por el residente de Anestesiología en colaboración con algunos médicos de Base.

Entraron en el estudio 50 pacientes programados para cirugía general, edad de 15 años en adelante, estatura mínima 1.45mts, peso mayor de 50 kgrs con valoración ASA I y II y programados para cirugía electiva (Gastrocirugía). Todos los pacientes fueron premedicados con atropina 10 mcg/kg de peso y diazepam 100mcg /kg de peso administrado por vía intramuscular 30 minutos antes de la cirugía. Los pacientes se dividieron al azar en grupos de 25, al ingresar a quirófano se realizó monitorización basal de presión arterial frecuencia cardiaca y PCO₂, posteriormente se administró al primer grupo buprenorfina iv 3 mcg/kg de peso 15 min antes de iniciar la inducción anestésica. Al segundo grupo se les administró fentanil 3 mcg/kg de peso como dosis inicial y 2 mcg/kg de peso como dosis subsecuente.

La inducción se realizó con etomidato a 300 mcg/kg de peso y la relajación con Vecuronio a 100mcg/kg de peso, la relajación transoperatoria se monitorizó con neuroestimulador eléctrico, administrando dosis subsecuentes de relajante cuando se presentaron 2 a 3 fasciculaciones en respuesta al tren de cuatro (TOF). El mantenimiento anestésico se realizó con isoflorano a concentraciones variables las cuales fueron registradas para realizar un promedio final.

Durante el transcurso de la cirugía y hasta la emersión de la anestesia fueron monitorizados frecuencia cardiaca y presión arterial por métodos no invasivos convencionales y PCO₂ por gasometría arterial. Al final la cirugía la extubación se realizó valorando el nivel de conciencia del paciente, monitoreo de la curarización y la normocarbia.

Se realizó seguimiento del paciente desde su egreso del quirófano hasta la administración del analgésico subsecuente.

El dolor fue valorado por medio de una escala visual analoga de la cual tuvo conocimiento el paciente antes de entrar a sala, en esta escala se dio valor de 10 al dolor mínimo y de 30 al dolor máximo. Todos los datos fueron recopilados en hoja anexa, estos datos se analizaron estadísticamente con media, mediana, moda, desviación estandar y T de Student y fueron graficados en barra y pastel.

El tiempo de recolección de datos fue de noviembre de 1996 a junio de 1997.

Se excluyeron del estudio los pacientes en quienes hubo necesidad de complementar analgesia de buprenorfina con otro narcótico y aquellos con cirugía mayor de 4 horas.

No se incluyeron menores de 15 años, con peso menor de 50 kg, talla menor de 1.45 mts., con valoración ASA III, IV y V, y pacientes con antecedentes de náusea o vómito recientes o de fácil instalación.

RESULTADOS

En el grupo 1 (Buprenorfina) entraron 15 mujeres y 10 hombres con edad promedio de 44.2 años, peso de 65.3 kg y talla promedio de 161.3 mts. La dosis promedio de Buprenorfina administrada fué de 190.5 mcg y las cirugías realizadas fueron colecistectomías (10), Nissen (12), esplenectomías (2) y gastrectomía (1). (GRAFICAS 8, 9, 10)

En el grupo 2 (Fentanil) entraron 13 mujeres y 12 hombres con edad promedio de 53 años, peso de 64.4 kg y talla de 1.60 mts. La dosis promedio de Fentanil fué de 193.2 mcg como dosis inicial y de 128.8 mcg como dosis subsecuentes cada 30-40 minutos. Las cirugías realizadas fueron colecistectomías (14), Nissen (9), vagoantrectomía (1) y gastrectomía (1).

Después de administrado el narcótico la PCO₂ se modificó de 32.9 mmHg (pre) a 35.5 mmHg (post) en el grupo 1 y de 33.4 mmHg (pre) a 35.2 mmHg (post) en el grupo 2, siendo la T=0.684 con una P=0.50, no existiendo diferencia estadística significativa. (GRAFICA 11)

La TAM se modificó de 88.6 mmHg (pre) a 81.08 mmHg (trans) en el grupo 1 y de 91.1 mmHg (pre) a 77.8 mmHg (trans) en el grupo 2, con una T=0.987 y una P=0.50, no existiendo tampoco diferencia estadísticamente significativa. (GRAFICA 12)

La Frecuencia Cardíaca varió de 73.5 (pre) a 75.9 (trans) en el grupo 1 y de 78.9 (pre) a 76.4 (trans) en el grupo 2 con una P=0.50, sin significancia estadística. (GRAFICA 13)

La duración de la analgesia postoperatoria fué de 325.2 minutos para el grupo 1 y de 26 minutos para el grupo 2, resultando una P=0.001, que resulta con significancia estadística en favor de la buprenorfina. (GRAFICA 14)

Los efectos colaterales encontrados fueron náuseas y/o vómito en 15 pacientes del grupo 1 (60%) y en 9 pacientes del grupo 2 (34%); no hubo ningún otro efecto colateral en ninguno de los dos grupos. La P=0.005 siendo ésta estadísticamente significativa. El vómito fué controlado con metoclopramida IV a 0.150 mg/kg de peso. No hubo necesidad de antagonizar los narcóticos con Naloxona o Doxapram. (GRAFICA 15).

