



11202  
65  
2e

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
SECRETARIA DE SALUD

ANALGESIA POSTOPERATORIA POR VIA PERIDURAL  
BUPRENORFINA VS FENTANIL

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO COMO  
MEDICO ESPECIALISTA EN:  
ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DRA. LAURA ELENA REYES LICONA

1995

FALLA DE ORIGEN



## **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.

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

## INDICE

### INTRODUCCIÓN

#### I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS 1

#### II. DOLOR

Definición	3
Teorías del dolor	3
Fuentes del dolor producido por cirugía	4
Papel del Anestesiólogo en el manejo del dolor	5
Alternativas en el manejo del dolor	6

#### III. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS OPLÁCEOS 7

#### IV. BUPRENORFINA

Generalidades	8
Farmacodinamia	8
Farmacocinética	10
Utilización por vía peridural	11

#### V. FENTANIL

Generalidades	12
Farmacodinamia	12
Farmacocinética	13
Utilización por vía peridural	14

#### VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

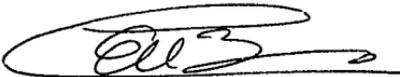
Material y Métodos	15
Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	19

#### VII. BIBLIOGRAFÍA 20



SECRETARIA DE SALUD F. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDRINA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO JEFE DE ENSEÑANZA  
DIVISION DE ENSEÑANZA HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

  
DRA. GUANAJUANITA ESPINOSA  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA Y  
TERAPIA RESPIRATORIA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

  
DRA. CLARA ELENA HERNANDEZ BERNAL  
ASESORA Y SUBJEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA Y  
TERAPIA RESPIRATORIA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

FALLA DE ORIGEN

Con amor para mi  
madre y hermanos

Con gratitud por sus enseñanzas y amistad a :

Adscritos y compañeros

FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

El control del dolor postoperatorio sigue siendo un problema trascendental, por las múltiples repercusiones que este origina al no ser tratado, dando como resultado efectos fisiológicos adversos, los cuales están bien documentados y de ellos encontramos las atelectasias, hipoxia, e hipercarbia; incapacidad para toser, colapso lobar, lobular y neumonía; incremento del trabajo miocárdico y consumo de oxígeno, isquemia miocárdica; estasis gástrica, activación de la respuesta neurohumoral con posible tardanza en la recuperación de la enfermedad y estancia hospitalaria prolongada; incremento en la agregación plaquetaria, disminución del flujo sanguíneo venoso e inmovilización debida al espasmo muscular, pudiendo conducir a trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Siendo actualmente el Anestesiólogo el profesional que domina lo referente a la farmacología de narcóticos, anestésicos locales, así como la anatomía y fisiología de las vías del dolor; que lo acreditan como el especialista para el manejo del dolor trans y postoperatorio en forma satisfactoria.

Por lo anterior, en el presente estudio se intenta mejorar las condiciones del paciente postoperado, utilizando medicamentos nuevos que brinden una analgesia adecuada, por tiempo más prolongado sin impedir la movilización temprana para evitar las complicaciones ya citadas.

## I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El dolor es tan viejo como la humanidad, y que este es inherente a cualquier tipo de vida unida con la conciencia.

Afortunadamente han existido eventos importantes en el adelanto de la Medicina que han favorecido el alivio del dolor, ya sea provocado quirúrgicamente u ocasionado por otro proceso patológico.

Los métodos que desde hace siglos ha usado el hombre para evitar la sensación de dolor, incluyen la ingestión de plantas con propiedades analgésicas, sedantes o alucinógenas, bebidas alcohólicas y hasta pérdida de la conciencia mediante contusión cerebral. Sin embargo un hecho de gran importancia es la utilización de la cocaína por la cultura INCA, ya que posee efectos sistémicos y locales como anestésico.

Fue hasta 1901 que Cathelin y Sicaro practicaron las primeras anestésicas peridurales en humanos, inyectando cocaína en el hiato sacro.

En 1921, Pagés fue quien aplicó los conocimientos lógicos y anatomofisiológicos de la anestesia peridural.

Posteriormente Dogliotti presentó sus experiencias, relacionando la dosis al nivel de bloqueo y propuso su técnica de entrada al espacio peridural por "pérdida de la resistencia".

En 1932 Alberto Gutiérrez promovió entusiastamente la anestesia regional, describiendo el signo de "la gota", para localizar el espacio peridural.

Es en 1973 que Snyder demostró la existencia de receptores específicos a los opiáceos; tal concepto llevó el uso de narcóticos en el espacio peridural y subaracnoideo.

Actualmente los opiáceos son uno de los principales recursos para el alivio del dolor postoperatorio.

En años recientes, las investigaciones a este respecto, están dirigidas a: 1. El desarrollo de nuevas formas de administración de medicamentos ya conocidos, basándose en principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y 2. El desarrollo de fármacos totalmente nuevos con una menor incidencia de efectos colaterales. (1)

## II. DOLOR

### DEFINICIÓN.

Entidad clínica patológica caracterizada por la transferencia de estímulos nocivos desde el tejido lesionado a través de vías nerviosas específicas hasta la corteza cerebral.

### TEORÍAS DEL DOLOR

La transmisión del impulso nociceptivo al sistema nervioso central se realiza a través de fibras nerviosas de pequeño diámetro no mielinizadas (A y C) que nacen de pequeñas neuronas bipolares de los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de dichas neuronas existen en la periferia como terminaciones nerviosas libres.

Dentro de la médula espinal, las pequeñas neuronas aferentes de los ganglios de las raíces dorsales hacen sinapsis en las astas dorsales, especialmente en la sustancia gelatinosa (Láminas II y III de Rexed). (2,9.12)

Las vías del dolor ascienden desde la médula y se les clasifica en dos:

- Oligosinápticas, son las que tienen distancias intersinápticas largas y pocas sinapsis.
- Polisinápticas, son aquellas en las que las distancias intersinápticas son aquellas en que las distancias intersinápticas son cortas y tienen mucha sinapsis. Las vías oligosinápticas son de conducción rápida, topográficamente están destinadas a la localización espacial exacta del dolor, e incluyen el tracto espinotalámico lateral. Las vías polisinápticas transmiten la información de modo relativamente lento y constituyen parte de la formación reticular ascendente.

Los tractos oligosinápticos se distribuyen sobre los núcleos posteroventrales del talamo y de aquí al Cortex postcentral. Además ramas de estos tractos pasan a los núcleos reticulares del tallo cerebral.

Los tractos polisinápticos continúan hacia adelante como Sistema Reticular Activador del Tallo Cerebral y después a los núcleos mediales e intralaminares del Talamo. Posteriormente difunden rápidamente a la corteza cerebral (con sus conexiones a hipotálamo) y a los ganglios basales.

La presencia de sustancias neuroquímicas en proximidad a sitios del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) sugiere una intervención de estas en el proceso nociceptivo.

