

11202
58
2eje.

U.N.A.M.
I.S.S.S.T.E.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"

BUPRENORFINA SUBLINGUAL VS. KETOROLAC INTRAMUSCULAR PARA CONTROL DEL
DOLOR POST-OPERATORIO DESPUÉS DE OPERACIÓN CESÁREA

INVESTIGADOR :DR. HERNÁN WILLIAM PACHECO FLORES

ASESOR: DR. BERNARDO SOTO RIVERA

TESIS RECEPCIONAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ANESTESIÓLOGO

MÉXICO, D.F. FEBRERO 1994

TESIS CON
FALTA DE DATOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



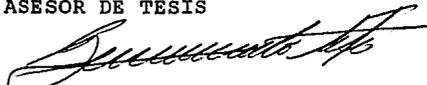
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.

ASESOR DE TESIS



DR. BERNARDO SOTO RIVERA

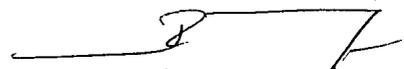
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIA



DR. ROLANDO MERAZ SUAREZ



JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. MARIO RÍOS CHIQUETE



AGRADECIMIENTO :

A MIS SERES QUERIDOS
MI MADRE, MI PADRE MIS HERMANOS
Y MIS MAESTROS.

POR EL ALIENTO SINCERO
QUE ME BRINDARON SIEMPRE
CON TODO EL AMOR Y
RECONOCIMIENTO QUE
SE MERECE .

DR. HERNÁN WILLIAM PACHECO FLORES

INDICE

	PAG.
ABSTRACT.....	A
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MATERIAL Y MÉTODO.....	5
RESULTADOS.....	7
FIGURAS.....	9
DISCUSIÓN	15
REFERENCIAS.....	17

A B S T R A C T

The objective of this work was to compare the analgesic effectiveness of the administration of buprenorphine sublingual versus intramuscular administration of ketorolac for the pain resulting from a cesarean. Thirty patients in two groups were studied.

While recuperating from the pain those in group 1 received 400 mcg. of buprenorphine sublingual, while those in group 2 received 30 mg. intramuscularly.

The usual analgesic scale of time was evaluated (0-10); the vital signs heart rate (HR), arterial medial pressure (PAM), respiratory rate (R.R.), Sat. O₂ and the possible adverse effects at 60 minutes, 3 hours, 6 hours and also the time of latency. The analgesic effects with many treatments was satisfactory; the effectiveness the analgesic was significant with ketorolac at the three hour time period. (P < 0.05).

The side effects in the buprenorphine group were sleepiness in 86% of the patient and nauseousness in 6%; there were no side effects in the ketorolac group.

Key words: Buprenorphine, Ketorolac, analgesic postoperative.

R E S U M E N

El objetivo de este trabajo fué comparar la eficacia analgésica de la buprenorfina administrada por vía sublingual versus la administración intramuscular de ketorolac para el control del dolor post-operatorio después de operación cesárea a 30 pacientes repartidas en dos grupos. Al referir dolor en recuperación el grupo I recibió 400 mcg de buprenorfina por vía sublingual y el grupo II recibió ketorolac 30 mg por vía intramuscular.

Se evaluarón la escala visual análoga del dolor (0-10) ; los signos vitales TAM, FC, FR, Sat. de oxígeno y los posibles efectos adversos a los 60 minutos, 3 horas y 6 horas y ademas el tiempo de latencia. El efecto analgésico con ambos tratamientos fué satisfactoria con mayor efectividad para el ketorolac . La calidad de la analgesia fué significativa con el ketorolac a las 3 horas ($p < .05$).

Los efectos colaterales en el grupo de la buprenorfina fueron somnolencia en un 86 % y mareos en el 6%; no hubo efectos colaterales en el grupo del ketorolac.

