



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

11202
44
2ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA
LECHE MATERNA EN PACIENTES
POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

A N E S T E S I O L O G O

P R E S E N T A:

DR. PINEDA ABONZA VICTOR MANUEL



IMSS

MEXICO, D. F.

281245

FEBRERO DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

***CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA
LECHE MATERNA EN PACIENTES
POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A***

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE :

A N E S T E S I O L O G O

PRESENTA :

DR PINEDA ABONZA VICTOR MANUEL

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999

**CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE
MATERNA EN PACIENTES POSTOPERADAS DE
CESAREA EN EL HGP 3-A**

DR ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR JUAN JOSE DOSTA HERRERA.
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR PINEDA ABONZA VICTOR MANUEL

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

99-671-0001

A DIOS :

Que hace perfecto mi camino.
Quien guía mis pasos y me hace estar firme,
quien adiestra mis manos para la batalla.

A SAMUEL JOAQUIN FLORES :

Porque me has enseñado el camino
verdadero, amar a dios y me has regalado
una oración diaria pidiendo a dios por mi.
Dios le bendiga.

A MI ESPOSA

HORTENSIA:

El amor de mi vida,
que ha sabido esperar con paciencia y pasar
desvelos juntos para lograr un pedañito más
en mi vida.

A MIS HIJOS

VICTOR DANIEL, SAMUEL Y MARIA ELISA :

Que son la razón de mi vida y haberme
regalado varias horas de ausencia de su lado
para mi supección personal.

A MIS PADRES :

Por brindarme su apoyo y comprensión y
haberme dado una herencia incalculable la
educación.

AL DR PEDRAZA MENDEZ
HUMBERTO

Jefe de enseñanza del HGP 3-A , por
brindarme su apoyo en la realización de este
estudio de tesis.

RESUMEN

Concentración de buprenorfina en la leche materna en pacientes postoperadas de cesárea en el HGP 3-A. Pineda-abonza-V., Aguilera-Madrigal-O., Pérez-Flores-A., Dosta-Herrera-J. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". México D.F.

OBJETIVO : Evaluar si la buprenorfina administrada por vía epidural se encontraba en la leche materna en pacientes postoperadas de cesárea 6 horas posterior a su administración y si provee analgesia postoperatoria satisfactoria.

MATERIAL Y METODOS : Previa autorización del Comité Local de Investigación del Hospital de la Gineco-Pediatría 3-A del Instituto Mexicano de Seguro Social, se estudiaron 20 pacientes con edades entre 13 y 40 años de edad postoperadas de cesárea bajo bloqueo epidural. A todas las pacientes se les administró buprenorfina peridural a dosis de 3-5 microgramos por kilogramo de peso. Previo a la administración, se registraron presión arterial media no invasiva, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, estado de conciencia e intensidad del dolor según la Escala Análoga Visual (EVA) de 10 cm; los mismos parámetros se registraron a los 15, 30, 60, 180 y 360 minutos posterior a la administración de buprenorfina. Se realizó estadística con media aritmética y desviación estandar.

RESULTADOS: De acuerdo a estudio de laboratorio de cromatografía de gases y masas no se encontró buprenorfina en la leche materna a dosis de 3-5 microgramos por kilogramo de peso a las 6 horas después de su administración peridural, así también la buprenorfina alivió el dolor postoperatorio en el 100% de las pacientes una hora después de su administración, la analgesia proporcionada fué en promedio de 7.4 horas. Los efectos adversos encontrados fueron náuseas en el 10 % de las pacientes.

CONCLUSIONES: El uso de buprenorfina epidural a las dosis utilizadas en este estudio provee analgesia postoperatoria satisfactoria y una confiabilidad en la lactancia inmediata sin efectos secundarios en el neonato.

Palabras clave: *Bloqueo peridural *Analgesia postoperatoria *buprenorfina.

SUMMARY

BUPRENORPHINE MATERNAL MILK CONCENTRATION IN POSTOPERATIVE IN PATIENTS OF CESAREAN SECTION.

OBJETIVE: To evaluate weter epidural administered buprenorphine was in maternal milk in postoperative patients of cesarean section at 6 hours after give it and if it provide satisfactory postoperative analgesia.

MATERIAL AND METHODS : With the approval of the Local Research Committee of Gineco-Pediatria 3-A Hospital of Instituto Mexicano del Seguro Social, we studied 20 patients age from 13 to 40 years postoperated of cesarean section with epidural blockade. All patients received peridural buprenorphine 3-5 mcg/kg of weight, before its administration were recorded non invasive mean arterial pressure, heart frequency, breathing frequency, oxigen saturation, consciousness stage and pain intensity on Visual Analogical Scale (VAS) of 10 cm. Same parameters were registered at 15, 30, 60, 180 and 360 minutes after buprenorphine administration.

We made descriptive statistics with arithmetical mean and standar desviation.

RESULTS : According with Cromatography of gas and mass in laboratory studies there was not buprenorphine in maternal milk at 3-5 mcg/kg of weight at 6 hours after its peridural administration, also buprenorphine relieved postoperative pain in 100% of patients 1 hour after its administration, analgesia mean time was of 7.4 hours. Side effects were nausea in 10% of patients.

CONCLUSION : Epidural buprenorphine at used dose in this study give satisfactory postoperative anesthesia and reliability at immediate breast feeding without side effects on neonate.

Key words : Peridural blockade *postoperative analgesia * buprenorphine

**CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE
MATERNA EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN
EL HGP 3-A**

DR. VICTOR MANUEL PINEDA ABONZA.*
DR. OSCAR AGUILERA MADRIGAL.**
DRA. ANDREA PEREZ FLORES.***
DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA.****
DR. DANIEL FLORES LOPEZ.*****

- * MEDICO RESIDENTES DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA
HECMN "LA RAZA"
- ** JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HGP 3-A
- *** MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL
HOSPITAL DE TICOMAN DEL DF.
- **** TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA DEL
HECMN "LA RAZA"
- ***** JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HECMN "LA RAZA"

ANTECEDENTES

Se admite que el primero en utilizar la analgesia epidural fué Cornig en 1885. Se le ocurrió que los productos inyectados dentro de canal medular podían ser absorbidos por los abundantes plexos vasculares de la proximidad y dirigirse hacia la sustancia de la médula espinal lo cual permite su medicación directa para tratar la enfermedad neurológica o conseguir la analgesia quirúrgica⁽¹⁾

La analgesia epidural ha sido practicada, mediante una u otra técnica desde 1901, fecha en que los franceses Sicard y Cathelin la dieron a conocer de forma independiente mediante el abordaje caudal, después de los informes satisfactorios de ambos, Tffier intentó la analgesia epidural por vía lumbar al final del mismo año, pero la falta de suerte y las dificultades correspondientes, para localizar un espacio tan reducido, de 2 a 4 mm de anchura, situado a una profundidad veinte veces esta misma cifra, hicieron que no se volviese a intentar durante varios años.

En 1913, Heile intentó revivir la idea de los bloqueos epidurales altos penetrando el canal medular por la vía lateral, a través de los agujeros intervertebrales, en lugar de la punción por vía media. Heile utilizó este abordaje con propósito quirúrgico y terapéutico, pero parece que este método no tuvo mucha aceptación fuera de Alemania. Mientras tanto, la vía caudal se

reafirmó como la única técnica segura para alcanzar el espacio epidural y el campo de la analgesia quedó limitado el área dependiente de la cola de caballo, ya que los esfuerzos para realizar bloqueos más altos dependían de las diferencias anatómicas individuales del sacro y sus orificios, causantes de la irregularidad de los resultados. ⁽²⁾

Esta problemática se prolongó hasta 1921, fecha en que Fidel Pajés volvió a despertar el interés por la punción lumbar media y a resaltar facilidad de su acceso y la amplitud de posibilidades que ofrecía en comparación con la caudal. La analgesia epidural consiguió escapar del declive generalizado de las técnicas regionales con el nuevo ímpetu, logrando mediante la introducción de la aguja de Tuohy y los catéteres epidurales permanentes.