ESTADO FISCAL A.S.A.

ESTADO FISCAL A.S.A.

--	--	--	--	--	--	--

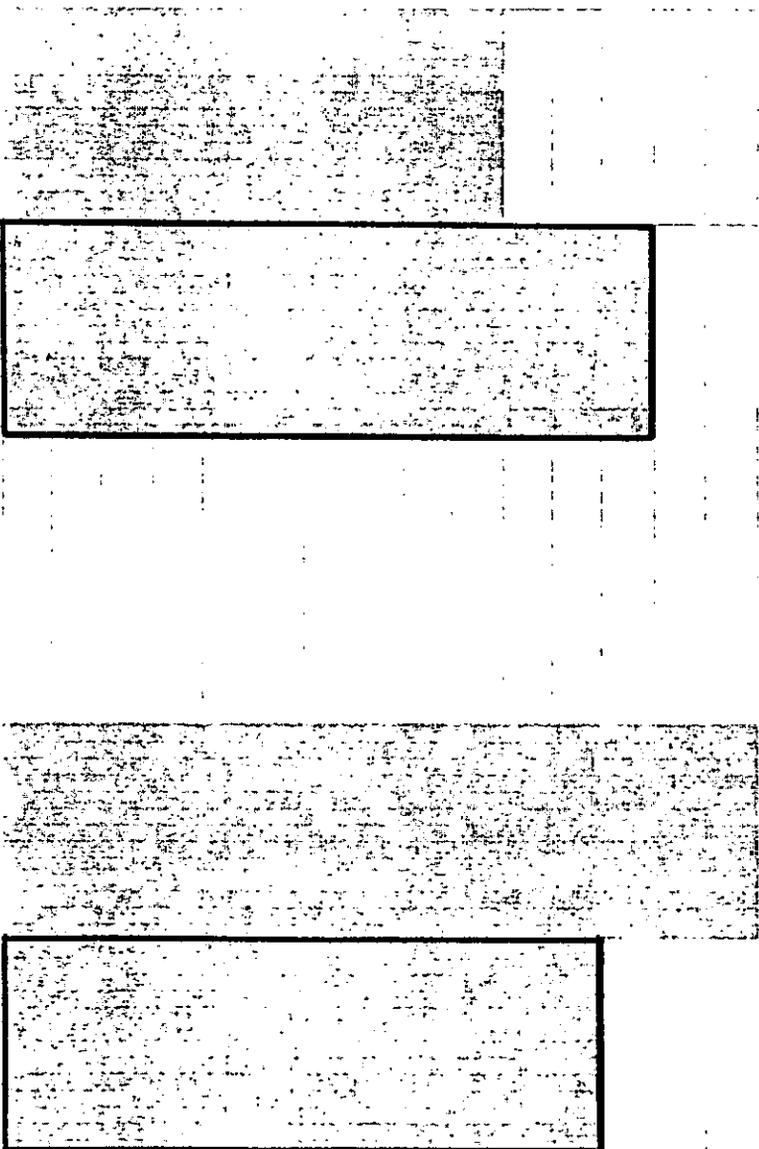
ESTADO FISCAL A.S.A.

ESTADO FISCAL A.S.A.

ESTADO FISCAL A.S.A.

