

## Anestesia con Bruprenorfina, Isoflurano y Lidocaína en Pacientes Neuroquirúrgicos

Luis Igartua García\*, Guillermo Brito Guraieb\*\*, Isabel de la Rosa Ramírez†

### RESUMEN

La anestesia general balanceada es empleada frecuentemente en neuroanestesia. En el presente trabajo, se utilizó un opioide agonista-antagonista (buprenorfina) en dosis única, en combinación con isoflurano y lidocaína en infusión en pacientes sometidos a diversos procedimientos neuroquirúrgicos. Se estudiaron sus efectos sobre la  $\text{PaO}_2$ , la saturación de  $\text{O}_2$  y la  $\text{PaCO}_2$ , durante la inducción, y la calidad de la anestesia basados en el comportamiento hemodinámico y las condiciones del tejido cerebral. La buprenorfina produjo a dosis de  $5\mu\text{g/kg}$  disminución de la  $\text{PaO}_2$ , la saturación de  $\text{O}_2$ , e incremento de la  $\text{PaCO}_2$  en el paciente con ventilación espontánea. En lo que respecta a la calidad de la anestesia podemos considerarla buena puesto que los pacientes presentaron estabilidad hemodinámica y las condiciones del tejido cerebral fueron adecuadas en un alto porcentaje de los pacientes. La causa de que en algunos pacientes el tejido cerebral no se encontrará en buenas condiciones fue principalmente la patología propia de los mismos y no al uso de la buprenorfina.

**Palabras clave:** Anestesia: general balanceada, flujo sanguíneo cerebral; opioides: agonista-antagonista, buprenorfina;  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , saturación de  $\text{O}_2$ .

Los opioides son administrados con frecuencia en neuroanestesia, reducen en forma importante la fracción inspirada de los anestésicos inhalados<sup>1-3</sup>, y con ello reducen los efectos colaterales de éstos sobre el sistema cardiovascular, aparato respiratorio, y sistema nervioso central (SNC). Todos los anestésicos, a pesar de disminuir el

### SUMMARY

#### BUPRENORPHINE, ISOFLURANE AND LIDOCAINE FOR ANESTHESIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS

The balanced general anesthesia is employed frequently in neuroanesthesia, for that reason we used an agonist-antagonist opioid, a single doses of buprenorphine, in combination with isoflurane and an infusion of lidocaine in patients undergoing a variety of neurosurgical procedures. During the induction their effects on  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{O}_2$  saturation and  $\text{PaCO}_2$  were studied, the quality of the anesthesia was evaluated by the hemodynamic responses and the status of the brain mass. A single doses of  $5\text{ mg/kg}$  of buprenorphine in the spontaneous ventilating patient diminished the  $\text{PaO}_2$  and the  $\text{O}_2$  saturation and increased the  $\text{PaCO}_2$ . With respect the anesthesia quality we considered it was good because the patients showed hemodynamic stability and the condition of the brain mass was good in a high percentage of patients. The reason that the condition of the brain mass was not good in some patients was principally the pathology and not the use of buprenorphine.

**Key Words:** Anesthesia: general balanced, cerebral blood flow; opioids: agonist-antagonist: buprenorphine;  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{O}_2$  saturation.

metabolismo cerebral, incrementan el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y alteran la autorregulación cerebral, estos efectos son dosis-dependiente, mientras mayor es la fracción inspirada del anestésico inhalado mayores son sus efectos sobre el sistema nervioso central, este aumento del FSC incrementa el volumen sanguíneo cerebral lo que puede producir desde hiperemia hasta edema cerebral<sup>3</sup>. Los analgésicos opioides no tienen efectos sobre el FSC ni sobre la autorregulación y disminuyen en forma poco significativa el metabolismo cerebral por lo que pueden ser utilizados aún a dosis muy altas con seguridad en pacientes neuroquirúrgicos<sup>3</sup>. Sin embargo un reporte reciente por

\* Subdirector Médico Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, \*\* Médico Adscrito Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, † Médico Adscrito Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán». Correspondencia: Guillermo Brito Guraieb. Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Av. Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama C.P. 14269, México D.F.

