

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CENTRO MEDICO LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

6
2g



BUPRENORFINA PERIDULAR PARA MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGIA PROCTOLOGICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

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

P R E S E N T A :

DRA. SANDRA ALFONSO VENEGAS

Co. Bo.
[Signature]



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

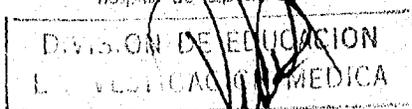
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



MEXICO D.F.

199

hospital de especialidades



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**BUPRENORFINA PERIDURAL PARA MANEJO DEL DOLOR
POSTOPERATORIO EN CIRUGIA PROCTOLOGICA**

*** DRA. ALFONSO VENEGAS SANDRA.**

**** DR. CALLEJA ALVAREZ JUAN.**

***** DR. DOSTA HERRERA JUAN JOSE.**

****** DR. FLORES LOPEZ DANIEL.**

- * Residente de 3er. año de Anestesiología. H.E.C.M.R.**
- ** Médico adscrito a Clínica del Dolor . H.E.C.M.R.**
- *** Titular del curso de Anestesia. H.E.C.M.R.**
- **** Jefe del departamento de Anestesia. H.E.C.M.R.**

INTRODUCCION

Las primeras referencias del opio, se encontraron en los escritos de Teofrasto, en el siglo III antes de Cristo, pero es verosímil que los Sumerios conocieran ya sus propiedades.

Introducido en el Oriente por mercaderes árabes, se utilizó principalmente en el tratamiento de la disentería.

A mediados del Siglo XVI, su uso se expandió en Europa y Sydenham escribió en 1680 :

"Entre los remedios que Dios ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universalmente eficaz como el opio". En efecto, el opio contiene más de 20 alcaloides distintos y tuvo que esperar hasta 1806 para que Sertüner realizara la extracción de una sustancia pura llamada Morfina, del nombre Morfeo, Dios de los sueños.

Este descubrimiento fue rápidamente seguido de otros (codeína 1832, papaverina 1848), y la utilización de productos médicos se expandió en el mundo médico.

A principios del Siglo XX, los Estados Unidos se confrontaron con el problema de la Toxicomanía debido a la invención de la jeringa hipodérmica, de la introducción del opio por los inmigrantes chinos y el uso terapéutico de la Morfina en las heridas de la Guerra Civil.

Es así que la investigación estuvo estimulada por la necesidad de conocer analgésicos privados de fenómenos de acostumbramiento.

Un primer paso fue con el descubrimiento de la Morfina.

Utilizada en 1961 por Eckenhoff como antídoto de la Morfina, su acción analgésica fue puesta en evidencia en 1954 por Lasagna y Beecher.

Entre tanto la nalorfina, reveló una utilización difícil debido a sus efectos secundarios y la investigación se orientó hacia el desarrollo de sustancias puramente antagonistas (naloxona) o de acción mixta (pentazocina y buprenorfina).

Enlazado al descubrimiento de los receptores, estos productos han revolucionado nuestra manera de concebir la acción de los opiáceos.

La Buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opiáceos ⁽¹⁾ con potente actividad analgésica ⁽²⁾. Es un análogo de la morfina, la buprenorfina es fuertemente lipofílica.

Su fórmula química es clorhidrato N-cicopropilmetil-7 alfa endoetano-6, 14 tetrahidro 6,7,8,14 noruopacaina ⁽²⁾.

Tiene gran capacidad de enlace en los receptores morfínicos, que se traduce en una gran lentitud de disociación.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron cuarenta pacientes de edades de 10 a 60 años, sexo masculino y femenino, programados para cirugía electiva, con estado físico 1 y 2 según clasificación de la ASA.

Se dividieron en dos grupos de veinte pacientes cada uno, a el grupo experimental o grupo I se le administró Buprenorfina 0.003 mg/kg por vía peridural, y al grupo II o grupo control se le administró Dipirona 15 mg/kg IV para control del dolor postoperatorio.

En el grupo experimental se incluyeron 6 mujeres y 14 hombres; y en el grupo control fueron incluidos 8 mujeres y 12 hombres, haciendo un total de veinte pacientes en cada grupo de estudio.

Estos pacientes fueron programados para cirugía electiva de proctología (fístulas y hemorroides), los cuales fueron manejados con anestesia regional (bloqueo peridural), con colocación de catéter peridural, administrándose exclusivamente el anestésico seleccionado.

Una vez concluida la cirugía , se deja el catéter peridural, y con el paciente ya en la sala de recuperación , se le explica la escala visual análogo para evaluación del dolor , con puntaje de 0 a 10 , en donde 10 es el puntaje para mayor dolor , y 0 indica no dolor. Esta evaluación se realiza una vez que el paciente refiere dolor, posteriormente se administra Buprenorfina 0.003 mg/kg, diluida en solución fisiológica 10 a 15 cm administrándose a través de catéter peridural en el grupo experimental; y en el grupo control se administró Dipirona 15 mg/kg, evaluandose el inicio de analgesia en minutos, evaluación de escala visual análoga a los diez minutos de administrado el medicamento, duración de la analgesia y efectos colaterales.