La sustancia P, la angiotensina II y la somatostatina se encuentran en los cuerpos celulares de los ganglios de las raíces dorsales. Estas células se proyectan hacia el asta dorsal, principalmente en las Láminas I y II de Rexed. En pocas de las células de los ganglios de las raíces dorsales pueden encontrarse también monoaminas u otros neuropéptidos como la dinorfina. (2,7,9,12)

En la región medular se ha encontrado colecistocinina-B, neurotensina y opioides endógenos como la encefalina y la dinorfina. También se ha encontrado 5-HT y noradrenalina en todas las capas de la médula.

Todos estos neuropéptidos y monoaminas se encuentran también en regiones supramedulares como en el asta dorsal, núcleo del Rafe, sustancia gris periacueductal y amígdala. La B-endorfina se encuentra en el hipotálamo, hipotálisis anterior, sustancia gris periacueductal y el sistema límbico.

El sistema monoamino ejerce su acción nociceptiva a nivel medular por medio de las vías descendentes. Los cuerpos celulares serotoninérgicos del núcleo del Rafe magno originan un tracto descendente en la sustancia blanca dorso-lateral de la médula; a partir de aquí los cuerpos terminales que contienen 5-HT se ramifican en las láminas de Rexed. La liberación de 5-HT inhibe las neuronas, específicamente excitadas por impulsos nociceptivos.

También se han atribuido propiedades antinociceptivas directas a la adrenalina, la cual actuaría como neurotransmisor exógeno, en cuanto a la sustancia P se ha encontrado de su depleción aumenta el umbral al dolor, por presión y sustancias químicas.

En el sistema opioide endógeno, las endorfinas se encuentran distribuidas en forma limitada en hipotálamo. En cambio las encefalinas y dinorfinas, se distribuyen ampliamente por todo el SNC, a nivel, tanto medular, como supramedular. En general, aparecen conjuntamente en las mismas áreas, núcleo caudal, amígdala, sustancia gris periacueductal, locus ceruleus y médula espinal. Estos opioides endógenos han sido implicados en la analgesia endógena.(3)

#### FUENTES DEL DOLOR INDUCIDO POR CIRUGÍA.

Dolor incisional. La solución de continuidad del tegumento, causa liberación de sustancias químicas (alógenos) que interactúan de forma secundaria con sitios receptores, para causar estímulo neural.

Estas sustancias químicas incluyen iones de potasio, acetilcolina, histamina, péptidos y un conjunto de prostaglandinas. La sustancia P, puede liberarse a partir de neuronas nociceptivas para aumentar la respuesta a otros alógenos. Las prostaglandinas aumentan de manera sinérgica en la estimulación/sensibilización de

nociceptores, pero se sintetizan y liberan localmente mas adentro de las neuronas. Puede sobrevenir una estimulación adicional por medio del reclutamiento del sistema nervioso simpático.(10)

Como un mecanismo de defensa natural ante la nocicepción, existe un espasmo muscular localizado, siendo involuntario, y sirve para prevenir el movimiento de una zona lesionada.

Dolor por la posición. Es posible que la posición de un enfermo durante la cirugía o el cuidado postoperatorio tienda a agravar el dolor por el espasmo muscular.

Dolor profundo o visceral. El dolor visceral, esta poco definido espacial y cronológicamente. Es frecuente despues de la cirugía abdominal, torácica, debido a la irritación peritoneal diseminada y a la naturaleza poco definida y segmentaria de las estructuras del peritoneo y pleura. Ocurren conjuntamente con el tipo de dolor somático y puede originarse por la presencia de drenajes o sondas.(11)

Ansiedad. La ansiedad puede dar lugar a molestias emocionales y a una imagen física indistinguible de la nocicepción aguda. De igual manera el significado, tanto negativo como positivo de la cirugía, afectara directamente la intensidad del dolor percibido.

El dolor agudo tiene repercusiones múltiples con diferentes interacciones entre si, como se cita en la Fig. No. 1, y cuyas consecuencias dependen del éxito de los tratamientos instituidos.

## PAPEL DEL ANESTESIOLOGO EN EL MANEJO DEL DOLOR

Considerando el papel del Anestesiólogo en el manejo del dolor postoperatorio, es de utilidad el dividir el periodo perioperatorio en tres etapas:

1. Transoperatorio o intraoperatorio
2. Postoperatorio temprano o inmediato
3. Postoperatorio tardío.

El periodo intraoperatorio, coincide con la administración de la Anestesia, propiamente dicha.

El periodo postoperatorio inmediato se inicia al concluir la cirugía. Usualmente dura de uno a cuatro días. Se caracteriza por la presencia de dolor, el cual es de moderada intensidad, y puede ser controlado por analgésicos vía enteral.



## ALTERNATIVAS DE MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Existen diversas técnicas para el manejo del dolor postoperatorio, entre las que se incluye el uso de opioides, como a continuación se cita.

### ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR DE OPIOIDES

El manejo de esta técnica, resulta insatisfactoria, ya que después de la inyección intramuscular el curso de la concentración plasmática en el tiempo es mucho menos previsible, pues la velocidad a la que el fármaco se absorbe, desde el lugar de la inyección, va a depender de la perfusión de este sitio.

### ADMINISTRACION ENTRAVENOSA DE OPIOIDES EN BOLO.

Mediante esta vía, se logra una analgesia más rápida que en la administración intramuscular, sin embargo después de una dosis en bolo único, la concentración plasmática alcanza el nivel máximo inmediatamente, para declinar bioexponencialmente.

### INFUSIÓN ENTRAVENOSA DE OPIOIDES.

La infusión es ajustada hasta la Concentración Efectiva Mínima (MEC), para la analgesia, y los niveles sanguíneos pueden ser mantenidos constantes. De esta forma, la analgesia continua es mantenida con mínimos efectos colaterales, evitándose repetir inyecciones IM y sus incomodidades, así como, las fluctuaciones en las concentraciones sanguíneas. El riesgo de sobredosis se evita, observando cuidadosamente la respuesta analgésica y la frecuencia respiratoria.

### ANALGESIA CONTROLADA POR EL PACIENTE.

Esta técnica permite a los pacientes incrementar la frecuencia de la dosis, cuando el dolor aumenta; y disminuirla cuando el dolor disminuye. Las dosis usadas, son similares a las descritas para el mantenimiento en infusión. Una de las desventajas de esta técnica, es que sólo puede ser aplicada a pacientes con nivel cultural elevado.