Sperry y cols.<sup>4</sup> reportan un aumento de la presión intracraneal secundaria a la administración de fentanyl y sufentanil en pacientes con traumatismo craneoencefálico en forma significativa mientras que en un reporte de Markovitz y cols.<sup>5</sup> no se observa aumento de la presión intracraneal secundario a la administración de alfentanil en niños programados para derivación ventrículo-peritoneal. Los analgésicos opioides actúan sobre receptores opiáceos específicos en el SNC y en otros tejidos, interfieren con el transporte transmembranal de iones de calcio y con la liberación de neurotransmisores en la membrana presináptica<sup>6</sup>.

La ocupación de los receptores  $\mu$  por agonistas específicos produce analgesia supraespinal, la ocupación de los receptores  $\mu^2$  produce depresión respiratoria, bradicardia y dependencia física. Las  $\beta$  endorfinas son los ligandos endógenos de estos receptores. Los agonistas exógenos incluyen a la morfina, al fentanyl, al sufentanil, al alfentanil y a los más recientemente desarrollados el trefentanil (A-3665) y el remifentanil (GI87084B)<sup>7-9</sup>. La naloxona es un antagonista específico<sup>2,6</sup>.

Se puede obtener analgesia y sedación con poca o ninguna depresión respiratoria con la activación de los receptores  $\delta$ . A los opioides que actúan principalmente sobre los receptores  $\delta$  se les nombra agonistas-antagonistas dentro de los más utilizados se encuentra la nalbufina, la pentazocina y el butorfanol<sup>6</sup>.

El opioide más utilizado en la actualidad como sedante y complemento de las técnicas anestésicas es el fentanyl, se trata de un agente opioide agonista sintético de 75 a 125 veces más potente que la morfina su amplio uso se debe a su potencia analgésica, su índice terapéutico, su breve tiempo de inicio de acción. Sus principales efectos indeseables son depresión cardiovascular, rigidez muscular, depresión respiratoria y ocasionalmente anestesia «incompleta»<sup>2,6</sup>.

Existen otros opioides similares al fentanyl como son el sufentanil con una vida media más prolongada (2 hrs), 5 a 10 veces más potente que el fentanyl, con un índice terapéutico 100 veces mayor. Otro agente es el alfentanil el cual tiene una vida media más breve que el fentanyl, en 20 min comienzan a desaparecer sus efectos sobre el EEG, su efecto analgésico es cuatro veces menor que el del fentanyl con un índice terapéutico de 1080<sup>2,6</sup> y los recientemente desarrollados, el remifentanil con una vida media de 10 min, en el mismo lapso desaparecen sus efectos sobre el EEG, a diferencia del alfentanil que a los 20 min después de una dosis única todavía podemos encontrar efectos electroencefalográficos, el remifentanil es un éster rápidamente

metabolizado en plasma y tejidos por esterasas no específicas<sup>9,10</sup> y el trefentanil con una vida media similar a la del alfentanil pero con una tasa de depuración mayor y una distribución más profunda en los tejidos<sup>9,10</sup> dadas las características farmacológicas de los agentes opioides disponibles en la actualidad contamos con una amplia gama de posibilidades que incluyen vida media y potencia diferentes, esto nos permite, de acuerdo al tipo de cirugía, su grado de estimulación, y su duración seleccionar el agente opioide idóneo para cada uno de los pacientes a quién nos enfrentamos en la práctica de la Anestesiología y de la Clínica del dolor.