Los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta fueron : edad entre 20 y 60 años , sexo masculino y femenino, cirugía electiva, estado física ASA 1 y 2 ; los criterios de exclusión fueron : complicaciones de la técnica anestésica, administración de otros narcóticos en el transoperatorio, cambio de técnica anestésica, pacientes alérgicos al fármaco.

RESULTADOS.

Se observó que los pacientes incluidos en el grupo I predominaron edades de 25 hasta 67 años, con una edad promedio de 42.6 años; predominado el sexo masculino en un 70% de los pacientes incluidos en el grupo I, 65% se les realizó fistulectomías, y un 35% fueron operados por hemorroides.

El tiempo anestésico quirúrgico fue desde 55 minutos como tiempo mínimo hasta 6:10 horas, con una media de 1.7 hrs. La escala visual análoga evaluada una vez que el paciente refirió dolor fue de 6.7 puntos como media, predominando una moda de 7 puntos.

La dosis de Buprenorfina administrada periduralmente fue de 174 mcg como dosis mínima, y 294 mcg dosis máxima; con una dosis media de 217.05 mcg.

El tiempo de inicio de analgesia valorado en minutos fue de 2' como tiempo mínimo y tiempo máximo de inicio de acción de 7 minutos, presentado un inicio de acción en promedio de 3 minutos.

La escala visual análoga evaluada a los diez minutos después de administrado el medicamento presentó un puntaje medio de 0.95, con un puntaje máximo de 3.

En cuanto a la duración de la analgesia, se presentó una media de 8.2 hrs con una mediana de 8.5 hrs, predominando una moda de 9 hrs. Con una duración de analgesia mínima de 5 hrs y una máxima de 12 hrs.

Dentro de los efectos colaterales que se presentaron, se puede mencionar náusea, hipotensión y vértigo; los cuales se presentaron en 15% de los pacientes, los cuales disminuyeron su sintomatología al 100% con la administración de líquidos para aumento de volumen, así como con el uso de vasoconstrictores para corregir la hipotensión; y para la corrección de náusea y vértigo se administraron antieméticos y antivertiginoso.

En el grupo II. las edades incluidas fueron desde 20 años hasta 67 años, con una edad promedio de 38.6 años, predominando el sexo masculino con un 60% y 40% fueron del sexo femenino . En este grupo, el 55% de los pacientes se les realizó fistulectomía y 45% se les realizó hemorroidectomía.

El peso promedio de este grupo fue de 74.4 kg, con una mediana de 80 kg, predominando una moda de 67,70 y 83 kg.

El tiempo anestésico quirúrgico fue desde 55 como tiempo mínimo hasta 2:35 horas como tiempo máximo, con el tiempo medio de 1:40 horas.

La escala visual análoga fue de 5.4 puntos como media , con un valor mínimo de 3 y un puntaje máximo de 8, predominando una moda de 4.

La dosis de Dipirona administrada fue de 1 gr como dosis estandarizada para todos los pacientes . El inicio de analgesia valorado en minutos fue de 10:55 en promedio con un tiempo moda de 6 minutos.

La escala visual análoga evaluada a los diez minutos después de administrado el analgésico presentó un puntaje promedio de 1.05 puntos, con una mediana de 2 puntos y un puntaje máximo de 4 y mínimo de 0.

En cuanto a la duración de la analgesia , se presentó una media de 6:55 horas con una mediana de 6.5 hrs y una moda de 6 horas, con una duración de analgesia mínima de 3 horas y una duración máxima de 6 horas.

En este grupo de pacientes , el 15% presentó efectos colaterales tales como hipotensión los cuales cedieron a la administración de líquidos para aumento de volumen , no habiendo necesidad de administrar vasoconstrictores.

La chi cuadrada tabulada tiene un nivel de confianza de 95% con un alfa de .05; si el resultado es mayor que 2.706 se rechaza la hipótesis de nulidad.

DISCUSION.

La Buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opiáceos ⁽¹⁾, con potente actividad analgésica ⁽²⁾, derivado de la Oripavina; tiene gran afinidad por los receptores **Mu** y en grado menor por los receptores **kappa**.

Es un análogo de la Morfina, caracterizado por una cadena lateral y una cadena secundaria ⁽²⁾ que se distinguen en los antagonistas (Nalorfina y Naloxina), que se encuentra ligeramente modificada en la Buprenorfina, así como en la Nalbufina y Butorfanol. La Buprenorfina es fuertemente lipofílica, con lo cual esta propiedad, deberá en principio favorecer su paso a través de la membrana.

Su fórmula química Vlorhidrato N-ciclopropilmetil-7 alfa endoetano-6, 14 Tetrahidro 6,7,8,14 norvupacína ⁽²⁾.

Tiene gran capacidad de enlace en los receptores morfínicos que se traduce en una gran lentitud de disociación. La excreción de la Buprenorfina se hace esencialmente por la bilis y las evacuaciones. Después de la administración intramuscular, el 68% es excretado en las heces en forma de Buprenorfina inalterada y 27% se excreta en la orina en forma de metabolitos glucoronjugados.

