

11302  
201.6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON  
CLORHIDRATO DE NALBUFINA"

TESIS DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE :

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

DR. JAVIER BAENA RODRIGUEZ

MEXICO, D.F.

1983-1985

HOSPITAL GENERAL, CENTRO MEDICO NACIONAL.

TEJIS CON  
FALSA EL ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# I N D I C E

I)	INTRODUCCION.....	1
II)	RESUMEN.....	4
III)	MATERIAL Y METODOS.....	5
IV)	RESULTADOS.....	6
V)	CONCLUSIONES.....	8
VI)	BIBLIOGRAFIA.....	10

CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO  
CON CLORHIDRATO DE NALBUFINA

I.- INTRODUCCION:

Existen drogas que de una u otra manera se han utilizado para modificar la intensidad del dolor. La investigación clínica ha dirigido su atención hacia los narcóticos agonistas-antagonistas, buscando efectos analgésicos potentes con mínimos efectos colaterales (1-2). De acuerdo a lo anterior, se han realizado estudios comparativos de los diferentes narcóticos agonistas y antagonistas (2-3).

La nalbufina o N-CYCLOBUTYLMETHYL -7-8 DIHYDRO-14- HYDROXYNORMORPHINE HCL (EN-2234 A). se obtiene de un alcaloide, la Thebaine y puede ser sintetizada de tres maneras diferentes a partir del 14-HYDROXYDIHDRONORMORPHINONE (4,5,6). Por condensación de ésta con cloruro de CYCLOBUTANECARBOXYL que por tener trietilamina en  $\text{CH}_2 \text{CL}_2$  da un derivado bis-CYCLOBUTYLCARBONYL, el cual se reduce e hidroliza con  $\text{LiAlH}_4$  en THF. Por condensación de éste con  $\text{NABH}_4$ , dando antes 14-hidroxi dihidronormorfina el cual, es alcalinizado con bromuro de ciclobutilmetil como en la via anterior (7).

Su peso molecular es de 357.22, en forma de --- cristales y su acción farmacológica se relaciona estructuralmente a la potencia analgésica de la oximorfona y la acción antagonista de la naloxona. La capacidad para desplazar la H-dihidromorfina de las membranas sinápticas, está bien determinada por su acción antagonista en el ileo del cerdo de Guinea (7).

Se metaboliza a partir de dihidromorfina cetona reductasas que son nuevas NADPH dependientes de la droga, metabolizando enzimas, lo cual ocurre principalmente en el cistotol del hígado y en menor grado en riñón y pulmón (8).

Clínicamente no se observan cambios importantes hemodinámicos ni electrocardiográficos, habiendo sedación sin llegar a la depresión respiratoria, con tendencia a la acidosis metabólica compensatoria (9, 10, 12).

En cuanto a su potencia analgésica, es similar a la de la morfina. Su periodo de latencia ocurre a los 2-3 minutos, cuando se aplica intravenoso y a los 15 minutos, cuando se aplica intramuscularmente. Su duración como analgésico potente es de 3 a 6 horas (11, 12, 13, 14).

Químicamente está relacionada con el antagonista de los narcóticos la naloxona, de amplio uso y el potente analgésico, la oximorfona. La sustitución de un anillo ciclobutilmetilo

en el anillo que contiene el nitrógeno y un hidroxilo en el anillo "C" proporciona a la nalbufina su característicamente fuerte actividad antagonista de los narcóticos, en combinación con su potente actividad analgésica.

Con respecto a su eficacia, el clorhidrato de nalbufina es un potente analgésico agonista-antagonista que ha demostrado una marcada reducción de efectos colaterales a elevados niveles de dosificación.

En animales la nalbufina tiene un rápido inicio de su actividad analgésica; su curva de analgesia máxima con relación al tiempo  $ED_{50}$  1.2 mg/kg s.c. en el ratón ( prueba de torsión inducida por la antifenilquinona) (PQW). Por via oral esta curva -- máxima/tiempo  $ED_{50}$  7.6 mg/kg, es aproximadamente la mitad de potente que la curva de respuesta máxima a la morfina, pero es 1.4 veces más potente que la codeína y 3.4 veces más potente que la pentazocina.