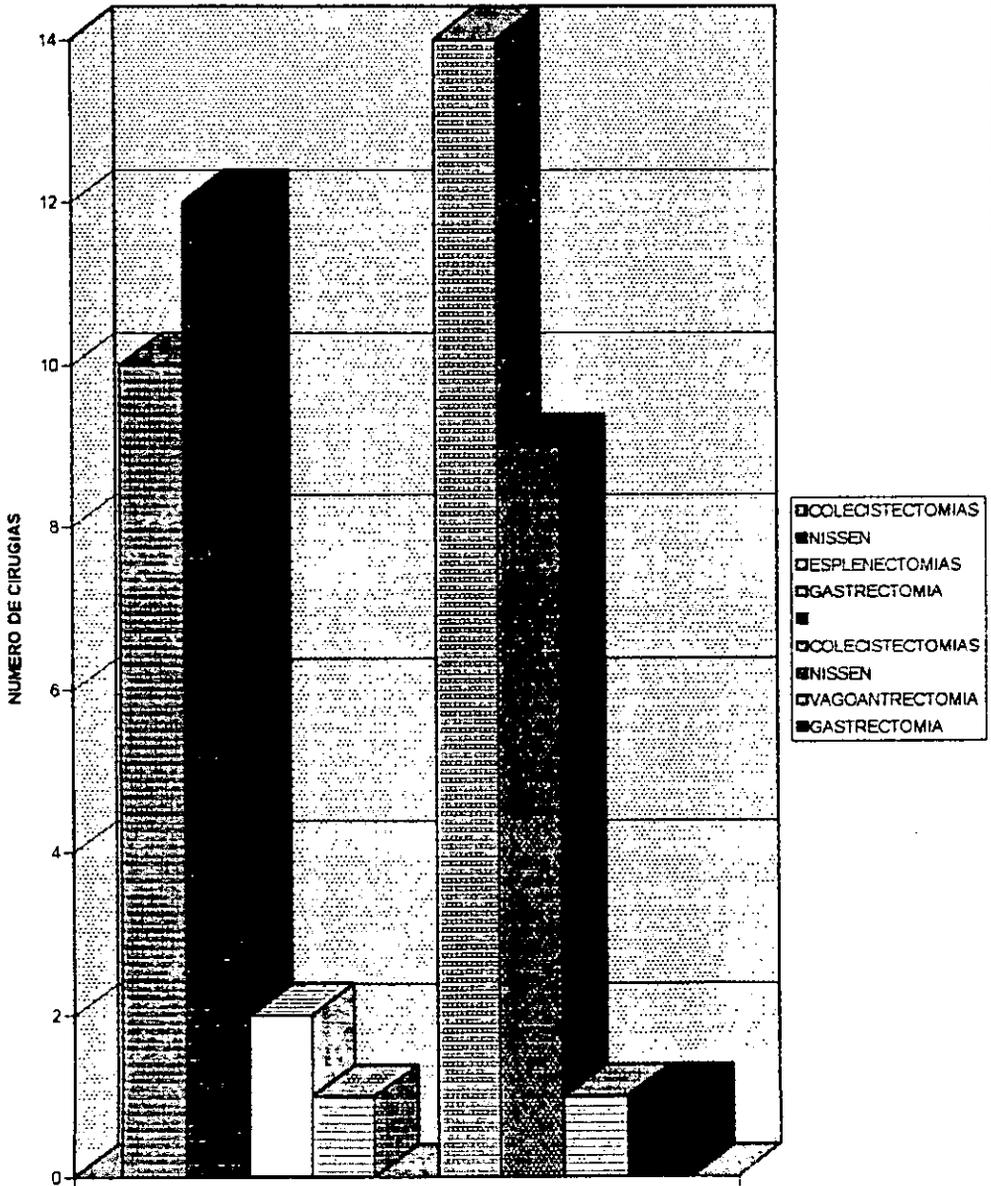
DISTRIBUCION POR SEXO Y GRUPO.

Preparado por: [Redacted]



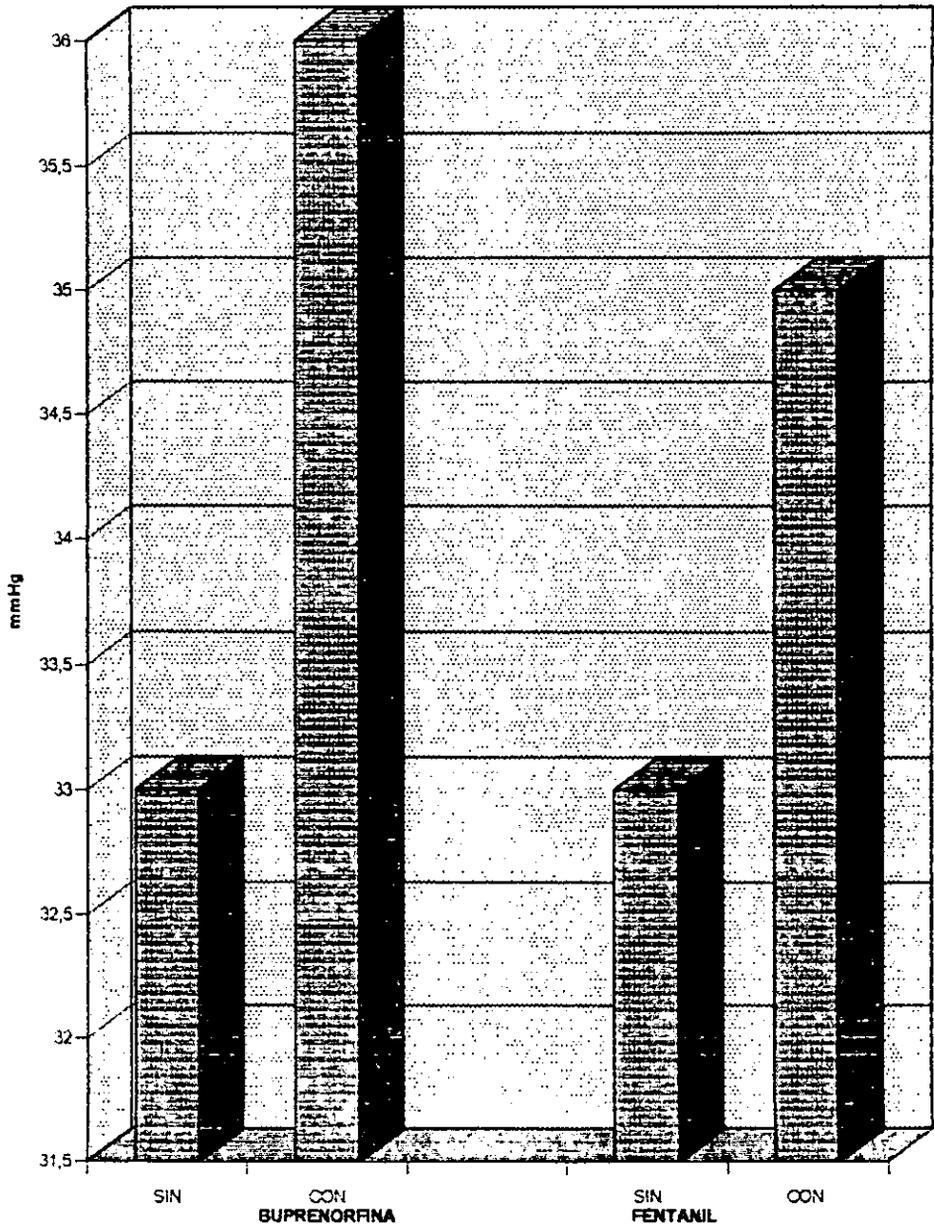
[Redacted]