Con estos refinamientos técnicos fué posible mantener la analgesia continua o intermitente durante periodos muy prolongados que abarcan días enteros incluso semanas si era necesario ⁽³⁾

Durante el parto, esta capacidad analgésica ha abierto las puertas a cambios revolucionarios en cuanto a los métodos obstétricos ⁽⁴⁾

Los opioides fueron descubiertos en 1971. Aislados en 1973. Se reportaron presentes en el cerebro en 1974 y en la médula en 1976.

Los efectos farmacológicos fueron conocidos hace 5000 años pero su mecanismo de acción fué recientemente dilucidado. ⁽⁵⁾

Las primeras referencias del opio, se encontraron en los escritos de Teofrasto en el siglo III, antes de cristo, pero es verosimil que los sumerios conocieran ya sus propiedades.

Introducido en el oriente por mercaderes árabes, se utilizó principalmente en el tratamiento de la disentería. ⁽⁶⁾

A mediados del siglo XVI su uso se expandió en Europa y Sydenham escribió en 1680: Entre los remedios que Dios ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es universalmente eficaz como el opio". En efecto, el opio contiene más de 20 alcaloides distintos y tuvo que esperar hasta 1806 para que Sertürner realizara la extracción de una sustancia pura llamada morfina, del nombre Morfeo, dios de los sueños.

Este descubrimiento fué rápidamente seguido de otros (codeína 1832, papaverina 1848) y la utilización de productos médicos se expandió en el mundo médico. ⁽⁷⁾

A principios del siglo XX, los Estados Unidos se confrontaron con el problema de la toxicomania debido a la invención de la aguja hipodérmica, de la introducción del opio por los inmigrantes chinos y el uso terapéutico de la morfina

en las heridas de la Guerra Civil. Es así que la investigación estuvo estimulada por la necesidad de conocer analgésicos privados de fenómenos de acostumbamientos. ⁽⁸⁾

Un primer paso fué el descubrimiento de la morfina. Utilizada en 1961 por Eckenhoff como antídoto de la morfina, su acción analgésica fué puesta en evidencia en 1954 por Lasagna y Beecher. ⁽⁹⁾

Entre tanto la nalorfina, reveló una utilización difícil debidos a sus efectos secundarios y la investigación se orientó hacia el desarrollo de sustancias puramente antagonistas (naloxona) o de acción mixta (pentaxocina y buprenorfina). ⁽¹⁰⁾

Enlazados al descubrimiento de los receptores, estos productos han evolucionado nuestra manera de concebir la acción de los opiáceos.

Dentro del manejo preanestésico de las pacientes obstétricas, la premedicación para una parturienta extremadamente aprensiva el midazolán o fentanil, pueden ser administrados IV el cual se han encontrado una mínima depresión fetal. ⁽¹¹⁾

La anestesia epidural en infusión continua usando anestesia local o solo opioides o en combinación, proporciona una mitigación del del dolor postoperatorio, incrementándose la seguridad y la sensación del control

personal de los pacientes, el cual reduce el bloqueo motor y baja la incidencia de efectos secundarios como el prurito⁽¹²⁾.

En la actualidad existen una gran variedad de métodos y técnicas para el control del dolor agudo y crónico, por tanto no es aceptable que los enfermos cursen con dolor que es un proceso dinámico que abarcan interacciones entre sistemas complejos ascendentes y descendentes, el dolor agudo en el postoperatorio tiene funciones importantes que si no es aliviado puede producir respuestas anormales que pueden causar la muerte del paciente⁽¹³⁾

El dolor de las contracciones uterinas tiene la función de señalar el inicio del trabajo de parto pero si no es aliviado puede ocasionar: aumento de la ventilación materna al doble de lo normal, periodos de hipoventilación entre las contracciones que puede conducir a la hipoxia materna y su vez hipoxia fetal, aumento del gasto cardiaco entre el 50 y 150%, aumento de la actividad simpática, con una elevación de catecolaminas, cortisol, ACTH y esteroides. El dolor intenso en el trabajo de parto puede ocasionar alteraciones emocionales de la madre y existiendo cambios neuroendócrinos en estado postoperatorio⁽¹⁴⁾.

Puede constituir una fuente de temor y ansiedad en los pacientes hospitalizados. Cuando se prolonga puede conducir una situación de resentimiento, estableciéndose una relación de enemistad con los médicos y enfermeras que se encargan de controlar esta situación de dolor. El proceso puede acompañarse de insomnio en la recuperación del paciente.

En algunos casos las quejas de intenso dolor puede significar un intento por parte del paciente de conseguir algún tipo de fármaco que le ayude a mejorar⁽¹⁵⁾

Existen diferentes medicamentos que se usan para alivio del dolor postoperatorio y diferentes vías de administración entre ellas están:

- intravenosa (I.V)
- intramuscular (I.M)
- subcutánea (S.C)
- sublingual (S.B)
- epidural (P.D)

Dentro de los medicamentos se encuentran analgésicos no esteroides como los opiáceos. La demostración de receptores opiáceos específicos en la sustancia gelatinosa del cordón espinal y las aplicaciones subsecuentes, originaron un amplio uso de opioides epidurales en el tratamiento del dolor

postoperatorio. Aunque la mayoría de los reportes clínicos que se dan es con el uso de la morfina epidural, otros opioides han sido ya investigados tal es el caso del fentanil y la buprenorfina. ⁽¹⁶⁾

BUPRENORFINA

La buprenorfina es un derivado de la tebaina con una estructura similar a la de la morfina pero con una potencia aproximadamente de 33 veces superior. Es un agonista parcial del receptor μ . Es muy lipofílica y su asociación y disociación del receptor opiáceo es muy lenta. Su inicio de acción es lento y es posible que su efecto máximo se aparezca hasta al cabo de 3 horas. La duración del efecto es prolongada (hasta 10 horas). Tiene metabolismo hepático y la mayoría de los metabolitos se eliminan por vía biliar, el volumen de distribución de la buprenorfina es de 2,8 L/kg. y el aclaramiento, de 20 ml/kg/minuto. Las dosis analgésicas iniciales recomendadas son de 0.3 a 0.4 mg.

Sus efectos subjetivos (como la euforia) son similares a las de la morfina, aunque son menos frecuentes. Las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más comunes. Este opiáceo produce depresión respiratoria con un efecto techo tras la administración de dosis que oscilan entre 0.15 y 1.2 mg en el adulto. Dosis más elevadas no produce mayor depresión respiratoria e incluso puede desencadenar un aumento de la ventilación (predominio de la

acción antagonista). Con dosis más elevadas de otros fármacos del tipo agonista-antagonista se producen reducciones aparentes similares de la depresión respiratoria. Sin embargo, tras la administración de determinadas dosis de buprenorfina, la depresión respiratoria es imprevisible. La reversión de los efectos con naloxona es limitada debido a la gran afinidad de la buprenorfina por el receptor μ y a la lenta disociación. Para alcanzar la reversión completa puede requerirse dosis muy elevadas de naloxona y/o doxopram.