II.- RESUMEN:

Se realizó un estudio para control del dolor postoperatorio, utilizando como analgésico clorhidrato de nalbufina en 36 pacientes a los cuales se había sometido a cirugía -- cardiovascular con circulación extracorpórea, en diversos padecimientos cardiovasculares. Dicho control se realizó en la terapia postquirúrgica del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, utilizando dosis de nalbufina a razón de -- 200 microgramos por kilogramo de peso, intravenosos cada 6 horas, aplicando la primera dosis en el momento en que el paciente manifiestó dolor.

Se estudiaron 18 pacientes intubados y 18 pacientes extubados, observándose adecuada analgesia.

No hubo cambios significativos hemodinámicos, sedación sin llegar a la depresión respiratoria.

En gases arteriales se observó una acidosis compensada, no habiendo alteraciones psicomotoras colaterales.

### III.- MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron durante el postoperatorio inmediato, de marzo de 1983 a marzo de 1984 en la unidad de terapia postquirúrgica del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, a 36 pacientes que habían sido sometidos a cirugía de corazón abierto con circulación extracorpórea.

Se dividieron en dos grupos; el grupo I constituido por 18 pacientes intubados y el grupo II por 18 pacientes extubados, con edades entre 18 a 60 años.

Se les administró 200 microgramos por kilogramo por dosis, de clorhidrato de nalbufina, a las 0, 6, 12 y 18 horas -- por vía intravenosa. A todos los pacientes se les determinó previamente y 15 minutos después de la aplicación de nalbufina intravenosa, la sensibilidad al dolor se clasificó en forma subjetiva, con respuestas afirmativas o negativas, de la siguiente forma: 0 sin dolor,  $\pm$  leve,  $\pm\pm$  Moderado,  $\pm\pm\pm$  Intenso,  $\pm\pm\pm\pm$  Muy Intenso.

Se determinó la presión arterial diastólica, y sistólica, mediante un mango de presión y la presión arterial media a través de un catéter de polietileno, colocado por arterio-punción o disección, en la arteria radial y conectado a transductor electro



mecánico de presión. La frecuencia cardiaca se determinó mediante la auscultación directa, comparandola con el trazo electrocardiográfico del monitor. La frecuencia respiratoria se determinó contando por minuto. Los gases arteriales por muestreo tomado a través del cateter instalado previamente por arteriopunción.

#### IV.- RESULTADOS:

En los pacientes del grupo I con dolor moderado (44) fué mas notoria la analgesia posterior a la aplicación de nalbufina, ya que de 18 valoraciones, en 3 de estos casos persistió el dolor moderado, después de la aplicación de la nalbufina, - lo que nos dió una  $P \leq 0.05$ .

Con respecto a los pacientes del mismo grupo que presentaron dolor intenso (111), se observó como resultado - de las valoraciones horarias efectuadas previas a la aplicación de nalbufina, que en las 22 valoraciones, el dolor intenso había desaparecido por efecto de la aplicación del medicamento con  $P \leq 0.01$  .

Esto mismo pudimos apreciar en las 9 valoraciones en pacientes del mismo grupo, que presentaron dolor muy - intenso (1111) con  $P \leq 0.05$  .

No encontramos cambios significativos en aquellos pacientes del mismo grupo, que presentaron dolor leve ( $\pm$ ); -- con  $P \geq 0.01$  (Fig.1).

18 horas después de la aplicación de la primera dosis de nalbufina, se encontraron sin dolor solamente 2 valoraciones del grupo I, previas a la aplicación de nalbufina, incrementándose a 50 el número de casos, posterior a la aplicación del medicamento con  $P \geq 0.01$  (Fig.1).

En los pacientes del grupo II, no se encontraron cambios significativos en los que presentaron dolor leve (19 - antes y 12 después de la aplicación de nalbufina), con  $P \geq 0.01$  --- (Fig.2).

En aquellos que presentaban dolor moderado del mismo grupo, el número de valoraciones se redujo de 16 previas a 3, posteriores a la aplicación de nalbufina con  $P \leq 0.05$  (Fig.2).

En lo que se refiere al dolor intenso en el mismo grupo, se obtuvo una reducción de 18 previas a la aplicación de nalbufina, a 0 posteriores dando una  $P \leq 0.05$  ( Fig.2).

