

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ", SS.

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BUPRENORFINA POR
VÍA INTRAPERITONEAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR
POSTOPERATORIO EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA:
UN ESTUDIO ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

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

P R E S E N T A :

DRA. VALERIA CALVA HINOJOSA

ASESOR: DR GUSTAVO LUGO GOYTIA



Universidad Nacional
Autónoma de México



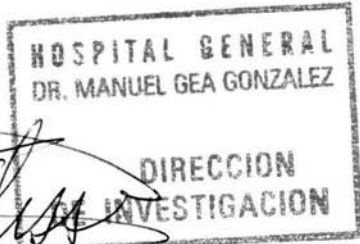
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the stamp.

Dra. Ana Flisser Steinbruch
Directora de Investigación, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SS.

A circular stamp with a handwritten signature over it. The signature appears to be "Dr. Germán". To the right of the stamp, the word "INVESTIGACIÓN" is partially visible.

A large, stylized handwritten signature in black ink.

Dr. Germán E. Fajardo Dolci.
Director de Enseñanza, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SS.

A large, stylized handwritten signature in black ink.

Dr. Gustavo Lugo Goytia.
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SS.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres y hermanos, con profundo amor, respeto y agradecimiento.

A mis maestros quienes con su ejemplo y conocimientos forjaron en mí la responsabilidad permanente.

Al Hospital General “Dr. Manuel Gea González” donde transcurrió esta excelente etapa de mi formación, gracias.

Y a mi amigo David Valdez, quien convirtió para mí la adversidad en una oportunidad.

INDICE

PÁGINA

1. Antecedentes y Marco Teórico.	5
2. Pregunta de la Investigación.	6
3. Justificación.	6
4. Hipótesis.	7
5. Objetivos.	7
6. Diseño.	7
7. Método.	7
8. Criterios.	8
9. Variables.	8
10. Cegamiento.	9
11. Medición de Variables.	9
12. Procedimiento para la recolección de datos.	10
13. Consideraciones Éticas.	11
14. Análisis estadístico.	11
15. Materiales y Recursos.	12
16. Cronograma de actividades.	13
17. Resultados.	13
18. Discusión	15
19. Conclusiones.	16
19. Referencias.	17
20. Anexo. Carta de consentimiento informado.	18

1. Antecedentes y Marco Teórico

1.1. Receptores opioides periféricos

El organismo ha diseñado a lo largo de la evolución mecanismos efectivos dentro del sistema nervioso central (SNC) para reducir el dolor. Una región donde estos mecanismos han sido bien caracterizados son las astas posteriores de la medula espinal, donde los impulsos periféricos son modulados antes de ser transmitidos al SNC para evocar la percepción de dolor. Sin embargo, investigaciones recientes demuestran que la modulación endógena del dolor puede llevarse a cabo también a nivel de las terminaciones periféricas de los nervios aferentes. En esta modulación periférica se ha visto que el sistema inmunológico juega un papel importante (1).

Se ha observado que durante un proceso inflamatorio aumenta significativamente la expresión de receptores opioides en las terminaciones nerviosas periféricas. En forma paralela también aumenta la expresión de péptidos opioides endógenos por parte de las células inmunológicas (2). Al parecer esta respuesta está diseñada para modular el dolor a nivel periférico inhibiendo la excitabilidad del nervio (Figura 1).

Los opioides endógenos o exógenos se unen a los receptores opioides sobre las neuronas periféricas aumentando las corrientes de potasio y disminuyendo las corrientes de calcio, lo cual da como resultado la inhibición de la actividad neuronal. Además, los opioides inhiben la liberación calcio dependiente de sustancias proinflamatorias en las terminaciones nerviosas periféricas, lo cual puede explicar algunas de las acciones antiinflamatorias reportadas de los opioides (3,9).