La buprenorfina se ha utilizado con buenos resultados para premedicación (0.3 mg I.M), como componente analgésico en la anestesia balanceada (4,5-1-2mcg/kg), y para el control del dolor postoperatorio (0.3 mg I.M.). La administración sublingual de 0.4 mg también se ha mostrado eficaz. Al igual que otros compuestos agonistas-antagonista, este opiáceo no es aceptable como único anestésico, y el perfil cinético de su unión al receptor restringe su utilidad cuando se requiere la administración concomitantes de otros agonistas del receptor μ por otro lado, la buprenorfina a dosis elevadas puede ser especialmente útil como alternativa a la metadona en el tratamiento de mantenimiento de los adictos a los opiáceos.

Los efectos hemodinámicos de la buprenorfina son similares a los de la morfina. Cuando se ha administrado crónicamente, los síntomas de abstinencia a opiáceos aparecen lentamente (al cabo de 5-10 días) tras cesar la administración. (17,18,19)

Los analgésicos opioides agonistas parciales, que tienen tanto propiedades analgésicas coantagonistas de opioides, fueron introducidos en la década de 1950 con la esperanza de que demostrarán actividad analgésica sin efectos colaterales significativos. Los analgésicos agonistas se pueden subdividir por su actividad de receptor : Actividad en receptor de los analgésicos agonistas-antagonistas y antagonistas parciales.

Pentazocina	kappa-agonismo	(proporciona analgesia)
Butorfanol	sigma-agonismo	(causa disforia)
Nalbufina	Mu-antagonismo	(revierte la actividad de morfina)
Buprenorfina	Mu-agonismo	(proporciona analgesia)
Propiram	Sigma	(ningún efecto)

En relación con los agonistas parciales la utilidad clínica de los dos primeros está limitada por su efecto de techo, siendo su actividad analgésica máxima solamente el 50% de lo que es posible alcanzar. Sin embargo, la buprenorfina, en un amplio rango de dosis no parece demostrar un efecto de techo para la analgesia y se comporta clínicamente como un agonista puro. En el caso de los agonistas parciales como la buprenorfina se combina con el receptor Mu pero sólo poseen una actividad limitada. La curva dosis respuesta es más plana y el efecto máximo es inferior. El agonista parcial desplaza la curva dosis-respuesta de un agonista hacia la derecha.

Su acción a nivel de los receptores no es totalmente agonista ni completamente antagonista. (20)

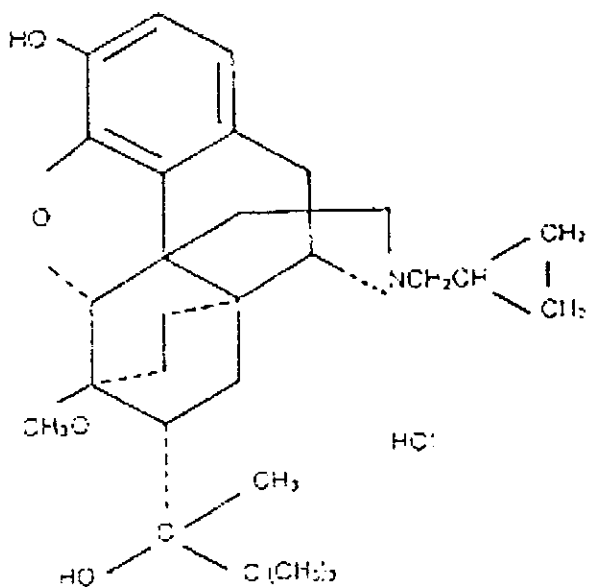
El perfil físico-químico de la buprenorfina está caracterizado por una gran liposolubilidad. Una gran capacidad de enlace con los receptores morfínicos que se traduce en una gran lentitud de disociación.

Por ejemplo, la disociación de la buprenorfina del receptor Mu es mucho más lenta que la comparada con el fentanil, y no se correlaciona con sus concentraciones plasmáticas. La elevada afinidad de la buprenorfina por los receptores Mu también tienen que ver con la dificultad para revertir sus efectos con la naloxona. (16), (21)

La fórmula de la buprenorfina en forma desarrollada es :

Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-7alfa (hidroxil trometil 1,2,2,propil) endo Etano-5,14 tetrahidro 6,7,8,14 nororipavina.

FORMULA DESARROLLADA DE LA BUPRENORFINA



FARMACODINAMIA

En relación a la actividad agonista podemos decir :

Su acción antinociceptiva es potente.tiene acción prolongada. La dosis equianalgésica: la dosis media efectiva minima para un analgésico válida en el 50% de los sujetos tratados es un elemento de comparación de la actividad analgésica de los morfínicos. La actividad analgésica de la buprenorfina en función del tiempo es diferente según la vía de administración utilizada : ⁽²²⁾

Vía	Inicio (min.)	Analgesia Máxima (min.)	duración Total (hrs.)
I.V	10-15	60	6-8
I.M	15-25	90	6-8
Epidural	15	60-90	8-10

Actualmente, los factores que predisponen a la depresión respiratoria después de la administración intratecal de opioides solubles en agua por ejemplo la morfina, dosis altas, cambios marcados en la presión toracoabdominal, incluyendo ventilación artificial, falta de tolerancia a los opioides o de otras drogas depresoras del Sistema Nervioso Central (S.N.C)

Los pacientes con enfermedad respiratoria puede esperarse que sea de riesgo así mismo utilizando opioides por una sola vía. La edad puede influir en el volumen del líquido espinal y en la presión, y el cerebro de pacientes ancianos puede ser más susceptible a la depresión respiratoria por opioides.

Se requiere información crítica respecto al flujo dinámico del líquido cefalorraquídeo. Y la farmacocinética de los opioides después de la administración intratecal, aunque hay liberación de neuropéptidos, como la sustancia P, de las terminales periféricas de las fibras C aferentes primarias y conduce a una propagación de la hiperalgesia e inflamación del tejido distante no lesionado. La lesión tisular y el dolor agudo también producen una sensibilización de las neuronas del sistema nervioso central, lo cual conduce al dolor espontáneo, dolor irradiado e hiperalgesia, que puede persistir durante periodos prolongados y duran más que el daño tisular que los ha desencadenado inicialmente. La sensibilización se refleja por excitación, umbrales reducidos y la expansión de los campos receptores en las neuronas de las astas posteriores, alteraciones en los reflejos de flexión y dolor espontáneo persistente, el cual se conserva en ausencia de estímulos de la lesión periférica. La sensibilización central es influida por sucesos neuroquímicos. Se tiene la esperanza de que por medio de un mejor conocimiento de las reacciones de las estructuras del sistema nervioso sea posible prevenir la depresión y aunque hay fuertes evidencias que conectan la administración intratecal, aunque hay fuertes evidencias que conectan la depresión respiratoria a la concentración del LCR de los opioides. En estudios

en animales, la inyección directa de opiodes en el 4º. ventriculo o en el LCR o en la región ventral del tallo cerebral resultó en rápida depresión respiratoria (3-5 minutos), la cual es similar en ambos sitios de la inyección así la difusión de la droga a través del tejido cerebral a los centros respiratorios en el tallo cerebral parece ser rápido una vez que la droga alcanza esta área en concentración suficiente. Si se inyectan pequeños volúmenes de opiodes lentamente, se ha observado que probablemente en forma de circulación pasiva lenta, los opiodes pasan lentamente a la circulación del LCR en el espacio subaracnoideo espinal en un intervalo de 4-6 horas para llegar a las cisternas cerebrales y para llegar al centro respiratorio. ^{(16),(17)}.