Palabras claves: Buprenorfina , ketorolac analgesia post-operatoria

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

El manejo del dolor constituye un reto para el anestesiólogo tomando en cuenta que el dolor es una sensación básicamente desagradable referida al cuerpo que representa el sufrimiento producido por la percepción psíquica de una lesión real , una amenaza de lesión o una fantasía de lesión (6) Una de las actividades del anestesiólogo fuera del quirófano constituye el manejo del dolor post-operatorio; esto constituye una situación clínica que apesar de contar con fármacos y tecnología nueva no se trata adecuadamente. (19).y sus efectos deletéreos son bien conocidos. La causa principal para un mal control del dolor post-operatorio es la falta de conocimiento de las nuevas alternativas en este campo.

En el presente estudio sometemos a comparación a dos agentes analgésicos con características farmacológicas diferentes; uno de ellos que se empieza a utilizar en anestesia la buprenorfina opioide agonista antagonista con escasos efectos cardiovasculares y un analgésico no opioide el ketorolac de reciente introducción en el campo médico, es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa que exhibe potente actividad analgésica (4) (14).

El estado post-operatorio de las pacientes sometidas a operación cesárea electiva bajo anestesia regional bajo bloqueo peridural

continuo presentan dolor agudo después de terminado el efecto de la lidocaina administrada durante el procedimiento quirúrgico.

Los anestesiólogos somos responsables en gran medida de apoyar la investigación y el tratamiento del dolor (2).

La buprenorfina es un opioide agonista antagonista derivado de la tebaína alcaloide opiáceo, es un analgésico potente (6) con la administración IM de 0.3 mg existe una equivalencia a 10 mg de morfina. Después de la administración IM de buprenorfina el inicio de los efectos de la esta droga ocurren alrededor de los 30 min.(17) y la duración de acción es menor a 8 horas (6) La prolongada duración de acción puede ser debido a una lenta disociación de los receptores Mu (19) Los efectos antagonistas de la buprenorfina refleja la habilidad de la droga de desplazar a los opioides agonistas de los receptores Mu (6) . Se ha estimado que la afinidad de la buprenorfina por los receptores Mu es 50 veces mayor que la morfina (11). La buprenorfina es efectiva en el alivio del dolor moderado a severo como el que esta presente en el período post-operatorio y el que esta asociado con cáncer;cólico renal e infarto de miocardio. (9) (13).Sin embargo la administración intravenosa de buprenorfina no es adecuada para la realización de cirugía (6) (11).

La buprenorfina posee una alta liposolubilidad, esta unida a proteínas en cerca al 96 %, se elimina por bilis y es excretada por la orina como conjugados inactivos.

Otros efectos de la buprenorfina son similares a los producidos por otros analgésicos opioides , estos son somnolencia en alrededor del 50 % de los pacientes, la incidencia de náusea y vómito es de un 10 a 20 % (2). La buprenorfina produce depresión respiratoria similar a la morfina, pero la duración de esta puede ser prolongada y resistente a antagonismo con naloxona. En estos casos el Doxapram puede ser considerada como un método farmacológico para el mantenimiento de una ventilación adecuada de los pulmones y preservar la analgesia en pacientes tratados con buprenorfina(1).

Los efectos cardiovasculares de la buprenorfina son similares a los producidos por los narcóticos. En contraste con otras drogas opioides agonistas antagonistas , la buprenorfina tiene un bajo riesgo de farmacodependencia.

M A T E R I A L Y M É T O D O

Este estudio se realizó en el Hospital Regional 1° de Octubre del I.S.S.S.T.E, en el área del servicio de anestesiología en 30 pacientes con edad comprendida entre los 18 y 45 años; estatura entre 150 y 178 cm; calificadas con A.S.A. I-II; las cuales fueron sometidas a operación cesárea bajo bloqueo peridural continuo, sin haber recibido opioides durante el transoperatorio.

Las pacientes se dividieron al azar en dos grupos de 15 personas cada uno, el grupo I recibió buprenorfina sublingual y el grupo II recibió ketorolac intramuscular.

A todas las pacientes se les informó del procedimiento y se les solicitó firmar su aprobación.

Se monitorizó frecuencia cardíaca, (FC), presión arterial media (PAM) con el dinamómetro, frecuencia respiratoria por minuto, saturación de oxígeno con oxímetro de pulso con monitor VITALAR.