DOSIS PROMEDIO

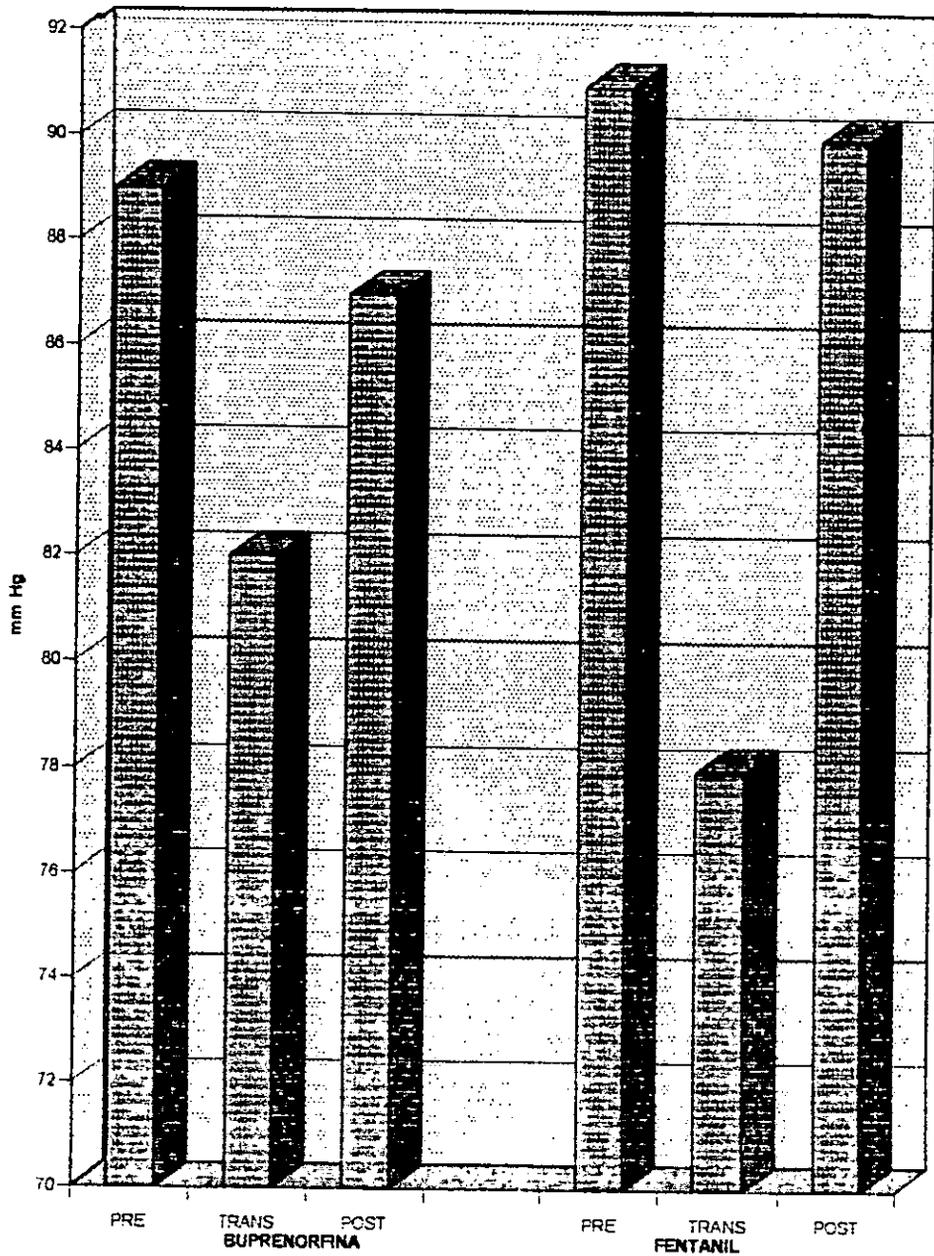


BUPRENORFINA 190.5mcg FENTANIL 193.2 mcg

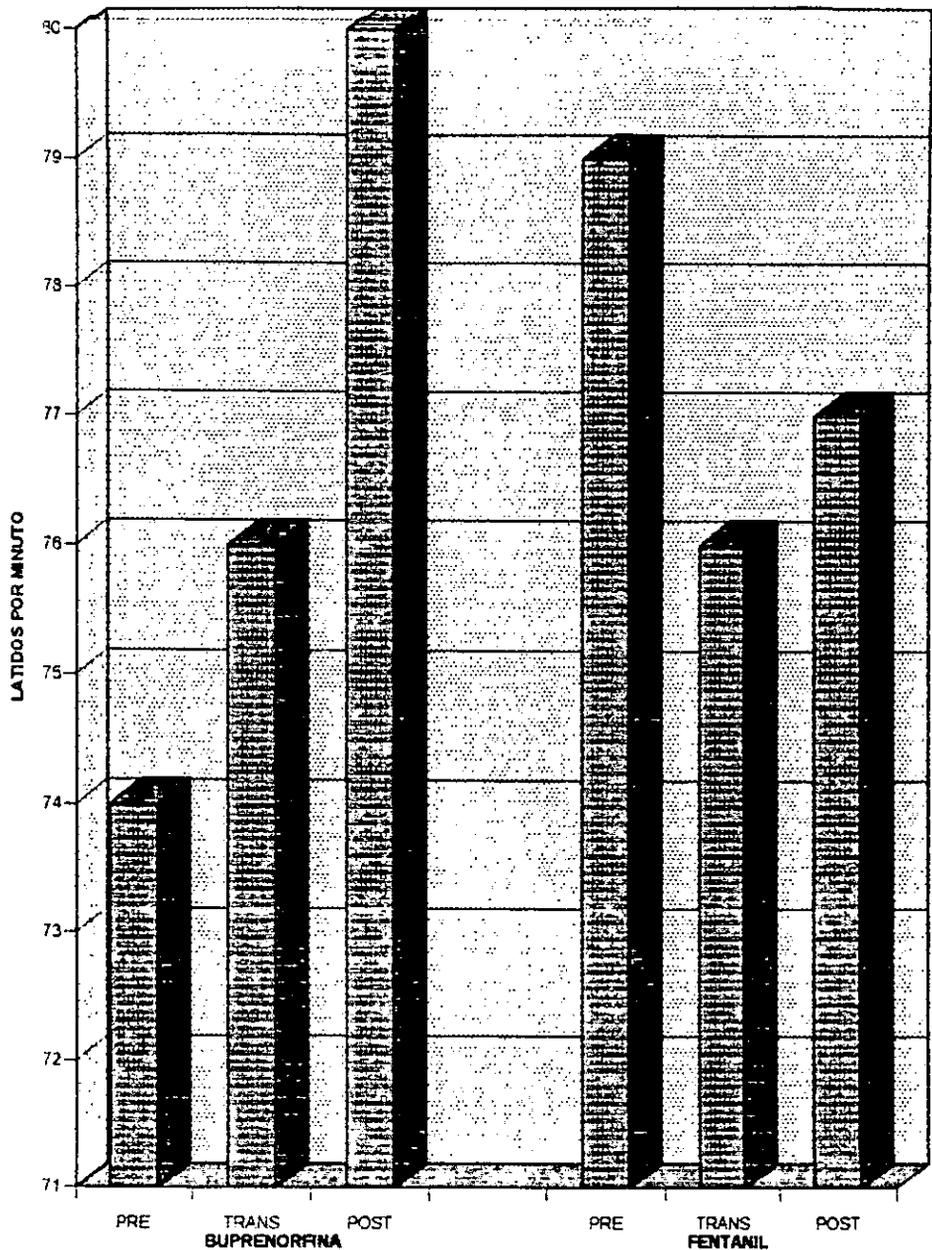
CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE PCO2 CON AMBOS OPIOIDES DESPUES DE SU ADMINISTRACION



