



11202
201. 27
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL DE PETROLEOS MEXICANOS**

**NALBUFINA PERIDURAL PARA CONTROL DE
DOLOR POSTOPERATORIO**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

P R E S E N T A :

DR. JORGE L. G. AQUINO AGUILAR



PEMEX

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

	pág.
INTRODUCCION	1
NEUROFISIOLOGIA	4
RECEPTORES OPIACEOS	9
ANALGESIA ESPINAL SELECTIVA	12
CLORHIDRATO DE NALBUFINA	14
- Estructura química	14
- Farmacocinética y metabolismo	15
- Mecanismo de acción	16
- Efectos hemodinámicos y respi ratorios	16
- Aplicaciones clínicas	17
- Reacciones indeseables	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	22
- Gráficas	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	26

I N T R O D U C C I O N

El enigma que rodea al dolor se remonta hasta la antigüedad. La interpretación más antigua concibe al dolor como un castigo por haber ofendido a los dioses. De hecho, la palabra inglesa pain deriva del latín poene y del griego poine, que -- significa pena o castigo. Sin embargo, aunque el dolor siempre ha sido un tema de interés para los humanos, el estudio objetivo de su etiología no se emprendió en forma sistemática hasta Aristóteles. La teoría Aristotélica atribuía el dolor a estímulos excesivos de la piel, y que eran llevados por la sangre al corazón, donde se experimenta el dolor. El dolor se consideraba como un sentimiento, más que una sensación, por lo que fue clasificado como pasión del alma, teniendo su origen central - dentro del corazón (1).

Descartes fue uno de los primeros en disentir del concepto Aristotélico, postulando que el dolor se originaba en las vibraciones de la piel causadas por un estímulo nocivo, que a su vez activaban un "delicado hilo ... unido al punto de la piel", y finalmente llegaba hasta el cerebro, con vías a la glándula pineal (2).

Quizá el mayor impulso a la investigación moderna sobre las propiedades anatómicas del dolor se inició al final del siglo XIX con los trabajos de Mueller y Von Frey (3). En 1840, Mueller propuso la hipótesis de que el tipo de sensación depende de las características del neuroreceptor activado, así como el área del cerebro en la cual termina el nervio. También se pensó que las vías sensoriales eran los únicos medios por los que el cerebro recibe información sobre objetos externos.

En 1890 Von Frey propuso que la percepción del dolor se debía a la presencia de receptores en las terminaciones nerviosas libres, recientemente descubiertas.

Varios años después, en 1894, Goldscheider describió los determinantes críticos del dolor como la suma central de energías de entrada sensoriales y repetitivas.

La finalidad de todas las investigaciones realizadas, tanto en la antigüedad como en la era moderna, para describir las vías del dolor, son poder determinar en que punto dichas vías pueden ser interrumpidas reversiblemente para lograr un control satisfactorio del dolor.

La falta de tratamiento adecuado del dolor intenso en los pacientes hospitalizados ha sido tratada extensamente en la literatura médica de los últimos años (4,5). Se acepta universalmente que las medidas corrientes para controlar el dolor tiene como resultado que sólo un 35 % el paciente obtenga un alivio suficiente del dolor. Los opiáceos son fármacos más conocidos por sus propiedades de producir depresión respiratoria y dependencia, que por su capacidad de aliviar el dolor intenso. En cambio, la realidad confirma que los opiáceos son los fármacos más efectivos para el control del dolor, y que cuando se administran por periodos no muy prolongados, las posibilidades de adicción son más bien escasas (6).

En el curso de los siglos transcurridos, la admiración de la clase médica ante los efectos analgésicos del opio y sus derivados se ha moderado, al conocerse su toxicidad y su capacidad para producir toxicomanía. El conocimiento de dichas propiedades indeseables, como también la total carencia de otro tipo de drogas conocidas que ejercieran una acción analgésica de potencia igual a la de los componentes opiáceos, estimularon a una intensa investigación a fin de descubrir opiáceos sintéticos que tuvieran las propiedades positivas de la morfina, pero carecieran de las negativas. En un periodo más reciente, se han encontrado en el cerebro sustancias naturales similares a la morfina. Estas sustancias prometen abrir nuevos horizontes para conocer el lugar preciso de los organismos en -

que actúan los opiáceos, de la forma en que lo hacen y de la causa de su capacidad para producir toxicomanía (7).

El opio se ha venido utilizando como droga desde la Grecia Clásica, por lo menos; y de ello, no solo por su capacidad analgésica, sino también por producir euforia. El término deriva de la palabra griega opium, que significa zumo de adormidera, y que en la actualidad se sigue obteniendo, como en los tiempos antiguos; de incidir la semilla no madura de la Papaver somniferum, dejando escurrir y secar la savia para posteriormente rasparla y obtener de esta manera el opio en su forma pura (8).

En un trabajo poco notado en 1805, Friedrich Sertürner, un asistente de farmacéutico de Einbeck, en Hannover Alemania, describió el aislamiento de una base alcaloide a partir del opio. En 1817 hizo una nueva publicación en la que señaló, que esta base era capaz de neutralizar ácidos y formar sales. Esta vez, como resultado de sus experimentos, le dio al compuesto el nombre de morfina, inspirado de Morfeo, dios griego del sueño. Para mediados del siglo XIX se había extendido ampliamente la utilización de morfina pura, en sustitución de los preparados crudos del opio. Se tuvo clara conciencia de la toxicidad y toxicomanía cuando la droga se había convertido en un instrumento establecido de la medicina clínica. La administración de opiáceos a los soldados heridos en la guerra civil de los Estados Unidos transformó la dependencia producida por dichas drogas en un problema social de gran importancia en dicho país y aceleró la búsqueda de opiáceos sintéticos que no ocasionasen toxicomanía.