En el mismo grupo, se encontraron sin dolor antes de la aplicación, 14 valoraciones y posterior a ella, el número se incrementó a 57, con  $P \leq 0.01$  ( Fig.2).

V.- CONCLUSIONES:

Resumiendo, los datos demostrados en los cuadros I y II en los que se observan cambios significativos, con respecto al dolor bajo la influencia de la nalbufina, aseveramos el efecto -- analgésico deseado en el postoperatorio, basandonos en los siguientes datos más representativos de ambos grupos: ( Cuadros I yII):

PACIENTES EXTUBADOS

Dolor intenso antes de aplicar Nalbufina.....	25%
Sin dolor después de aplicar Nalbufina.....	79.16%

PACIENTES INTUBADOS

Dolor intenso antes de aplicar Nalbufina.....	30.55%
Sin dolor después de aplicar Nalbufina.....	69.44%

La sedación fué similar en ambos grupos, observandose en un 100% en el grupo I y en un 94.44% en el grupo II, -- sin encontrarse depresión respiratoria.

La somnolencia se encontró en un 22.23% en el grupo II, en comparación con el grupo I que presentó un 38.89%.

El estado de alerta se valoró en el grupo II con un 77.77% en comparación al grupo I que presentó un 61.11 %.

En ninguno de los dos grupos se observaron náuseas, vómitos ó calosfrios. En la determinación de gases arteriales se pudo observar que en ambos grupos después de la aplicación de nalbufina, las concentraciones de  $PO_2$  disminuían como se muestra: En el grupo I ( $100.78 \pm 45.24$  a  $78.62 \pm 14.66$ ) con  $P \geq 0.01$  (Fig.3), similar al Grupo II ( $80.37 \pm 32.45$  a  $62.09 \pm 11.00$ ) con  $P \geq 0.01$  (Fig.3), durante las primeras seis horas, persistiendo hasta las 18 horas, llamando la atención, que no se encontraron cambios significativos en el intervalo de 6 a 18 horas. Notándose además una disminución en el bicarbonato con un exceso de base del grupo I,  $5.12 \pm 3.72$  y del grupo II,  $5.77 \pm 3.71$ , sin cambios en el Ph.

La frecuencia cardiaca no presentó cambios significativos en ambos grupos.

Las presiones sistólica, media y diastólica, se mantuvieron estables en los dos grupos (Figs.4 y 5), sin cambios significativos.

La temperatura y presión venosa central, tampoco mostraron cambios significativos en ambos grupos.

PACIENTES EXTUBADOS ANTES Y DESPUES DE APLICAR NALBUFINA

DOLOR	HORAS	0		6		12		18		TOTAL		%	
		ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
SIN		4	14	6	14	4	12	0	17	14	57	19.44	79.16
+		6	2	3	4	1	6	9	0	19	12	26.38	16.66
++		1	2	2	0	8	0	5	1	16	3	22.22	4.16
+++		5	0	6	0	3	0	4	0	18	0	25	0
++++		2	0	1	0	2	0	0	0	5	0	6.94	0

+ Leve  
 ++ Moderado  
 +++ Intenso  
 ++++ Muy intenso

CUADRO I

PACIENTES INTUBADOS ANTES Y DESPUES DE APLICAR NALBUFINA

DOLOR	HORAS	0		6		12		18		TOTAL		%	
		ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
SIN		0	9	1	11	0	13	1	17	2	50	2.77	69.44
+		2	7	3	7	7	5	9	0	21	19	29.16	26.38
++		4	2	4	0	6	0	4	1	18	3	25	4.16
+++		6	0	9	0	3	0	4	0	22	0	30.55	0.00
++++		6	0	1	0	2	0	0	0	9	0	12.50	0.00