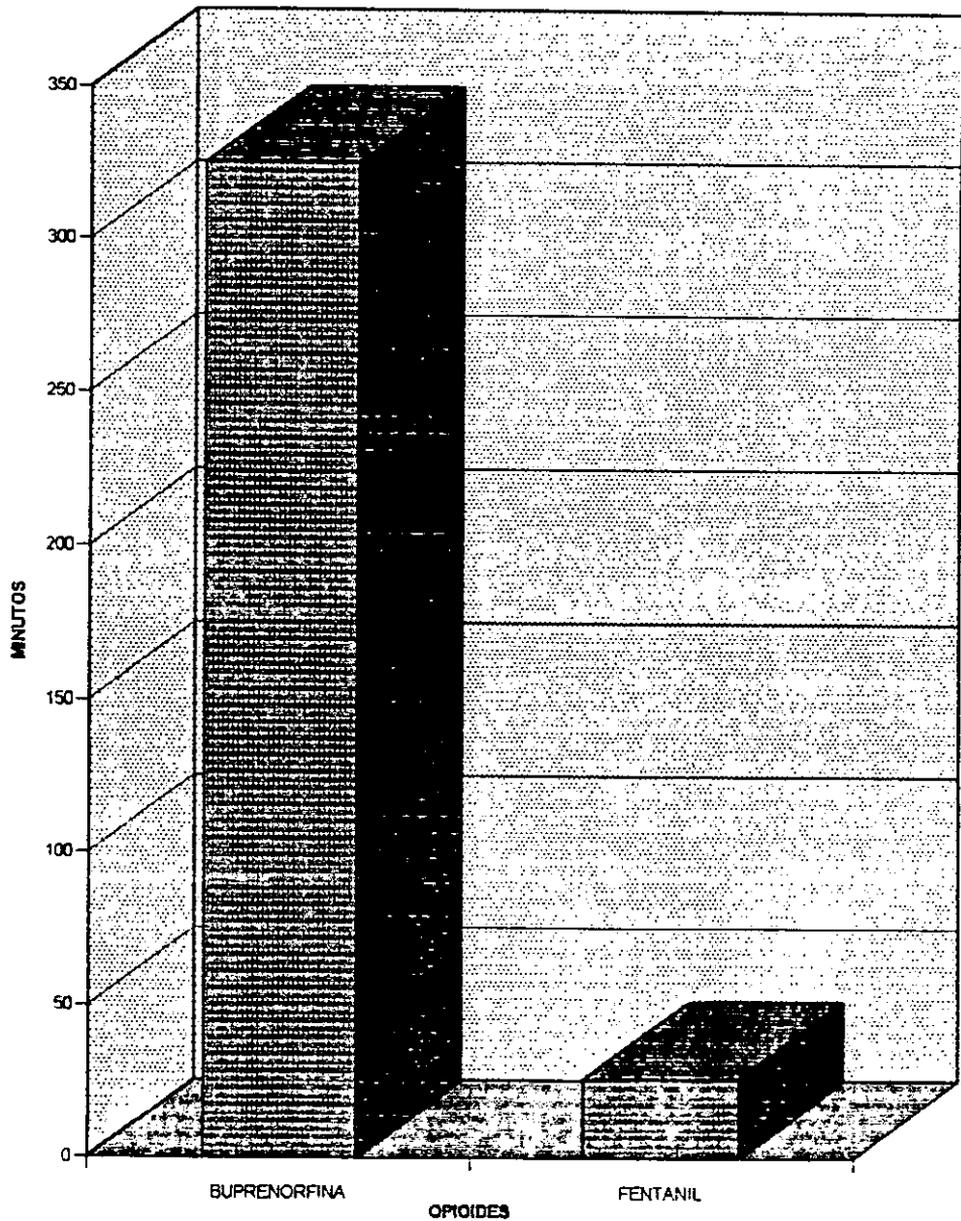
CAMBIOS EN LA TAM CON AMBOS OPIOIDES DURANTE EL PRE-TRANS Y POSTOPERATORIO



CAMBIOS EN LA FC CON AMBOS OPIOIDES EN EL PRE-TRANS Y POSTOPERATORIO

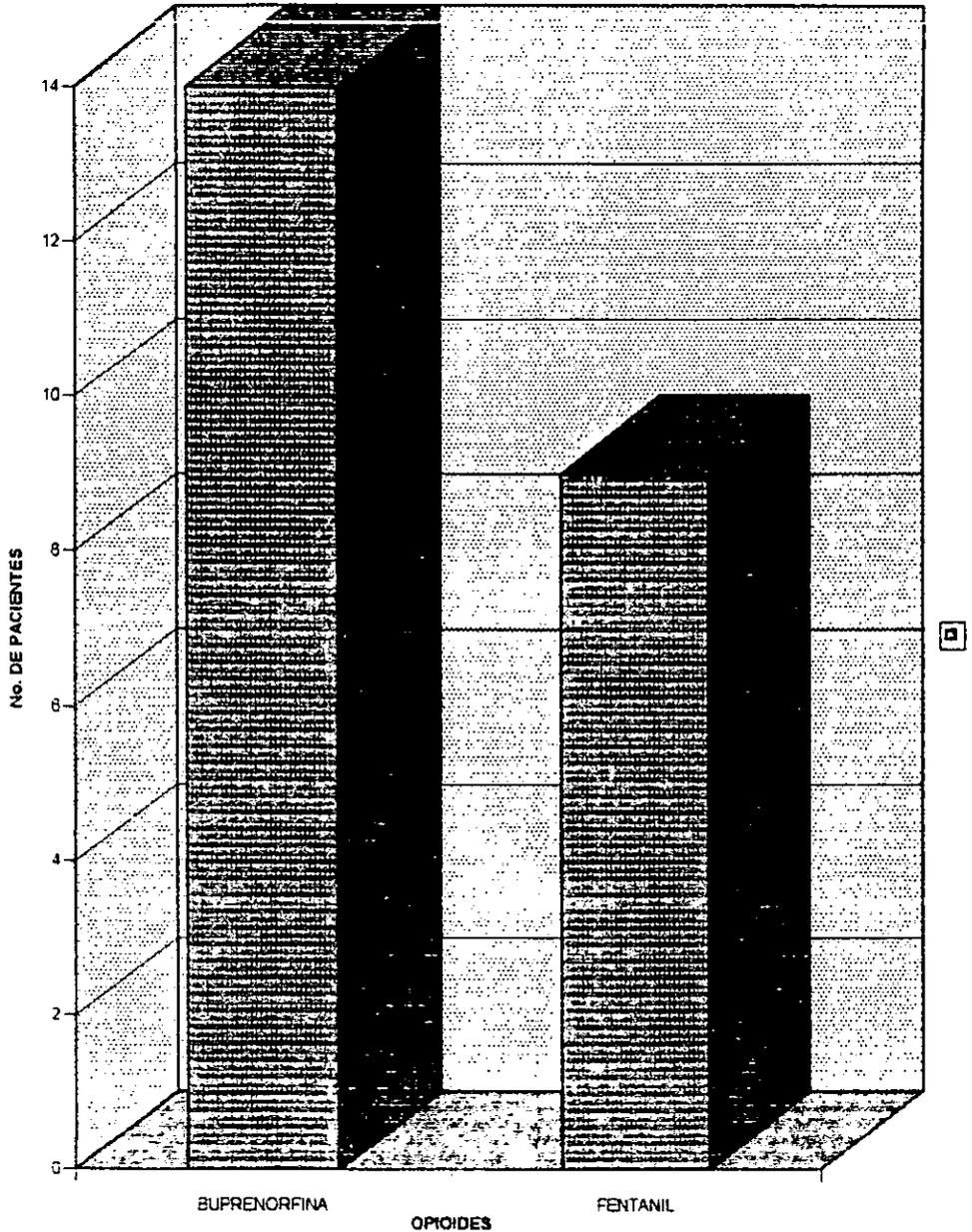


TIEMPO PROMEDIO DE ANALGESIA POSTOPERATORIA



OPIOIDES

FRECUENCIA DE EMESIS POSTOPERATORIA



DISCUSION

Actualmente existen en el mercado una gran cantidad de narcóticos para uso clínico al mismo tiempo que se han experimentado diversas vías de administración (5,9).

Las ventajas que apoyan en uso de narcóticos agonistas-antagonistas como la Buprenorfina, es la de su mayor tiempo analgesico y pronto restablecimiento de la movilización (5).

En este estudio se logro un buen control de las cifras tensionales aún en los momentos en que se observa mayor respuesta neurovegetativa, como son la laringoscopia, la intubación y al momento de incidir la piel, lo que demuestra que su efecto neurovegetativo es similar al reportado para otros agentes opioides tales como el Fentanil (3,4,7).

La Buprenorfina es un agonista parcial por los receptores Mu y antagonista de los receptores Kappa, provocando diversos efectos colaterales, entre los que se refieren más frecuentemente son las nauseas, vómito, sedación, mareo y cefalea (5,6). En el presente estudio los efectos colaterales que se presentaron fueron el vómito y/o nauseas en 15 pacientes del grupo 1 y en 9 pacientes del grupo 2.

La gran ventaja de la buprenorfina es el largo tiempo de analgesia postquirúrgica ya mencionada en diversos estudios (5,6,9,12,14) y corroborado en este estudio en donde el tiempo promedio de analgesia fué de 325 minutos (5 horas 40 minutos) para el grupo 1 y de 26 minutos para el grupo 2. Este largo periodo analgésico es debido a su larga vida media de eliminación que es de 