N E U R O F I S I O L O G I A

Las explicaciones modernas sobre dolor deben incorporar todo lo relativo a los mecanismos neuroanatómicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos, para lograr comprender el proceso por el cual se recibe y modifica el dolor, el cual se define como "sensación y experiencia emocional, molesta y aflictiva asociadas a una lesión histórica real o posible, o que pueden ser descritas en término de tales lesiones".(9)

Aunque a través de las décadas han aparecido en la literatura numerosos artículos que describen las vías neuroanatómicas encargadas de la transmisión de nocicepción y dolor al sistema nervioso central, todavía existe controversia sobre la existencia de muchas estructuras anatómicas, así como el papel que representan ciertos haces específicos. En contraste con la presencia de un centro sensorial específico de dolor en la corteza, como se observa con otras modalidades sensoriales tales como tacto y visión, el consenso actual sostiene que la información periférica relativa a un estímulo nocivo se transmite a través de muchas vías del SNC hacia las divisiones del encéfalo. La complejidad de este sistema, combinada con el desacuerdo respecto al grado de participación de las vías específicas en cargadas de transmitir la información nociceptiva, le dificulta al clínico el desarrollar correlaciones anatomoclínicas de nocicepción y dolor.

Las fibras primarias aferentes de los nervios espinales terminan en el asta dorsal de la médula espinal. La transmisión subsecuente de los impulsos no sólo se modifica en la primera sinapsis con dicha asta, sino también en varios niveles del neuroraje. Existen factores locales, segmentarios y suprasegmentarios que afectan esta información sensorial, transmitida por sistemas ascendentes al Tálamo y a la corteza. En conclusión, la información que llega a la corteza ha sido modificada en forma considerable en todo el trayecto, desde su entrada en la cá

lula del asta posterior (10,11,12).

Rexed ha demostrado que el asta dorsal de la médula espinal es una estructura muy compleja, compuesta por una serie de láminas que derivan energías de entrada desde la periferia, según el tamaño de las fibras (13). Se piensa que participan - seis láminas en la recepción de información nociceptiva. Poco antes de entrar a la médula, las fibras grandes y pequeñas de las raíces dorsales se organizan en el espacio, de modo que las fibras gruesas mielinizadas comprenden la división media, y las fibras mielinizadas pequeñas y no mielinizadas forman la división lateral. Estas fibras delgadas entran directamente al tracto de Lissauer (Fascículo dorsolateral), a lo largo de uno o dos segmentos, antes de penetrar a la materia gris del asta dorsal y terminan en la lámina I (zona marginal) (14). Sin embargo, el tracto de Lissauer se extiende a lo largo de toda la médula, emergiendo con el tracto del trigémino en los segmentos C2 y C1. Las neuronas marginales también reciben estímulos de entrada y tienen conexiones con células de la sustancia gelatinosa (Láminas II y III), las cuales a su vez transmiten esta información ipsilateral y contralateral a través de los tractos espinotalámicos ascendentes mediante neuronas interlaminares.

Las láminas IV a VI (núcleos propios o magnocelulares) - contienen las mayores células del asta dorsal y es en donde - llegan las grandes fibras mielinizadas a través de la superficie medial de la médula.

En el aspecto funcional se piensa que las fibras que terminan en la zona marginal y en la lámina V; a través de conexiones en la sustancia gelatinosa, son las que originan la sinapsis excitatoria en la transmisión de estímulos dolorosos(15)

Por lo tanto se deduce que la médula es de gran utilidad

como estación de relevo en las transmisión de impulsos nociceptivos. Todo ingreso sensorial se sujeta a complejos procesos - integradores y moduladores junto con numerosos eventos sinápticos que ocurren antes de la entrada del impulso a las vías ascendentes.

Las principales vías ascendentes del dolor son los tractos espinotalámicos, cuyas neuronas se encuentran en las láminas I y V del asta dorsal. Aunque la mayoría de ellas se proyectan - hacia el lado opuesto, también existen conexiones ipsilaterales. (16,17)

Las fibras del tracto espinotalámico lateral (neoespinotalámico) se proyectan a los núcleos talámicos ventrolateral y posterolateral, donde se llevan a cabo las sinapsis. Al mismo tiempo, estos núcleos talámicos proyectan fibras que van a la corteza somatosensorial primaria. En el trayecto también se conectan con los núcleos reticulares del bulbo y la protuberancia, además de relacionarse con las células del área gris periacueductal. Las fibras espinotalámicas que corren cercanas a las del lemnisco medial parecen ser responsables de los aspectos descriptivos de espacio y tiempo en las sensaciones dolorosas y táctiles (18)

El tracto espinotalámico ventral o paleoespinotalámico es la más antigua de ambas divisiones, y está compuesta principalmente por fibras cortas que se proyectan a la formación reticular de la médula, la protuberancia lateral, el mesencéfalo y, por último, a los núcleos talámicos intralaminares mediales. Se piensa que este tracto tiene participación activa en las respuestas reflejas suprasegmentarias relacionadas con la motivación de aversión y otros aspectos no descriptivos del dolor, los cuales se cree son necesarios para iniciar una respuesta generalizada (19).

La presencia de dolor persistente después de tractotomías

mesencefálicas ha originado la hipótesis sobre la existencia de una vía espino-reticulotalámica (20). Este tracto, al parecer, transmite el dolor lento y difuso, en comparación con el sistema de conducción rápida de los tractos espinotalámicos. Bonica ha enlistado otros sistemas aferentes que pudieran participar en la transmisión de señales nociceptivas, pero aún no se han determinado el papel exacto que desempeñan estos sistemas (3).