La buprenorfina es un agente agonista-antagonista de gran potencia y acción prolongada derivado de la tebaína, con estructura química similar a la de la morfina<sup>11</sup>, no produce dependencia física<sup>12</sup>. Boura y Fitzgerald encontraron que la buprenorfina es cuando menos 50 veces más potente como analgésico que la morfina en ratones, ratas y perros<sup>13</sup>. De Castro y Parmentier<sup>14</sup> revisaron los resultados en animales y sugirieron que la buprenorfina tenía características que podrían hacerlo útil en la práctica anestésica, encontraron un efecto analgésico 50 veces mayor que el de la morfina y que es un potente antagonista, 3 veces más potente que la naloxona, con una débil actividad depresora respiratoria no relacionada directamente con la dosis. Se ha reportado grandes dosis estimulan más que deprimir la ventilación, en cuanto a su efecto analgésico este tiene un límite (efecto ceiling) cuando se alcanza la dosis máxima efectiva, dosis mayores no incrementan la analgesia. Cuando se administra por vía intravenosa tiene una vida media  $\pi$  de  $2.2 \pm 0.29$  con, una vida media  $\alpha$  de  $18.7 \pm 3.16$  y una vida media  $\beta$  de  $183.6 \pm 37.0$  min. y por vía intramuscular su vida media  $\alpha$  es de  $16.5 \pm 2.46$  y su vida media  $\beta$  de  $138.5 \pm 41.8$  min<sup>13</sup>. Sus principales efectos colaterales son náuseas y vómitos, resequeza de boca<sup>14</sup> produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, una leve disminución de la tensión arterial y una pequeña pero significativa disminución en el volumen de eyección, tiempo de eyección del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco, las resistencias periféricas disminuyen menos del 1%<sup>15</sup>.

Los ensayos clínicos en humanos han demostrado que la buprenorfina es un analgésico potente de larga duración útil como analgésico postoperatorio (PO). Ha sido empleado en el PO de pacientes intervenidos de cirugías tales como histerectomías, cirugía de trompas uterinas, cistectomías, cirugías ortopédicas tanto de extremidades inferiores como superiores en niños, prótesis total de cadera y para el control del dolor crónico en pacientes con cáncer, ha sido administrado tanto por vía intravenosa como intramuscular con buenos resultados<sup>15-19</sup>.

Cuadro I

| DIAGNOSTICOS                       |   |
|------------------------------------|---|
| Adenoma de Hipofisis               | 5 |
| Meningiomas                        | 4 |
| Quiste Aracnoideo                  | 3 |
| Metástasis Intracraneales          | 3 |
| Metástasis Intracraneales          | 3 |
| Aneurismas Intracraneales          | 2 |
| Metástasis Intracraneales          | 2 |
| Hernia de Disco                    | 2 |
| Neurinoma del Acústico             | 2 |
| Fístula de Líquido Cefalorraquídeo | 1 |
| Swanoma                            | 1 |
| Craneofaringioma                   | 1 |
| Neuralgia del Trigémino            | 1 |

La buprenorfina también se emplea como complemento de técnicas anestésicas. Obel y cols<sup>20</sup> reportan la utilización de buprenorfina a dosis que varían entre 4.5 a 12 mg kg<sup>-1</sup> con suplementos de 0.15 mg kg<sup>-1</sup>, droperidol 0.25 mg kg<sup>-1</sup>, pancuronio 0.1 mg kg<sup>-1</sup>, y N<sub>2</sub>O al 67% con O<sub>2</sub>, también ha sido empleado como analgésico de base en pacientes sometidos a colecistectomía con buenos resultados.

Kamal<sup>21</sup>, utiliza una combinación de propofol con un bolo inicial de 1mg kg<sup>-1</sup>, seguida por una infusión de 10

mg kg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> durante los primeros diez minutos, 8 mg kg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> durante los siguientes diez minutos y 6 mg kg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> por el resto de la cirugía, complementada con buprenorfina dosis única de 2.5 a 5 mg kg<sup>-1</sup>, pancuronio 0.1 mg kg<sup>-1</sup> con una FiO<sub>2</sub> del 40% con buenos resultados.