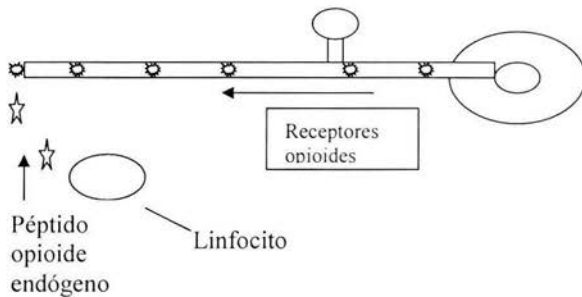
1.2. Inflamación y receptores opioides periféricos

En un tejido normal la densidad de receptores a opioides en las terminaciones nerviosas es escaso y por lo tanto es difícil demostrar un efecto administrando opioides exógenos. Sin embargo, minutos u horas después de un proceso inflamatorio se puede observar un aumento significativo en el número de receptores y del RNAm que codifica para estos receptores. (6)

Estudios en animales han demostrado que después de varios días de un proceso inflamatorio aumenta el transporte de receptores opioides a través de las fibras nerviosas del ciático y que esta migración se ve interrumpida por la ligadura del nervio (4). Así, esta regulación cuesta arriba de los receptores opioides en las terminaciones nerviosas periféricas parece representar un mecanismo importante en la modulación del dolor agudo y crónico.

Estos datos indican que los receptores opioides en las terminaciones nerviosas periféricas pueden jugar un papel importante en el control del dolor postoperatorio ya que la administración local de opioides exógenos podría mejorar la eficacia analgésica y reducir la probabilidad de efectos adversos (5).

Figura 1. La lesión desencadena un proceso inflamatorio y las citocinas liberadas inducen la expresión de receptores opioides en las terminaciones periféricas de las neuronas aferentes. Células mononucleares en el sitio de la inflamación liberan péptidos opioides que ayudan a modular la transmisión de la información nociceptiva al SNC.



1.3 Antecedentes de la Buprenorfina

Buprenorfina es un opioide agonista-antagonista con una alta afinidad para receptores mu opioides. Buprenorfina es 50 veces más potente que la morfina y una dosis de 400 microgramos es equivalente en potencia analgésica a una dosis de 10 mg de morfina (7,8).

La buprenorfina es altamente lipofílica y puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, sublingual, epidural y subaracnoidea. Se une en un 96% a proteínas. Su farmacocinética se caracteriza por un aclaramiento de 19 ml/kg/min, un volumen de distribución de 2.8 L/kg y una vida media de eliminación de 3 horas (10,12).

Su administración en pacientes con compromiso cardiovascular no causa alteraciones hemodinámicas importantes. A diferencia de morfina o fentanilo, buprenorfina tiene un efecto meseta en relación a depresión respiratoria. Su administración se ha asociado con náusea y vómito, pero su incidencia no es mayor que la observada con otros opioides (11).

2. Pregunta de investigación

¿La administración de buprenorfina por vía intraperitoneal es más efectiva que su administración intravenosa para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica?

3. Justificación

El aumento en el número de procedimientos que se realizan sobre una base ambulatoria se ve limitado por la severidad del dolor postoperatorio. Después de un procedimiento laparoscópico se estima que un dolor de moderado a severo se observa en un 30 a 60% de los pacientes. Una analgesia inadecuada puede retardar o prevenir el alta del paciente hasta en un 35% o resultar en la readmisión de éste en un 6%. Un dolor severo postoperatorio también interfiere con el sueño lo que contribuye a acentuar la fatiga postoperatoria. Además, un

mal manejo del dolor postoperatorio limita la movilización en el hogar y retarda el retorno del paciente a sus actividades normales. De esta forma el desarrollo de un régimen de analgesia efectivo para el control del dolor postoperatorio es importante para el paciente ambulatorio.

4. Hipótesis.

Si la inflamación induce la expresión de receptores opioides periféricos (intraperitoneales) y la buprenorfina tiene alta afinidad por estos receptores es esperable que su administración intraperitoneal se asocie con una mejor analgesia y una menor incidencia de efectos adversos que su administración por vía sistémica.

5. Objetivos.

5.1 Objetivo General.

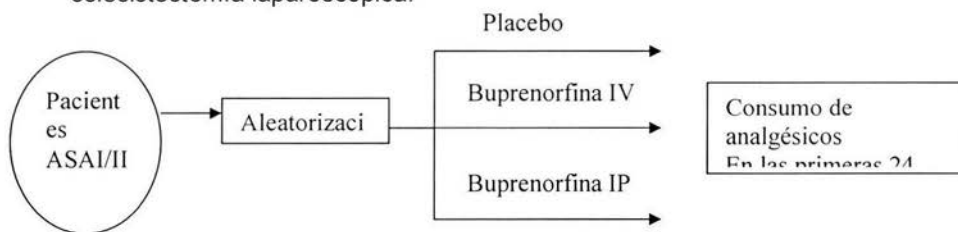
Determinar si la administración de buprenorfina por vía intraperitoneal es más efectiva que su administración por vía intravenosa para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

5.2 Objetivo Especifico.

Determinar el consumo de analgésico durante las primeras 24 hrs del posoperatorio, determinar escalas de dolor y efectos adversos.