### OPIOIDES POR VÍA EPIDURAL.

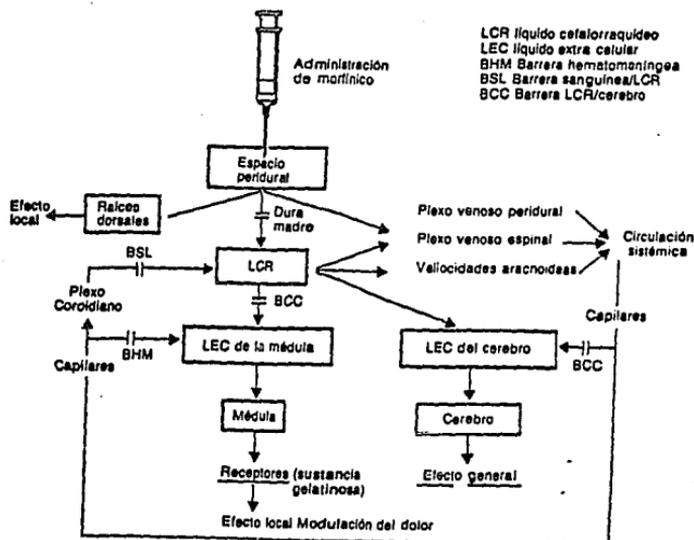
La administración de opioides epidurales puede proveer un bloqueo selectivo del dolor, en ausencia de muchos de los problemas encontrados cuando se utilizan anestésicos locales por esta vía con este mismo propósito. No ocurre bloqueo motor simpático, por lo tanto permite la deambulación fácil, evitando la hipotensión y colapso cardiovascular. Sin embargo, también han sido reportadas complicaciones importantes con los opioides epidurales, como lo son: problemas de retención urinaria, prurito, náusea, vómito. Pero el riesgo más importante es el desarrollo de depresión respiratoria. Los factores predisponentes de esta complicación, incluyen dosis alta, baja tolerancia a los opioides, administración de otros fármacos con depresores, enfermedades serias y edad avanzada. (9)

### III. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIÁCEOS.

Los opiáceos por vía intratecal o epidural inhiben la liberación de sustancia P, la cual es un neurotransmisor para los estímulos nociceptivos. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que las descargas de las fibras C nociceptivas se bloquean más fácilmente que la entrada en las fibras A. En vista de esta inhibición selectiva, no puede esperarse que la dosis analgésica de opiáceos por estas vías bloqueen el dolor intraoperatorio. (26)

En contraste con los anestésicos locales administrados por vía epidural, los cuales bloquean los impulsos nerviosos aferentes a nivel de la raíz espinal, los opiáceos penetran desde el lugar de la inyección a la médula espinal y ejercen sus efectos directamente sobre los receptores opiáceos, formando un complejo activo, que va a producir alteraciones en la permeabilidad iónica, disminución en el AMP cíclico y originando cambios en la neurotransmisión, interrumpiéndose selectivamente las vías de dolor. Estos receptores en las láminas I, II y IV de Rexed en el asta dorsal de la médula espinal proporciona la base anatómica para el mecanismo de acción de los morfínicos espinales. Ver fig. No. 2.

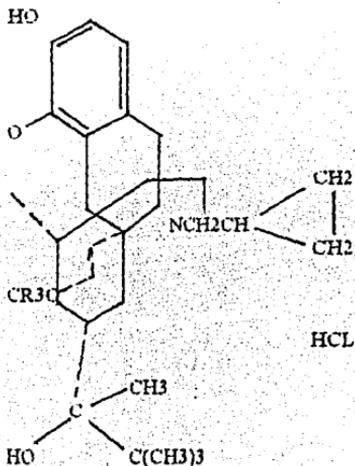
Fig. No.2



## IV. BUPRENORFINA

### GENERALIDADES.

La buprenorfina es un opiáceo semisintético derivado de la Tebaina, tiene la estructura de 6 anillos de oripavina. Su nombre químico es: Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-7 alfa(hidroxi-1 (s) trometil 1,2,2 propil) endoetano-6,14 tetrahidro 6.7.8.14 nororipavina.



### FARMACODINAMIA

La buprenorfina tiene actividad analgésica 30-60 veces más potente que la morfina. La duración de la analgesia supera las 6 horas, según algunos estudios, aunque otros la consideran comparable a la de la morfina. Se absorbe bien por vía oral, sublingual o parenteral.(23)

La actividad analgésica en función de tiempo es diferente según la vía de administración utilizada. (6.9.13)

VIA	INICIO MINUTOS	ANALGESIA MAXIMA MINUTOS	DURACION TOTAL HORAS
DESLINGUAL	15 - 25	120	5 - 6
INTRAVENOSA	10 - 15	60	6 - 8
INTRAMUSCULAR	15 - 25	90	6 - 8
EPIDURAL	15	60 - 90	8 - 10

La buprenorfina se considera un agonista parcial de los receptores  $\mu$ . Tiene gran afinidad con los receptores morfínicos. Como se fija fuertemente, puede desplazar a los agonistas puros, así actuar como antagonista. (3.16)

Aun no está muy claro el efecto antagonico de la buprenorfina, pero estudios realizados por Boysen encontraron que esta fue tan efectiva como la naloxona en antagonizar la depresión respiratoria en el periodo inmediato de recuperación anestésica con fentanil. (2)

Aunque la depresión respiratoria ha sido un problema muy importante en los ensayos clínicos, no se sabe bien si este efecto tiene un tope. La depresión respiratoria y otros efectos se previenen administrando previamente naloxona. No es fácil corregirla con grandes dosis de esta, una vez que los efectos se han producido. Esto sugiere que la Buprenorfina se disocia con mucho más lentitud de los receptores opioides. (16)

Los efectos cardiovasculares se han estudiado en individuos sanos y en pacientes con cardiopatía isquémica y durante el infarto agudo del miocardio. Aparentemente los efectos cardiovasculares son muy poco aparentes; existe un discreto descenso de la presión arterial sistémica, sin aumento de la presión de la arteria pulmonar. (4.18)

En cuanto a los efectos sobre el músculo liso, se ha encontrado que la buprenorfina aumenta la presión en el árbol biliar y también provoca retención urinaria cuando se administra por vía sublingual.

Con la buprenorfina rara vez aparece discreta disforia, despersonalizacion o alucinaciones. Los efectos colaterales más frecuentes son la nausea y el vomito. (23.28)

La administración crónica de buprenorfina produce tolerancia y un bajo nivel de dependencia física. Cuando se suspende se desarrolla un síndrome de abstinencia tardía de intensidad leve o moderada. Sin embargo existen autores que no han encontrado síntomas de abstinencia.

Por lo anterior, es probable que el potencial de abuso de la droga sea menor que el de la morfina. (16)

## FARMACOCINÉTICA

La buprenorfina se absorbe bien por vía oral o parenteral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las dos horas y a los 2-5 minutos respectivamente.

El fármaco sufre una rápida distribución inicial ( $T_{1/2}$ : 2 min.), una redistribución ( $T_{1/2}$ : 184 min.).

Su volumen de distribución es bastante alto (2-3 l/Kg) y su aclaramiento total después de la inyección IV se aproxima al flujo sanguíneo hepático (18-19 ml/Kg min.). Los anestésicos generales que disminuyen el flujo sanguíneo hepáticos, también disminuyen el aclaramiento de la buprenorfina.

A causa de su liposolubilidad, es eficaz por vía sublingual, ya que entra a la circulación sistémica directamente, evitando así los problemas inherentes al efecto del primer paso, teniendo una biodisponibilidad total del 55%.

Su gran liposolubilidad también le permite el paso rápido a través de la Barrera hemioencefálica, teniendo de esta forma, un tránsito pequeño de tiempo en el flujo cerebro-espinal, y así menor oportunidad de salir de su nivel segmental original.