Otra novedosa fácil y cómoda vía de administración de la buprenorfina es la sublingual la cual sobre todo en tratamiento de los pacientes crónicos ofrece grandes ventajas. El objetivo del presente trabajo fue el de probar la buprenorfina en combinación con isofluorano (anestésico volátil) y lidocaína en infusión continua como técnica anestésica en pacientes sometidos a diversos procedimientos neuroquirúrgicos.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 27 pacientes con diversos diagnósticos (Cuadro I) programados para diversos procedimientos neuroquirúrgicos, (valores d.s) con edad de  $43.7 \pm 16.35$  años, con un peso de  $66.5 \pm 12.4$  kg a quienes se les administró una dosis de buprenorfina de  $5.3 \pm 1.05$  µg kg<sup>-1</sup> en dosis única 15 minutos antes de la inducción anestésica la cual fue a base de tiopental a dosis entre 7 a 10 mg kg<sup>-1</sup> pancuronio 100 µg kg<sup>-1</sup>, lidocaína 1.5mg kg<sup>-1</sup> intra-venosos. El mantenimiento anestésico fue a base de isofluorano con una fracción inspirada entre 1 a 1.5%, y lidocaína en infusión continua a una dosis de 5 mg kg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> hasta el momento de la apertura de la duramadre y O<sub>2</sub> al 60%. En ningún caso se administraron dosis subsecuentes de buprenorfina.

El monitoreo utilizado en todos los pacientes consistió en electrocardiograma derivación DII, presión arterial no invasiva, línea arterial para el registro de la presión arterial media, presión venosa central, diuresis horaria, temperatura esofágica, estetoscopio esofágico, capnografía, fracción inspirada de O<sub>2</sub>, gases arteriales, electrolitos séricos, osmolaridad sérica, hemoglobina, hematocrito y glucosa en sangre. La ventilación fue ajustada para obtener una fracción espirada de CO<sub>2</sub> de 20 a 25 mmHg. En aquellos pacientes que presentaban edema cerebral importante se administró manitol a dosis de 0.5 gr kg<sup>-1</sup> en dosis única y si al momento del levantamiento del colgajo óseo, la duramadre se observaba tensa, se administró además del manitol furosemide a dosis de 0.5 mg kg<sup>-1</sup>.

Se registró la frecuencia cardiaca, las presiones arteriales sistólica, media y diastólica basales a los 5, 10, 15 y 20 min., la saturación arterial de O<sub>2</sub>, basal, a los 5 y 10 min. después de la administración de la buprenorfina junto con tomas de muestras arteriales a los 0 y 5 min para la determinación de la PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>. También se registraron las presiones y la frecuencia cardiaca al momento de la intubación y de la incisión en piel.