6-8 horas. La mayor duración de acción después de una sola dosis quizá depende de su gran afinidad por los receptores, con lo cual se produce una disociación extraordinariamente lenta del receptor. Ello ocasiona una correlación inadecuada entre la concentración plasmática de buprenorfina y sus efectos analgésicos.

La seguridad de proporcionar a los pacientes analgesia postquirúrgica es de suma importancia sobre todo sino se provocan efectos indeseables.

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

CONCLUSIONES

La Buprenorfina demostró tener características adecuadas para ser utilizada como opioide de base para cirugía general, además produce analgesia postoperatoria satisfactoria por lo menor durante las primeras 6 horas posteriores a la cirugía cuando se administra como medicación preanestésica 15 minutos antes de la anestesia general inhalatoria con Isoflurano.

Con esta técnica (Isoflurano-Buprenorfina), se obtuvo gran estabilidad hemodinámica, tanto en el transanestésico como en el postquirúrgico (primeras 6 horas), no produciendo aumento importante en la concentración de CO₂ arterial y manteniendo cifras semejantes al grupo de Fentanil.

Se concluye que ésta es una buena técnica anestésica para realizar cirugía mayor ya que proporciona un despertar indoloro, control del dolor postoperatorio y estabilidad hemodinámica. A dosis de 3 mcg/kg de peso no hubo depresión respiratoria, ni sedación profunda en el postoperatorio, el único efecto colateral fué el vómito el cual fué fácilmente controlado con metoclopramida endovenosa.

RESUMEN

El presente estudio tiene por objeto comparar la calidad de la analgesia postquirúrgica, el tiempo de duración de la analgesia y la estabilidad hemodinámica pre, trans y postoperatoria entre la buprenorfina y el fentanil.