Produce un efecto analgésico superior a 6 a 8 hrs ^(1,2,5,6).

Dentro de sus reacciones adversas se encuentran: somnolencia especialmente durante el período postoperatorio, también puede ocurrir sueño del cual se puede despertar fácilmente al paciente, náuseas, vértigo, mareos, sudoración y convulsiones ^(2,3,4,7,8).

No debe administrarse a pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fármaco.

Según B. Roquerdeuil ⁽⁹⁾, solo los agonistas puros y los agonistas preponderantes son interesantes en el tratamiento del dolor postoperatorio; utilizados aisladamente, los agonistas preponderantes desarrollan efectos

idénticos a los agonistas puros.

Nosotros observamos , que la Buprenorfina , siendo un agonista parcial es eficaz para el tratamiento del dolor postoperatorio, obteniendo excelentes resultados , con un inicio de analgesia rápida y una prolongación de su efecto hasta 12 horas , comparado con los resultados obtenidos por Dobkin ⁽¹⁰⁾ , el cual obtuvo un tiempo de duración de analgesia de 5.6 horas en cirugía abdominal y reportandose un mínimo de efectos colaterales.

La actividad agonista de la Buprenorfina es 30 a 60 veces superior a la Morfina según los diferentes autores, Downing ⁽¹¹⁾ , Kay ⁽¹²⁾ y Urwin ⁽¹⁴⁾ . Para otros autores la actividad agonista de la Buprenorfina se sitúa entre 30 y 40 veces mayor que la morfina.

La actividad analgésica de la Buprenorfina en función del tiempo es diferente según la vía de administración utilizada, ésta está indicada en la tabla siguiente.

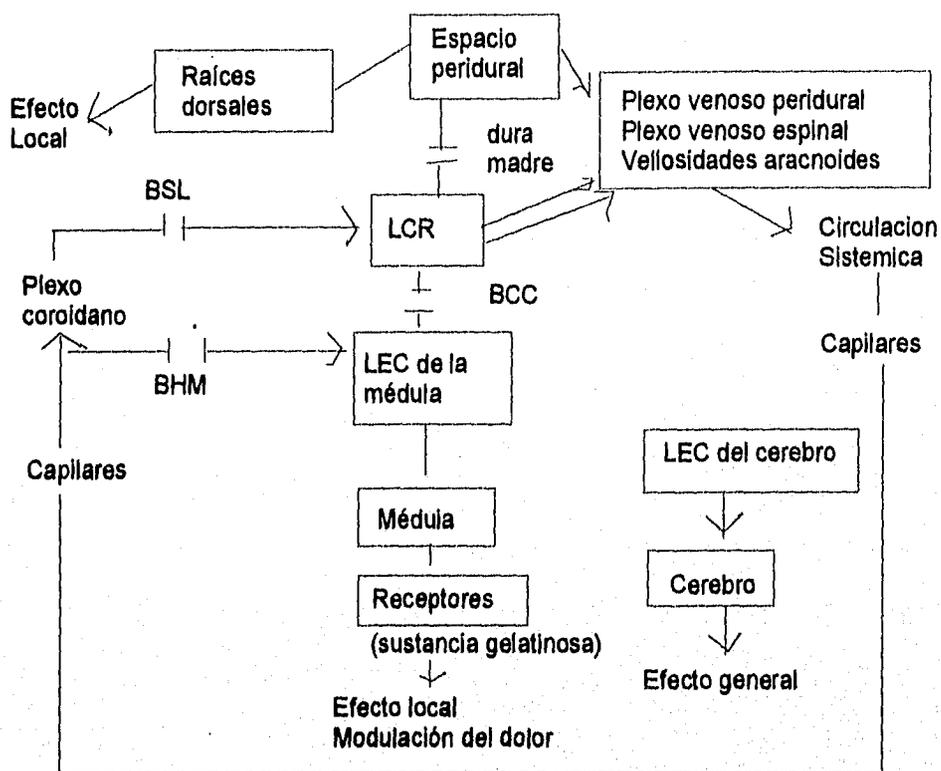
VÍA	INICIO (minutos)	ANALGESIA MAXIMA (minutos)	DURACION TOTAL (horas)
IV	10-15	60	6-8
IM	12-25	90	6-8
Epidural	15	60-90	8-10

De esto se deduce que el inicio es poco diferente por vías IV, IM y por vía Epidural; la duración de la analgesia obtenida esta comprendida, según la dosis administrada y según la vía , entre 6 y 8 horas y aparece en la mayor parte de los casos superior a la Morfina.

La utilización de las vías centrales permite aportar directamente el morfínico al contacto de los receptores medulares y encefálicos , evitando la degradación hepática y los espacios primarios del provisionamiento.

Se sigue de una modificación de perfil de acción de los morfínicos que entraña:

- Una disminución de las posologías útiles
- Un aumento de la duración de acción.



Difusión de los morfínicos después de la inyección peridural.

La dosis eficaces de 0.1 a 0.3 mg/70kg se precisaron por Lecron y Col (1980), produciendo una analgesia poderosa de una duración de 8 a 20 horas, acompañada de pocos efectos secundarios.