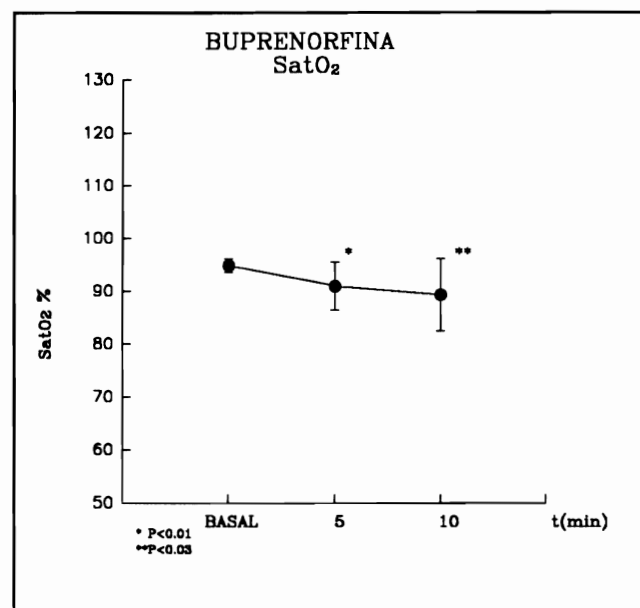


Figura 1

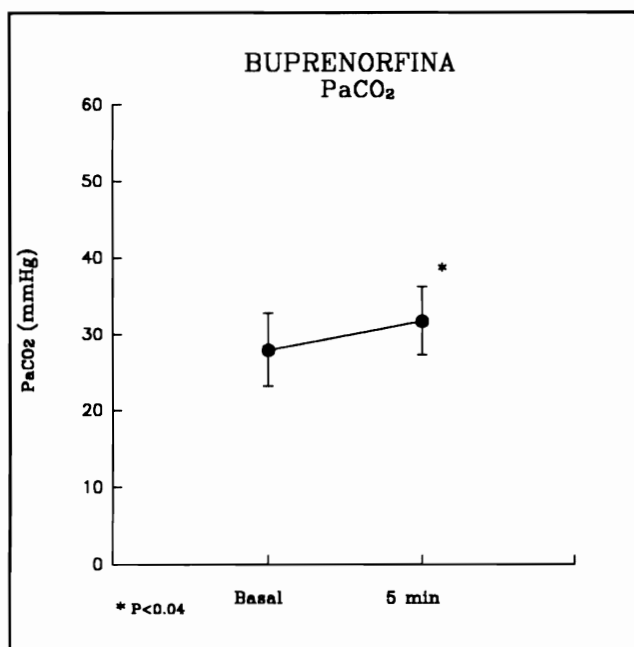


Figura 2

Durante los primeros 10 min posteriores a la administración de la buprenorfina no se administró ningún otro medicamento al paciente sino hasta la inducción anestésica.

Se pidió al cirujano que nos informará su impresión acerca de la condiciones del cerebro antes de abrir la duramadre y una vez abierta la misma.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de t de Student no pareada y el análisis de varianza de una sola vía.

## RESULTADOS

Los valores basales para las presiones sistólica, media y diastólica fueron de  $128.57 \pm 18.6$ ,  $94.6 \pm 18.2$  y  $82.5 \pm 17$  mmHg respectivamente. Después de la administración de buprenorfina se observó una ligera disminución en las cifras de las presiones arteriales sistólica, media y diastólica sin llegar a ser significativas. Tampoco se registraron cambios significativos en las diferentes presiones registradas durante la intubación y la incisión quirúrgica.

La frecuencia cardiaca basal fue de  $81 \pm 20$  por minuto y no sufrió modificaciones significativas después de la administración de la buprenorfina ni durante la intubación, ni la incisión quirúrgica.

La saturación de O<sub>2</sub> disminuyó en forma estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) de valores basales de  $94.8$

$\pm 1.2$  % a  $90.9 \pm 4.5$  % y a  $89.2 \pm 6.8$  los 5 min. y 10 min. posteriores a la administración de la buprenorfina (figura 1). La PaCO<sub>2</sub> se incrementó en forma significativamente estadística ( $p < 0.04$ ) de valores basales de  $27.9 \pm 4.8$  a  $31.7 \pm 4.4$  mmHg a los 5 min posteriores a la administración (figura 2). La PaO<sub>2</sub> disminuyó en forma significativamente estadística ( $p < 0.004$ ) de valores basales de  $59.6 \pm 6.8$  a  $47.6 \pm 8.3$  a los 5 min posteriores a la administración de buprenorfina (figura 3).

En lo que respecta a la calidad de la anestesia hubo un adecuado control de la presión arterial durante el transoperatorio sólo un paciente presentó hipotensión arterial (90/60) durante la inducción y que fue corregida con la administración de líquidos, ningún paciente requirió de vasodilatadores,  $\beta$ -bloqueadores o inotrópicos para lograr cifras adecuadas de presión arterial. En lo que respecta a las condiciones del tejido cerebral en términos generales fueron buenas con las medidas utilizadas de rutina en estos pacientes (manitol, hiperventilación, elevación de la cabeza) únicamente 4 pacientes presentaron cerebro tenso, a dos de ellos se les administró un bolo de tiopental de 500 mg y a otro furosemide 10 mg con lo que mejoraron las condiciones quirúrgicas, la incidencia de estas complicaciones no fue mayor que con otras técnicas anestésicas, tampoco hubo mayor incidencia de náuseas y vómitos en los pacientes a quienes se les administró buprenorfina.

## DISCUSION

La buprenorfina demostró ser un opioide adecuado para ser utilizado como complemento en anestesia general