6. Diseño.

Nosotros proponemos realizar un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre la seguridad y eficacia analgésica de la buprenorfina administrada por vía intraperitoneal en pacientes ASA I/II sometidos a colecistectomía laparoscópica.



7. Métodos.

7.1 Pacientes.

Universo. Nuestro universo de estudio consistirá en todos los pacientes ASA I/II que son operados de colecistectomía por vía laparoscópica en el hospital General "Dr. Manuel Gea González", SS.

7.2 Estimación del tamaño de la muestra

Para la estimación del tamaño de la muestra se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Una probabilidad de cometer un error tipo I de 5%
2. Una probabilidad de error tipo II de 20%
3. Una diferencia en el consumo de analgésico postoperatorio de un 35%, con respecto al grupo placebo.
4. A partir de estudios previos en esta población de pacientes sabemos que el consumo de analgésico tiene una desviación estándar de un 25 a 30%
5. En base a lo anterior se estimo un tamaño de muestra de 20 pacientes por grupo.

8. Criterios.

8.1 Criterios de inclusión.

Serán incluidos en el estudio los pacientes que cuenten con los siguientes criterios.

1. Pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica
2. Edad de 18 a 65 años
3. Ambos sexos
4. Estado físico de acuerdo a el asa I o II

8.2 Criterios de exclusión.

Serán excluidos del estudio los pacientes que reúnan uno o más de los siguientes criterios:

1. Pacientes con enfermedad hepática, metabólica, renal o cardiopulmonar.
2. Pacientes con colecistitis aguda o piocolecisto
3. Pacientes que hayan sido sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica días antes de la intervención.
- 4.- Sangrado importante que requiera de transfusión y se asocie con inestabilidad hemodinámica.
- 5.- Complicación quirúrgica que requiera un procedimiento abierto.

8.3 Criterios de eliminación.

Serán eliminados del estudio los pacientes que reúnan uno o más de los siguientes criterios:

- 1.- Colecistitis aguda o piocolecisto.

9. Variables.

9.1 Variable dependiente.

La variable de desenlace de interés primario y sobre la cual se basará la estimación del tamaño de muestra será el consumo de analgésico en las primeras 24 horas. El consumo de analgésico se medirá como la cantidad total consumida por el paciente en 24 horas utilizando ketorolaco a dosis de 10mgs por vía oral por razón necesaria pudiendo aplicarse cada 6hrs en caso necesario para proporcionar la analgesia durante las primeras 24 horas.

Además de esta variable otras variables de desenlace de interés secundario serán evaluadas y se mencionan a continuación:

1. Escores de dolor con el paciente en reposo evaluados por medio de una escala verbal con los siguientes niveles: 0= dolor ausente, 1= dolor leve, 2= dolor moderado, 3= dolor intenso, y 4= dolor muy intenso
2. Escores de dolor dinámico evaluados por medio de la siguiente escala: 0= no hay dolor al tose, 1= dolor al toser pero no al respirar profundamente, 2= dolor al respirar en forma profunda pero no en reposo, 3= dolor leve en reposo, y 4= dolor severo en reposo.
3. Sedación evaluada por medio de la siguiente escala: 0= paciente con los ojos abiertos, 1= paciente con ojos cerrados que responde a estímulo verbal, 2= paciente con ojos cerrados que responde solo a estímulo doloroso.
4. Náusea evaluada por medio de la siguiente escala: leve, moderada y severa,
5. Vómito reportado como el número de veces que el paciente vomite.

9.2 Variable independiente.

Variable de intervención

Nuestra variable de intervención es la administración de buprenorfina, ya sea por vía intravenosa o bien por vía intraperitoneal dependiendo del grupo al que haya sido asignado el paciente. La buprenorfina se administrará a dosis de 3 μ /kg en 100 cc de solución salina fisiológica después de retirar la vesícula y haber realizado hemostasia.

10. Cegamiento.

Los medicamentos serán preparados por un investigador que no tomará parte en el manejo perioperatorio de los pacientes y el investigador asociado analizará la analgesia posoperatoria.

Utilizando una tabla de números aleatorios los pacientes serán asignados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

Grupo 1: estos pacientes recibirán 100 ml de solución salina fisiológica por vía intraperitoneal y 100 ml de solución salina por vía intravenosa inmediatamente antes de retirar los trocares de la cavidad peritoneal.