En nuestro estudio pudimos corroborar lo anterior, ya que la Buprenorfina a dosis de 0.003 mg/kg, produce un efecto analgésico hasta de 12 horas con mínimos efectos secundarios.

A pesar del comportamiento morfínomimético importante de Buprenorfina, el potencial de dependencia física del medicamento es muy débil, casi nulo.

Los desequilibrios bioquímicos relacionados con la rapidez de disociación del complejo morfínico-receptores son responsables de los síndromes de abstinencia. Con Buprenorfina esta disociación es muy lenta, lo cual ha sido demostrado en tejidos aislados y verificado en roedores. También se menciona que la administración de Buprenorfina en los sujetos farmacodependientes no provoca el síndrome de abstinencia.

Devaux y Col ⁽¹⁵⁾ compararon dosis crecientes de Buprenorfina en 40 pacientes anestesiados; 1.5 a 2 mcg/kg , dosis que no trajo repercusión hemodinámica significativa; 3 a 4 mcg, producen baja de la presión arterial sistólica de 10 a 25% ; así como baja de la frecuencia cardiaca de 24% con una caída del trabajo sistólico del ventrículo derecho del 19% y del consumo de oxígeno de 40%.

En nuestro estudio, aunque los parámetros hemodinámicos no fueron los principales puntos de estudio no se observaron cambios hemodinámicos importantes , excepto en un paciente el cual presentó una disminución de la presión arterial sistólica de 7.5% en base a sus valores basales , lo cual fue corregido, con la administración de solución hartman 500 ml.

Devaux y Col ⁽¹⁵⁾ , en un estudio en ventilación espontánea con 40 enfermos reportan las caídas de volumen corriente (vt) y de la frecuencia respiratoria bajo la influencia de dosis equianalgésicas de Buprenorfina y Morfina.

Nosotros observamos que Buprenorfina administrada periduralmente a dosis de 0.003 mg/kg no ocasionan alteraciones en el patrón ventilatorio.

CONCLUSIONES.

- La potencia y duración de la acción son dos parámetros importantes a considerar en el tratamiento del dolor.
- La Buprenorfina es un analgésico poderoso de una duración de acción superior a la Morfina , donde los efectos hemodinámicos modestos, si ellos existen, son en relación con la dosis.
- La Buprenorfina produce un efecto analgésico superior a 6-8 horas.
- La Buprenorfina es un analgésico apto para la utilización por vía medular y peridural, en razón de sus propiedades físico-químicas particulares :

Liposolubilidad elevada

Paso fácil de la barrera hematomenígea

Unión prolongada a los receptores medulares

Ausencia de aditivos conservadores.

- La acción sobre la respiración es indisociable de la analgesia y proporcional a la dosis administrada ; sin embargo en los opioides agonistas parciales la posología no es 1/1, razón por la cual son interesantes como analgésicos potentes.
- El índice terapéutico elevado , así como la naturaleza menor de efectos colaterales , indican que la Buprenorfina posee un amplio margen de seguridad para su utilización terapéutica humana.
- Eficacia analgésica igual o mayor que la morfina sin sus molestos y riesgosos efectos secundarios y sin potencial aditivo.

RESUMEN.

Se incluyeron 40 pacientes divididos en dos grupos , con estado físico 1 y 2 para cirugía electiva de fístulas y hemorroides , manejados con bloqueo peridural y colocación de carácter peridural para control de dolor postoperatorio.

El grupo experimental , se le administró Buprenorfina 3 cmg/kg diluida en solución fisiológica 20 cc periduralmente , y el grupo control dipirona 15 mg/kg IV , una vez que manifestaron dolor en la sala de recuperación , el cual fue evaluado por la EVA.

En base a los resultados , se observó que los pacientes manejados con Buprenorfina peridural, tuvieron un inicio de analgesia más rápido, con un efecto analgésico prolongado hasta de 12 horas de analgesia , en comparación con el grupo de Dipirona , su inicio de analgesia fue más retardado y fue de 10 minutos , son una duración máxima de 6 horas. Ambos con mínimos efectos colaterales.

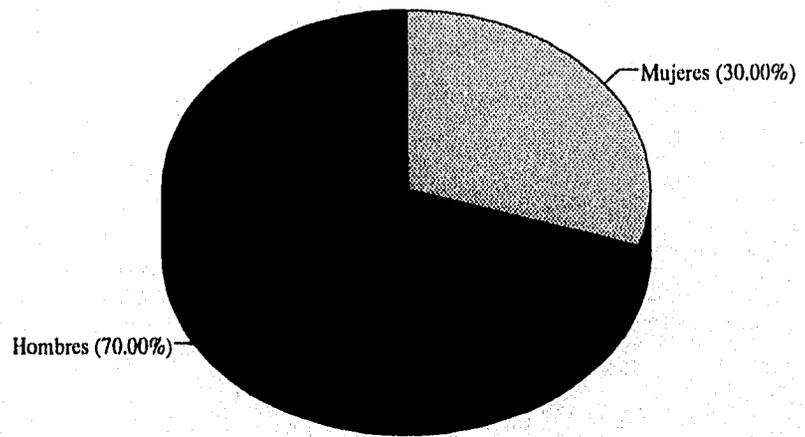
SUMMARY.