Devaux y Cols. Compararon dosis crecientes de buprenorfina en 40 pacientes manejados a dosis de 1.5 a 2 microgramos por kg. igual a una dosis que no trajo repercusión hemodinámica significativa. 3 a 4 microgramos por kg, producen baja de la presión arterial sistólica de 10 a 25%, así como una baja en la frecuencia cardiaca del 24% con una caída del trabajo sistólico del ventriculo derecho y del consumo de oxigeno del 40%. ⁽²³⁾

Melon y colaboradores en 9 pacientes, estudiaron por métodos invasivos las variaciones hemodinámicas de los principales parámetros cardiovasculares, concluyendo que en las dosis de 0.2 mg, los efectos hemodinámicos de la buprenorfina son discretos, lo que ha sido ya confirmado por otros autores. ⁽²⁴⁾

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 cardiaca (-7%), obteniéndose con buprenorfina. ⁽²⁵⁾

La buprenorfina es un analgésico poderoso donde los efectos hemodinámicos modestos, si ellos existen son en relación con la dosis. La molécula de buprenorfina se comenzó a estudiar hacia 1973-1974, y se incorporó a la clínica humana un año después.

Así entonces actualmente se tiene la clasificación de los opiáceos manifestada de la siguiente manera:

NATURALES, SEMISINTETICOS Y SINTETICOS.

- NATURALES:** morfina, codeina, papaverina, tebaína.
- SEMISINTETICOS:** heroína, dehidromorfona, morfina, derivados de la tebaína (etorfina, buprenorfina)
- SINTETICOS :** serie de la morfina, benzomorfolona, fenilpiperidina.

A menudo los clínicos consideran más útil la clasificación de los opiáceos en agonistas, agonistas-antagonistas y agonistas parciales (como la buprenorfina, que no parece producir todo su efecto sobre los receptores μ cuando actúan en él).

A través de investigaciones realizadas se describió la presencia de un "receptor o pioide" en el tejido nervioso la hipótesis era que probablemente algunas sustancias endógenas estimulaban esta estructura, descubriéndose posteriormente la existencia de péptidos opioides endógenos y receptores específicos.

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos que son:

-las Encefalinas

-las Endorfinas

-las Dinorfinas

Los receptores específicos están presentes en el sistema límbico, el fascículo espinorreticular, en el núcleo del trigémino, área extrapiramidal (caudado, estriado y putamen), núcleo del vago, sustancia gelatinosa y neuronas simpáticas preganglionares.

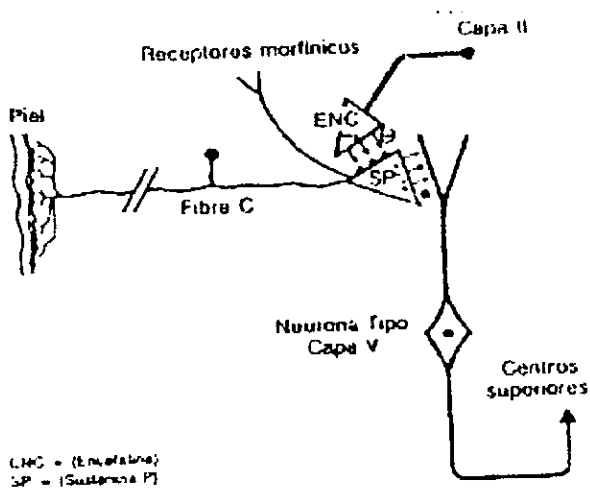
La sustancia gris tiene más receptores que la sustancia blanca. Hasta la fecha se han identificado 5 tipos de receptores: Mu, Kappa, Delta, Sigma y Epsilon. Los efectos generados por la fijación de los opiáceos se conocen bien para tres de ellos, (Mu, Kappa y Sigma).

RECEPTORES DE OPIACEOS.

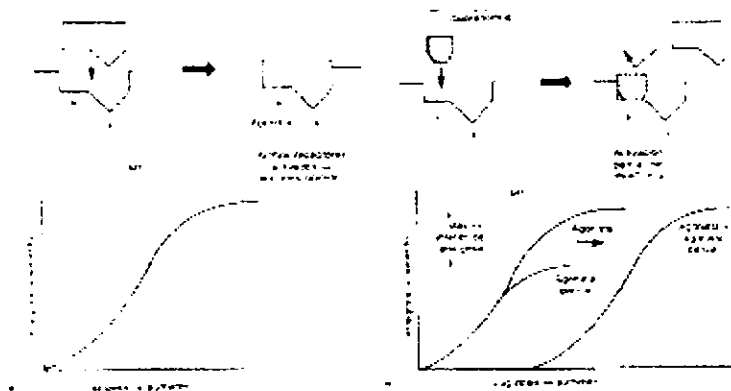
Mu : efecto depresor central	-analgesía supraespinal -depresión respiratoria -hipotermía,bradicardia
Kappa: efecto sedante	-depresión respitaria -analgesía espinal -efecto sedante
Sigma : efecto de estimulación central	-ausencia de analgesia -taquipnea -taquicardia -midriasis -náuceas -alucinaciones

El modo de acción de los morfínicos es de tipo substitutivo: toman el lugar de las encefalinas producidas por las interneuronas de la capa I y II y se fijan en los receptores. El perfil analgésico de la buprenorfina no puede explicarse simplemente por su farmacocinética o por su clasificación en agonista parcial. Aunque la farmacocinética de la buprenorfina es similar a la del fentanil, su inicio de acción es mucho más lento y su duración es de más prolongación. Esta diferencia puede explicarse por su gran afinidad al receptor. Boas y Villiger

demonstraron una disociación del receptor del 50% a la hora de la buprenorfina, comparada con el 100% a los 10 minutos con el fentanil.⁽¹⁷⁾



MODULACION DE LOS MENSAJES NOCICEPTIVOS A NIVEL DE LA MEDULA ESPINAL



CURVA DOSIS RESPUESTA PARA UN AGONISTA PURO (A) Y UN AGONISTA PARCIAL (B) DONDE SE MUESTRA EL EFECTO DEL TECHO DEL AGONISTA PARCIAL.

FARMACOCINETICA

Puede proporcionarse un modelo de farmacocinética en relación a la acción de los Opioides después de la inyección intratecal. Para una droga altamente ionizada e hidrofílica como la morfina, la inyección intratecal puede producir concentraciones extremadamente altas en el LCR, la cual puede ir lentamente del LCR a los sitios receptores del cordón espinal, así como los sitios de unión no específicos y los sitios de aclaramiento (granulaciones aracnoideas). El flujo cefálico del LCR puede causar redistribución de la droga inyectada sobre el espacio subaracnoideo espinal al cerebro. En la circulación sistémica se compete por la droga pero la concentración en el plasma también baja para producirse una analgesia sistémica. Lazorthes y cols. midieron la concentración de morfina en el líquido espinal lumbar después de la administración intratecal de 5 mg de morfina. Ellos reportaron que la distribución de la vida media fue de 22 minutos, mientras que la vida media de eliminación fue alrededor de 4 horas; el valor es similar a otros valores que se han reportado después de la administración epidural e intratecal sugiriendo un porcentaje común. La interpretación de parámetros farmacocinéticos en modelos, tales como este es extremadamente difícil, aunque la teoría compartamental no puede ser aplicada con confianza.

La noción de un volumen de aclaramiento de acuerdo a la constante de porcentaje se aplica únicamente si la muestra es representativa. Sin embargo la

relación clínica entre las propiedades de la droga y sus acciones puede relacionarse a través de la farmacocinética.