+ Leve  
 ++ Moderado  
 +++ Intenso  
 ++++ Muy intenso

CUADRO II

# SENSIBILIDAD AL DOLOR

## INTUBADOS

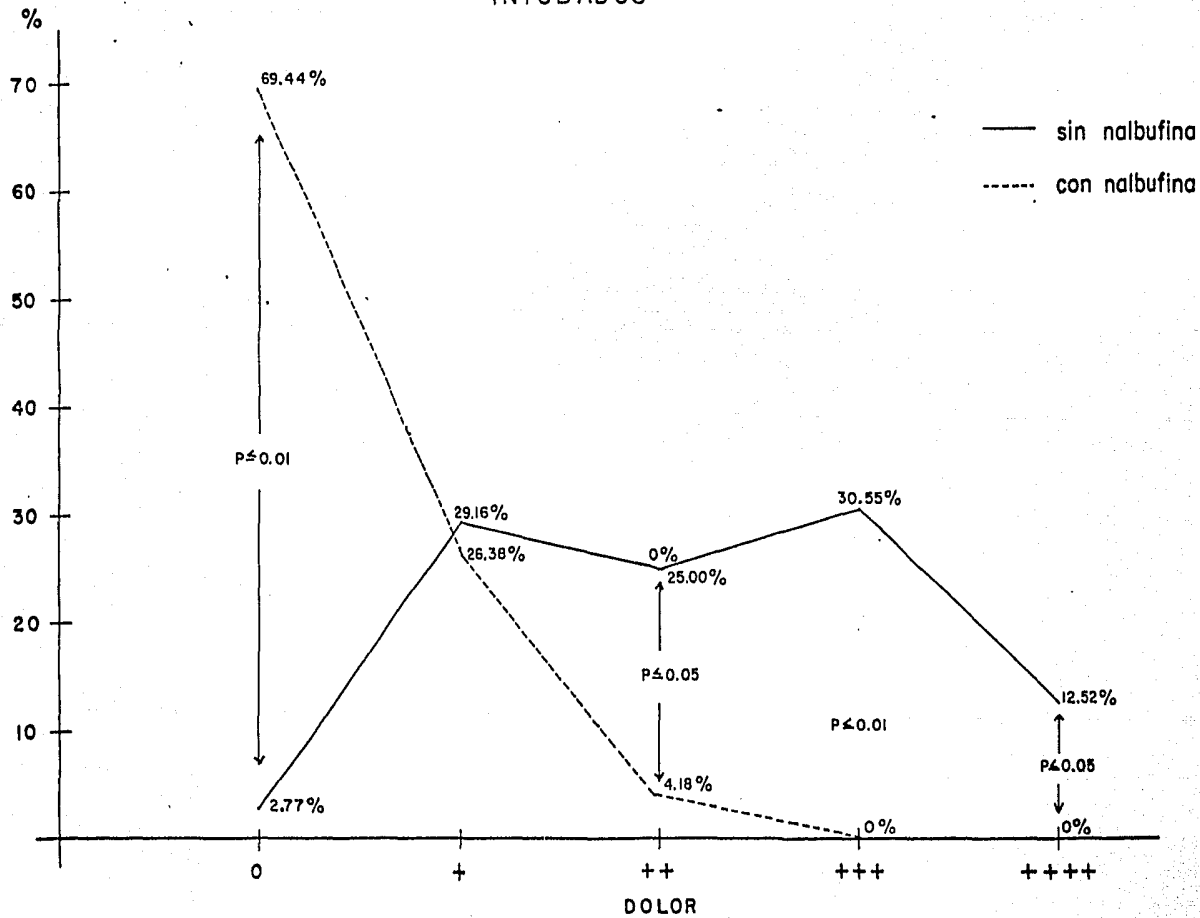


FIGURA 1

# SENSIBILIDAD AL DOLOR

## EXTUBADOS

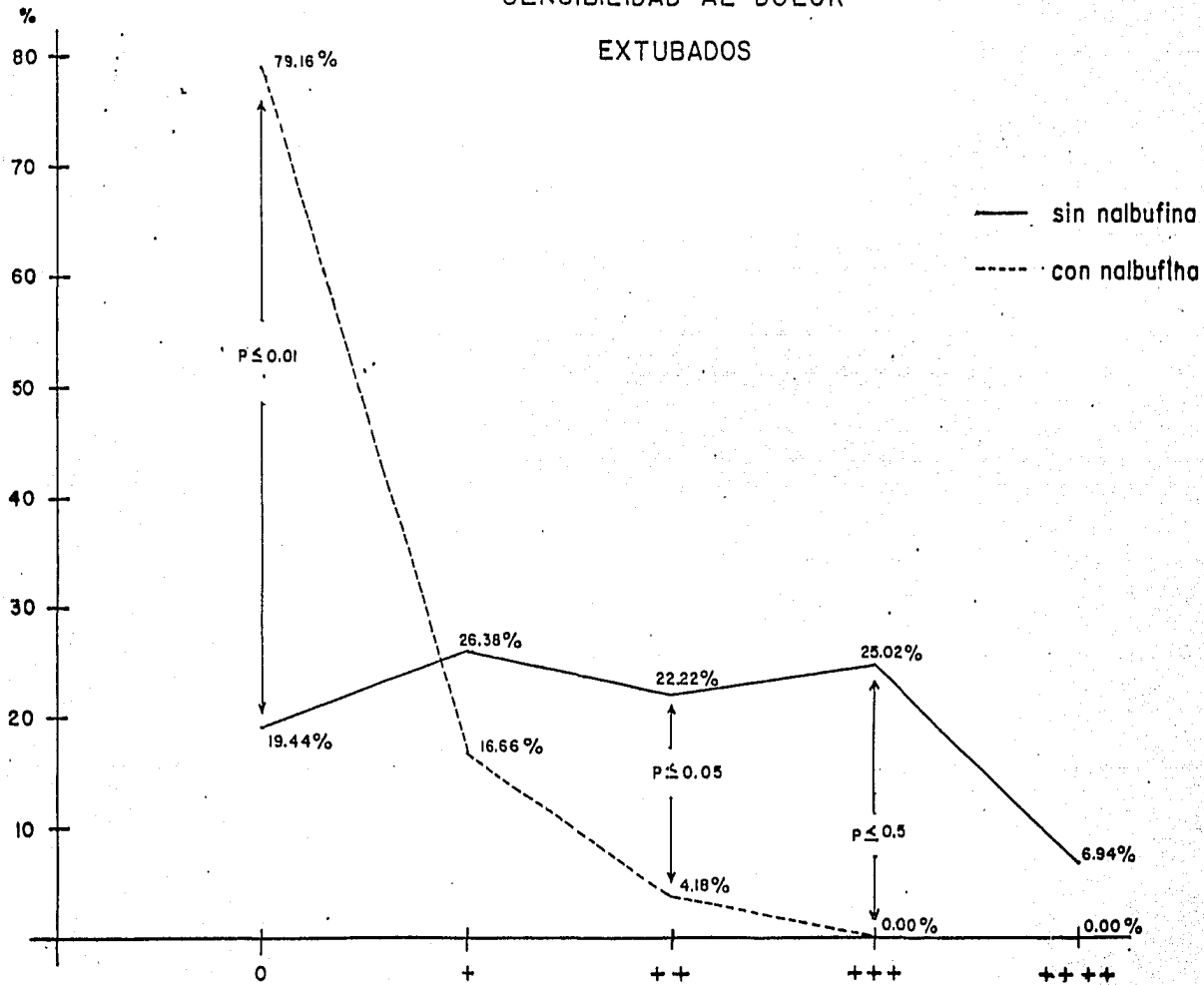