40 patients splited in two groups were included, with 1 and 2 physical state for elective Fistula and Hemorrhoids surgery, trated with a peridural blockade and the employment of peridural nature, to control the postoperative pain.

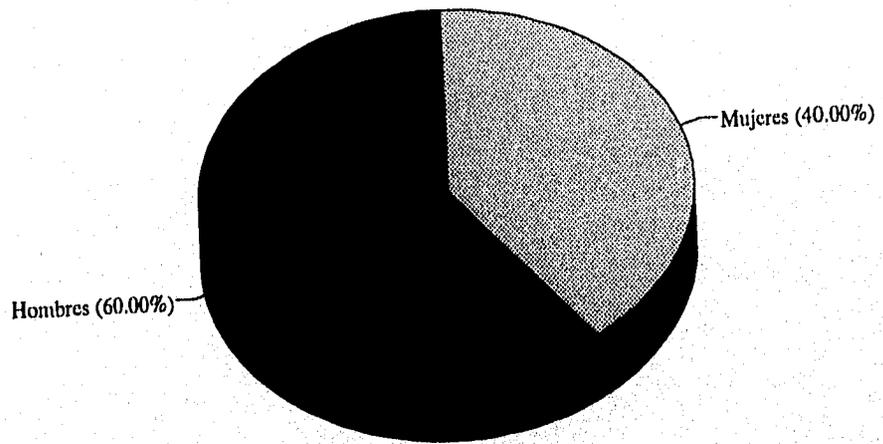
To the experimental groupo, buprenorfine 3 cmg/kg diluted in a 20 cc physiological solution was peridural provided. And to the control group, Dipirone 15mg/kg IV, once the pain appears while staying in the recovery room, which was evaluated by the EVA.

Based on the results, it was observed that patients treated with buprenorfine peridural, had a fastest and with long term analgesic effects, up to 12 hours of analgesic effects, in comparison with the Dipirone group, the begining of the analgesic state was delayed and lasted from 10 minutes to 6 hours as maximun both with minimum side effects.