La pérdida de la analgesia en 32 horas de un paciente con dolor por cáncer corresponde a la concentración de morfina en el líquido espinal de 90 nanogramos/ml. La baja liposolubilidad y la baja conducción en los receptores de los cordones espinales resultó en una baja acción. La lenta salida del cordón espinal resulta en una larga duración de acción. ⁽¹⁶⁾

En el plasma humano a 37 grados centígrados, pH de 7.5 el 95% de la buprenorfina se une principalmente a las globulinas alfa y beta. En relación a su unión con los receptores este enlace es particularmente estable. Un estudio comparativo entre la buprenorfina y el fentanil demostró que la disociación buprenorfina receptor es muy lenta la vida media es de 166 minutos e incompleta (50% del enlace después de una hora). A la inversa, la disociación fentanil receptor, se efectúa rápidamente es de 6-18 minutos y completamente (100% al cabo de una hora).

La biotransformación de la buprenorfina se efectúa a nivel hepático. Es metabolizada a buprenorfina-3- β -glucuronido (B-3G) y norbuprenorfina (N-dealkil-buprenorfina) NorB, ambos metabolitos se han encontrado en el plasma después de la administración a largo plazo en el hombre. Un tercer metabolito un conjugado de N-dealkilbuprenorfina se ha encontrado también en la orina del humano. ^{(18),(22),(24)}

La aspiración pulmonar de contenido gástrico es una causa importante de morbilidad y mortalidad anestésica. El retraso en el vaciamiento gástrico puede aumentar el riesgo de regurgitación y también retarda la absorción de las drogas administradas oralmente. Se observa que la buprenorfina en forma sublingual a dosis de 0.2mg, retrasa el vaciamiento gástrico. ⁽²⁷⁾

La excreción de la buprenorfina se realiza esencialmente por bilis y las evacuaciones. Después de la administración por vía intramuscular, 68% del producto es excretado en heces en forma de buprenorfina inalterada, y el 27% en forma de metabolitos glucoroconjugados. ⁽²⁸⁾

El principal sitio de metabolismo de la buprenorfina parece ser el hígado por lo que el daño en la función renal no debe llevar alteraciones en la concentración plasmática de la droga. Entre el 2 y 13% de la dosis se ha encontrado en la orina, lo que depende de la vía de administración. ^{(18),(22)}

Según la Organización Mundial de Salud, podrían salvarse en el mundo más de un millón de vidas infantiles al año, si todas las madres alimentaran exclusivamente leche materna a sus hijos durante los primeros seis meses de vida. La importancia de la lactancia natural como alimentación exclusiva es que no requiere aporte de líquidos extra, aún en climas calurosos, no se contamina y es económica.

BENEFICIOS PARA EL NIÑO :

Protección, incluido el calostro que proporciona inmunidad contra diarreas, gripas, otitis media, meningitis por influenza, es un alimento completo, que contiene los complementos nutritivos más exactos que el niño necesita, con mayor absorción, digestibilidad, previene la desnutrición y la obesidad, por el hierro que aporta no hay anemia en los primeros seis meses de vida, y mejora el desarrollo psicomotor.

BENEFICIOS PARA LA MADRE :

Inhibe la hemorragia postparto, facilitando la involución más rápida del útero, previene el cáncer de mama y ovario, disminuye la incidencia de osteoporosis. recuperación más rápida de peso por la utilización de la grasa en la leche.

Uno de los puntos más importantes es el apego inmediato el cual consiste en pegar al bebé a la madre piel a piel, como mínimo los 30 minutos inmediatos al parto; y en caso de la cesárea en los primeros 30 minutos después de recuperada la paciente de la anestesia y así alimentar al bebé a libre demanda.

(29)

Por todo lo anterior decidimos planteamos el siguiente objetivo: **Conocer la concentración de buprenorfina en la leche materna en la 6 primeras horas posterior a la administración peridural.**

MATERIAL Y METODOS

Previa autorización del Comité Local de Investigación y Ética del Hospital de Gineco Pediatría 3-A del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como el consentimiento por escrito de cada paciente, se realizó un estudio transversal, observacional y prospectivo, integrado por 20 pacientes del sexo femenino entre 13 y 40 años de edad postoperadas de cesárea bajo bloqueo peridural. Se administró buprenorfina a dosis de 3 a 5 microgramos por kilogramo de peso diluidos en 10 ml de solución fisiológica por vía peridural.

La captación se llevó a cabo inmediatamente después que el paciente pasó a recuperación al azar y aleatoriamente en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Una vez que se terminó el efecto anestésico se interrogó a las pacientes sobre la intensidad del dolor con la Escala Análoga Visual (EVA) de 10 cm. Se registró a todas las pacientes Presión Arterial Media (PAM) no invasiva con esfigmomanómetro, Frecuencia Cardíaca (FC) con estetoscopio precordial, Frecuencia Respiratoria (FR) y saturación de oxígeno (SaO₂) con oxímetro de pulso. Una vez registrados se administró buprenorfina epidural por el catéter epidural el cual se retiró inmediatamente, después se reinterrogó al paciente sobre la intensidad del dolor con la Escala Visual Análoga, siendo esto interpretado de la siguiente forma :

de 0 a 3 = sin dolor

de 4 a 6 = dolor moderado

de 7 a 10 = dolor intenso

Se registró la PAM, FC, FR, SaO₂ y estado de conciencia a los 15, 30, 60, 180 y 360 minutos posterior a la administración de buprenorfina peridural. Así mismo se valoró la latencia, duración de la analgesia y efectos adversos.

El estado de conciencia se valoró de la siguiente manera:

despierto = 0

dormido pero responde al ser llamado = 1

dormido y no responde al ser llamado = 2

A las 6 horas posterior a la administración de la buprenorfina por vía epidural se tomó la muestra de leche materna con la técnica de extracción manual de la paciente :

A) PREPARACION.

- la madre se lavó las manos con agua y jabón previo a la extracción
- se colocó un lienzo limpio, donde se protegió el recipiente con tapadera para recolectar la leche.

B) EXTRACCION.

- La madre se dió masajes en ambos pechos en forma alternada durante 6 minutos, 4 minutos y 2 minutos de la siguiente forma:
 - Para estimular : se dió masaje en forma circular empezando en la parte superior del pecho, después de unos segundos seguir con otra parte.
 - Se continuó en espiral alrededor del seno con el masaje, hasta llegar a la areola.
 - Para el acarreo de leche:

- Se colocó los dedos en la periferia del pecho, empujando hacia adentro y deslizando suavemente los dedos en dirección del pezón, se realizó en todo pecho siguiendo la dirección de las manecillas del reloj.

- Sacudir suavemente ambos senos inclinándose hacia delante, la fuerza de la gravedad ayuda a bajar la leche.

- Para la extracción:

- Se colocó el dedo pulgar (arriba) y los dedos índice y medio (abajo). 3 o 4 centímetros detrás del pezón formando una C con la mano.

- Se evitó sostener el pecho con la palma de la mano.

- Se empujaron los dedos sin separarlos hacia las costillas.

- La leche se depositó en un recipiente estéril bien tapado el cual se mantuvo a una temperatura de 2 a 4 grados centígrados y se llevó al instante a los laboratorios periciales de la Procuraduría General en donde se llevó a cabo el procedimiento de dicha muestra con el método de Cromatografía para determinar el medicamento estudiado en la leche materna.

El análisis estadístico utilizado fué con la media aritmética y desviación estandar.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 20 pacientes sometidos a cirugía electiva o de urgencias, los cuales fueron manejados en el postoperatorio inmediato con buprenorfina administrada a través de un cateter epidural con el objetivo principal el determinar buprenorfina en la leche materna y el control del dolor postoperatorio.