FIGURA 2



# GASOMETRIA ARTERIAL

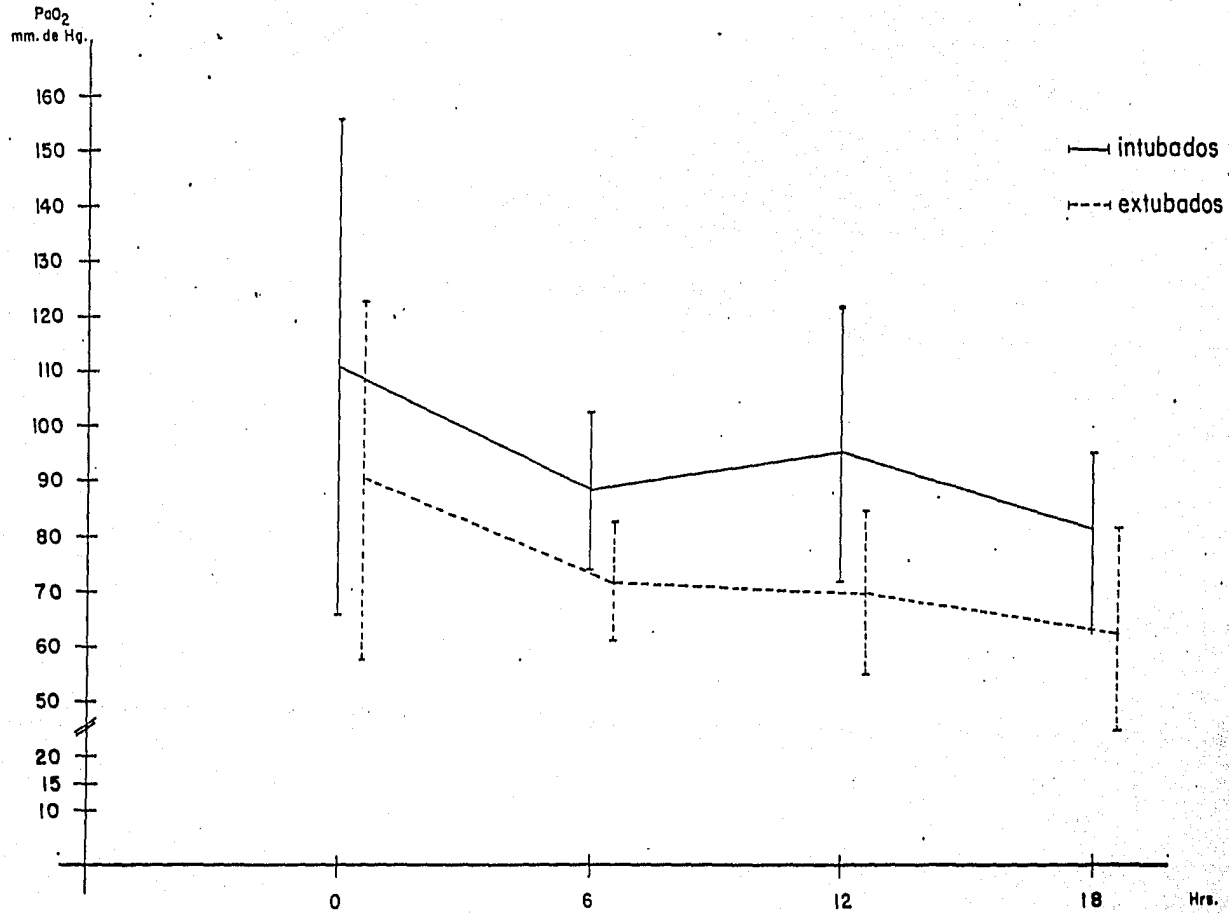


FIGURA 3

TENSION ARTERIAL  
EN INTUBADOS.