Entraron en el estudio 50 pacientes divididos al azar en 2 grupos de 25, con valoración ASA I y II, edad de 15 años en adelante, estatura mínima de 1.45 mts y peso superior a 50 kg. Todos los pacientes fueron premedicados con atropina y diazepam IM. Al grupo 1 se les administró Buprenorfina IV a 3 mcg/kg de peso 15 minutos antes de la inducción anestésica y al grupo 2 se les administró Fentanil a 3 mcg/kg de peso como dosis inicial y 2 mcg/kg de peso como dosis subsecuentes. Se monitorizó TAM, Frecuencia Cardíaca y PCO₂ en el pre, trans y postoperatorio, anotando el tiempo de duración de la analgesia en ambos grupos a partir de terminada la cirugía hasta la administración de analgésico subsecuente.

Los resultados demuestran que la TAM y la Frecuencia Cardíaca se mantuvieron estables hemodinámicamente en ambos grupos, con una $P=0.50$, no teniendo significancia estadística.

Las cifras gasométricas de PCO₂ después de la administración de Buprenorfina o Fentanil no presentaron grandes variaciones en ninguno de los dos grupos, conservándose en límites normales, lo que resulta en una $P=0.50$, no siendo significativa.

En lo que respecta al tiempo de analgesia postquirúrgica, el grupo de buprenorfina superó por mucho al grupo de Fentanil, con un tiempo de analgesia postquirúrgica de 325.2 y 26 minutos, respectivamente. La P en este caso fué de 0.001, resultando estadísticamente significativa.

Los efectos colaterales fueron la náusea y/o vómito en 15 pacientes del grupo 1 (60%) y en 9 pacientes del grupo 2 (34%), con una $P=0.005$ con significancia estadística.

En conclusión la Buprenorfina es un narcótico agonista-antagonista que representa una buena opción para el manejo anestésico de los pacientes sometidos a cirugía general, con analgesia postquirúrgica adecuada y a ésta dosis con mínimos efectos colaterales y fácilmente controlables.

B I B L I O G R A F I A

1. Downing J W, Leary E, White S. BUPRENORPHINE: S NEW POTENT LONG-ACTING SYNTHETIC ANALGESIC. COMPARISON WITH MORPHINE. British Journal Anaesthesia 1977; 49:251-255.
2. Boura A L, Fitzgerald A. THE PHARMACOLOGY OF N-(CYCLOPROPIL METHYL)-19-ISOPELTYL-NOROVINOL HIDROCLORIDE. British Journal Pharmacology 1966; 26:307-311.
3. MaQuay H, Bullingham R. CLINICAL EFFECTS OF BUPRENORPHINE DURING AND AFTER OPERATION. British Journal of Anaesthesia. 1980; 52: 1018-1019.
4. Bullingham R, MaQuay H, Moore R. BUPRENORPHINE KINETICS. 1980 28: 667-672.
5. Catherine K, Brian G, Randall J, Peter S. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE NARCOTICOS. NUEVOS FARMACOS EN ANESTESIA. Clinicas de Anestesiología de Norteamérica, segunda parte Vol. 1 1994.
6. Miller R. ANESTESICOS INTRAVENOSOS OPIACEOS. Anestesia. 1993 Vol I: 253-311.
7. Igartua L, Brito G. ANESTESIA CON BUPRENORFINA, ISOFLUORANO Y LIDOCAINA EN PACIENTES NEUROQUIRURGICOS. Revista Mexicana de Anestesiología. 1994; 17: 114-119.

8. Anguiano M, Gutiérrez E, Pérez A. ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA EN APLICACION PREANESTESICA. Revista Mexicana de Anestesiología. 1995; 18: 121-124.
9. Fugarolas W, Carballar A, Prado F. CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO. Revista Mexicana de Anestesiología. 1990; 13:79.
10. Obel D, Hansen L, Hütel M, Andersen P. BUPRENORPHINE-SUPPLEMENTED ANAESTHESIA. Bristish Journal of Anaesthesia. 1985; 57: 271- 274.
11. Richard C. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO. Clinicas de Anestesiologia de Norteamerica. Vol 2, 1992.
12. Kakehata J, Ogino H. POSTOPERATIVE PAIN RELIEF BY PREANESTHETIC ADMINISTRATION OF BUPRENORPHINE SUPPOSITORY IN ELECTIVE MASTECTOMY. Masui. 1993, 42 (8): 1184-1189.
13. Walsh S, Preston K, Stitzer M, Cone E. CLINICAL PHARMACOLOGY OF BUPRENORPHINE: CEILING EFFECTS AT HIGH DOSES. Clinical Pharmacology Therapy. 1994; 55(5): 569- 580.
14. Dipalma R, PHARMACOLOGY IN MEDICINE. STIMULANTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. 1971, 4 a Ed, 525-530.

15. Bowman W C. APARATO RESPIRATORIO Y DROGAS QUE MODIFICAN SU FUNCION. Farmacología, 1984, 2a Ed, 24.20-24.22.

16. Goth A. DEPRESSANT AND STIMULANTS OF CENTRAL NERVOUS SYS - TEM. Medical Pharmacology. 1976, 8a. Ed, 270-275.