Sexo
Buprenorfina



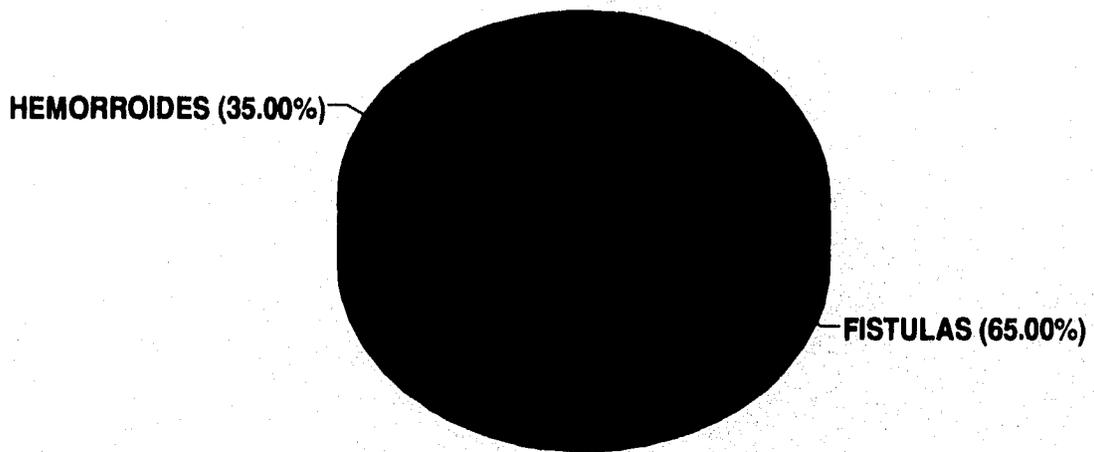
Sexo
Dipirona



TIPO DE CIRUGIA

DIAGOSTICO	FISTULAS	HEMORROIDES
GRUPO I	13 65%	7 35%
GRUPO II	11 55%	9 45%
TOTAL	24 60%	16 40%

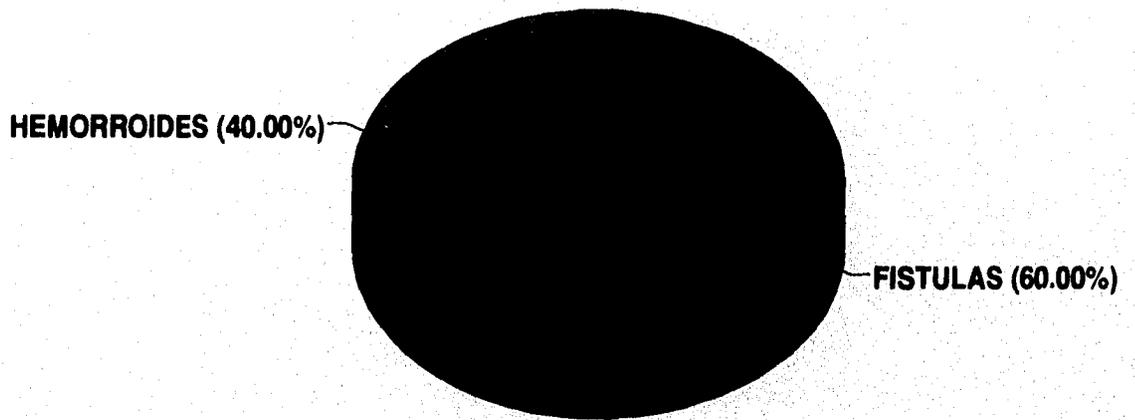
TIPO DE CIRUGIA



BUPRENORFINA

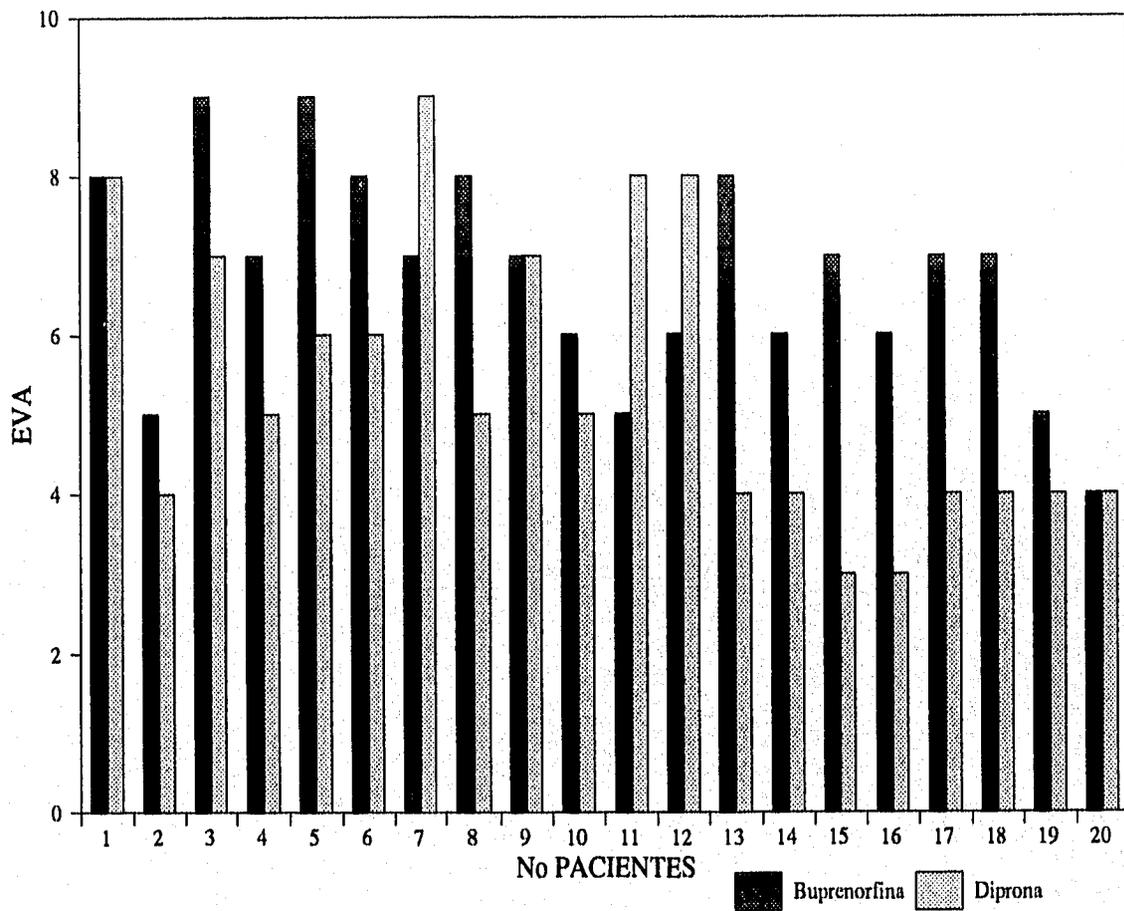
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TIPO DE CIRUGIA