Una vez que las vías ascendentes terminan en los núcleos talámicos (ventral, posterior, medial e intralaminar); la información nociceptiva se proyecta hacia la corteza retroinsular, así como al cuerpo estriado.

Aunque en las últimas dos décadas se han desarrollado correlaciones neuroanatómicas relativas a la transmisión de los estímulos dolorosos al cerebro, la más reciente investigación ha demostrado una vía descendente, altamente organizada, para controlar la transmisión del dolor. Ahora se sabe que algunos tractos que se consideraban vías motoras exclusivas, influyen sobre la transmisión ascendente en todos los sistemas sensoriales. Las estructuras subcorticales que tienen fibras que ascienden a la corteza, también reciben fibras descendentes desde la misma corteza (cortico-espinal, corticoreticular); las cuales modulan la transmisión. También se han descrito vías descendentes en: La sustancia gris ventrolateral periacueductal, a través de los núcleos del rafe y el locus ceruleus; y en la formación reticular del bulbo hacia la médula a través del cordón dorsolateral, modulando la neurotransmisión en la sustancia gelatinosa del asta posterior (21).

Por lo tanto, el sistema del control descendente influye sobre la transmisión sináptica de las fibras sensoriales a nivel del asta posterior de la médula y también modula la transmisión ascendente a cualquier nivel del neuroeje. La integri-

dad funcional del sistema depende de la liberación de aminas biógenas, al igual que otros neurotransmisores y neuromoduladores.

Aunque la mayoría de los casos el dolor se relaciona con la activación de nociceptores en el sistema espinal, en ocasiones la percepción del dolor se inicia centralmente. La mejor ilustración de este fenómeno es el dolor del miembro fantasma, que se presenta después de seccionar, la médula espinal, o de que todo ingreso sensorial a la médula ha sido destruido por una lesión, en tales circunstancias, el dolor se percibe y localiza en áreas previamente conectadas por las aferentes sensoriales, ahora extintas.

Se ha propuesto, que, tras la pérdida de terminales presinápticas, la célula nerviosa puede sufrir cualquiera de una serie de cambios, lo que a su vez conduce a una frecuencia elevada de descarga central y la percepción del dolor, sin la existencia de un estímulo causal. No obstante, falta determinar los mecanismos precisos de ese tipo de percepción dolorosa (22)

R E C E P T O R E S O P I A C E O S

Los primeros intentos para demostrar un receptor opiáceo, por su capacidad de unión a los analgésicos narcóticos, de manera estereoscópica, fueron formulados por Goldstein y su grupo en 1971, quienes aportaron una base sólida para la caracterización subsecuente de los receptores opiáceos.

En el mismo año, Collier postulaba la existencia de un - "Factor neuro-humoral endógeno" que interactuaba en el receptor opiáceo y comentaba que no podía imaginarse la existencia de - receptores naturales relacionados con moléculas de drogas que eran extrañas al organismo (23).

La prueba definitiva que reforzó la hipótesis de un opiáceo endógeno fue obtenida independientemente por varios investigadores en 1973 al demostrarse la existencia de receptores - opiáceos en los vertebrados (24, 25).

En 1975, Hughes logra extraer del cerebro de cobayo dos - peptapéptidos a los que designa con los nombres de metionina--encefalina y leucina-encefalina. Así mismo, identificó la secuencia de aminoácidos de la metionina-encefalina como parte - de las estructuras de la hormona pituitaria beta-lipotropina, y menciona el posible carácter opioide de varios fragmentos de esa hormona. Estos fragmentos con actividad opioide han sido - designados como beta, alfa, gamma y delta endorfinas. (26, 27, 28).

Por otro lado, existe una relación íntima entre las vías del dolor y la encefalina. Se ha demostrado en el SNC, la presencia de receptores opiáceos y neuronas encefalinérgicas, que participan en la percepción e integración de la sensación del dolor. Estas áreas se han localizado en los siguientes sitios: Médula espinal (en la sustancia gelatinosa del asta dorsal), - núcleo trigémino, sustancia gris periacueductal, Haz espinota-

lámico, Formación reticular mesencefálica, hipotálamo, tálamo, Cuerpo estriado, sistema límbico y otras estructuras cerebrales (29,30).

Se ha demostrado que mediante varios tipos de stress y estímulos nociceptivos, se liberan encefalinas y endorfinas hipofisiarias (31).

Los péptidos opioides reproducen la mayoría de los efectos de los analgésicos narcóticos (analgesia, euforia, desarrollo de tolerancia, etc.); estos efectos son bloqueados mediante la administración de naloxona, un antagonista puro de los narcóticos. Sorprendentemente, se ha informado que la acupuntura y la estimulación eléctrica de ciertas estructuras cerebrales ocasionan la liberación de encefalinas o endorfinas: lo que explica el efecto analgésico obtenido por estos procedimientos. Dicho efecto es bloqueado por la naloxona (32).

En la médula, las encefalinas se encuentran en las interneuronas cortas de la sustancia gelatinosa y en las terminales de las neuronas aferentes primarias que transmiten la sensación de dolor a la periferia. Las neuronas aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en las raíces dorsales de los ganglios y contienen sustancia "p".

Estas neuronas se comunican con las células de las astas dorsales de la médula, las que a su vez se proyectan al haz espinotalámico lateral, la presencia de receptores opiáceos en las capas superficiales de la médula (Lámina I y II) permitieron explicar algunos efectos de la morfina en la transmisión sensorial en estas áreas. Otros investigadores han demostrado que la aplicación local iontoforética de morfina en el asta dorsal de la médula, reduce la respuesta a la estimulación nociceptiva; esta propiedad es más acentuada cuando la morfina se aplica directamente en la Lámina V de la médula (33,34)

Estudios recientes han demostrado que la sustancia "p" interviene directamente en la transmisión del dolor, por lo -

que se encontró que la encefalina y agonistas opiáceos inhiben la liberación de esa sustancia de las terminales de las neuronas aferentes e interfieren en la percepción nociceptiva (35, 36).