Después de la operación cesárea bajo bloqueo peridural continuo con lidocaína al 2% se manejo el dolor post-operatorio con buprenorfina sublingual, la cuál se administró cuando la paciente refirió dolor en una dosis de 400 mcg, al segundo grupo se administró ketorolac intramuscular en una dosis de 30 mg. Ulteriormente se evaluó el

efecto analgésico con la E.V.A de 10 al 10 ;donde el 0 es ausencia del dolor y 10 el dolor máximo tolerable, además se monitorizó las siguientes variables: TA,PAM,FC,FR,Sat.de oxígeno . De igual manera se valoró la latencia y duración del efecto analgésico y finalmente

se analizarón los efectos colaterales, todo esto se realizó cada media hora por el lapso de 6 horas.

R E S U L T A D O S

Las características generales de las pacientes estudiadas se resumen en el cuadro I y gráfica #1. El 87% de las pacientes en cada grupo fueron pacientes A.S.A. I y sólo el 13 % correspondieron A.S.A. II. Todas fueron sometidas a operación cesárea electiva bajo bloqueo peridural continuo con lidocaína al 2 % sin uso de opioides durante el transoperatorio.

Los valores promedio del dolor se muestran en la gráfica #2. Ambas formas de tratamiento fueron efectivas y redujeron el dolor en forma significativa; iniciando su acción alrededor de los 20 min.; no hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración de la analgesia. Así mismo hubo mas pacientes que refirieron 0 a 1 de dolor en el grupo del ketorolac $p < 0.05$.

Como observamos en la gráfica #2 el efecto analgésico empezó a desaparecer a partir de las 6 horas y el tiempo efectivo de analgesia fué en promedio 360 min.

En el cuadro II se observan los cambios hemodinámicos, no hubo cambios significativos en el grupo II; En el grupo I hubo descenso en la FC, FR y TAM que fué evidente a las 3 horas , pero sin haber diferencias significativas.

En el 87 % de los pacientes del grupo I presentáron somnolencia a partir de los 60 min. y mareos en un 6%, no se reportaron efectos colaterales en el grupo II.

CUADRO I

CARACTERISTICAS GENERALES

	EDAD Años	PESO Kg	TALLA Cm
GRUPO I	29.0±6.5	76.1±5.9	158±5.3
GRUPO II	29.9±6.1	73.2±6.7	96±6.3

\bar{X} : DE

CUADRO II

REPERCUSION HEMODINAMICA

GRUPO I

TIEMPO	Frecuencia cardiaca latidos por minuto	Frecuencia respiratoria respiraciones por min.	Tension arterial media mm. Hg
0	87±3	19±3	96±11
1	86±8	19±2	94±13
3	84±3	16±3	91±8
6	83±3	16±2	89±6

\bar{X} : DE

GRUPO II

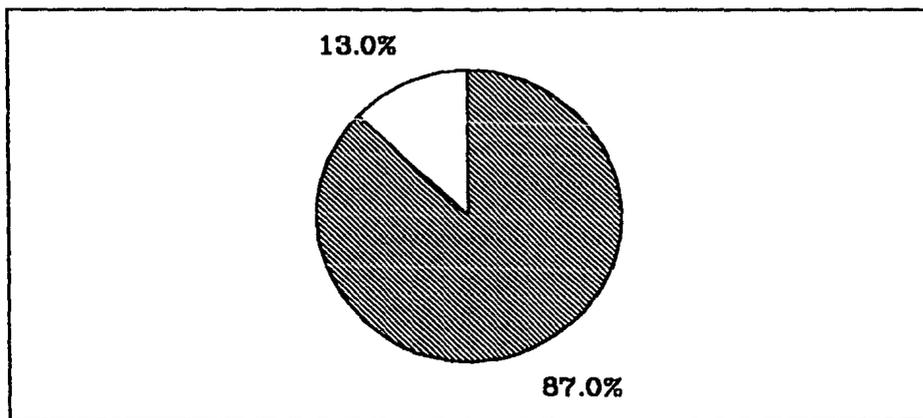
TIEMPO	Frecuencia cardiaca latidos por minuto	Frecuencia respiratoria respiraciones por min.	Tension arterial media mm. Hg
0	79±8	17±2	91±9
1	78±7	16±2	87±9
3	76±6	15±0.9	84±7
6	75±5	15±1	81±4