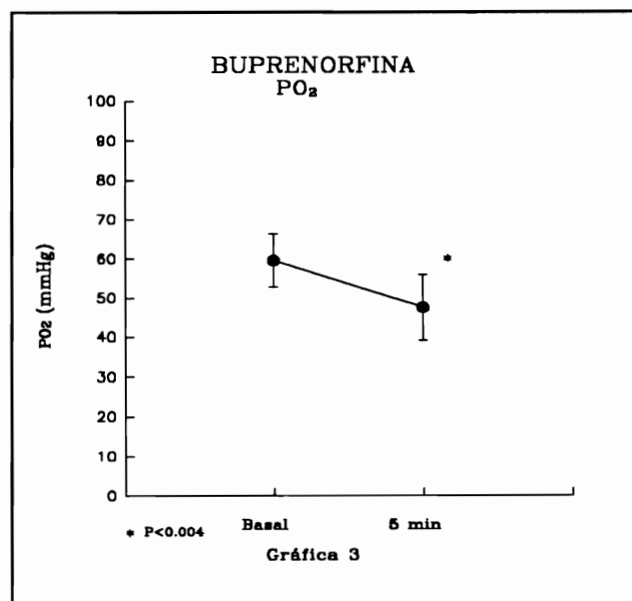


Figura 3

balanceada. Se logró un buen control de las cifras tensionales aún en los momentos en los que se observa mayor respuesta neurovegetativa, en procedimientos neuroquirúrgicos, como son la laringoscopia, la intubación y al momento de incidir la piel, lo que demuestra que su efecto protector neurovegetativo es similar al reportado para otros agentes opioides tales como el fentanyl o el sufentanil<sup>22</sup>. Sin embargo como todos los opioides<sup>2,6,7,23</sup> tiene efecto depresor respiratorio, observado por una disminución en la saturación de O<sub>2</sub> y en la PaO<sub>2</sub> y por aumento en la PaCO<sub>2</sub>, a pesar de que se ha reportado grandes dosis estimulan la ventilación<sup>13</sup> este efecto no fue observado, por lo que debe ser administrado con cautela sobre todo en el postoperatorio donde el paciente generalmente no se encuentra bajo vigilancia estrecha. En este estudio se observó depresión respiratoria progresiva a los 5 y 10 minutos posteriores a su administración, sin embargo con la sola estimulación verbal del paciente o con asistencia mínima con mascarilla y O<sub>2</sub> al 100% los parámetros respiratorios inmediatamente retornaron a la normalidad, no se siguió la observación de este fenómeno por más tiempo debido a la patología de nuestros pacientes y a la inducción anestésica, por lo que después de 10 min. fueron asistidos con ventilación manual con mascarilla con una fracción inspirada del 100%, y se inició la inducción anestésica.

Cuando se administre la buprenorfina como complemento de técnicas anestésicas debemos de tomar en cuenta sus características farmacológicas, sabemos que es un opioide de acción prolongada<sup>12</sup>, por lo que lo podemos utilizar con tranquilidad en cirugías de más de 4 horas, o en cirugías de menor duración en la cual por la naturaleza del procedimiento quirúrgico (cirugía abdominal, torácica u ortopédica) se requiera de analgesia postoperatoria, en estos casos la buprenorfina es una excelente opción porque inclusive se puede administrar como analgésico postoperatorio<sup>16</sup>.

Por otro lado la buprenorfina, como la mayoría de los opioides no parece tener efectos sobre la presión intracraneal<sup>13</sup> siempre y cuando se mantengan los niveles basales de la PaCO<sub>2</sub>, en registros de PIC realizados en estos pacientes<sup>4</sup> no se observó aumento de la PIC secundario a la administración de buprenorfina.

## CONCLUSION

La buprenorfina demostró tener características adecuadas para ser utilizado como opioide de base en combinación con el isoflurano, y lidocaína para neurocirugía, sus características en cuanto a potencia, inhibición de res-

puestas neurovegetativas y duración lo hacen un agente útil en este tipo de cirugía, también se ha reportado que en cirugía abdominal puede ser utilizado en combinación con el propofol<sup>20</sup>, como técnica anestésica con buenos resultados.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la buprenorfina puede ser utilizada en procedimientos neuroquirúrgicos, su duración es la adecuada para mayoría de estos procedimientos, por lo que generalmente con una sola dosis es suficiente para todo el procedimiento, inhibe las respuestas neurovegetativas en forma adecuada y además ofrece las ventajas de otras forma de administración aparte de la intravenosa, como son la intramuscular y la sublingual.