Por otro lado, la aplicación de dosis pequeñas de morfina en el espacio subaracnoideo produce analgesia en ratas, conejos y primates y recientemente en el humano (37, 38).

Diversos autores han observado que es posible obtener - analgesia Selectiva con la aplicación de narcóticos por vía peridural en el tratamiento de dolor crónico, en el post-operatorio y durante el trabajo de parto. Se ha obtenido analgesia - con dosis pequeñas de morfina, meperidina, fentanyl, nalbupina y otros narcóticos aplicado por vía subaracnoidea y peridural. Para este fin se utilizan sol. fisiológica para obtener un volumen total de 10 cc, de esta manera complementar al pequeño - volumen que representa el narcótico solo, obteniéndose una angesia variable, dependiendo del narcótico utilizado, que osci- la entre 50 min. y más de 12 hrs. con una dosis única (39,40)

ANALGESIA ESPINAL SELECTIVA

Uno de los efectos más profundos de los analgésicos narcóticos es su capacidad para inducir un estado de analgesia - satisfactoria. Durante muchos años se ha sostenido el concepto de que los opiáceos logran sus efectos farmacológicos mediante tres mecanismos:

1. Inhiben las neuronas sensoriales aferentes primarias en el asta dorsal de la médula.
2. Inhiben el sistema somato-sensorial aferente a nivel supraspinal.
3. Activando las vías inhibitorias descendentes del SNC.

Reportes recientes han demostrado la efectividad de la aplicación de pequeñas dosis de narcóticos opiáceos por vía peridural (Wang 1978, Samu, Nauss y Thomas 1979). La utilidad - clínica de estos procedimientos están basados en los trabajos de Snyder en 1977 y de Yaksh y Rudy en 1978 (37,38), quienes atribuyeron el alivio del dolor a la Analgesia Espinal Selectiva producida por la acción directa de los narcóticos sobre receptores opiáceos específicos, los cuales se encuentran distribuidos ampliamente en el asta posterior de la médula.

La aplicación de morfina y péptidos opioides por vía peridural deprimen la actividad neuronal e inhibe el disparo aléctrico espontáneo de la Lámina V, inducidos mediante estímulos noiceptivos o mediante la administración de glutamato.

Zielgensberger postula que los opiáceos bloquean la despolarización neuronal al impedir el mecanismo de entrada de los iones de sodio en la membrana post-sináptica (41).

Sastry (42) reporta que la morfina puede aumentar la excitabilidad de las terminales presinápticas de las fibras -

A-delta y C de las neuronas aferentes primarias (43):

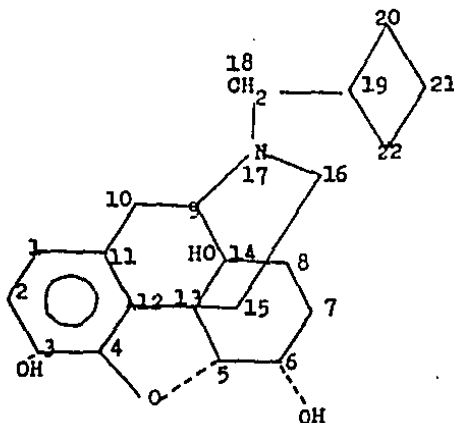
Con la administración de narcóticos por vía peridural se han descrito efectos colaterales como son el prurito generalizado que no corresponde a las regiones analgesiadas, atribuida a la liberación de histamina, sin embargo la administración de antihistamínicos, no previenen ni bloquean dicho efecto (44); de cualquier manera, la administración de naloxona bloquea dicho efecto.

La retención urinaria es otra complicación asociada a la administración de narcóticos por vía peridural, observada hasta en un 90 % de los pacientes, cuando se utilizan dosis altas esto se ha asociado al aumento del tono del esfínter vesical - aunado a la disminución de la sensación del acto de la micción

Otros efectos indeseables son la depresión ventilatoria y cardiovascular, las cuales pueden presentarse tardíamente, hasta 18 hrs posteriores a su administración. La depresión ventilatoria se ha visto más frecuente con la utilización de morfina, y no guarda relación con la dosis, ya que se han presentado con dosis de 1 mg. Los narcóticos como la nalbufina por su gran liposolubilidad, penetran rápidamente hacia el LCR, en - contraste con la morfina, que es menos liposoluble, y por lo - tanto su penetración es más lenta, y la llegada a los núcleos respiratorios es más tardía. E_{-10} puede explicar la depresión respiratoria tardía con el uso de morfina peridural (44,48).

CLORHIDRATO DE NALBUPINA

Es un analgésico narcótico, sintético con propiedades agonistas y antagonistas, de la serie fenantreno, químicamente relacionado con la naloxona, antagonista narcótico y con la oximorfona, un potente analgésico narcótico. Su diferencia radica en la sustitución del anillo ciclo-butil-metilico, en el sitio de unión con el nitrógeno y en la reducción de un oxígeno en el grupo hidroxílico, dando como resultado clorhidrato de 17-ciclobutil-metil-4-5- α -epoximorfinano-3-4 α , 14 triol. (49,50).



Clorhidrato de Nalbufina .
Nubain.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

Cada mililitro de solución comercial disponible contiene: 10 mg de clorhidrato de nalbufina, cloruro de sodio (0.44 %), ácido cítrico anhidrido (1.26 %), metasulfito de sodio (0.1 %) y 0.2 % de una relación 9:1 de preservativo (metiparaben y - propilparaben). (51)

Los estudios en animales indican que la nalbufina es un - potente analgésico con bajo potencial de adicción y ha demostrado ser:

- a.- 2.3 veces más potente que la morfina
- b.- 8.3 veces más potente que la codeína
- c.- 3.5 veces más potente que la pentazocina

Su inicio de acción se establece a los 2 ó 3 minutos posterior a su administración endovenosa y en 10 a 15 minutos en su administración subcutánea o intramuscular.