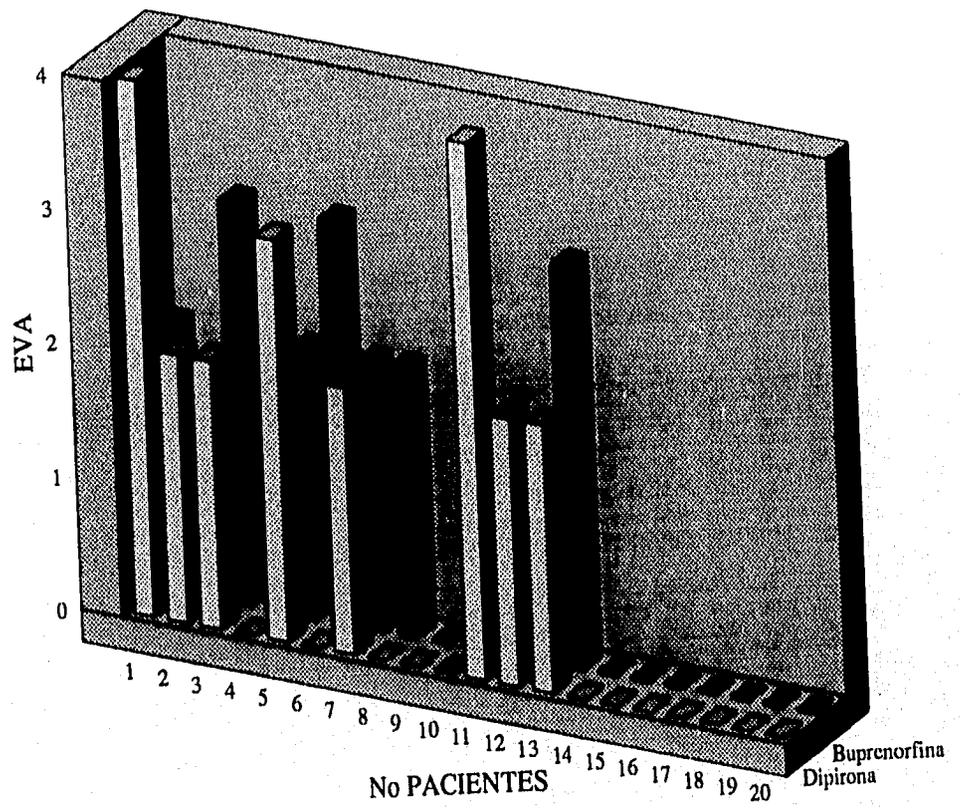


BUPRENORFINA Y DAPIRONA

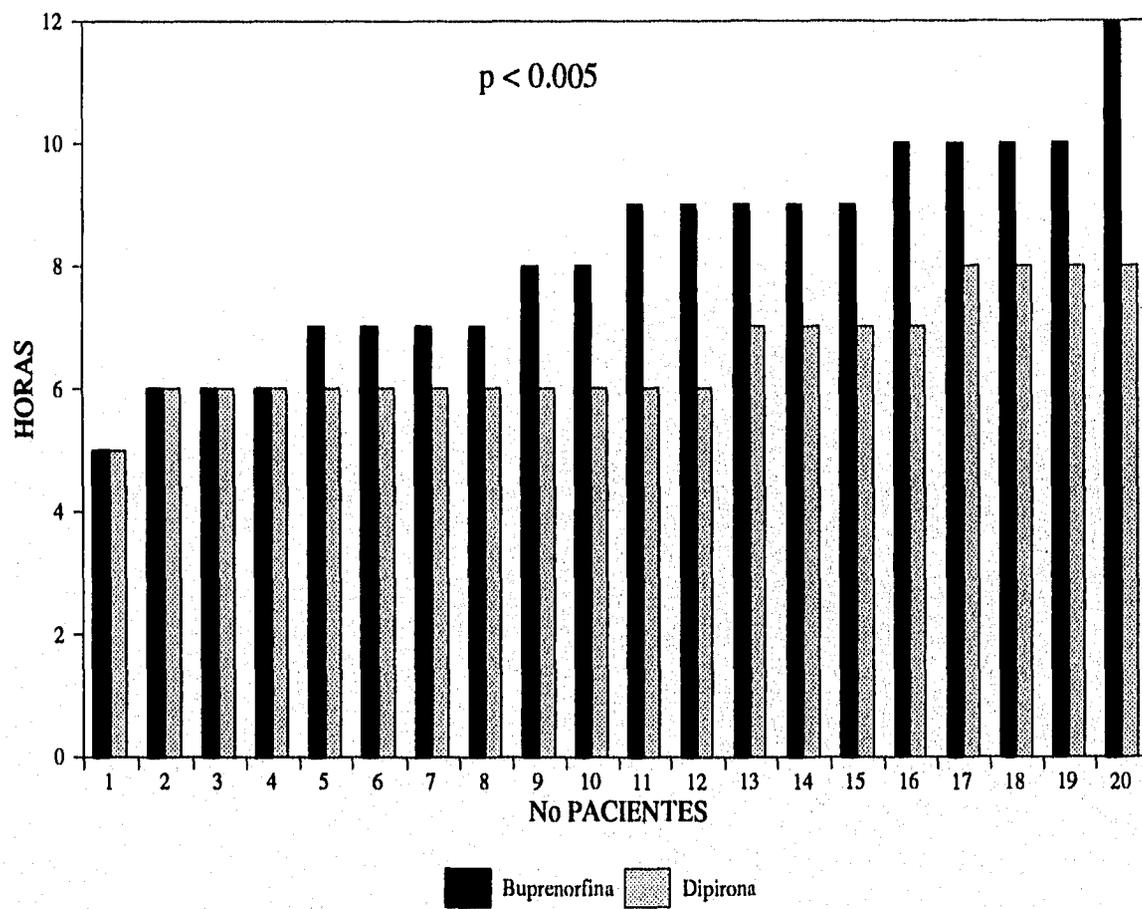
EVA (Buprenorfina vs Dipirona) (Valores basales)