En el plasma humano a 37°C y pH de 7.4, 96% de la buprenorfina se fija a las proteínas, principalmente a las globulinas alfa y beta. Hecho de gran importancia por su implicación en la interacción con otros fármacos.

Casi la totalidad de la buprenorfina es metabolizada en hígado a buprenorfina-3-glucoronido y a norbuprenorfina (N-Dealkilbuprenorfina). Por lo tanto, la función renal dañada no altera la disposición de la droga en el plasma.

Existe una gran excreción biliar de modo que el fármaco sufre recirculación enterohepática, la mayor parte de la droga es excretada en heces, no obstante la ausencia de función renal conlleva a la acumulación de metabolitos en plasma.

#### UTILIZACIÓN POR VÍA PERIDURAL.

La utilización de las vías centrales permite aportar directamente el morfínico al contacto con los receptores medulares y encefálicos, evitando la degradación hepática y consiguiendo así una disminución de la posología y aumento de la duración de acción.

Girotra realizó una comparación de buprenorfina y bupivacaína por vía caudal para analgesia postoperatoria en niños, alcanzando una analgesia de 20 hasta 74 horas en el grupo de la buprenorfina, con pocos efectos colaterales. (13)

Simpson y Madej compararon la buprenorfina y la morfina peridural para analgesia postcesárea, encontrando que 3 mg. de morfina o 0.18 mg de buprenorfina proporcionan analgesia similar y efectos colaterales. (27)

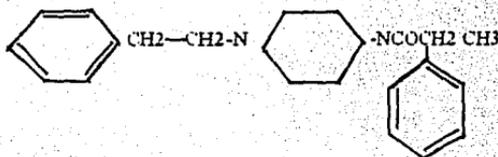
Por otra parte Gundersen aplicó buprenorfina peridural a dosis de 0.3 y 0.9 mg., para el manejo del dolor postoperatorio por cirugía mayor abdominal, encontrándose que la calidad y duración de la analgesia no aumentaba significativamente al aumentar la dosis. No obstante los efectos secundarios, si incrementaba la duración de la analgesia encontrada, para este estudio, fue de más de ocho horas. (14)

Jensen y otros autores, encontraron que la buprenorfina por vía peridural produce una depresión respiratoria en forma bifásica ( a las 3 y 10 horas de su aplicación) por lo que consideran necesario una estrecha vigilancia de los pacientes que reciben buprenorfina por vía peridural para alivio del dolor postoperatorio. (18)

## V. FENTANIL

### GENERALIDADES.

El fentanil es un analgésico narcótico opiáceo relacionado con las fenil piperidinas. Su nombre químico es N- (Lfeniletíl-4-piperidil) propion amilida. y su fórmula estructural es la siguiente:



### FARMACODINAMIA.

El fentanil tiene una actividad analgésica de 80 a 100 veces más potente que la morfina. Esta diferencia se debe, en parte a su mayor liposolubilidad.

Sus propiedades farmacológicas son semejantes a los de otros opiáceos y se manifiestan principalmente en el Sistema Nervioso Central y en el Tracto Gastrointestinal. Sus efectos depresores sobre el Sistema Respiratorio, son mas breves que los de la meperidina, y en general pueden ser antagonizados con naloxona.

El fentanil es considerado un agonista puro de los receptores Mu, por lo que evidentemente la mayor parte de sus efectos dependen de la interacción de dichos receptores.

Produce un aumento de la liberación de catecolaminas a nivel central, sin embargo, en la periferia, en el sistema simpático se describe una disminución en la liberación de noradrenalina.

En cuanto al sistema parasimpático, a nivel central lo estimula, lo que explica la miosis, bradicardia, y la acción sobre el tubo digestivo.

Deprime el Centro neumotáxico y apneístico de la respiración. También se piensa que ejerce una acción directa sobre la musculatura lisa bronquial, originando broncoconstricción.

A dosis elevadas, deprime los centros vasomotores y consecuentemente la tensión arterial, pero a dosis terapéuticas, estas acciones son muy poco manifiestas.

A nivel de la célula muscular estriada, aumenta el metabolismo y permite la liberación de Histamina y de serotonina.

Es importante el efecto emetizante de estas moléculas. El proceso central se ejerce por un doble mecanismo: 1) Depresión del Centro del vomito; 2) Estimulación de los quimiorreceptores de la zona gatillo, que a su vez, excitan dicho centro. El proceso indirecto está relacionado con la acción de los morfínicos sobre el estómago, a pequeñas dosis provoca una importante contracción pilórica, con elevación del tono gástrico, aumentando el número y amplitud de los movimientos del antro, y prolongándose el tiempo de evacuación gástrica. Disminuye las secreciones digestivas en forma global. A excepción de la saliva.

Aumenta el tono de las vías biliares este predomina principalmente en las fibras circulares del esfínter de Oddi, lo que se traduce en un aumento de la presión de las vías biliares, aunque la vesícula se mantiene hipotónica.

Este efecto es abolido por la atropina y antagonistas. También en los canales pancreáticos hay un aumento en la presión.

A nivel del tracto urinario hay aumento del tono de las fibras circulares (esfínteres), lo que ocasiona retención urinaria.

## FARMACOCINÉTICA.

Se absorbe bien del tracto gastrointestinal, pero los niveles plasmáticos son modestos, debido a una inmediata y casi total biotransformación en hígado, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intratecal y epidural, se obtienen efectos adecuados. (19,21)

Penetra rápidamente al SNC y en otros órganos de la economía, estando su distribución limitada por el flujo sanguíneo de estos órganos, por lo que su farmacocinética se puede explicar por medio de un modelo tricompartmental, en donde los órganos que almacenan mejor (corazón, pulmón, hígado y riñón), representan junto con la sangre el compartimento central; mientras que el tejido muscular y adiposo representan los otros dos. La vida media del fentanil, es de 3,6 horas, sin embargo su eliminación total se logra en 18 horas. Su volumen de distribución en individuos sanos es de 4 L/Kg. Se une a proteínas en un 80% y su aclaramiento es de 13 ml/Kg/min. (5,12,16)

La terminación definitiva del fentanil depende de su biotransformación hepática, que produce diversos metabolitos inactivos (despropionil norfentanil) que se elimina principalmente por orina. (16)

#### UTILIZACIÓN POR VÍA PERIDURAL.

El fentanil por vía peridural se ha utilizado para analgesia quirúrgica, analgesia obstétrica y analgesia postoperatoria: sólo o en combinación con anestésicos locales e incluso con droperidol (neuroleptoanalgesia peridural), encontrándose ventajas, como inicio más rápido de la analgesia e incremento en la duración de esta, sin incrementar los efectos colaterales, siendo el más frecuente de estos el prurito. (7,20,21,24)

## ANALGESIA POSTOPERATORIA POR VÍA PERIDURAL BUPRENORFINA VS. FENTANYL

### VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Hospital Juárez de México, de la Secretaría de Salud, en el Servicio de Anestesiología.