\bar{X} : DE

ESTADO FÍSICO DE LAS PACIENTES

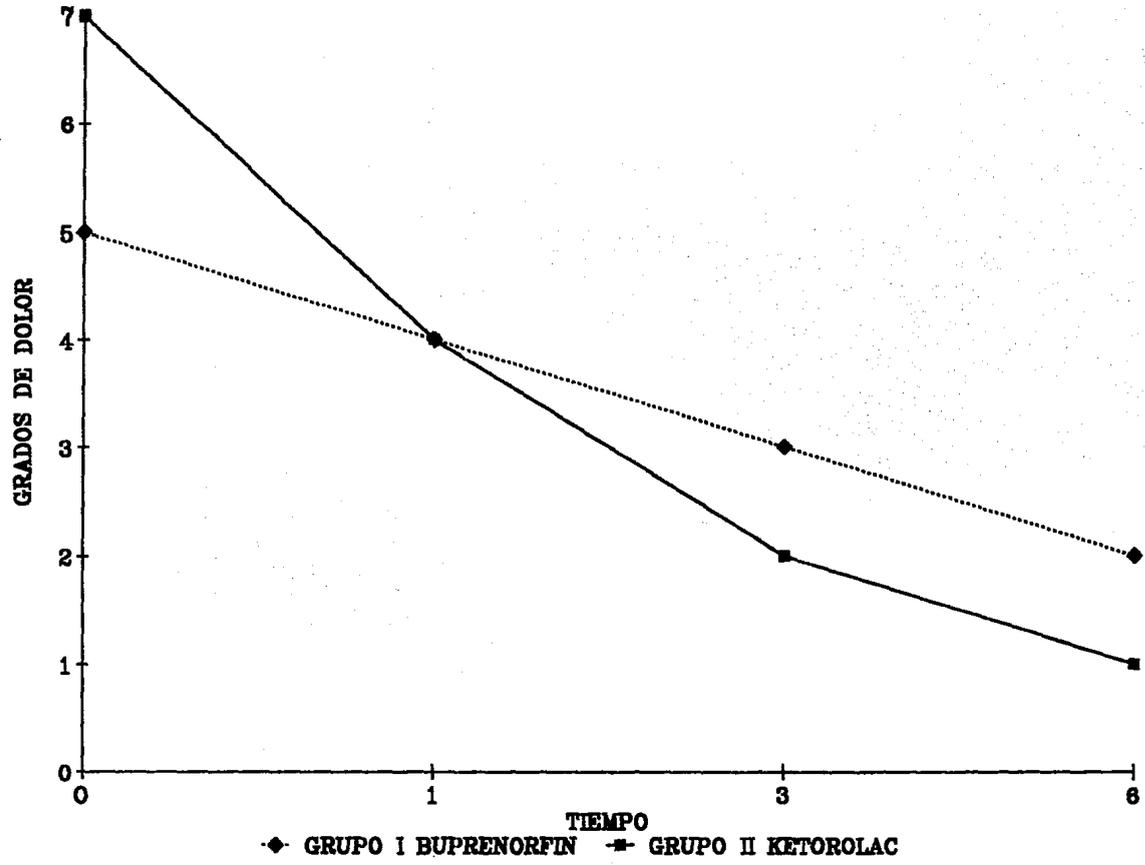
	ASA I	ASA II
GRUPO I	87%	13%
GRUPO II	87%	13%

ESTADO FISICO DE LAS PACIENTES ASA I (87%) Y ASA II (13%)