El peso osciló entre los 67 y 70 kg y la edad entre 27.7 años. Gráfica 1

Se encontró que la intensidad del dolor previo a la administración de buprenorfina epidural fué la siguiente: el 50% de los pacientes refirió tener dolor moderado (4-6) y el otro 50% restante dolor intenso (7-10) según la Escala Visual Análoga (EVA) gráfica 2 Los valores de las variables hemodinámicas basales como presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC), así como frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno (SaO₂) y estado de conciencia fueron medidos en los tiempos ya mencionados, a los 15 minutos después de la administración de buprenorfina la valoración de la EVA fué la siguiente: el 80% refirió alivio del dolor y el 20 % dolor moderado. Gráfica 2

La PAM x fué de 78.4 ± 6.2 mmHg la FC fué de 86.4 ± 6 latidos por minuto, la FR 18.8 ± 1 respiraciones por minuto, la saturación de oxígeno fué de 93.4%,

el estado de conciencia fué de despiertos (o), 30 minutos posterior a la administración de buprenorfina la EVA se comportó alivio del dolor en el 90% y el 10% dolor moderado la PAM x fué de 76.8 ± 6.7 mmHg y la FC de 84.3 ± 6 latidos por minuto la FR x fue 18.4 ± 1 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno de 92.9 ± 9 , el estado de conciencia fué de I es decir dormidos pero responden al ser llamados. En el siguiente tiempo estudiado que fué a la hora la valoración de la EVA fué de alivio del dolor al 100% en relación a los parametros hemodinámicos la PAM x fué de 78.7 ± 6 FC de 84.7 ± 5 latidos por minuto en los siguientes dos tiempos estudiados que fueron a las 3 y 6 horas después de la administración de buprenorfina todos los pacientes refirieron alivio del dolor al 100% gráfica2, la PAM fué de 83.0 ± 7 mmHg la FC x 85.5 latidos por minuto, la saturación de oxígeno se mantuvo en 93. 4% la FR de 19.3 respiraciones por minuto. En relación a la duración de la analgesia proporcionada por la buprenorfina administrada epiduralmente se observó que tuvo una duración de 7.4 hrs. La latencia observada para la buprenorfina epidural fue de 14.7 minutos. Ningún paciente presentó depresión respiratoria, la saturación de oxígeno reportada en los tiempos estudiados fué sin oxígeno suplementario.

Los efectos adversos encontrados fueron los comunes de los opiáceos 2 pacientes presentaron náuseas que corresponden al 10% ver gráfica 6 Los resultados de las variables hemodinámicas así como FR y saturación de Oxígeno en los diferentes tiempos estudiados se encuentran en las gráficas 3 y 4.

En lo que respecta a los resultados de Laboratorios Periciales de la Procuraduría General por el Método de Cromatografía no se encontró el medicamento en la leche materna a la dosis de 3 a 5 mcg /kg a las 6 horas posterior a la administración peridural,por lo que los resultados fueron negativos.

DISCUSION

El dolor postoperatorio es una experiencia subjetiva, de acuerdo a la cultura y a la experiencia personal de cada individuo, por lo que el anestesiólogo debe valorar de acuerdo a escalas que se han ideado para objetivizar tal experiencia. Una de esas escalas es la Escala Análoga Visual (EVA) de 10 cm la cual se utilizó en este estudio.

El objetivo principal o primordial de este estudio fué demostrar si la buprenorfina

administrada por via epidural se encontraba en la leche materna de pacientes postoperatorias de cesárea, así como también demostrar si la buprenorfina administrada por la misma via alivia el dolor postoperatorio satisfactoriamente y con minimos efectos adversos.

De acuerdo a los resultados obtenidos se observó que la buprenorfina administrada por via epidural de 3 a 5 mcg/kg proporcionó alivio del dolor postoperatorio en el 80% de los pacientes a los 15 minutos después de su administración y en 100% de los pacientes a la hora.

La duración del efecto analgésico fué de 7.4 horas, algunos autores reportan que la analgesia postoperatoria proporcionada por la buprenorfina

epidural a dosis de .3 mg es satisfactoria pero con una duración mayor del efecto analgésico hasta por 12 horas. La duración de acción y eficacia analgésica de la buprenorfina puede ser explicada por su alta afinidad por los receptores opioides la cual se acerca de 50 veces mayor que la morfina, y su solubilidad en lípidos 5 veces más grande que el de la morfina.

La alta solubilidad en lípidos incrementa la difusión dentro de la médula espinal

asi como la concentración final y disminuye la difusión desde el interior de la médula espinal hasta el torrente sanguíneo. En cuanto a los efectos cardiovasculares se reportado que la buprenorfina por vía epidural no tiene efectos significativos sobre la presión arterial, sin embargo en este estudio se observó que la PAM tuvo una baja en un 8.7% a los 30 minutos después de su administración, asi mismo la FC un 10% al mismo tiempo, lo que puede limitar su uso en pacientes con problemas cardiovasculares.

La FR disminuyó en un 3.6% a los 30 minutos después de la administración de la Buprenorfina epidural y la saturación de oxígeno en un 1%, no observándose depresión respiratoria en ningún tiempo estudiado lo cual confirma su seguridad.

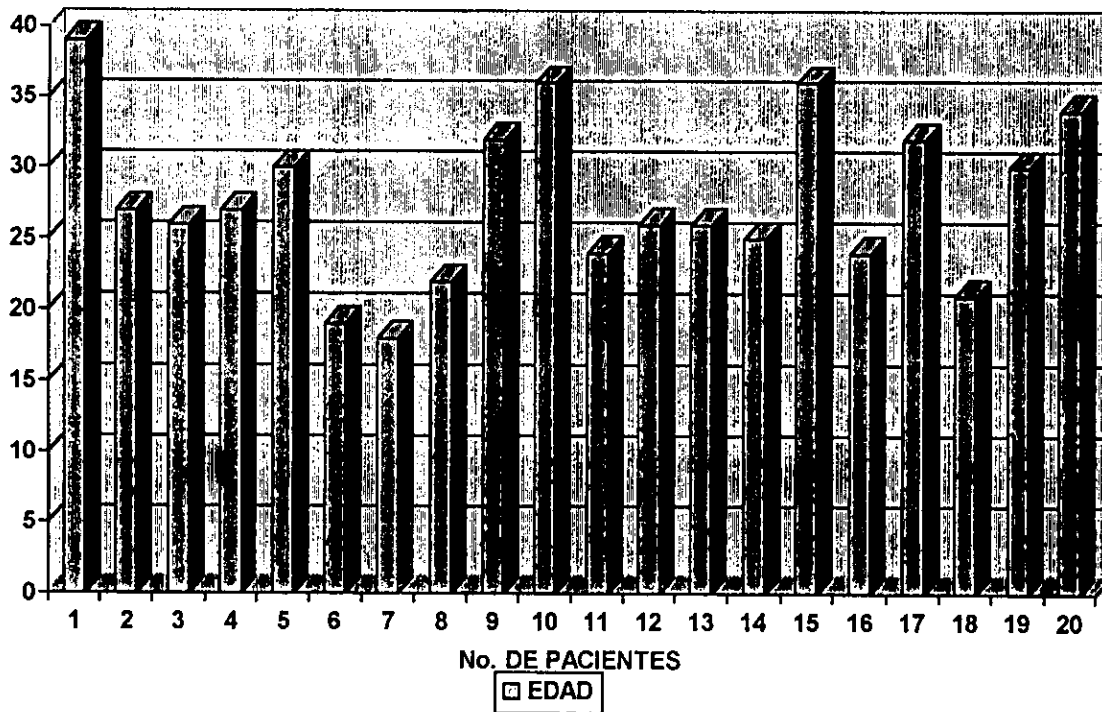
CONCLUSIONES

La administración de buprenorfina epidural a dosis de 3 a 5 mcg/kg de peso como dosis única en pacientes postoperadas de cesarea en el Hospital Gineco Pediatría 3-A a las 6 horas posterior a su administración no se encontró este medicamento en la leche materna así como también proporciona alivio del dolor postoperatorio satisfactoriamente con efectos analgésicos duraderos y mínimos efectos adversos, por lo que se recomienda en pacientes postoperadas de cesareas para una buena alimentación al seno materno inmediato y sin el riesgo de efectos secundarios del neonato.

CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE
MATERNA EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA

EN EL HGP 3-A

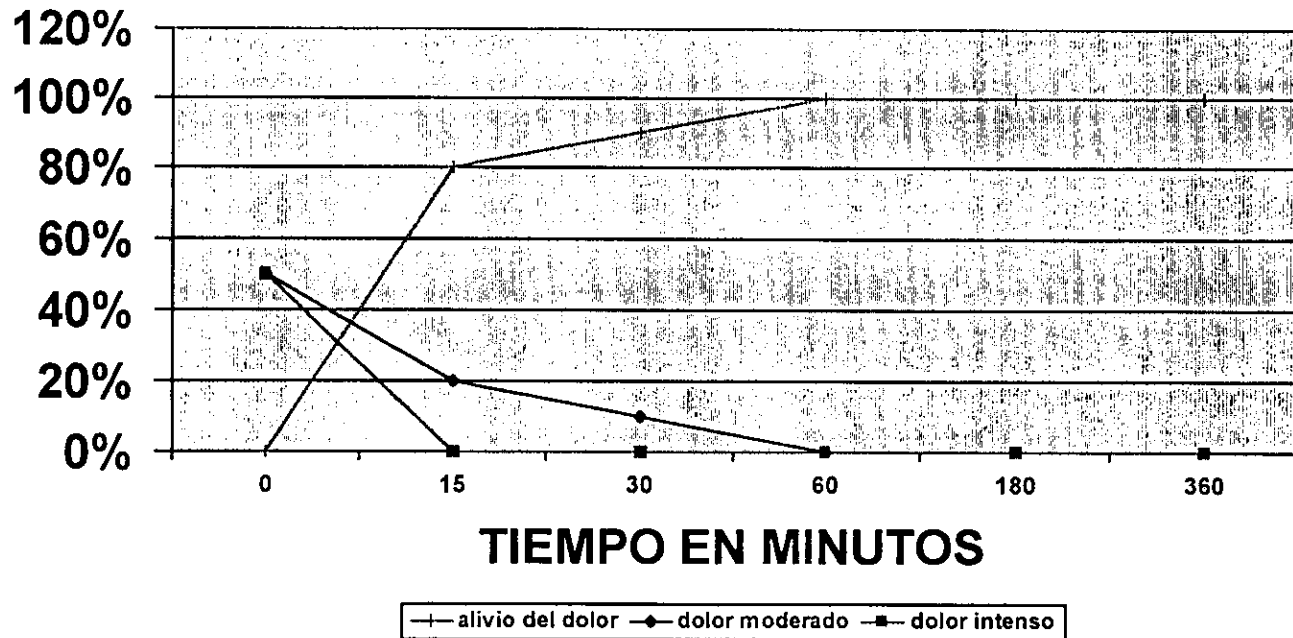
EDAD PROMEDIO DE PACIENTES POSTOPERADAS DE
CESAREA



GRAFICA 1.

CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE MATERNA EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A

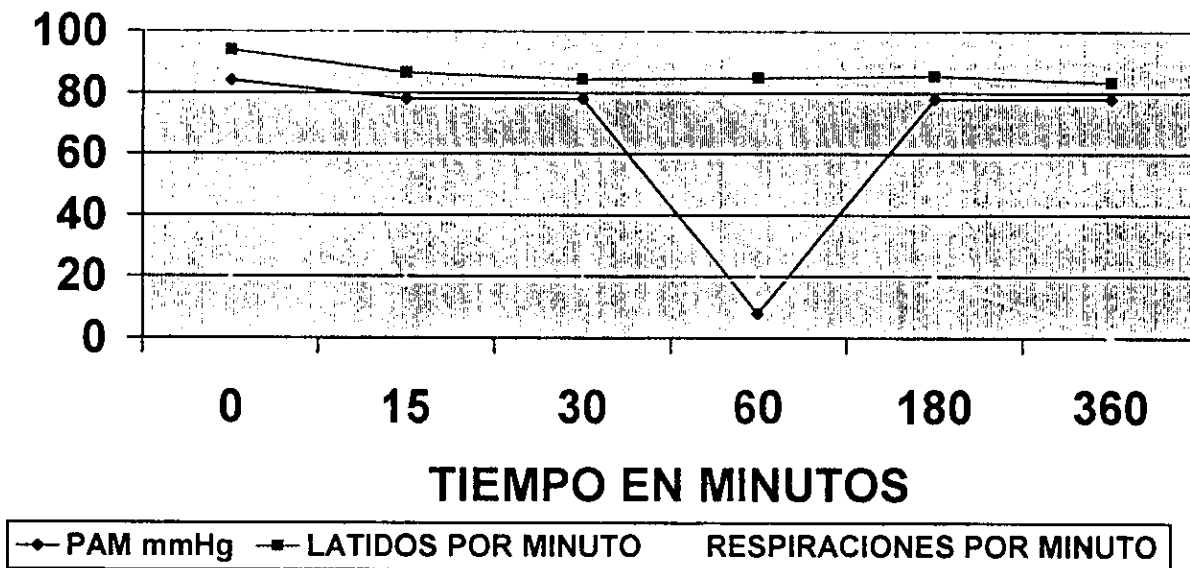
INTENSIDAD DEL DOLOR PREVIO Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA PERIDURAL



GRAFICA 2

CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE MATERNA
EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A

COMPORTAMIENTO DE SIGNOS VITALES PREVIO Y
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE
BUPRENORFINA PERIDURAL



GRAFICA 3

CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE MATERNA EN
PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A