Se seleccionaron 30 pacientes de ambos sexos, entre los 18 y 60 años de edad, con un peso entre 50 y 90 Kg., con un estado físico I-II, según la Sociedad Americana de Anestesiología, siendo sometidos a cirugía de abdomen bajo, urológica, perineal y de miembros pélvicos, bajo Anestesia Regional (Bloqueo peridural o mixto).

Se excluyeron a los pacientes con hipersensibilidad a el fármaco, los que recibieron algún tipo de narcótico durante el transoperatorio, a sujetos dependientes de narcóticos, con asma aguda, con enfermedad obstructiva crónica, con datos de insuficiencia respiratoria o hepática, alcoholismo, lesiones intracraneales o coma.

La técnica anestésica empleada, fue bloqueo peridural lumbar o mixto con lidocaina al 2% con epinefrina y lidocaina al 5% respectivamente, dejándose un catéter de polivinilo en el espacio peridural para manejo de analgesia postoperatoria.

Todos los pacientes pasaron a la Sala de Recuperación, donde se inicio el estudio.

Cuando el paciente se recupero totalmente de los efectos del bloqueo, se le administraron 300 mcg. de buprenorfina diluida en 9 ml. de solución salina al 0.9%, siendo este el Grupo B; y fentanyl 100 mcg. diluidos en 8 ml. de solución salina al 0.9-5, por el cateter peridural al Grupo F.

Se registraron los siguientes datos:

1. Signos vitales: Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial: previos a la aplicación del medicamento, y posterior a este a los 5, 15, 30 y 60 minutos.

2. Intensidad del dolor, calificándolo en una escala global de 4 puntos: nulo, leve, moderado y severo; y con la escala visual analogo (E.V.A.) de 0 a 10 puntos.

3. Tiempo de latencia tomando en cuenta desde la administración de medicamento, hasta que hizo su máximo efecto.
4. Duración de la analgesia, tomando en cuenta desde su efecto máximo, hasta que el paciente manifestó dolor nuevamente.
5. Calidad de la analgesia: Interrogando al paciente sobre la intensidad del dolor ya que se había instalado la analgesia. Calificándola como completa cuando el dolor era nulo, muy satisfactoria cuando el dolor era leve, moderada cuando el dolor era moderado e insuficiente cuando el dolor continuaba intenso.
6. Grado de depresión respiratoria: Severa de 8-10 respiraciones por minuto, con cambios importantes en la coloración y necesidad de revertir farmacológicamente o necesidad de apoyo ventilatorio. Moderada: 8-10 respiraciones por minuto sin cambios en la coloración. Leve: ligero descenso de la frecuencia respiratoria sin traducción clínica. Nula: sin cambios.
7. Grado de sedación: Se considera nula: cuando estaba completamente despierto. Leve: con somnolencia. Moderada: Dormido y para despertarlo hay necesidad de moverlo o llamarlo en voz alta. Severa: No despierta al llamarlo y hay necesidad de despertarlo con movimientos enérgicos.
8. Efectos colaterales: Se vigilo estrechamente para detectar la presencia de náusea, vómito, prurito, retención urinaria o mareo.
9. Finalmente se visitó al paciente en el cuarto de hospitalización, para interrogarlo acerca de la hora en que comenzó nuevamente el dolor.

El tratamiento estadístico fue realizado a base de medidas de tendencia central, porcentajes y T de Student.

## **RESULTADOS**

### **Euprenortina. Grupo B.**

La edad promedio de los pacientes fue de 44.5 años, con un peso promedio de 65.7 kgs. El grupo estuvo constituido por 14 mujeres (47%), y 16 del sexo masculino 53%. El tipo de cirugía realizada, se describe en la Tabla No. 1. La técnica anestésica empleada, fue bloqueo peridural con lidocaina al 2% con epinefrina en 28 pacientes 93%, bloqueo mixto con lidocaina al 5% en 2 pacientes (7%).

El tiempo de latencia promedio fue de 14.1 min. Duración de analgesia promedio fue de 10.3 Hrs. La intensidad del dolor previo a la administración del medicamento fue leve en 2 pacientes (7%), moderada en 10 pacientes (33%) y severa en 18 pacientes (60%). Ver gráficas 1 y 2.

El comportamiento de los signos vitales vario muy poco, como se observa en las gráficas 3.4.y 5 , asi mismo se observó que la depresión respiratoria fue nula en todos los pacientes.

La calidad de la analgesia obtenida con la administración de buprenorfina fue completa en 2 pacientes (7%), muy satisfactoria en 24 pacientes (80%) y moderada en 4 pacientes (13%). Gráfica 6.

En lo que respecta a la sedación, esta fue nula en 2 pacientes (7%) y leve en 18 pacientes (93%). Gráfica No. 7.

La incidencia de efectos secundarios, fue nausea en 65 pacientes (20%), vómito en 2 pacientes (7%), prurito en 4 pacientes (13%) y mareo en 2 pacientes (7%), dando un total de 47%.

#### Fentanil, Grupo F.

La edad promedio fue de 41.4 años, el peso promedio fue de 62.3 kg. El grupo se constituyo en un 60% por hombres (18) y un 40% de mujeres (12). En la Tabla No.1, se describe la cirugía que les fue realizada.

La técnica anestésica empleada fue bloqueo peridural con lidocaina 2% con epinefrina en 24 pacientes (80%), bloqueo peridural con bupivacaina 0.5% en 4 pacientes (13%) y bloqueo mixto con lidocaina al 5% en 2 pacientes (7%).

El tiempo de latencia promedio fue de 6.8 min. Duración de analgesia promedio fue de 5.34 hrs., la intensidad del dolor previo a la administración del medicamento fue leve en 4 pacientes (13%), moderada en 8 pacientes (27%) y severo en 18 pacientes (60%). Ver gráficas No. 2 y 6.

El comportamiento de los signos vitales vario minimamente, como se aprecia en las gráficas No. 3.4.y 5 . En este grupo no se observó depresión respiratoria en ninguno de los pacientes.

La calidad de la analgesia obtenida con la administración de fentanil fue completa en 16 pacientes (53%), muy satisfactoria en 8 pacientes (27%) y moderada en 6 pacientes (20%). Ver gráfica No. 6.