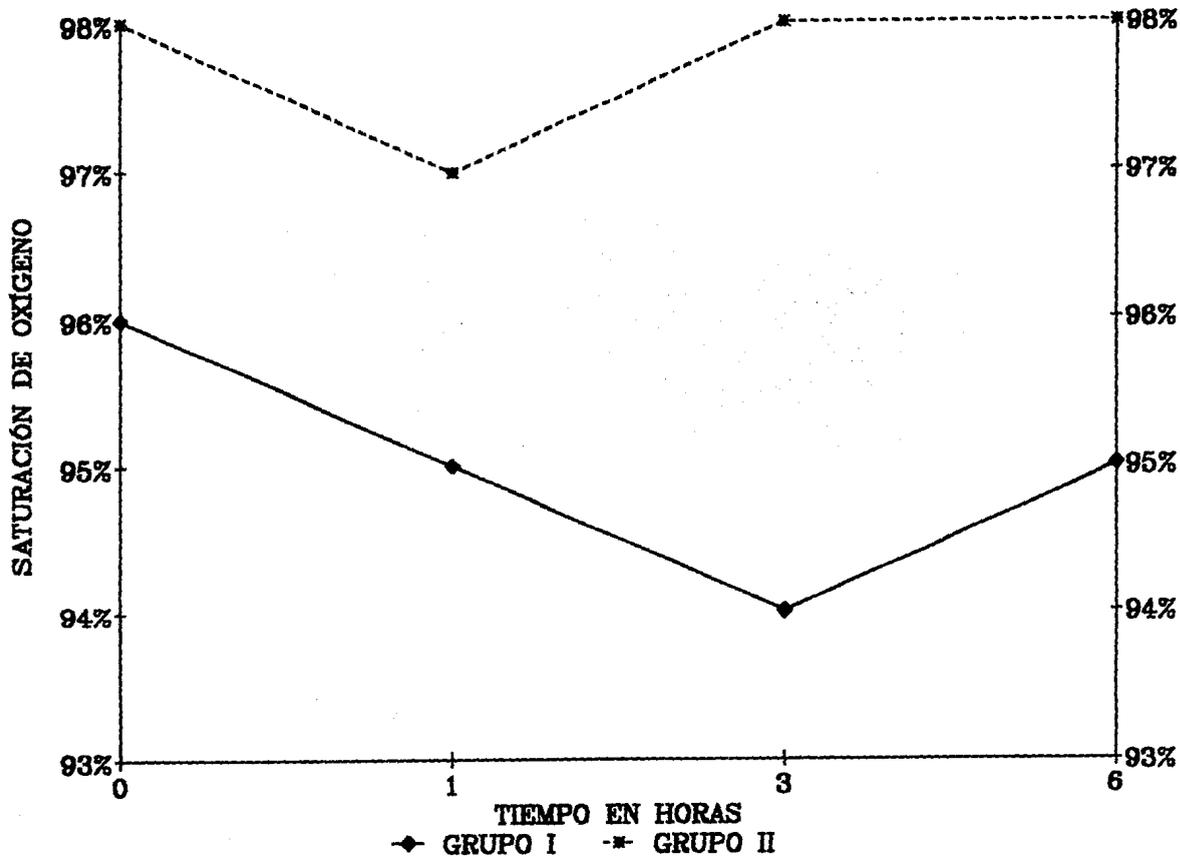


GRAFICA #1

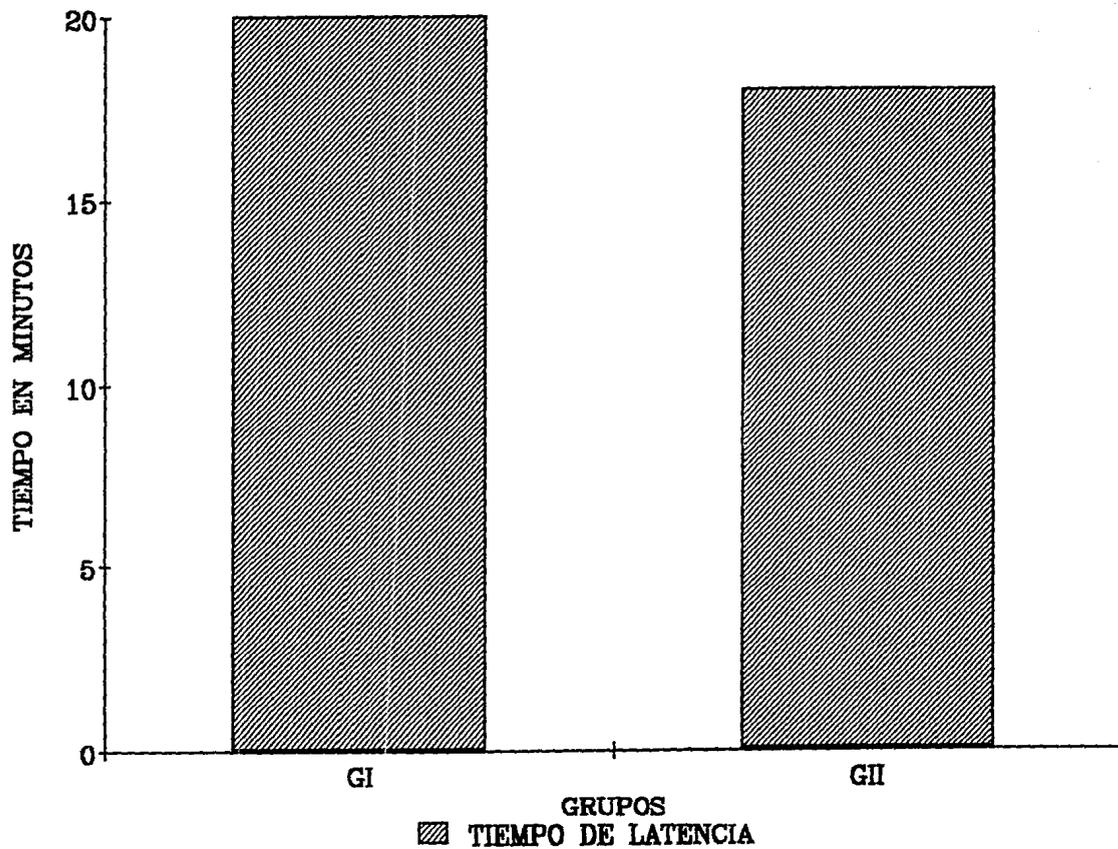
GRAFICA #2
ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR



GRAFICA #3
SATURACIÓN DE OXÍGENO



GRAFICA #4
TIEMPO DE LATENCIA



D I S C U S I Ó N

El uso de la buprenorfina administrada por vía sublingual para control del dolor postoperatorio tiene fundamento experimental.(2). Es un agonista antagonista de los receptores opiáceos con efectos colaterales mínimos. Es bien conocida que la administración parenteral de esta droga puede causar depresión respiratoria más prolongada que la morfina, debido a que tiene mayor afinidad por los receptores μ y esta depresión es resistente al antagonismo con naloxona y es solamente revertido con el doxapram. Por lo anterior se ha usado una vía alternativa, la vía sublingual con lo que se observó menor depresión respiratoria y de otros efectos colaterales y prolongada duración del efecto analgésico según el estudio realizado por Abid A. Además se tomo en cuenta la vía de eliminación que es fundamentalmente por orina y que no se elimina por la leche materna, por lo cual no causa efectos adversos en los recién nacidos (6).

En los últimos años la anestesiología ha trascendido las fronteras de la sala de operaciones para participar con sus aportaciones en el campo de la terapéutica y en el área del manejo del dolor donde ha hecho grandes contribuciones (7).

El descubrimiento de receptores opiáceos en la médula espinal tanto a opiáceos endógenos como exógenos (derivados del opio sintéticos y semisintéticos) como la buprenorfina han provocado el desarrollo en el área de investigación básica aplicada, enfocado al tratamiento del dolor postoperatorio.

Se ha ensayado el uso de agonistas y antagonistas sintéticos con efecto "tope" sobre la aparición de depresión respiratoria pero hasta ahora no ha sido del todo en la respuesta del paciente al dolor. Así mismo se han diseñado la administración de estos fármacos por medio de bombas de infusión controlados en ocasiones por el mismo paciente y vías de administración fáciles para el paciente como la vía sublingual en base a la farmacocinética de estos fármacos.

No obstante que el opio se usa desde casi 4000 años, solo hasta la década de los 70' de este siglo se pudo con certeza determinar el mecanismo de acción de la sustancia base y sus derivados que han culminado con lo que se conoce como sistema de control del dolor.