Grupo 2: estos pacientes recibirán 100 ml de solución salina fisiológica + buprenorfina 3 μ g/kg por vía intraperitoneal inmediatamente antes de retirar los trocares y 100 ml de salina por vía intravenosa al mismo tiempo.

Grupo 3: estos pacientes recibirán 100 ml de solución salina por vía intraperitoneal inmediatamente antes de retirar los trocares y 100 ml de solución salina + buprenorfina 3 μ g/kg por vía intravenosa al mismo tiempo.

11. Medición de variables.

1.- Escores de dolor con el paciente en reposo evaluados por medio de una escala verbal con los siguientes niveles: 0= dolor ausente, 1= dolor leve, 2= dolor moderado, 3= dolor intenso y 4= dolor muy intenso.

2.- Escores de dolor dinámico evaluados por medio de la siguiente escala: 0= no hay dolor al toser, 1= dolor al toser pero no al respirar profundamente, 2= dolor al respirar en forma profunda pero no en reposo, 3= dolor leve en reposo y 4= dolor severo en reposo.

3.- Nausea evaluada como leve, moderada y severa.

4.- Vómito reportado como el número de veces que el paciente vomite.

5.- El consumo de analgésico será determinado cuantificando la cantidad total de ketorolaco utilizado en las primeras 24 hrs.

6.- El tiempo para la primera dosis de analgésicos se determinará como el tiempo transcurrido desde el final del procedimiento hasta que el paciente alcance 3 o más de EVA,

7.- El tiempo de apertura ocular y el tiempo de orientación se determinarán como el tiempo transcurrido desde el final de la anestesia hasta que el paciente abra los ojos al ordenárselo.

8.- La satisfacción del paciente con la analgesia será evaluada por medio de una escala visual de 100mm donde 0= no satisfecho y 100= altamente satisfecho.

12. Procedimiento para la recolección de información e instrumentos a utilizar.

1. Consentimiento informado.

2. Asignación aleatoria: Se agruparán en 3 grupos los cuales constará cada uno de 20 pacientes.

Grupo A) Se les administrará 100ml de sol salina fisiológica por vía intraperitoneal y 100ml de sol salina por vía intravenosa, antes de retirar los trocares de la cavidad peritoneal.

Grupo B) Se les administrará 100ml de sol salina fisiológica + buprenorfina a 3mcg/kg por vía intraperitoneal inmediatamente antes de retirar los trocares y 100ml de sol salina por vía intravenosa al mismo tiempo.

Grupo C) Estos pacientes recibirán 100ml de sol salina por vía intraperitoneal inmediatamente antes de retirar los trocares y 100ml de sol salina + buprenorfina a 3mcg/kg por vía intravenosa al mismo tiempo.

3. Mediación preanestésica con ranitidina 50mgs, metoclopramida 10mgs Midazolam 1 mgs, por vía intravenosa y dexametasona 4mgs IV.

4.- Monitoreo con EKG, Presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y relajación muscular.

5.- Administración de sol Hartmann a 10ml/kg.

6.- Determinación de signos vitales.

7.- Preoxigenación del paciente.

8.- Inducción IV para el manejo de Anestesia General Balanceada.

- Fentanil a 3mcg/kg.

- Propofol a 2mgs/kg

- Rocuronio a 500mcg/kg.

9.- Intubación orotraqueal con tubo endotraqueal del calibre correspondiente al paciente.

10.- Mantenimiento a base de Desflurane a 1.5 a 2.0 vol% y Fentanil en infusión continua a 1 a 1.5mcg/kg/hr

11.- Extubación del paciente previa aplicación de Neostigmina y atropina, aspiración de secreciones y presencia de reflejos protectores de la vía aérea.

12.- En el POP en recuperación monitoreo se signos vitales y escala de dolor cada 30 minutos.

13.- Aplicación de fentanil a .5mcg/kg, al menor indicio de dolor.

14.- Evaluación de dolor y consumo de analgésicos cada 30 minutos y posteriormente a la cirugía dentro de las primeras 4 hrs del posoperatorio y posteriormente a las 12 y 24 hrs.

15.- Al salir de recuperación, se dejara ketorolaco 10mgs VO por razón necesaria

13. Consideraciones éticas.

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de la Salud, en materia de investigación para la salud, de acuerdo a las disposiciones del artículo núm. 17 sección III en la que se fundamenta la investigación con riesgo mayor al mínimo.