**TABLA N° 1**  
**CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS**

CARACTERISTICA		GRUPO B	GRUPO F
		(f)	(f)
SEXO	FEMENINO	47%	40%
	MASCULINO	53%	60%
EDAD (años)	VARIACION	2.37	2.11
	MEDIA	44.8	41.4
PESO	VARIACION	2.01	1.63
	MEDIA	65.6	62.2

**TABLA N° 2**  
**TIPOS DE CIRUGIA**

TIPO DE CIRUGIA	GRUPO B	GRUPO F
PLASTIA INGUINAL	6	5
PLASTIA UMBILICAL	0	5
HISTERECTOMIA	4	0
URETEROLITOTOMIA	2	4
SAFENECTOMIA	4	6
OSTEOSINTESIS	8	6
PROSTATECTOMIA	6	4
TOTAL	30	30

FALLA DE ORIGEN

TABLA N°3  
LATENCIA Y DURACION

TIEMPO (MINUTOS)	GRUPO B (media)	GRUPO F (media)
LATENCIA	14.1	6.8
DURACION	10.3	5.34

TABLA N°4  
INTENSIDAD DEL DOLOR

INTENSIDAD DEL DOLOR	GRUPO B (f)	GRUPO F (f)
LEVE	2	4
MODERADO	10	8
SEVERO	18	18

TABLA N°5  
CALIDAD DE LA ANALGESIA

CALIDAD DE LA ANALGESIA	GRUPO B (f)	GRUPO F (f)
COMPLETA	2	16
SATISFACTORIA	24	8
MODERADA	4	6
INSUFICIENTE	0	0

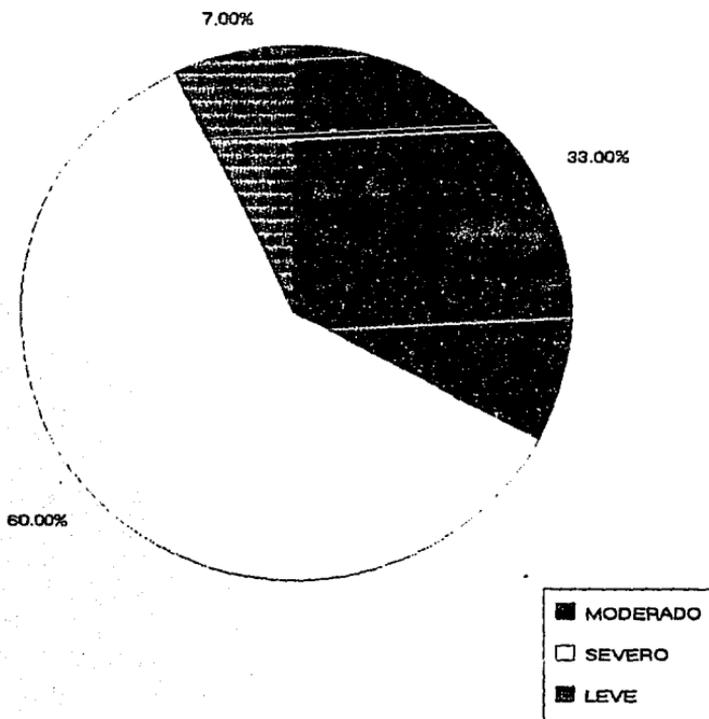
TABLA N° 6  
SEDACION

SEDACION	GRUPO B (f)	GRUPO F (f)
NULA	2	26
LEVE	28	4
MODERADA	0	0
SEVERA	0	0

TABLA N° 7  
EFECTOS SECUNDARIOS

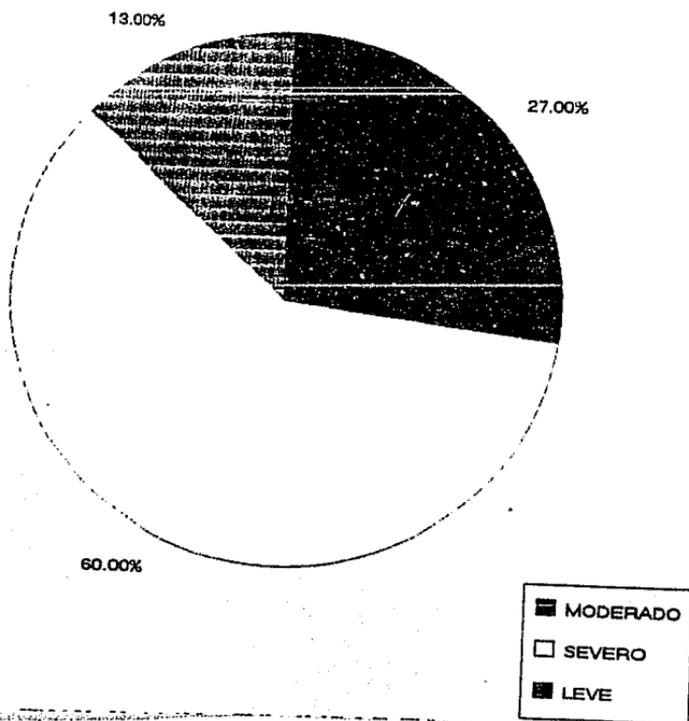
EFECTOS SECUNDARIOS	GRUPO B (f)	GRUPO F (f)
NAUSEA	3	0
VÓMITO	1	0
PRUITO	2	5
MAREO	1	0
RETENCION URINARIA	0	0

**GRÁFICA N° 1 DOLOR PREVIO AL TRATAMIENTO  
CON BUPRENORFINA**

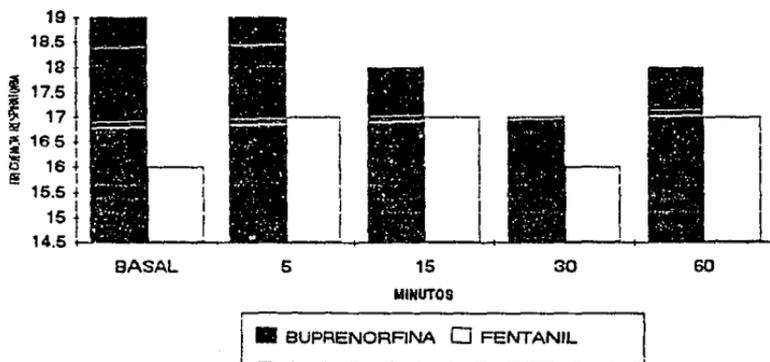


**FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICA Nº 2 DOLOR PREVIO AL TRATAMIENTO CON FENTANIL**



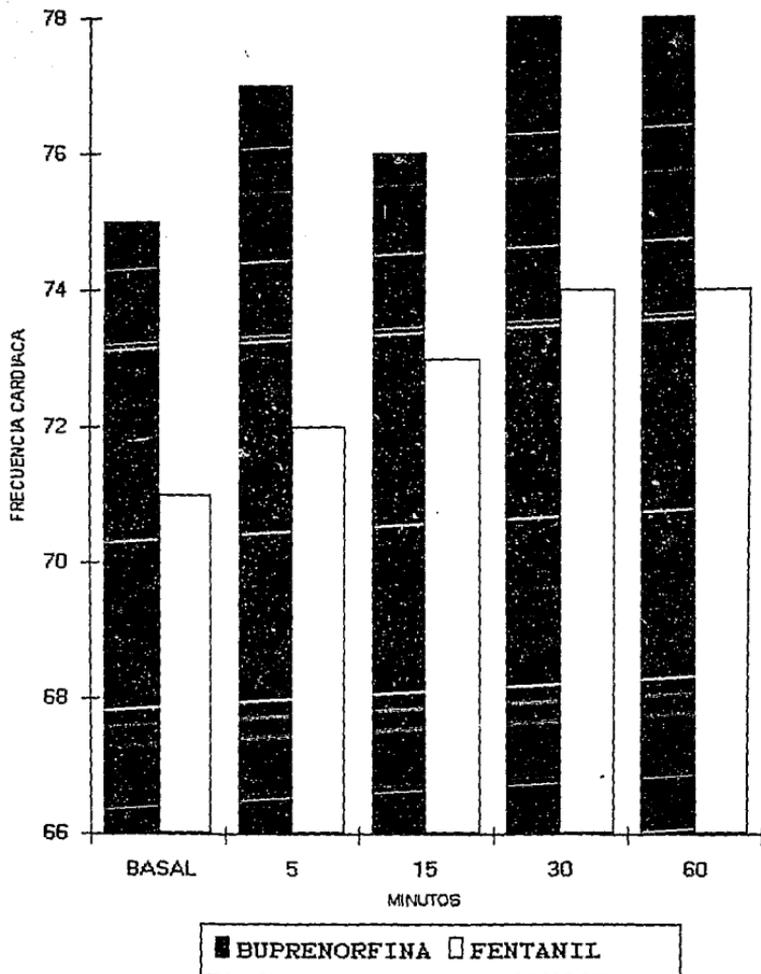
GRAFICA N° 3 COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Y FENTANIL