## REFERENCIAS

- 1.-Stanley TH, Gray NH, Isern-Amaral J, Patton CP. Comparison of blood requirements during morphine and halothane anesthesia for open heart surgery. *Anesthesiology* 1974; 41:34-38.
- 2.-Bailey PL, Stanley TH. Pharmacology of intravenous narcotic anesthetics. In Anesthesia Ed. Ronald D. Miller New York, Churchill Livingstone Inc, 1986, pp 745-797.
- 3.-Shapiro MH. Anesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism, electroencephalogram, and evoked potentials. In Anesthesia Edited by Miller R.D. Churchill-Livingstone 2da ed. 1986, pp:1249-1288
- 4.-Sperry JR, Bailey PC, Reichman MV, Petersen PB, Nathan LP. Fentanyl and sufentanyl increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 416-420.
- 5.-Markovitz BP, Duhaime AC, Sutton L, Schreiner M, Cohen D. Effects of alfentanil on intracranial pressure in children undergoing ventriculoperitoneal shunt revision. *Anesthesiology* 1992; 76: 71-76.
- 6.-Stoelting RK. Opioid agonists and antagonist. In pharmacology and physiology in anesthetic practice. Lippincott Company U.S.A. 1987, pp. 69-101.
- 7.-Hug CC. Jr. Pharmacokinetics and dynamics of narcotic analgesics. In Pharmacokinetics of anaesthesia. Ed. Prys-Roberts C and Hug C.C. Jr. London, Blackwell Scientific, 1984, pp 187-234.
- 8.-Shafer LS. Intravenous anesthesia: new drugs and techniques. 1993 Annual Refresher Course Lectures Oct 1993 p 132
- 9.-Hoffman WE, Cunningham FJ, Baughman MK, Albrecht LV, Ronald F. Effects of remifentanyl, a new short acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79:107-113.
- 10.-Hoar PF, Nelson NT, Manzano DT. Adrenergic response to morphine-diazepam anesthesia for myocardial revascularization. *Anesth Analg* 1981; 60: 406-411.
- 11.-Downing JW, Leary E, White S. Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine. *Br J Anaesth* 1977; 49: 251-255.

- 12.-Bullingham ES, McQuay JH, Moore A, Bennett MR. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28:667-672, 1980
- 13.-Boura ALA, Fitzgerald AE. The pharmacology of N-(cyclopropylmethyl)-19-isopentyl-norvinol hydrochloride. *Br J Pharmacol* 1966; 26:307-311.
- 14.-De Castro J, Parmentier P. Buprenorphine in analgesia anaesthesia. VI Congr. Anaesthesiol. Mexico City, April 1976.
- 15.-Scott D, Arthur R, Scott B. Haemodynamic changes following buprenorphine and morphine. *Anaesthesia* 1980;35:957-961.
- 16.-Kamel MM, Geddes IC. A comparison of buprenorphine and pethidine for immediate postoperative pain relief by the i.v. route. *Br J Anaesth* 1978;50:599-603.
- 17.-Watson PJQ, McQuay HJ, Bullingham RES, Allen MC, Moore RA. Single-dose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6mg i.v. given after operation: clinical effects and plasma concentrations. *Br J Anaesth* 1982;54:37-42.
- 18.-Pugh GC, Drummond GB, Elton RA, Macintyre CCA. Constant i.v. infusions of nalbuphine or buprenorphine for pain after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1987;59:1364-1374.
- 19.-Maunuksela EL, Korpela R, Klaus TO. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesth Analg* 1988;67:233-239.
- 20.-Obel D, Hansen LK, Hüttel MS, Andersen PK. Buprenorphine - supplemented anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985;57:271-274.
- 21.-Kamal RS, Khan FA, Khan FH. Total intravenous anaesthesia with propofol and buprenorphine. *Anaesthesia* 1990; 45:865-870.
- 22.-Philbin MD, Rosow EC, Schneider CR, Koski G, D'Ambra NM. Fentanyl and sufentanyl anesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology* 1990; 73:5-11.
- 23.-Chung HJ, Harris NS. Common side effects associated with spinal opioids and their treatment. In: Acute pain mechanisms & management Ed. Sinatra S.R, Hord H.A, Gingsberg B, Preble M.L, Mosby Year Book, 279-292.