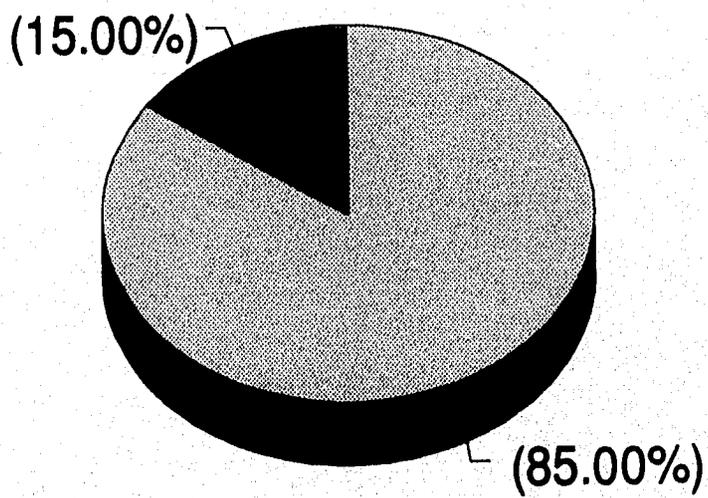
EVA (Con Analgesico)



Duracion de Analgesia

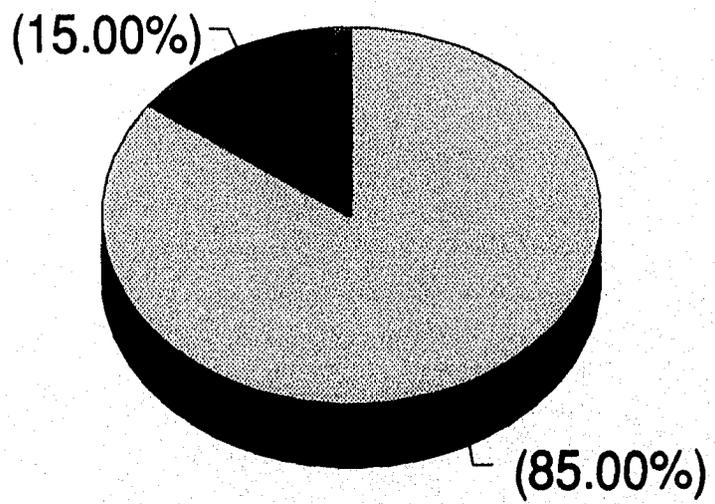


EFFECTOS COLATERALES



BUPRENORFINA

EFFECTOS COLATERALES



DIPIRONA

BIBLIOGRAFIA

1. Lawrence J. Saidman, MD, Intrathecal and Epidural Administration of Opioids. *Anesthesiology*. 1984; 61:276-310
2. Simpson KH, Madej TH, McDowell JM Macdonald R, Lyons G. Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after cesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 1988; 60: 627-31.
3. Lanz E, Simko G, Theiss D, Glocke MH. Epidural buprenorphine -a double blind study of postoperative analgesia and side effects. *Anaesthesia and Analgesia* 1984; 63: 593-8.
4. Téllez Isaías y col. Analgesia postoperatoria con Nalbufina, Tramadol y Buprenorfina, estudio comparativo. *Revista Médica de Petróleos Mexicanos*. 1992
5. Urbina Rivera y col. Buprenorfina en la Analgesia Postoperatoria de cirugía abdominal y traumatológica de extremidades superiores e inferiores. *Revista Médica de Petróleos Mexicanos*. 1992
6. Carl P. Crawford, MD, et al, Longterm treatment with epidural opioids. A retrospective study comprising 150 patients treated

- with morphine choride and buprenorphine. 1986; 41:32-8
7. Shaun Cohen MD, et al, Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: Buprenorphine 0.015%, bupivacaina with and without epinefrine. *Anesthesia analgesia*. 1992; 74:226-30.
 8. Petersen TK, et al, Urinary retention during IM and extradural morphine analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1982; 54:1175-8.
 9. Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O. Efficacy of the extradural administration of lofentanyl, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain: a double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*. 1985; 57: 943-8.
 10. Roquefeul B, Pharmacologie des morphiniques utilisés en algologie. in : SIMON L, et al. *La douleur chronique*. Paris Massoon 1985: 1-272
 11. Dobkin AB, Buprenorphine hydrochloride: determination of analgesic potency. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24:186-194
 12. Jasinki Dr. Human pharmacology of narcotic antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 7: 287S-290S
 13. Watson PJQ, et al. Single-dose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6 mg IV given after operation: clinical effects and plasma

concentrations. Br J Anaesth 1982; 54: 37-43

14. Carl P, Crawford Me, et al. Longterm treatment with epidural opioids. A retrospective study comprising 150 patients treated with morphine chloride and buprenorphine. Anaesthesia 1986; 41:32-8
15. Cahill J, et al. Epidural buprenorphine for pain relief after major abdominal surgery. A controlled comparison with epidural morphine. Anaesthesia 1983; 38: 760-4
16. Devaux C, et al. Action cardio-vasculaire et respiratoire de la buprénorphine. in 6th World Congress on Anesthesiology, México 1976; sect 5; sub-sect 5: 301-309.