La vida media plasmática posteriores a la administración de 10 mg de nalbufina es de cinco horas, con niveles plasmáticos de 48 ng/ml a la media hora de su administración. Posee - una duración de 3 a 6 hrs de actividad analgésica efectiva. (52)

Estudios experimentales en animales han demostrado que - los metabolitos de la nalbufina se excretan tanto por la orina como en las heces fecales, siendo ésta última la mayor vía de eliminación, a través de la secreción biliar. Por la orina, el 7 % aproximadamente del clorhidrato de nalbufina se recolectó sin alteraciones; el resto se obtuvieron en forma de dos metabolitos principales el 14-hidroxi-7, 8-dihidronormorfina y el 14-hidroxi-7, 8-dihidro-N-ciclobutilmetilnormorfina (53).

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción del clorhidrato de nalbufina, es el mismo que se ha atribuido a todos los analgésicos narcóticos, es decir, ligándose a receptores opíáceos específicos.

POTENCIAL DE ABUSO

La nalbufina, que posee tanto las propiedades agonistas como las antagonistas, puede aliviar el dolor; pero debido a que posee, proporcionalmente, un mayor equilibrio en su actividad antagonista de los narcóticos, que la pentazocina, el - butorfanol o la buprenorfina, produce una mucho menor incidencia estadísticamente significativa de efectos adversos, tales como la adicción, los cuales son comunes con el uso de los - analgésicos agonistas.

Elliot (1970) y Jasinski (1972) concluyeron que los - efectos subjetivos de dosis bajas de nalbufina se asemejan a los de la nalorfina; que puede existir dependencia física, se mejante al de la pentazocina pero menor a la que ocurre con - la codeína y el d-propoxifeno; que la nalbufina no sustituye a la morfina en individuos drogadictos, inclusive, su uso pue de desencadenar un síndrome de abstinencia, y que la nalbufina posee un bajo potencial de abuso (54,55).

EFFECTOS HEMODINAMICOS Y RESPIRATORIOS

Los efectos hemodinámicos de la nalbufina son mínimos, - se han reportado discreta elevación de la arteria pulmonar y el gasto cardiaco, sin que los otros parámetros, como son la - frecuencia cardiaca, tensión arterial, PVC se alteren significativamente. (56,57)

La nalbufina, en relación con la morfina, produce el mismo grado de depresión respiratoria, sin embargo la nalbufina - presenta una dosis tope de 30 mg/70 Kg, arriba de la cual el - grado de depresión respiratoria no se incrementa (58). En conclusión, la nalbufina, posee un factor de seguridad terapéutico altamente importante, especialmente cuando es necesaria una extubación temprana.

APLICACIONES CLINICAS

Medicación preanestésica

La utilización de nalbufina como medicación preanestésica ha sido manejada desde el año 1977. Se ha observado que no hay diferencia significativa entre la nalbufina y el diazepam como ansiolítico, el 90 % de los pacientes a los cuales se les medica con nalbufina llegan a quirófano con un grado de leve a moderado de sedación, sin depresión respiratoria ni hemodinámica, lo cual permite un margen de seguridad aceptable en su uso.

Otras ventajas de su uso como medicación preanestésica es la disminución de dosis del inductor y del anestésico utilizado, así como la analgesia proporcionada en el postoperatorio inmediato de cirugías de corta duración.

Uno de sus inconvenientes son náuseas y vómitos que se - presentan en los pacientes medicados con nalbufina, a pesar - del ayuno requerido por la cirugía electiva. (59)

Anestesia balanceada

Como todos los narcóticos, la nalbufina disminuye la concentración mínima alveolar, proporcionando una estabilidad - cardiovascular satisfactoria, con una disminución importante del agente inhalatorio empleado. (60).

Dolor postoperatorio

Múltiples autores han demostrado la eficacia de la nalbuphina por vía intramuscular en el control del dolor postoperatorio, el cual ha demostrado ser más eficaz que la morfina y de mayor duración, aunque menor grado de analgesia comparado con la pentazocina y con menor número de efectos secundarios como son náuseas, vómitos y depresión respiratoria. (61)

Analgesia Obstétrica

El clorhidrato de meperidina ha sido por varias décadas - el morfínosímil de elección para yugular el dolor en el trabajo de parto por vía endovenosa o intramuscular. Si bien, es indiscutible su poder analgésico, también son conocidos sus efectos indeseables sobre la madre y el producto.

La meperidina por vía IM produce sus mayores efectos indeseables al producto, cuando éste nace entre 1 y 3 hrs después de su administración.

La administración intramuscular de nalbuphina durante el trabajo de parto se refiere que 10 a 15 mg son equivalentes a 75 a 113 mg de meperidina.

Debido a su farmacocinética, los productos que nacen dentro de la primera hora después de la administración de nalbuphina intramuscular pueden estar bajo los efectos de la droga, - pudiendo ser antagonizados con naloxona eficazmente. (61)

REACCIONES INDESEABLES

Como todas las drogas utilizadas, la nalbufina presenta diversos tipos de reacciones adversas como son:

tipo de reacciones	casos (%)
- sedación	36
- sudoración "pegajosa"	9
- náuseas y vómitos	6
- mareos y vértigo	5
- resequedad bucal	4
- cefalea	3
- reacciones psicominéticas	2.5
- retención aguda de orina	1
- reacciones asmátiformes	0.5
- prurito	0.5

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Este estudio de tipo prospectivo fue realizado en el Hospital de Concentración Nacional Central Norte de PEMEX.