SATURACION DE OXIGENO PREVIO Y DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA PERIDURAL

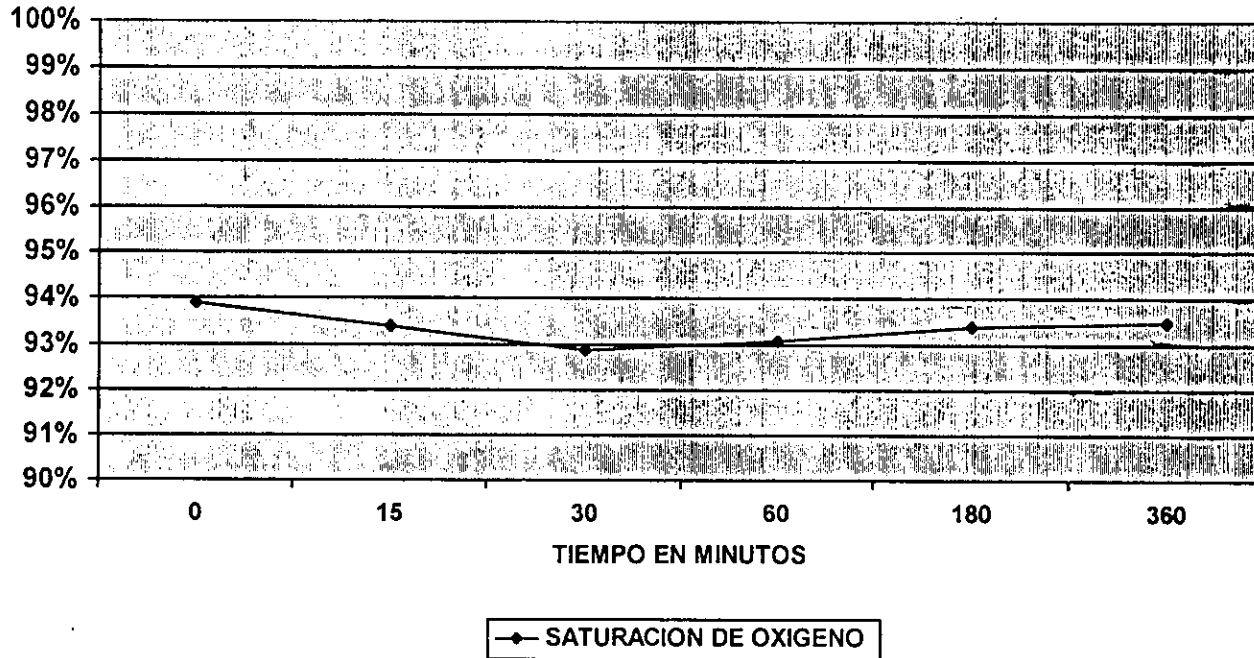
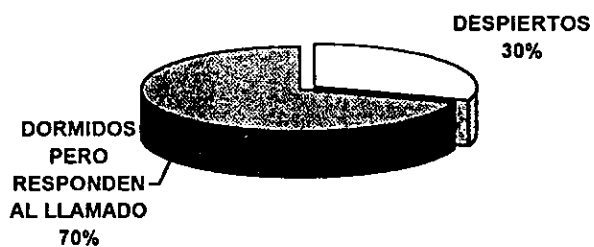


GRAFICO 4

**CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE MATERNA
EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A**

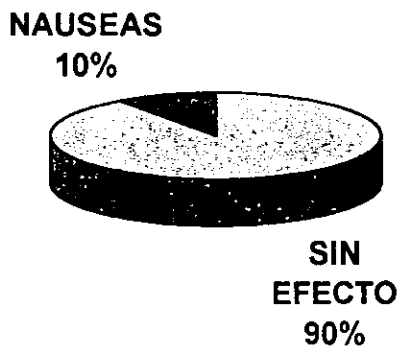
**ESTADO DE CONCIENCIA UNA
HORA DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DE
BUPRENORFINA**



GRAFICA 5

**CONCENTRACION DE BUPRENORFINA EN LA LECHE MATERNA
EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESAREA EN EL HGP 3-A**

**EFFECTOS ADVERSOS DE LA
BUPRENORFINA PERIDURAL**



GRAFICA 6

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence J, Saidman MD. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984; 61:276-310.
2. Bromage PR, *Analgesia Peridural* 1a. Ed. Salvat, México, 1984, pág. 1-6
3. Westmore M D, Epidural opioids in Obstetrics. *Anaesth Intens Care*. 1990;18:292-300.
4. Alahuhta S, Preanaesthetic management of the obstetric patient. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1996;40:991-995.
5. Simpson KH, Madej TH, McDowell JM, Macdonald R, Lyons G. Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after cesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 1988;60:627-631.
6. Lanz E, Simko G, Theiss D, Glocke MH. Epidural buprenorphine a double blind study of postoperative analgesia and side effects. *Anaesthesia and Analgesia* 1984;63:593-598.
7. Téllez Isaías y col. Analgesia Postoperatoria con Nalbufina, tramadol y buprenorfina, estudio comparativo. *Revista Médica de Petróleos Mexicanos*. 1992;18:51-56.
8. Smith AJ, Haynes TK, Roberts DE, A comparison of opioid solutions for patient controlled epidural analgesia. *Anaesthesia* 1996;51:1013-1017.
9. Urbina Rivera y col. Buprenorfina en la analgesia Postoperatoria de cirugía abdominal y traumatológica de extremidades superiores e inferiores. *Revista Médica de petróleo Mexicanos*. 1994;14:121-129.
10. Carl P, Crawford MD, et al, Longterm treatment with epidural opioids. A

- retrospective study comprising 150 patients treated with morphine choride and buprenorphine. *Anesth. Analg.* 1986;41:32-38.
11. Nava E, Hernández P, Jiménez J, Blanco J, Dickter S. Uso de opioides en la analgesia epidural postoperatoria. *Revista Mexicana de Anestesia* 1995;18:216-222.
 12. Shaun Cohen MD, et al, Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: Buprenorphine 0.015%, bupivacaina with and without epinefrine. *Anesth Analg.* 1992;74:226-230.
 13. Peña M, Cañas G,. Narcóticos epidurales en anestesia Obstétrica. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 1993;16:31-37.
 14. Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O. Efficacy of the extradural administration of fentanyl, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain: A double-blind study. *British Journal of Anaesthesia.* 1985;57:943-948.
 15. Jasinki Dr. Human pharmacology of narcotic antagonist. *Br J Clin Pharma_ Col.* 1979;7:287S-290S.
 16. Kay B. A double-blind comparison between fentanyl and buprenorphine in analgesic- supplemented. *Anaesthesia. Brithish Journal of anaesthesia* 1980;52:453-457.
 17. Green. LD, Hanna.M. Efficacy of postoperative pain treatment regimens using both buprenorphine and papaveretum sequentially after abdominal hysterectomy. *British Journal Anaesthesia.* 1993;70:625-630.
 18. Hand C W, Sear J, Wuppington J. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: Single and continuo doding, with spacial reference to metabolites. *British Journal of Anaesthesia.* 1990;64:276-282.

19. Ronald D. Miller: Anestesia 2da. Ed; Barcelona. Ed Doyma, 1993, Vol 1:253-300.
20. G. Barash Paul; Manual de Anestesia Clinica, Interamericana,1991,164-177.
21. Guevara M.U, de Lille, F.R. Roa A, L.Buprenorfina IM para el control del dolor postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiologia. 1992;15:151-155.
22. Othani.M, Kotaki. H. Sawada. Comparative analysis of buprenorphine induced analgesic effects based on pharmacokinetic pharmacodynamic modeling.The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1995;272:505-550.
23. Devaux C. Besse MD, Tricard D. Zimmer R.Action cardiovasculaire et respiratoire de la buprenorphine. In 6th World Congress on Anesthesiology. Mexico 1976. Sub-Sect. 5:301-309.
24. Melon E. Lienhart A. Viars P. The buprenorphine eludehemodynamic Anaesthesia and Analgesia 1980;37:121-125.
25. Troter, T. Rowbotham. D. Effect of sublingual buprenorphine on gastric emptying of a liquid meal. British Journal of Anaesthesia. 1991;67:748-750.
26. Beauverie, P. Khan E. Ghaleh B. Pharmacodynamie compare de la methadone, de la buprenorphine et de codeine. Ann Med. Internet, 1994;145, supplement(31)5-18.
27. Wolff M. Carl P. Epidural buprenorphine for postoperative analgesia. A controlled comparison with epidural morphine. Anaesthesia. 1986;46:

77-79.

28. Trujillo E.C, Luna O. Soto R. Buprenorfina epidural para el manejo del dolor postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología. 1995;18:3-6.

29. Curso de lactancia materna IMSS mayo 1997.