Así también el presente protocolo fue apegado a los lineamientos establecidos en la convención de Helsinki, con modificaciones en el congreso de Tokio, Japón en 1983. Este estudio se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizará hasta que sea aprobado por el comité de ética y de investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Por último se contó con el consentimiento informado de los pacientes que integran el grupo de estudio.

14. Análisis estadístico.

Las variables continuas serán descritas como la media y su desviación estándar. Las variables categóricas se expresarán en forma de porcentajes. Las comparaciones entre los grupos, para las variables continuas, se realizaran utilizando análisis de varianza de una vía, mientras que el análisis post hoc se realizará por medio de pruebas de *t* con corrección de Bonferroni. Análisis de varianza para mediciones repetidas se utilizará para evaluar el efecto del tiempo sobre las variables de interés (Ej., escores de dolor a diferentes tiempos).

Las variables continuas que no se ajusten a una distribución normal serán analizadas por medio de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y el análisis post hoc se realizará aplicando la prueba de Neuman-Keulus-Student.

Las variables categóricas serán analizadas por medio de la prueba de chi cuadrada o de probabilidad exacta de Fisher.

El tiempo para la primera dosis de rescate se analizará utilizando curvas de Kaplan-Mier y la prueba de rangos logarítmicos. Un valor de probabilidad bimarginal menor de 0.05 será considerado como estadísticamente significativo.

15. Materiales y Recursos.

Máquina de anestesia marca Datex-Ohmeda.

- Monitor Datex con registro de Tensión Arterial, FC, SaO₂, EKG, TNM, Capnografía.
- Caja de anestesia con sus aditamentos.
- Soluciones Ringer Lactato de 500cc.
- HAES estéril al 10% 500cc.
- Punzocat # 16,22.
- Llaves de tres vías y extensiones para venoclisis.
- Bombas de infusión continua marca Graesby 3500,
- Telas adhesivas y micropore.
- Electrodo para cables del sensor de EKG y TNM.
- Jeringas de 5, 10 y 20ml.
- Sobres opacos de papel.

MEDICAMENTOS.

- Ranitidina.
- Metoclopramida.
- Midazolam.
- Propofol.
- Fentanyl.
- Rocuronio.
- Buprenorfina.
- Atropina.
- Neostigmina.
- Dexametasona.
- Desflurane.

FINANCIEROS.

Recursos Humanos	Materiales, reactivos y procedimiento	Equipo	Mantenimiento	Servicios Generales	Total
\$12616	\$20375	0	0	\$4348.65	\$37339.65

Los recursos serán tomados del Departamento de Anestesiología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y del Fondo del Comité de Investigaciones.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BUSQUEDA DE LA INFORMACION.						↗						
ELABORACION DE PROTOCOLO						↗						
CAPTACION DE INFORMACION							↗	↗	↗			
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LOS DATOS										↗		
ELABORACION DEL INFORME TECNICO FINAL											↗	
DIVULGACION DE RESULTADOS.												↗

Fecha de inicio: 01-Septiembre-2003-08-21

Fecha de terminación: Diciembre del 2003.

17. Resultados.

Fueron incluidos 45 pacientes en total: 15 pacientes en grupo A, 15 en grupo B y 15 en grupo C. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad ($p=0.471$) ni el peso ($p=0.235$). Tampoco hubo diferencia estadística en cuanto a la duración de la cirugía ($p=0.333$), la duración de la anestesia ($p=0.409$), o las dosis de fármacos empleadas en inducción anestésica, como el propofol ($p=0.805$) o el fentanil ($p=0.668$). Del mismo modo, no hubo diferencia entre el tiempo de apertura ocular ($p=307$) ni en tiempo de orientación ($p=0.305$). Tabla 1.

	Placebo	IV*	IP+	P
	Media+DE	Media+DE	Media+DE	
Edad (años).	38+11	44+10	41+13	0.471
Peso (Kg).	71+14	63+11	66+11	0.235
Duración de anestesia (Min).	89+30	78+14	85+14	0.409
Duración de cirugía (Min).	78+31	66+14	74+16	0.333
Dosis de Propofol (mg).	131+24	138+42	129+43	0.805
Dosis de Fentanil (mcg).	225+34	220+38	213+25	0.668
Tiempo de apertura ocular (min).	4+0.9	3.7+1.3	4.9+3.0	0.307
Tiempo de orientación (min).	6.0+0.9	5.4+1.6	6.7+3.1	0.305

* Intravenoso.