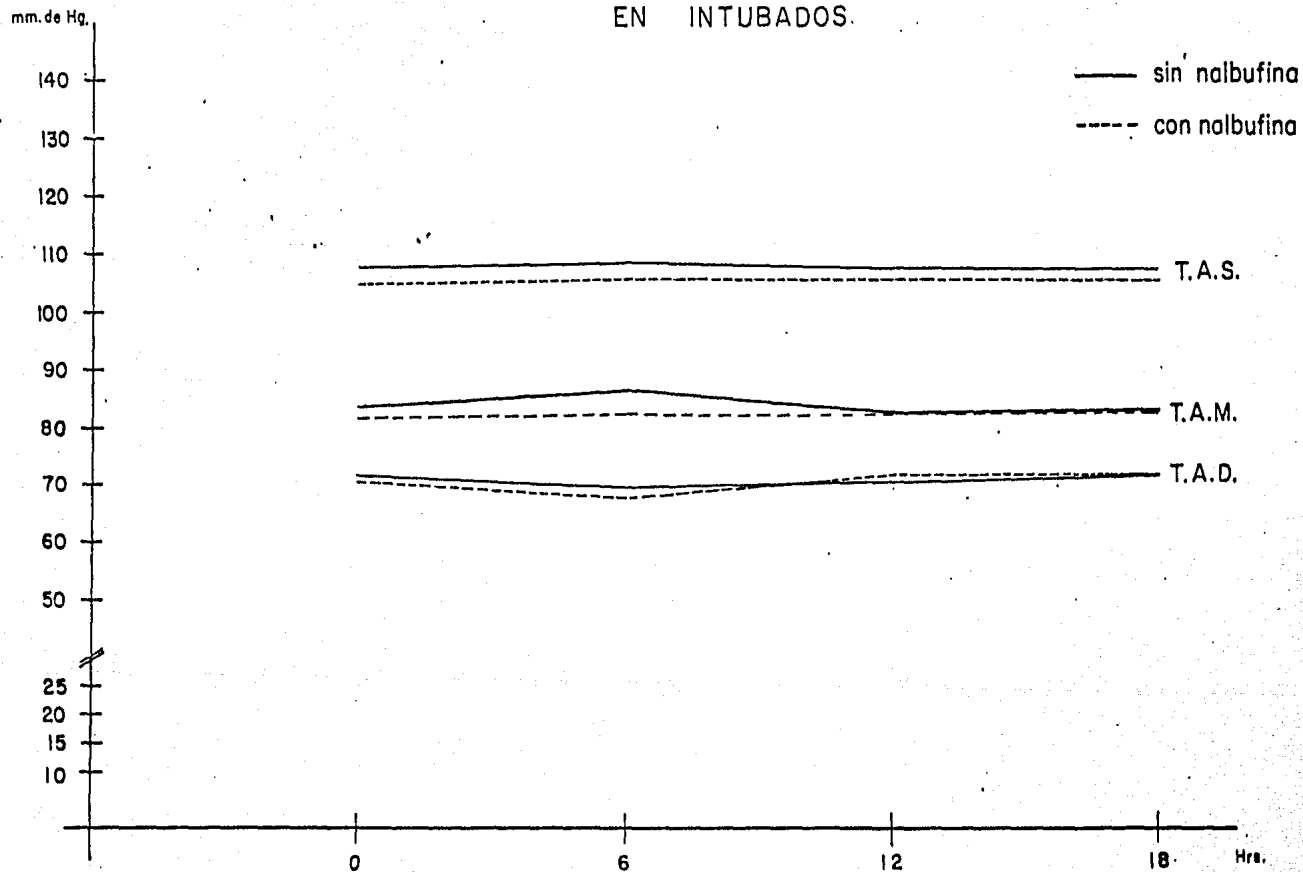


FIGURA 4

# TENSION ARTERIAL EN EXTUBADOS

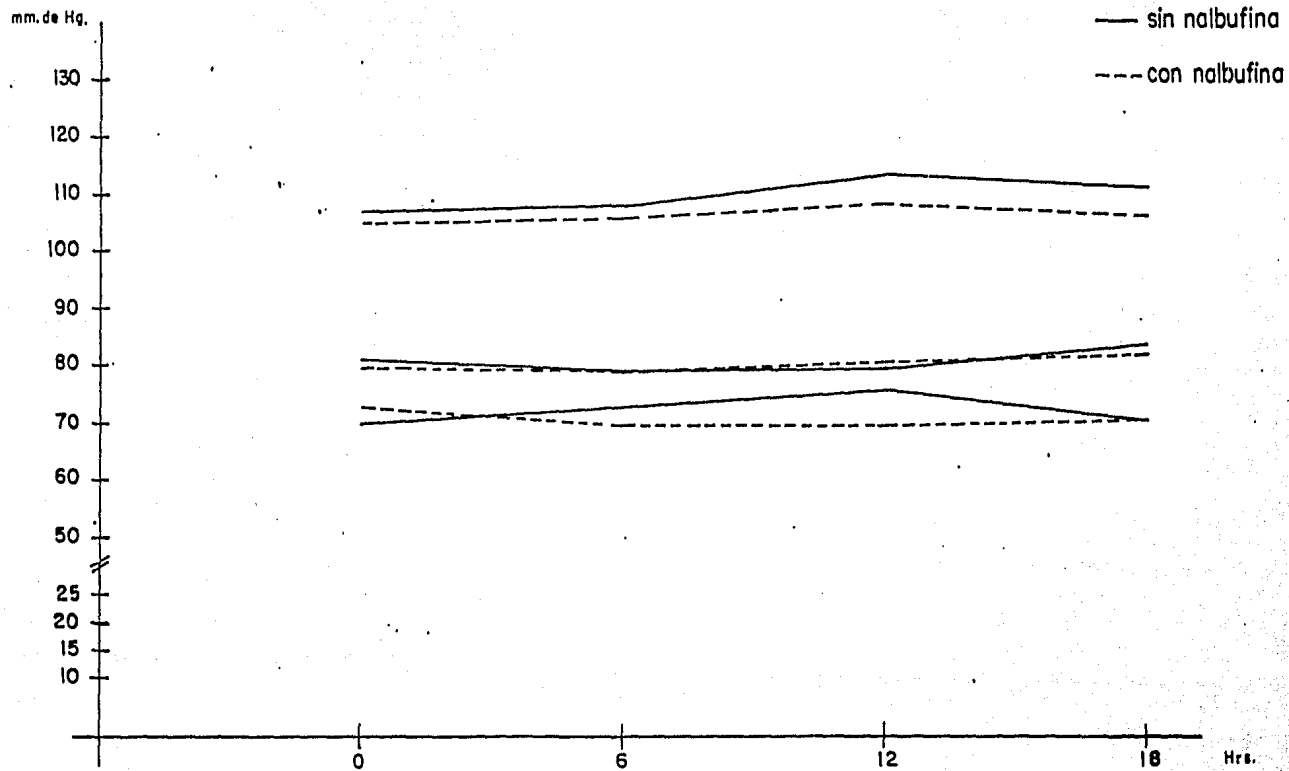


FIGURA 5

VI.- BIBLIOGRAFIA:

- 1.- HOUDE, R.W., WALLENSTEIN, S.L. AND ROGERS, A.: Clinical assesment of narcotic agonist-antagonist analgesics., ed.by J.J. Bonica,-- pp. 647-651, Raven press, New York, 1976.
- 2.- BIKHAZI, G.B.: Comparison of morphine and nalbuphine in postoperative pediatric patients. Anesth. Review. V.No.7:34-36, July, 1978.
- 3.- BEAVER, W.T. AND FEISE, G.A.: Acomparision of analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postope--rative pain. J. Pharm.Exp. Ther. 204: 487-496, 1978.
- 4.- ELLIOT, H.W. NAVARRO, G., NOMOF, N.: A double blind controlled study of the pharmacologic effects of nalbuphine, Journal of Med.I. 74, 1970.
- 5.- PACHTER, I.J.: Syntetic 14-hydroxymorphinan narcotic antagonists. Narcotic antagonists, ed.by M.C.Braude, L.S.Harris and J.E.Villa--real. Adv.in bioch.psichofarm., Vol.8. Raven Press. New York. 1974.

- 6.- OLOFSON, R.A. AND PEPE, J.P.: An efficient synthesis of N-Cyclobutylmethylnoroxymorphone from thebaine. Tetrahedron letters, No. 18, pp. 1575-1578, 1977.