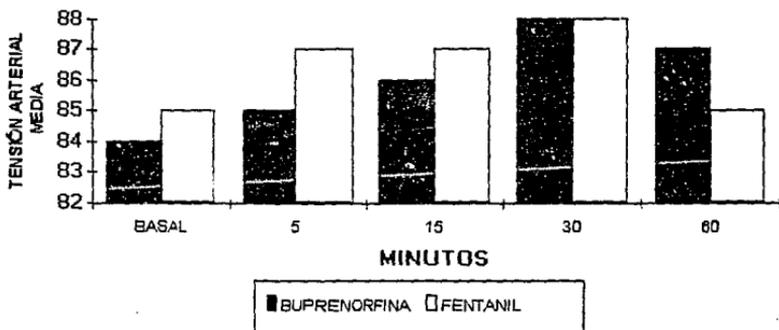
FALLA DE ORIGEN

# FALLA DE ORIGEN

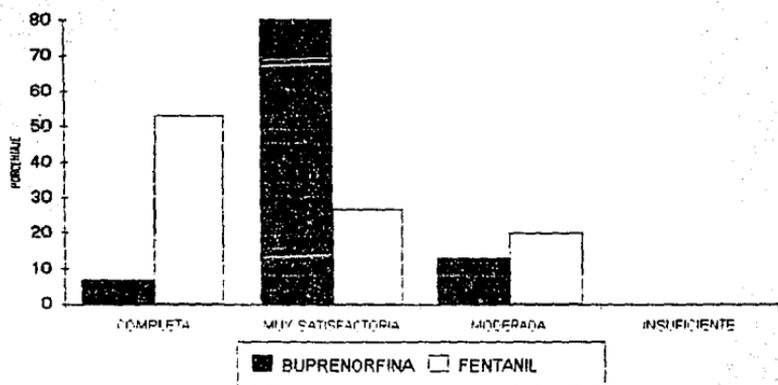
GRÁFICA Nº 4 COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA Y FENTANIL



**GRAFICA N° 5 COMPORTAMIENTO DE LA TENSION ARTERIAL MEDIA (T.A.M.) POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Y FENTANIL**

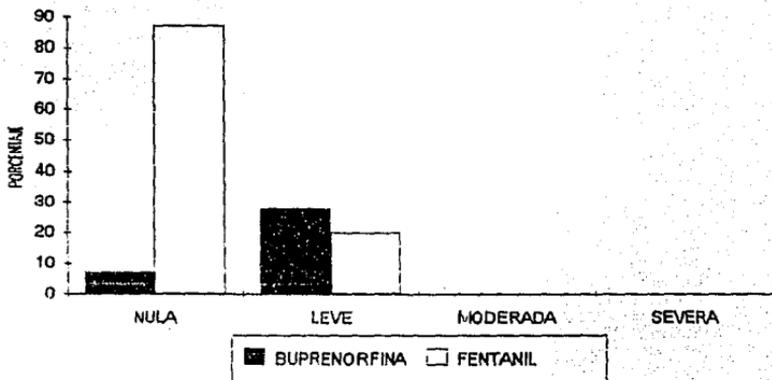


GRAFICA N° 6 CALIDAD DE LA ANALGESIA

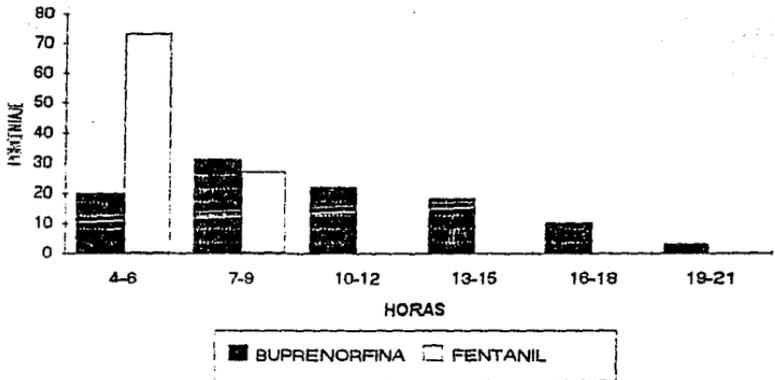


FALLA DE ORIGEN

GRAFICA N° 7 SEDACION

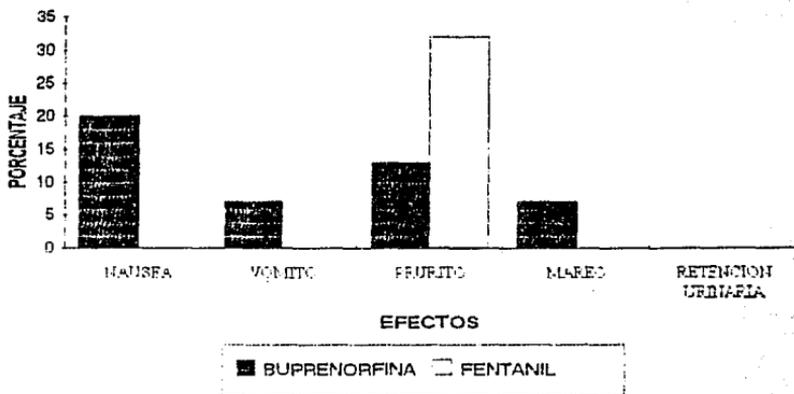


GRAFICA N°8 DURACION DE LA ANALGESIA



FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA N° 9 EFECTOS SECUNDARIOS



La sedación observada en este grupo, fue de la siguiente manera nula en 26 pacientes (87%), leve en 4 pacientes (13%). Ver grafica No. 7.

En lo referente a los efectos secundarios, fue prurito en 10 pacientes (33%) siendo este el único efecto observado. Gráfica No. 9.

## DISCUSIÓN

Comparando los resultados obtenido por ambos grupos, encontramos:

El analisis estadístico basado en la T de students muestra que: La latencia de la buprenorfina fue significativamente mayor que la del fentanil ( $p < 0.05$ ).