Se estudiaron 30 pacientes, cuyas edades oscilaban entre 20 y 40 años de edad, con una media de 35.6 y un peso promedio de 68.5 Kg, de los cuales 18 fueron del sexo femenino y 12 del sexo masculino. Todos programados para cirugía abdominal, ya fuera cirugía electiva o de urgencias, clasificados con riesgo quirúrgico ASA I.

Todos fueron manejados con Anestesia Regional bajo bloqueo peridural continuo y anestésicos locales, lidocaína al 2% con epinefrina al 1:200 000 y colocación de catéter cefálico entre los espacios T-7 a T-12. Los pacientes fueron medicados previamente con diazepam 10 mg y atropina 1 mg I.V. 5 minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico. No se utilizaron agentes narcóticos para sedación.

Al término del acto anestésico-quirúrgico, pasaron al servicio de Recuperación sin retirar el catéter, donde se les explicó, a todos los pacientes, la naturaleza, propósitos y riesgos conocidos del estudio, obteniéndose el consentimiento de cada uno de ellos.

Una vez que los pacientes refirieran dolor y no existieran datos residuales del bloqueo regional, se procedió a realizar el estudio. Se formaron 2 grupos al azar, cada uno de ellos con 15 pacientes. Al grupo I o grupo control, se les administraron 10 cc de sol salina isotónica por el catéter peridural; al grupo II se les administraron 10 mg de nalbufina diluidos en 10 cc. de sol salina isotónica.

Se evaluó el alivio del dolor por el método visual subjetivo, que consiste en que el paciente indique la intensidad del dolor sobre una línea marcada del uno al diez.

En cada uno de los pacientes se realizó la valoración del alivio del dolor a los 1,5, 30, 60, 180, 300 y 420 minutos posteriores a la aplicación del fármaco o del placebo.

Se valoraron tiempo de latencia, duración y calidad de la analgesia así como efectos secundarios.

GRUPO I		tipo de cirugía	GRUPO II	
varones	mujeres		varones	mujeres
3	1	colecistectomía	2	3
3	1	apendicectomía	4	1
-	3	histerectomía	-	2
-	4	cesáreas	-	3

Cuadro I. Relación entre el tipo de cirugía y el sexo de los pacientes de cada grupo.

RESULTADOS

No existieron diferencias entre los dos grupos, con respecto a la edad, sexo y peso corporal. El inicio de la Analgesia, en el grupo II, tuvo un promedio de 4.5 ± 1.5 minutos, con una efectividad del 60 %.

El efecto máximo se alcanzó a los 25 ± 5 minutos con un 95 % de efectividad. El tiempo de duración promedio de la analgesia fue de 6 ± 1 hora, con un máximo de duración en un paciente del sexo masculino de 7.5 hrs y un mínimo, también en un paciente del sexo masculino de 4.5 horas.

En el grupo control, los pacientes manejados con sol salina isotónica como placebo, no se obtuvo analgesia, por lo que a la hora se aplicaron analgésicos endovenosos, del tipo de las pirazolonas, y posteriormente PRN.

Los porcentajes de alivio del dolor postoperatorio, en el grupo II fueron promediados y se representan en la figura no. 1. Donde se puede apreciar que a los 5 minutos de aplicada la nalbufina, el alivio del dolor alcanzó un 60 %, para aumentar progresivamente hasta los 30 minutos en que alcanza su pico máximo del 95 %. Posteriormente disminuye la efectividad de la analgesia progresivamente, hasta las 7 hrs aproximadamente, en la que el alivio del dolor es de un pobre 10 %.

Los pacientes del grupo II, no presentaron variaciones significativas en los signos vitales monitorizados (T.A.M, - P.C. y P.R.).

Los efectos colaterales observados fueron náuseas en el 13.3 % de los pacientes y un grado de sedación de leve a moderado en el 100 % de los pacientes. El 85 % de los pacientes recomendaron la utilización de esta técnica analgésica para control del dolor postoperatorio.

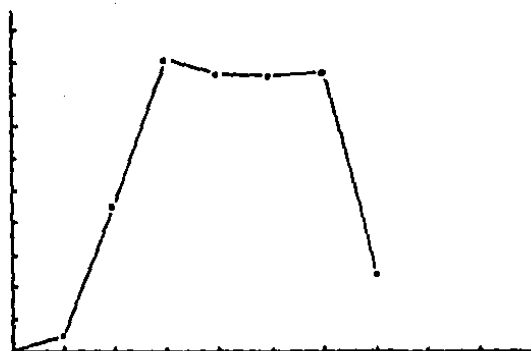


Fig. 1. Grado de analgesia obtenida posterior a la administración de 10 mg de nalbupirina peridural.

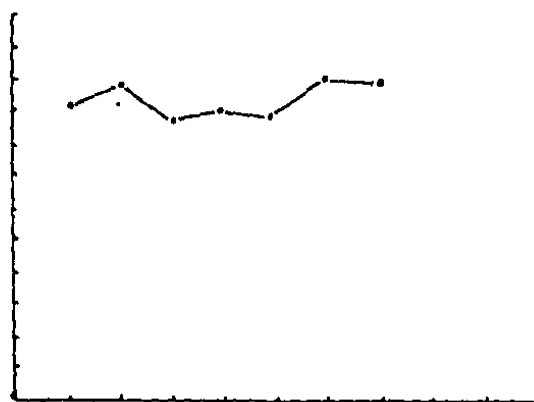


Fig 2. Variaciones de la F.C. durante la analgesia obtenida con 10 mg de nalbupirina peridural.