+ Intraperitoneal.

Tabla 1. Comparación entre grupos de variables perioperatorias.

En lo referente al consumo de analgésicos y dolor posoperatorio, el consumo de fentanil fue mayor en el grupo de placebo que en el grupo de buprenorfina intravenosa (IP) e intraperitoneal (IP) ($95+37$ vs $7.3+12.7$ vs $31.2+32$), con un valor de $p<0.0001$ en el análisis multivariado. Se encontró una $p<0.05$ al comparar buprenorfina IV vs placebo, y buprenorfina IV vs buprenorfina IP en el rubro fentanil. Figura 1.

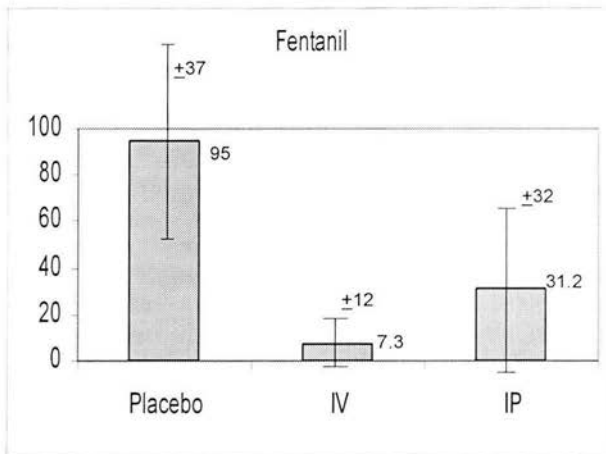


Figura 1. Comparación del consumo de fentanil entre grupos (media±DE). IV: Buprenorfina Intravenosa, IP: Buprenorfina intraperitoneal.

Con respecto a ketorolaco, el análisis multivariado resultó en una $p < 0.0001$ al comparar los tres grupos (93 ± 47 en grupo placebo, 26 ± 29 para buprenorfina IV y 55 ± 21 para buprenorfina IP), con valores de $p < 0.05$ al comparar el grupo de buprenorfina IV e IP vs placebo, y una $p < 0.05$ entre buprenorfina IV vs buprenorfina IP. Figura 2.

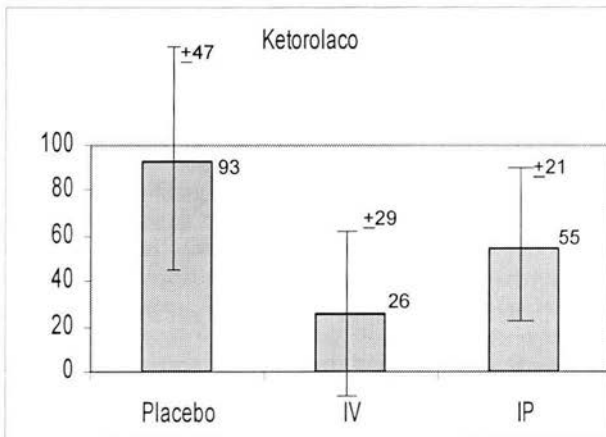


Figura 2. Consumo de ketorolaco entre grupos (media±DE). IV: Buprenorfina intravenosa, IP: Buprenorfina intraperitoneal.

En lo referente a la escala visual análoga de medición del dolor, hubo un valor de $p = 0.003$ entre los tres grupos, con $p < 0.05$ al comparar el grupo con buprenorfina IV vs placebo, y el grupo de buprenorfina IP vs placebo, pero no así al comparar buprenorfina IV vs buprenorfina IP, es decir, no se encontró diferencia al administrar buprenorfina intramuscular vs peritoneal.

En cuanto a la satisfacción del paciente y la presencia de vómito (figura 3), no hubo diferencias significativas entre los tres grupos ($p = 0.358$ para satisfacción, y $p = 0.301$ para vómito). Tabla 2.

	Placebo	IV*	IP+	P
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Consumo Fentanil primeras 4 hrs (mcg)	95±37	7.3±12.7ab	31.2±32a	<0.0001
Consumo de Ketorolaco en 24 hrs (mg)	93±47	26±29ab	55±21a	<0.0001
Dolor *	2(0-3)	1(0-3)a	0(0-2)a	0.003
Satisfacción.	8.1±2.0	9.2±1.7	9.0±1.5	0.358
Vomito	1.3±2.9	1.7±2.9	0.25±0.62	0.301

* Intravenoso.
+ Intraperitoneal.