La duración de la analgesia, también fue significativamente mayor con la buprenorfina que con el fentanil ( $p < 0.05$ ).

En lo que respecta a la depresión respiratoria y cardiovascular, no hubo diferencia significativa ( $p < 0.01$ ).

La sedación fue significativamente mayor en el grupo de la buprenorfina ( $p < 0.05$ ).

La latencia menor en el grupo de fentanil, que en el de Buprenorfina, puede atribuirse a la liposolubilidad, union a proteina y grado de ionización de los fármacos.

La calidad de la analgesia relativamente menor en el grupo tratado con buprenorfina, fue debida a su menor potencia.

El comportamiento de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, demuestran que no hay cambios significativos que indiquen depresión cardiovascular. De igual forma la frecuencia respiratoria, aunque no es el único parametro para valorar la función respiratoria, en este estudio se mantuvo estable, correlacionandose con el hecho de que en ningún paciente se presentó depresión.

Los principales efectos secundarios con la administración de buprenorfina fueron: nausea, vómito, mareo y prurito. Ameritando sólo un paciente que presento vómito, ser manejado con metoclopranida, ante lo cual tuvo buena respuesta.

## CONCLUSIONES.

La buprenorfina por via peridural, si bien no proporciona una analgesia tan completa, como el fentanil, si brinda una analgesia muy satisfactoria la cual se situa entre las mejores opciones en el control del dolor postoperatorio.

La larga duracion de la analgesia es una de las grandes ventajas que ofrece la buprenorfina, la cual supera a la de los analgesicos narcoticos comunmente usados en nuestro medio.

el inconveniente de una latencia relativamente mas larga que con la administracion de fentanil, puede superarse al aplicarse buprenorfina unos minutos antes del tiempo en que se prevea que iniciara el dolor nuevamente.

Cardiovascularmente, no se encontraron cambios significativos tras la administracion de ambos medicamentos.

Por otra parte el nivel respiratorio aunque hubo una discreta disminucion en la frecuencia respiratoria, no hubo manifestaciones clinicas que indicasen depresion. No obstante se considera conveniente que los pacientes a los que se les administre buprenorfina requieran estrecha vigilancia, como medida de seguridad

La sedacion presentada con la buprenorfina, mas que un inconveniente pareciera una ventaja, ya que los pacientes que han sido sometidos a un procedimiento quirurgico se encuentran en mayor o menor medida en estado de estres.

La incidencia de efectos colaterales fue mas variada en el grupo de buprenorfina, como lo fueron nausea, vomito, mareo y prurito, a diferencia del grupo de fentanil, cuyo unico efecto indeseable fue el prurito.

Por lo anterior concluimos., que la buprenorfina es una mejor alternativa para el manejo del dolor postoperatorio.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aldrete, José Antonio. Historia de la Anestesiología. Anestesiología Teórico-Práctica. Ed. Salvat. T.I. 1990
2. Boysen, K. et al. buprenorphine of ventilatory depression Following Anesthesia. Acta Anaesthesiol. Scand. 1988; 32:190-192.
3. Bromage, Phillip. Analgesia epidural. Ed. Salvat. España. 1984. 634 p.
4. Bullingham, RE. Mecanismos Fisiológicos del Dolor. Dolor agudo. Ed. Salvat. España 1987. pp. 1-19.
5. Carranza Cortes, et. al. Buprenorfina Vs Fentanyl. Estudio comparativo de la actividad analgésica en el postoperatorio inmediato. Rev. Mex. Anest. 4(2): 1992 Mzo-Abr.
6. Cluribasik, Joachim., et.al. Epidural Opioid Selection. Anesth-Analg. 1983; 76:668-86
7. Cohen, Sheila E. Tan, Shirley., et al. Epidural fentanyl-bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. Anesthesiology. 1987; 67:403-407.
8. Cousins, Michael J., et al. Intrathecal and epidural Administration of Opioids. Anesthesiology. 1984. 61:276-310.
9. Cousins M. Postoperative Pain Management. ASA 1988.
10. Delgado Coello, B. La Transmisión del dolor y el papel de la sustancia P. Rev. Mex. Anest. 1991; 14:127-137.
11. Edwards, Thomas., Breed, Richard. Tratamiento del Dolor agudo en la Unidad de Cuidados Postanestésicos. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Ed. Interamericana. Vol. 2, pp. 229-255. 1990.
12. Figueroa Garza, Walter., et al. Control del Dolor Postoperatorio. Rev. Mex. Anest. 1990; 13: 79-100.
13. Girotra, DNB., et al. postoperative analgesia in children who have genitourinary surgery. A comparison between caudal buprenorphine and bupivacaine. Anaesthesia. 1990; 45: 406-408.
14. Gundersen, R.Y., et al. Postoperative pain relief with high-dose epidural Buprenorphine. Acta Anaesthesiol. Scand. 1986; 30: 664-667.
15. Hand, J.W., Sear, J., et al. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. British Journal of Anaesthesia. 1990; 64: 276-282.
16. Jaffé, Jerome., Jartin, William. Analgésicos y Antagonistas opiáceos. Bases farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. México 1990. pp 502.
17. Jaramillo Magaña, J.J. Analgesia Espinal. Rev. Mex. Anest. 1991; 14(1) 1-2.
18. Jensen, M., et al. Prolonged and biphasic Respiratory depression following Epidural Buprenorphine. Anaesthesia 1987; 42: 470-475.
19. Lejus, C. Postoperative extradural analgesia in children comparison of morphine with fentanyl. British Journal of Anaesthesia. 1994; 72: 156-159.
20. Ocampo, A.A., et al. Anestesia epidural con lidocaina epinefrina. efectos de la adición de fentanyl y/o bicarbonato de sodio. Rev. Mex. Anest. 1988; 11:15-20.
21. Marites P., Gattid, et al. Surgical analgesia for Cesarean Delivery with epidural bupivacaine and fentanyl. Anesthesiology. 1986; 65: 331-334.

22. Miller, Ronald. Anestesia. España. Ed. Doyma. T. II. 1988.
23. Noryich Easton. et. al. buprenorfina. prescribing information from Physicians reference. Medical. 1988.
24. Plancarte, Ricardo., et. al. Analgesia postoperatoria por via epidural. Estudio doble ciego entre buprenorfina y meperidina. Rev. Mex. Anest. 1992; 15: 18-22.
25. Ramirez-Guerrero A., et. al. Experiencia con buprenorfina epidural para control del dolor después de cirugía abdominal mayor. Rev. Mex. Anest. 1994; 17: 18-21.
26. Rivera Secchi, Alfredo. et. al. Analgesia postoperatoria II. técnicas analgésicas. Rev. Mex. Anest. 1992; 15: 87-95.
27. Simpson, K.H. et. al. Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after cesarean section. British J. anaesth. 1988; 60: 627-631.
28. Stapelfeldt, Wolf H. Opioid Pharmacology. Anesthesiology Review. Edit. Faust J. 1991. Cap. 46.
29. Villareal Guzmán, R.A., et.al. Ventana analgésica Postoperatoria. Rev. Mex. Anest. 1992; 16: 221-225.