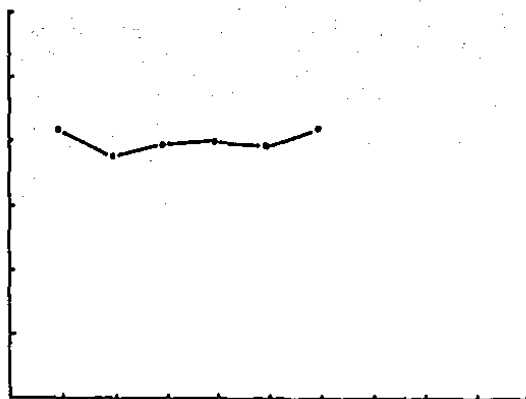


Fig 3. Variaciones de la FR durante la analgesia obtenida con 10 mg de nalbufina peridural

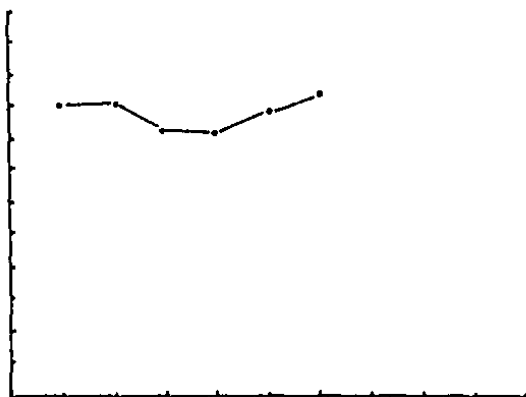


Fig. 4 Variaciones de la TA durante la analgesia obtenida con 10 mg de nalbufina peridural.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio experimental apoyan los realizados por otros autores (62,63), quienes han demostrado la efectividad de la nalbufina peridural, hasta en un 100 %, sin que se presenten depresiones cardiorrespiratorias, las --cuales son relativamente comunes cuando se utilizan analgésicos narcóticos por vía sistémica. Hay que hacer mención que los resultados difieren en cuanto a la presencia de efectos colaterales, como son la sedación, la cual se presentó en el 100 % de los casos aquí presentados y el estado nauseoso el cual presentó una incidencia del 13.3 %. Estos mismos autores refieren la sedación en un sólo 40 % y las náuseas en un 6 % y como tercer y cuarto efectos indeseables, la sudoración y la retención urinaria con un 10 y 15 % de sus pacientes, respectivamente.

En resumen, y de acuerdo a estos resultados, puedo concluir que la utilización de la Nalbufina por vía peridural --puede ser una excelente alternativa para el manejo del dolor postoperatorio, que implica un riesgo menor, proporcionando una analgesia espinal selectiva duradera con mínimas reacciones indeseables.

Este tipo de estudios y los que puedan realizarse posteriormente, permitirán la difusión de la utilización de la --nalbufina y otros analgésicos narcóticos, no sólo para el --postoperatorio, sino también abren un nuevo horizonte para --el manejo del dolor crónico.

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

1. Dallenbach K.M. (1939): History and present status. Am. J. Psychol., 52: 331-347
2. Barry S. (1983): Tratamiento farmacológico del dolor. Editorial Científica PLM., 1-2
3. Bonica J.J. (1977): Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. Arch. Surg., 112: 750-761
4. Angell M.: The quality of Mercy. N. Engl. J. Med. - 306: 99 (1982)
5. Leading Article. Postoperative pain. Br. Med. J. - 2:664, 1976
6. Stein J.M., Warfield C.A.: Tratamiento del dolor; Clínica Anestesiológica 8/2 Salvat. Edit. 1984 pp 25-43
7. Solomon H. Snyder (1977): Organization of the dorsal root entry zone in cats and monkeys. J. Neurol 174:47-70
8. Henry B. Murphree. (1971): Analgésicos Narcóticos; - Farmacología Médica Drill. La Prensa Médica Mexicana 2a. Edición. pp 344-355
9. International Association for the study of pain, subcommittee on Taxonomy. (1979): Pain terms: A list with definition and notes on usage. Pain 6:249
10. Melzack, R., and Wall. P.D. (1965): Pain mechanisms: A new theory. Science, 150:971-979
11. Sindou, M., Quocex (1974): Fiber organization at the posterior cordrootlet spinal junction in man. J. Comp. Neurol., 153:15-26

12. Melzack, R., and Casey. (1968): Sensory motivational and central control determinants of pain. The Skin Senses - edited by Kenshalo. Charles C Thomas, Springfield III.
13. Lipton S.: Control del dolor crónico. Salvat Edit 1982 pp. 61-64
14. La Motte (1977): Distribution of the Tract of Lissauer - and the dorsal root fibers in the primate spinal cord. J. Comp Neurol., 172: 529-562
15. Bowsher D. (1978): Pain pathways and mechanisms. Anaesthesia 33:935-944
16. Mehler, W. (1974): Central pain in the spinothalamic tract Advances in Neurology, Vol 4, edit by J.J. Bonica 127-146
17. Holloway, J.A. and Iggo. (1978). Projections of the spinothalamic tract. Brain Res., 157:336-340
18. Price and Dubner (1977): Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. Pain 3:307-339
19. Casey and Jones (1978): Suprasegmental mechanisms. Pain, Neurosciences Research Program Bulletin Vol 16 No. 1
20. Dash and Deshpande, S.S. (1976): Human skin nociceptors and their chemical response.: Advances in pain Research and Therapy Vol. 1 pp 47-51
21. Fields and Anderson (1978) Evidence that raphe-spinal -- neurons mediate opiate and midbrain stimulation produced analgesias. Pain: 5:333-349
22. Melzack and Loesser (1978): Phantom body pain in paraplegics: Evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain, 4:195-210