Tabla 2. Comparación del consumo analgésico, escala de dolor posoperatorio y complicaciones entre grupos.

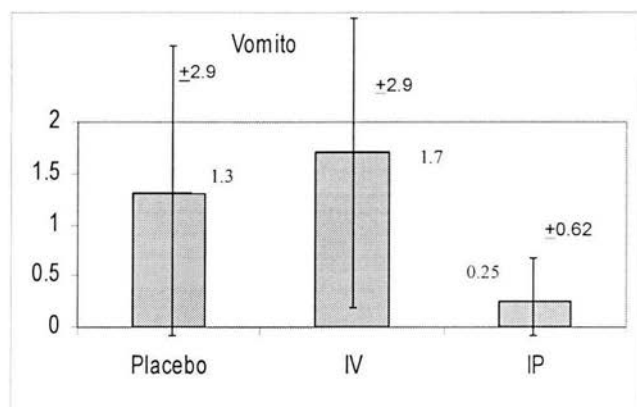


Figura 3. Comparación de la presencia de vómito entre grupos (media±DE). IV: Buprenorfina Intravenosa, IP: Buprenorfina intraperitoneal.

18. Discusión.

Con este estudio nosotros comparamos la eficacia de la buprenorfina administrada por vía intraperitoneal versus intravenosa, sobre los requerimientos de analgésicos, scores de dolor y efectos adversos, en el posoperatorio.

Nuestros resultados mostraron que la administración intravenosa es superior a la administración intraperitoneal para reducir los requerimientos de analgésicos en el posoperatorio. Sin embargo la administración intraperitoneal de buprenorfina fue superior a placebo que no mostró una diferencia significativa con respecto a la administración IV en relación a los scores de dolor en las primeras 24 hrs. Los efectos adversos como el vómito no fueron diferentes estadísticamente en los tres grupos, aunque se observó una menor incidencia en los pacientes que recibieron buprenorfina intraperitoneal.

Estudios previos han utilizado anestésicos locales como bupivacaína o lidocaína por vía intraperitoneal con el propósito de reducir los requerimientos de analgésicos y scores de dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica. Sin embargo, los resultados han sido controversiales, ya que en algunos de estos estudios se ha demostrado una reducción significativa, mientras que en otros no se ha podido reproducir este resultado.

En relación al uso de opioides por vía intraperitoneal, existen algunas ventajas teóricas como que existe un efecto local, menores concentraciones a nivel sistémico y por lo tanto una mayor eficacia y menor probabilidad de efectos adversos.

Nuestros datos mostraron que la administración intraperitoneal es superior al placebo, lo que podría estar reflejando un efecto local, ya que se ha demostrado la expresión de receptores opioides secundarios a la lesión tisular, sin embargo la administración intraperitoneal no fue superior a la intravenosa, lo que pudiera deberse a alguno de los siguientes factores: 1. Que las concentraciones intraperitoneales hayan sido bajas debido a una amplia dilución, 2. que haya existido una sensibilización central previa secundaria a la lesión, por lo que sería necesario no solo la inhibición a nivel periférico, sino también a nivel central.

19. Conclusión.

Los resultados sugieren que la administración de buprenorfina por vía intravenosa es superior a la administración por vía intraperitoneal para reducir el consumo de analgésicos en el posoperatorio. Sin embargo, la instilación de buprenorfina intraperitoneal se asocia con una reducción en el consumo de analgésicos así como un control del dolor similar a la de la buprenorfina por vía intravenosa, con la ventaja potencial de una menor incidencia de vómito en el posoperatorio.