- 7.- CASTAÑER, J. AND ROBERTS, P.J.: Nalbuphine, analgesic narcotic antagonist. Drugs of the future Vol. II, No. 9, 1977.
- 8.- POLLOCK, S.H.: Dihydromorphinone ketone reductases. Life Sci. 17, 465-476 1975.
- 9.- FAHMY, N.R.: Nalbuphine in balanced anesthesia. Anesthesiology 53: No. 3, 66, September 1980.
- 10.- FRAGEN, R.J., AND CALDWELL, N.: Acute intravenous premedication with nalbuphine. Anesth. Analg. 56: 808-812. 1977.
- 11.- WEINSTEIN, S.H., ALTERAS, M. AND GAYLORD, J.: Quantitative determination of nalbuphine in plasma using electron-capture detection. J. Pharm. Sci. Vol. 67, No. 4 April, 1978.

- 12.- MAGRUDER, M.R., AND CHRISTOFFORETTI, R.: Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiology Review*. VII:No.9, 25-29, 1980.
  
- 13.- GORODETZKY, CH.W.: Assays of antagonistic activity of narcotic antagonists in man. *Narcotic Antagonists*. ed. by M.C. Braude, L. S. Harris, E.L., et. al., *Adv. in Bioch. Psychofarm.*, Vol.8. pp. 291-297, Raven Press. New York. 1974.
  
- 14.- HOUDE, R.W., WALLENSTEIN, S.L., ROGERS, A.: Analgesic studies in cancer patients. *Proceeding of the 37th., Annual Scientific -- meeting committee on problems of drug dependence*, PP 149-168, - 1976.