23. Goldstein, A.G.: (1976): Opioid peptides in the pituitary and brain. *Science*, 193: 1081-1086
24. Hughes J., Kosterlitz and Smith. (1977): The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues. *Br. J. Pharmacol.* 61:639-47
25. Terenius L. (1978). Endogenous peptides and analgesia. - *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18:189-204
26. Atewh S.F., Kuhar (1977): Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. Spinal cord and medulla. *Brain Res.* 124:53-67
27. Polak J.M. Sullivan (1977): Enkephalin-like immunoreactivity in human gastrointestinal tract. *Lancet* 1: 972-974
28. Bloom F., Battemberg. (1978) Neurons containing B-endorphin in rat brain. *Proc. Natl. Acad.* 75: 1591-1598
29. Zimmerman E., George R. (1974): Narcotics and the hypothalamus. New York Raven.
30. Rivier C, Vale M. (1977) Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by B-endorphin. *Endocrinology.* 100: 238-241
31. Bunney W.E. (1974) Basic and clinical studies of endorphins. *Annals of Internal Medicine.* 91:235-250
32. Hughes J. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity *Nature.* 238: 577-579
33. Deakin J.P. (1979) Neural mechanisms of opiate analgesics. *Sol. Prog. Oxf.* 66:93-104
34. Duggan H.W. (1976) Morphine enkephalin and the substance - gelatinosa. *Nature.* 264: 456-458

35. Jessell T.M., Iversen L.L. (1977): Opiate analgesics inhibit substance p release from rat trigeminal nucleus. *Nature*. 268:549-551
36. James L. Henry. (1976): Effects of substance p on functionally identified units in cat spinal cord. *Brain Res.* 114: 439-451
37. Yaksh T.L., Wilson P.R. (1979). Analgesia produced by a spinal action of morphine and effects upon parturition in the rat. *Anesthesiology* 51: 386-392
38. Ebert J.D.O., Duncan P.V. (1980). The effective use of - the epidural morphine sulfate for postoperative orthopedic pain. *Anesthesiology*. 53: 257-258
39. Wang J.K., Nauss L.A. (1979). Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50: 149-151
40. Magora F., Olshwang (1980). Observations on extradural - morphine analgesia in various pain conditions. *Br.J. Anaesth.* 52: 247-251
41. Zieglgansberg W. Bayery H. (1976). The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res.* 115: 111-128
42. Sastry B.R. (1978) Morphine and met-enkephalin effects - on sural A afferent terminal excitability. *Eur J. Pharmacol.* 50: 269-273
43. Sastry B.R. (1979) Presynaptic effects of morphine and - methionine-enkephalin in feline spinal cord. *Neuropharmacology*. 18:367-375
44. Philip R., Bromage (1981) The price of intraspinal narcotic analgesia: Basic constraints. *Anesth. and Anal.* No. 7 461-463

45. Du Pont A. Barden N., Cusan (1980). B-endorphin and Met-enkephalins: Their distribution, modulation by estrogens and haloperidol, and role in neuroendocrine control. Fed Oric. 39: 2544- 2550
46. Bromage P.R., Redick L.F. (1981) Epidural narcotics for postsurgical pain: comparison of morphine, hydromorphone methadone and fentanyl. Proceedings of the international symposium, Nijmegen. Memories.
47. La Bella P.S. (1978) Opiate receptor binding activity of 17-alpha estrogenic steroids, Life Sci. 23:1797-1804
48. Bridenbaugh L.D.(1981) Spinal and V-regional analgesia Survey of Anesthesiology. 294-251
49. Endo laboratories. (1979). Nubain Physicians Monograph Garden City N.Y.
50. H.W. Elliot, G.Navarro (1970). Adouble blind controlled study of the pharmacologic effects of Nalbufine (2234-A) J. Med. Vol 1: 74-89
51. Data on File, Endo Laboratories, Inc.
52. Blumberg H. Dayton (1968) Analgesic properties of the - narcotic antagonist (EN-2234). Pharmacologist 10 (No. 2)
53. Jaffe JH, Martin (1975). Narcotic analgesics and antagonists. The Pharmacological Basis of Therapeutics Ed 5. Goodman and Gilman. N.Y. Macmillan Publishing
54. Elliot HW, G. Navarro (1970). A double blind controlled study of the pharmacologic effects of Nalbufine (2234-A) J. Med. Vol 1:74-89
55. Jasinsky DR, Mansky (1972). Evaluation of nalbuphine for abuse potencial. Clin. Pharmacol Ther. 13: 78-90
56. Popio KA, Jackson DH (1978). Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. Clin Pharmacol Ther 23:281-287

57. Carol. L. Lake (1982). Cardiovascular effects of Nalbuphine in patients with coronary or valvular heart diseases. *Anesthesiology*. Vol. 57: 498-503
58. Ramagnoli A. Keats (1980). Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 478-485
59. Fragen RJ, Caldwell (1977). Acute intravenous premedication with nalbuphine. *Anesth. Analg.* 56:808-812
60. Magruder M. Difazio C. (1980) Balanced anesthesia with -nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiology Review*. Vol III 9: 25-29
61. Buitron López F.C., Gómez Santos. (1984). Estudio comparativo entre la nalbufina y la meperidina por via intramuscular para analgesia en el trabajo de parto. *Rev. Mex Anest.* Vol. 7 No. 4 Oct-Dic
62. Jaramillo Magaña. (1986). Estudio doble ciego sobre la -eficacia de la Nalbufina peridural en el alivio del dolor postoperatorio. *Rev. Mex. Anest.* Vol 9. pp 73-80
63. M.S. McK M.D., Lippmann M.D. (1984). Efficacy of epidural Nalbuphine in Postoperative pain control. *Anesthesiology*. Vol 61 No 34, sept.