Después de analizar los resultados obtenidos con ambos fármacos y por las vías de administración mencionadas podemos decir que ambas fueron efectivas y redujeron el dolor en forma significativa aunque en el grupo II el alivio del dolor fue más intenso llegando a 1 respecto a E.V.A.; la estabilidad hemodinámica que brindaron fue similar, al igual que en el estudio realizado por Moa G; Zetterstrom H (3).

La desaturación de oxígeno fue mayor y prolongada con la buprenorfina en comparación con el ketorolac que prácticamente no sufrió cambios importantes en la saturación de oxígeno.

En resumen podemos concluir que el alivio del dolor postoperatorio después de operación cesárea fue más efectiva con la administración

del ketorolac, que con la buprenorfina administrada por via sublingual; con la que se observó somnolencia y mareos. Hay que considerar que este es un resultado preliminar, ya que hemos evaluado el efecto de una sola dosis por la via sublingual.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Tantucci C., Paoletti F., Bruni B.
Acute respiratory effects of sublingual buprenorphine, comparison with intramuscular morphine.
Int. J.-Clin-Pharmacol- Ther -Toxicol;1992 Jun;30 (6),p 202-7

- 2.- Abid A., Behamou D., Labaille T.
Posoperative analgesia after cesarean section: sublingual Buprenorphine versus subcutaneous morphine.
Ann- Fr- Anesth-Reanim., 1990;9 (3),p 275-9.

- 3.- Moa G., Zetterstrom H.
Sublingual Bp as posoperative a double blind comparison with pethidine.
Acta -Anaesthesiol- Scand; 1990 Jan;34 (1);p 68-71.

- 4.- Woosster Link W., Philp N. H., Charig C. , Gillies G.
Comparación doble ciego de dosis intramuscular únicas de ketorolac y petidina en el tratamiento del cólico renal.
Journal of Clinical Pharmacology 1990;30;p 336-341.

- 5.- Cone E.J., Dickerson S.L., Darwin WD., Fudels, Jhonson RE.
Elevated drug saliva levels suggest a "depot like" effects in subjects treated with sublingual buprenorphine.
NIDA Rev.-Monogr. 1991.,105:p 569.

- 6.- Robert K. Stoelting, M.D.
Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.
Second Edition-Co., Seccion 1.
J.B. Lippincott Company.
Pag. 69-95.

- 7.- Watkins L R, Mayer D J.
Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems.
Neuroscience. Abelson PH, Butz E, Snyder SH (Eds). The American Association for the Advancement of Science. Publication 1985; p. 355-371.

- 8.- Staquet M., Lloyd J., Bullingham R.
The comparative efficacy of single of ketorolac and placebo to relieve caancer pain.
Clin. Pharmacol. Ther 1988;43:p 159.

- 9.- YeeJP., Wildman K., Rennek K G.,
Comparison of the analgesic safety and efficacy of intramuscular
administration of multiples doses of ketorolac and morphine sulfate.
Journal of Clinical Pharmacology 1990;30,p 336-341.
- 10.-Fragen RJ;O'Hara D.
A comparison of intramuscularly injected ketorolac and morphine in
postoperative pain .
Clin Pharmacology Ther 1987;41 (2) :212.
- 11.-Brockway MS; Murray A.,Kenny GNC.
Cardiovascular and respiratory effects of ketorolac and alfentanil
during anesthesia .
J. Anaesth 1989;62: 224-225.
- 12.-Sandler AN.
Opioid induced respiratory depression in the postoperative period.
Anaesth Clin of North Am., 1989;7 p 193-210.
- 13.-Cohens S.,Amard.,Carol B.
Epidural patient controlled analgesia after cesaream section
buprenorphine 0.01%bupivacaine with epinephrine versus fentanyl
0.015 % bupivacaine with and without epinephrine.
Anesth Analg. 1992;74;p 226-230.
- 14.-Witjes WP., Crul BJ.,Vollaard EJ., Joosten HJ.
Application of sublingual buprenorphine in combination with Naproxen
or paracetamol for postoperative pain relief in cholecystectomy
patients in double study.
Acta-Anaesth-Scand; 1992 May.,36(4);p 323-327.
- 15.-Stanley A. Feldman.
Farmacos en anestesia.
Edición original.
Salvat Editores S.A.