20. Referencias.

- 1: Saade NE, Atweh SF, Jabbur SJ, et al. A thymulin analogue peptide with powerful inhibitory effects on pain of neurogenic origin. *Neuroscience* 2003;119(1):155-65.
- 2: Schmitt TK, Mousa SA, Brack A, et al. Modulation of peripheral endogenous opioid analgesia by central afferent blockade. *Anesthesiology* 2003; 98(1):195-202.
- 3: Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):79-91. Review.
- 4: Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, et al. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997 ;87(4):765-70.
- 5: Nagasaka H, Awad H, Yaksh TL. Peripheral and spinal actions of opioids in the blockade of the autonomic response evoked by compression of the inflamed knee joint. *Anesthesiology* 1996;85(4):808-16.
- 6: Herz A. Role of immune processes in peripheral opioid analgesia. *Adv Exp Med Biol* 1995;373:193-9. Review.
- 7: Junien JL, Wettstein JG. Role of opioids in peripheral analgesia. *Life Sci.* 1992;51(26):2009-18. Review.
- 8: Levine JD, Taiwo YO. Involvement of the mu-opiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 1989;32(3):571-5.
- 9: Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM. Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation? *Anesth Analg* 1987;66(12):1277-81.
- 10: Bianchi G, Fiocchi R, Peracchia F, et al The peripheral narcotic antagonist N-allyl levallorphan-bromide (CM 32191) selectively prevents morphine antipropulsive action and buprenorphine in-vivo binding in the rat intestine. *J Pharm Pharmacol* 1984;36(5):326-30.
- 11: Levine J. Pain and analgesia: the outlook for more rational treatment. *Ann Intern Med* 1984;100(2):269-76. Review.
- 12: Ferreira SH. Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate-antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10 Suppl 2:237S-245S. Review.
- 13: Ferreira SH, Nakamura M. III - Prostaglandin hyperalgesia: relevance of the peripheral effect for the analgesic action of opioid-antagonists. *Prostaglandins* 1979;18(2):201-8.

21. Anexo.

Carta de consentimiento para participar en el protocolo de investigación

Título del estudio: *Eficacia y seguridad de la buprenorfina por vía intraperitoneal para el control del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica: Un estudio aleatorizado y doble ciego*

Propósito del estudio: los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica pueden experimentar dolor importante después de su operación. Un manejo adecuado del dolor le permite al paciente estar más cómodo y tener una más rápida recuperación, lo que permite a su vez una más temprana reintegración a sus actividades normales. Este estudio tiene como propósito determinar si la administración de buprenorfina intraperitoneal es un tratamiento efectivo y seguro para el control del dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica.

Procedimientos: Si yo estoy de acuerdo en participar, las siguientes cosas sucederán:

1. Yo responderé algunas preguntas acerca de mi historia médica.
2. Se me realizará un examen físico y se me tomarán mis signos vitales para detectar cualquier anomalía.
3. El día de la cirugía se me colocará un suero en la vena para administrar soluciones y medicamentos.
4. Se me registrará en forma continua la actividad de mi corazón colocándome unos cables en mi pecho y conectados a un monitor, mi frecuencia cardíaca y la cantidad de oxígeno en mi sangre por medio de un dedal. Todos estos procedimientos son no invasivos (no producen molestias) y se utilizan para brindar una mayor seguridad durante el procedimiento.
5. Se me dará anestesia general durante mi operación y antes de finalizar la cirugía se me podrá administrar a través de la cortada hacia el abdomen un medicamento llamado buprenorfina que tiene efecto analgésico o bien un medicamento llamado placebo que no tiene ningún efecto. Ni usted, ni el médico anestesiólogo, sabrán que droga se está administrando, aunque en el remoto caso de que surgiera algún problema la identidad de la droga puede ser revelado.
6. En el postoperatorio un médico anestesiólogo estará pendiente de su dolor para administrarle un medicamento que alivie el dolor y mantenerla lo más cómodo posible.

Beneficios: No obtendré ningún beneficio ya que si decido participar o no en el estudio de investigación el trato y la calidad de la atención será la misma.

Riesgos: La probabilidad de que se presente alguna complicación importante es muy pequeña. Estos medicamentos han sido utilizados durante muchos años en forma rutinaria en pacientes sometidos a cirugía y la probabilidad de complicaciones cuando son administrados por un anestesiólogo con experiencia es mínima. Sin embargo, como en cualquier otro procedimiento anestésico siempre existe un riesgo, en este caso en particular el de náusea, vómito y más remotamente depresión respiratoria. Sin embargo, usted estará vigilada constantemente y cualquier complicación será manejada en forma oportuna.

Confidencialidad: La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores. Excepto por esto, toda la información obtenida en el

estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación.

Preguntas: El investigador _____, ha discutido la información conmigo y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

Derecho a retirarse o rehusar: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se brinde.

Consentimiento: Estoy de acuerdo en participar en el estudio. Se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

Firma _____

Fecha: _____

Firma del investigador _____

Testigo _____

Testigo _____

Para dudas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de investigación al 56-66-60-21.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA