



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA CON
BUPRENORFINA VS MORFINA EN PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

P R E S E N T A

Dra. Flor del Carmen Ortiz Luna

Dr. Hilario Gutiérrez Ácar



JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

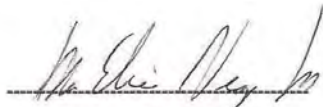
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

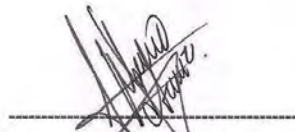
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el área de quirófanos centrales bajo la Dirección del Dr. Hilario Gutiérrez Acar.

Este trabajo de Tesis con No. PROT-02-39-2012, presentado por la alumna Flor del Carmen Ortiz Luna se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Hilario Gutiérrez Acar, y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. María Elisa Vega Memije y por con fecha del 30 de Julio del 2012 para su impresión final.



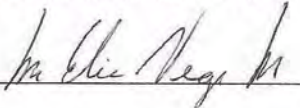
División de Investigación Clínica
Dra. María Elisa Vega Memije



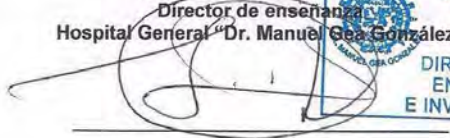
Tutor principal
Dr. Hilario Gutiérrez Acar


Autorizaciones

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

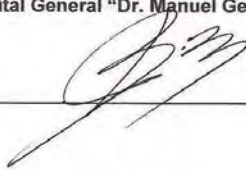


Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"





Dr. Gilberto Gómez Arrieta
Jefe de la División de Anestesiología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Medico adscrito de la División Anestesiología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Agradecimientos

A ti Señor por estar siempre conmigo y guiar la mayoría de mis actos, darme el gusto por lo que hago y la bendición de poder ayudar a los demás.

A mis Padres por apoyarme incondicionalmente en todos los proyectos que he emprendido, por brindarme la fortaleza y el ejemplo para nunca desistir de ninguno de ellos. A mis hermanos que me apoyaron, me escucharon y me aguantaron todo este tiempo.

A ti Manuel por acompañarme en esta aventura tan importante en mi vida por estar, sufrir y alegrarte junto a Mí, tu eres el motor principal para llegar hasta aquí y querer ser mejor cada día.

A mis amigas por que nunca dudaron que llegaría este día.

A todos mis compañeros gracias por el compañerismo, los buenos y no tan buenos momentos, por las risas y bromas que hicieron mas ameno este paso. A mis maestros aun aquellos que lo fueron sin saberlo, gracias por las llamadas de atención, por haberme llevado hasta el límite, por las palabras de aliento y de reconocimiento a mi trabajo y desempeño, de todos ustedes me llevo lo bueno.

**“COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA CON
BUPRENORFINA VS MORFINA EN PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”**

Colaboradores:

Nombre: Dr. Hilario Gutiérrez Acar

Firma: _____

Nombre: Dr. Humberto Guevara García

Firma: _____

Nombre: Dr. José Darío Libreros Oviedo

Firma: _____

Nombre: Dra. Flor del Carmen Ortiz Luna

Firma: _____

INDICE

Glosario.....	VI
Relación de figuras y tablas.....	VII
Resumen.....	VIII
Abstract.....	IX
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	1
2.1. Generalidades.....	
2.2. Etc.....	
3. Justificación.....	5
4. Hipótesis.....	6
5. Objetivos.....	6
5.1. Objetivo General.....	6
5.2. Objetivos Particulares.....	6
6. Material y Métodos.....	6
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	7
8. Discusión.....	8
9. Conclusiones.....	8
10. Perspectivas.....	8
11. Bibliografía.....	9
12. Anexos.....	12
12.1. Anexo No. 1.....	12
12.2. Anexo No. 2.....	12

GLOSARIO

EVA – Escala Visual Análoga, utilizada para determinar la intensidad del dolor.

ASA – American Society of Anesthesiologists.

UCPA – Unidad de Cuidados Post Anestésicos.

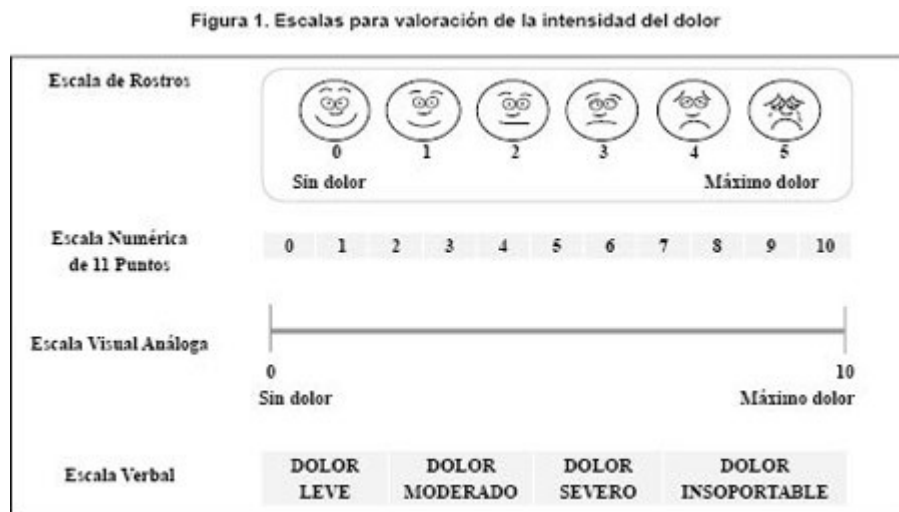
AGB – Anestesia General Balanceada.

NVPO - Náusea y vómito postoperatorio

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

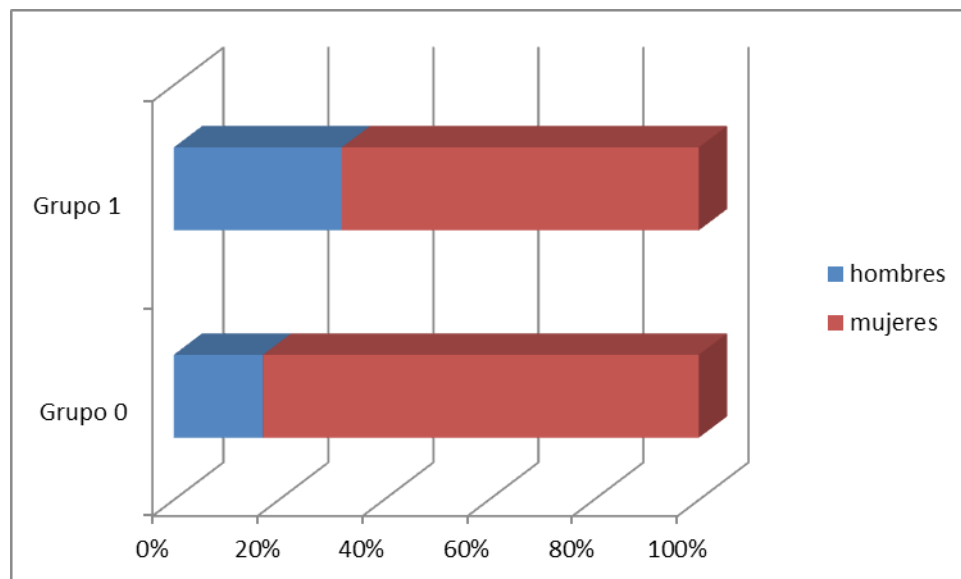
FIGURAS

Figura 1

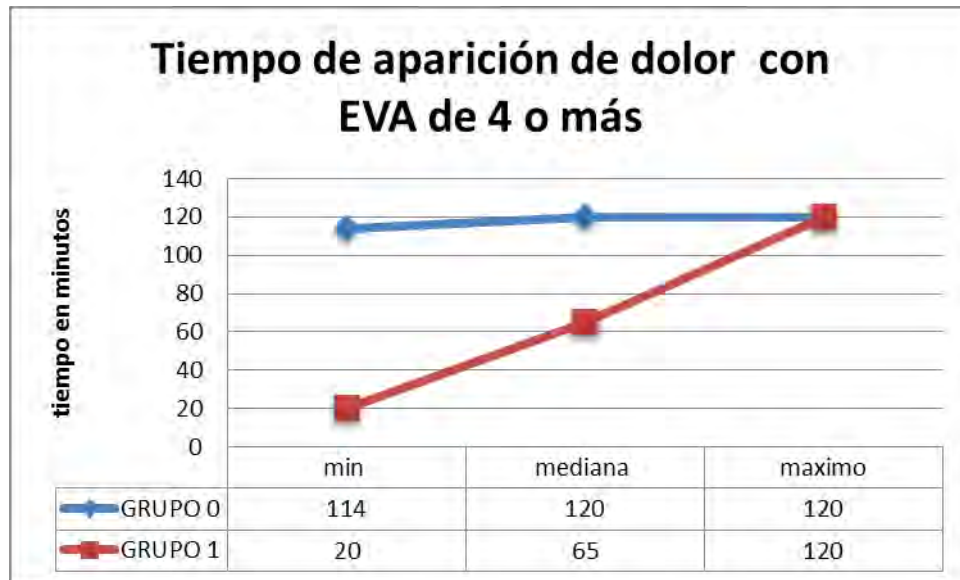


GRAFICAS

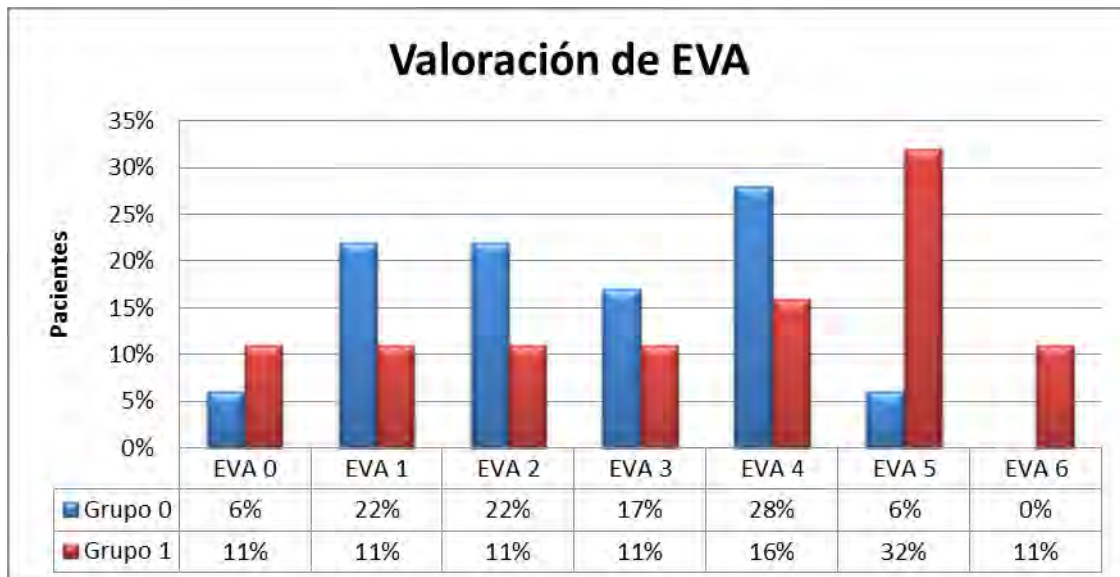
Grafica 1



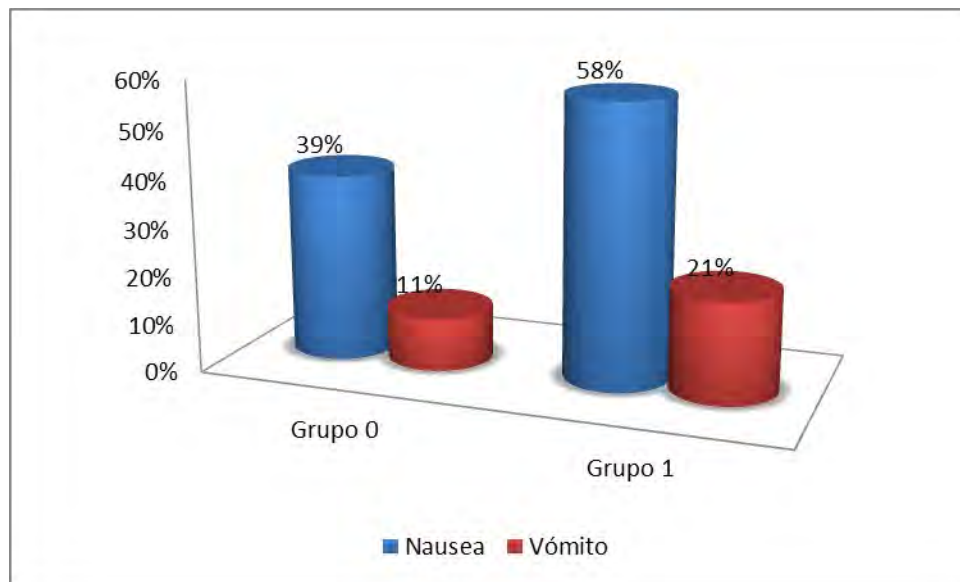
Grafica 2



Grafica 3



Grafica 4



TABLAS

Tabla 1: distribución de la muestra

	HOMBRES	MUJERES	N=
GRUPO 0 (BUPRENORFINA)	3	15	18
GRUPO 1 (MORFINA)	6	13	19
TOTALES	9	28	37

Tabla 2: medianas de edad, peso, IMC

	Grupo 0	Grupo 1
Edad	41.5	37.7
Peso	64	65.5
IMC	26.5	25.6

Tabla 3: resumen medianas de resultados

Variable	Total	Grupo 0	Grupo 1	Valor de p*
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Hombres	9/37 (24.0)	3/18 (17.0)	6/19 (32.0)	0.291
Edad Media (D.E.)	39.62(13.15)	41.55(14.14)	37.78(12.24)	0.392**
peso Media (D.E.)	64.78(9.66)	64(9.26)	65.53(10.22)	0.638**
imc Media (D.E.)	26.1(2.5)	26.57(2.71)	25.66(2.27)	0.280 **
ASA 1	25/37 (68.0)	13/18 (72.0)	12/19 (63.0)	0.556
eva 0	3/37 (8.0)	1/18 (6.0)	2/19 (11.0)	0.244
eva 1	6/37 (16.0)	4/18 (22.0)	2/19 (11.0)	
eva 2	6/37 (16.0)	4/18 (22.0)	2/19 (11.0)	
eva 3	5/37 (14.0)	3/18 (17.0)	2/19 (11.0)	
eva 4	8/37 (22.0)	5/18 (28.0)	3/19 (16.0)	
eva 5	7/37 (19.0)	1/18 (6.0)	6/19 (32.0)	
eva 6	2/37 (5.0)	0/18 (0.0)	2/19 (11.0)	
dosis Media (D.E.)	110.13(105.01)	209.81(34.49)	15.7(39.79)	<0.001**
txq Media (D.E.)	69.97(29.04)	73.72(27.69)	66.42(30.57)	0.452**
tanest Mediana (RIQ)	85 (66-112)	85 (70-105)	88 (60-119)	0.915 §
tdolor Mediana (RIQ)	120 (66-120)	120 (114-120)	65 (20-120)	<0.017 §
Rescate	17/37 (46.0)	6/18 (33.0)	11/19 (58.0)	0.134
Nausea	18/37 (49.0)	7/18 (39.0)	11/19 (58.0)	0.248
Vómito	6/37 (16.0)	2/18 (11.0)	4/19 (21.0)	0.412
Otro evento	1/37 (3.0)	1/18 (6.0)	0/19 (0.0)	0.298
Cualquier evento adverso	19/37 (51.0)	8/18 (44.0)	11/19 (58.0)	0.413

*Prueba de X2; ** Prueba t de Student; § Prueba U de Mann-Whitney

RESUMEN

COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA VS MORFINA EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

El siguiente estudio se llevó a cabo en el Área de Quirófanos centrales del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, con la autorización de la División de Investigación Clínica del mismo.

OBJETIVO

Comparar la duración de la analgesia postoperatoria inmediata de los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con Buprenorfina vs Morfina.

MATERIAL Y METODOS

Se realiza un estudio comparativo, doble ciego, experimental, prospectivo, transversal. La población de estudio se conformó con los pacientes a quienes se les diagnosticó colecistitis crónica litiasica con tratamiento quirúrgico por parte del servicio de cirugía laparoscópica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, a los que se les administró AGB manteniéndose con remifentanilo en el tiempo transanestésico, se conformaron 2 grupos, grupo 0 buprenorfina y grupo 1 morfina a los que se les administró según su grupo el opioide de elección como analgesia postoperatoria de 20 a 30 minutos previos al final de procedimiento quirúrgico. Para prevención de NVPO se utilizó esquema de ondansetrón + dexametasona. Se cronometró la aparición de dolor desde el término de la infusión de remifentanilo hasta que los pacientes refirieron dolor con EVA 4 o más necesitando rescate analgésico, se cuantificó el número de rescates analgésicos que se requirieron para mitigar el dolor; también se registraron aparición de efectos indeseables en cada grupo.

Finalmente se realizó un análisis estadístico utilizando el programa Stata 12 utilizando: prueba de χ^2 ; t de Student; U de Mann-Whitney.

ABSTRACT**COMPARISON OF POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH BUPRENORPHINE VS MORPHINE IN PATIENTS UNDERGOING COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA**

The following study was carried out in the area of Operating Theaters central General Hospital "Dr. Manuel Gea González", with the approval of the Division of Clinical Research of the same.

OBJECTIVE

To compare the duration of the immediate postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with buprenorphine vs morphine.

MATERIAL AND METHODS

We performed a comparative study, double-blind, experimental, prospective, cross-sectional. The study population of formed with the patients who were diagnosed chronic calculous cholecystitis with surgical treatment on the part of the service of laparoscopic surgery of the General Hospital "Dr. Manuel Gea González", who were given AGB staying with remifentanil in time transanestésico, were divided into 2 groups: group 0 and group 1 buprenorphine to the morphine that is administered them according to their group the opioid analgesia of choice as postoperative analgesia from 20 to 30 minutes before the end of surgical procedure. For prevention of PONV was used schema of ondansetron + dexametasona. Stopwatch is the appearance of pain since the end of the infusion of remifentanil until patients referred to pain with EVA 4 or more needing rescue analgesic, was quantified the number of rescues analgesics that are required to mitigate the pain; there were also appearance of undesired effects in each group. Finally a statistical analysis was made using the program Stata 12 using: test of X²; Student's t test; Mann-Whitney U.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor presenta un componente emocional o subjetivo asociado que cada individuo que se integra como una vivencia propia, esto desencadena una respuesta neurovegetativa caracterizada por aumentos de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, etc.

El mecanismo fisiopatológico de la transmisión del dolor se origina a partir de un estímulo periférico (traumatismo, inflamación isquemia, etc.) que es conducido por un nervio periférico, formado por fibras especializadas en este tipo de transmisión hasta el sistema nervioso central ascendiendo a través de la vías medulares hasta hacerse consiente en la corteza somatosensorial (1).

El dolor se clasifica en:

AGUDO: indica la presencia de lesión la cual debe ser identificada y tratada de manera inmediata, su causa debe ser corregida y su semiología orienta a su diagnóstico. Desencadena respuesta neurovegetativa respondiendo bien a los analgésicos.

CRÓNICO: más que un síntoma constituye una entidad nosológica por sí misma. Con la cronicidad del dolor se produce una disminución en el umbral de excitación, dando lugar a una serie de modificaciones síquicas que condicionan a la “fijación del dolor”. Siendo aquel que dure más de 3 meses.

SOMÁTICO: Es la sensación dolorosa que se produce a nivel de la piel, del aparato locomotor o del tejido conectivo. Puede adoptar dos formas, cuando el estímulo se localiza a nivel de la piel, se habla de dolor superficial, mientras que el que se produce a nivel muscular, óseo o de tejido conjuntivo es considerado como dolor profundo.

NEUROPÁTICO: Se produce por las alteraciones crónicas somatosensoriales periféricas o centrales, se caracteriza por percibirse como hormigueo, ardoroso, constante, de gran intensidad y difícil de describir (1).

2. ANTECEDENTES

El dolor postoperatorio es considerado una variante del dolor agudo.

En todos los procedimientos quirúrgicos una de las metas principales es reducir al máximo el dolor postoperatorio, El dolor postoperatorio es la queja más frecuente de los pacientes que han sufrido una intervención quirúrgica, siendo este el condicionante de comportamientos posteriores ante nuevas intervenciones (2). El dolor postoperatorio no es el resultado “obligado” de una intervención, sino de una insuficiente analgesia. En los umbrales del siglo XXI disponemos de suficientes fármacos y técnicas para evitarlo, o al menos minimizarlo (3).

La agresión quirúrgica va a provocar una respuesta local y general. El dolor es el estímulo más importante pero no el único componente de la agresión. Su inhibición, por anestesia general o locoregional va a reducir la respuesta post-agresiva, pero a pesar de ello se van a producir mediadores que van a llevar a la situación post-estrés.

Las repercusiones del dolor a nivel sistémico son muy relevantes siendo el aparato respiratorio uno de los más afectados. El paciente postoperado ya sufre disminución de su mecánica ventilatoria por los anestésicos, relajantes musculares, decúbito supino,

inmovilidad... Pero es el dolor lo que más inhibe las contracciones musculares. El paciente tiene respiración superficial “pues le duele menos” y procura no toser ni expectorar. La sedestación precoz, a las 24 ó 48 horas si es posible, mejora considerablemente el cuadro. Pero aún es más espectacular la analgesia eficaz manteniendo al paciente con capacidad para toser, expectorar, suspirar... con lo que reduce considerablemente el riesgo de atelectasias y neumonías.

En el aparato circulatorio el dolor provoca estímulo simpático, que se traduce en hipertensión arterial, taquicardia, vasoconstricción, aumento de la postcarga, aumento del trabajo cardíaco, y, sobre todo, del consumo de oxígeno. Todo ello nos puede llevar al angor, e incluso, al infarto de miocardio.

El riesgo trombo-embólico también aumenta con el dolor, por reducción de la movilidad del sujeto y por la situación de stress y sus mediadores.

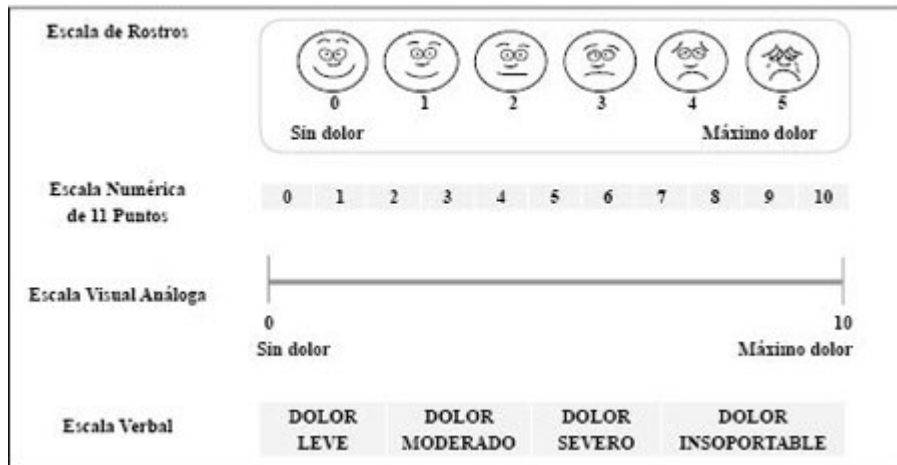
En aparato digestivo y urinario la hipertonía simpática y la inhibición colinérgica van a reducir el peristaltismo y aumentar el tono de los esfínteres. Todo ello lleva al íleo paralítico y retención urinaria. El dolor también favorece la presencia de náuseas y vómitos (3).

Para evaluar el dolor existen diversos métodos entre ellos las escalas de evaluación del dolor, su principal atractivo es su sencillez, puesta de manifiesto en el elevado número de pacientes que no encuentran dificultad para entenderlas. La forma más común para medir el dolor clínico es pedir a un paciente que nos indique la intensidad del mismo.

Esta cuantificación se obtiene con la utilización de escalas que reflejan la respuesta del paciente al ser interrogado de la intensidad de su dolor.

Entre las múltiples escalas diseñadas, destaca la utilización de la Escala descriptiva Simple y la VAS (Escala Visual Análoga). En la escala descriptiva la terminología utilizada para valorar el alivio del dolor es similar a la escala descriptiva, 0: no alivio, 1: alivio ligero, 2: alivio moderado, 3: alivio completo. La escala categórica se utiliza cuando el paciente no es capaz de cuantificar sus síntomas con las escalas anteriores, expresando la intensidad de los síntomas en categorías, lo que resulta mucho más simple, se suele establecer una relación entre categorías y un equivalente numérico. La VAS, que inicialmente se introdujo para valorar diferentes estados de ánimo en pacientes sometidos a estudios psicológicos alcanzó rápidamente una gran difusión en el campo de la analgesimetría. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, la longitud no debe ser en ningún caso inferior a esta ya que las longitudes inferiores (5cm) se asocian a un margen de error muy alto. El registro de puntuaciones, una vez obtenida la respuesta del paciente, debe ser muy precisa y exacta, debiéndose usar siempre la misma regla graduada, anotando la puntuación en milímetros. Por ello, de cara a la puntuación es más conveniente utilizar la línea entre 0 y 100 milímetros. Con la VAS la respuesta del paciente no es de carácter verbal. Este marca sobre la línea presentada el punto que mejor refleje la intensidad del dolor, o bien la magnitud del alivio experimentado tras la administración de un determinado medicamento. Con el objetivo de reducir al mínimo posible el número de respuestas incorrectas debe explicarse el procedimiento al paciente antes de realizar la prueba sin embargo, algunos autores reportan entre un 11% de error, esto no ha impedido que la VAS se haya utilizada con gran profusión en la investigación del dolor (4).

Figura 1. Escalas para valoración de la intensidad del dolor



El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de diversas técnicas en anestesia y control del dolor postoperatorio, así como en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales en clínicas del dolor. La elección del agente, vía y velocidad de administración debe basarse en el conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de estos fármacos.

En 1975, se identifican por primera vez las sustancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándosele con el nombre genérico de opioides endógenos. Terenius y Wahlstrom por un lado, y Hughes por otro, describieron la presencia en cerebro de una sustancia endógena que parecía comportarse como un ligando (agonista) de los receptores opioides. Más adelante, Hughes y Kosterlitz identificaron en el encéfalo del cerdo dos pentapéptidos, a los que designan con el nombre de encefalinas. En 1976 Guillemin identificó y aisló la beta endorfina. En 1980, Goldstein identificó la dinorfina.

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan con los nombres de proencefalina (también llamada proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (también llamada proencefalina B) (5).

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central (SNC). La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia las áreas límbicas y del tallo encefálico y hacia la médula espinal. La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor. Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona. Tiene implicación muy especial

el que los péptidos de la proencefalina se encuentren en áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal). Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras; amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral. En la regulación del control motor (núcleo caudado y globus pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en bulbo raquídeo) y en la eminencia media modulan funciones neuroendocrinas.

Aunque hay muy pocos fascículos de fibras encefalinérgicas largas, estos péptidos se encuentran ante todo en las interneuronas con axones cortos. Los péptidos derivados de la proencefalina se hallan también en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estómago e intestinos.

Los opiáceos interactúan con receptores estereoespecíficos y saturables del SNC y otros tejidos, donde también actúan péptidos opioides endógenos. Estos receptores de membrana son denominados μ , κ , δ y ϵ .

Receptores μ : Están involucrados en respuestas de analgesia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, dependencia física, y euforia. Estos receptores μ , predominan en las áreas asociadas con la percepción del dolor, tales como el área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular. Son activados principalmente, por el opioide endógeno β endorfina, por la morfina y en forma parcial por la buprenorfina.

Existen dos subtipos de receptores μ : los μ -1 que son de alta afinidad, y producen principalmente analgesia, los μ -2, que son de baja afinidad, y son los responsables de la depresión respiratoria.

Receptores κ : Están relacionados con respuestas de analgesia espinal, sedación, miosis, y ligera depresión respiratoria. Estos receptores se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo, modulan el influjo sensorial a la corteza. Estos receptores influyen en integraciones sensoriales como la sedación, y analgesia que producen las drogas κ agonistas.

Receptores δ : Fueron hallados primariamente en conducto deferente de ratón y en el íleon de guinea pig, aunque existen evidencias de una amplia distribución. La activación de los receptores δ , produce analgesia supraespinal y ligera depresión respiratoria; producen activación de músculo liso, secreciones endocrinas y exocrinas y actividad neuronal sobre el tracto gastrointestinal. Los receptores δ , predominan a nivel gastrointestinal, pero también se hallan en SNC, sobre todo en áreas límbicas pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo. Existen diferentes subtipos de receptores δ no bien identificados. Los agonistas con mayor afinidad por estos receptores son las encefalinas.

Receptores ϵ : Fueron hallados primariamente en conducto deferente de rata, y en íleon de guinea pig, este receptor es activado selectivamente por el benzomorfan y la bendorfina. Aún se desconoce el rol que desempeñan (6).

La morfina es un opioide derivado de los fenantrenos, es el prototipo de los receptores opioides μ . Es usada para controlar el dolor de moderado a severo, fue aislada en 1804 por el farmacólogo alemán Friedrich Wilhelm Adam Serturner (7). Su liposolubilidad es pobre, se une a proteínas, presenta conjugación rápida con ácido glucurónico y se ioniza según el pH fisiológico. El tiempo medio de eliminación es aproximadamente de 120 minutos. Es caracterizada por una acción opioide relativamente larga.

Es metabolizada por demetilación y glucuronidación; siendo esta su forma de metabolismo predominante, produciendo morfina-6-glucuronido y morfina-3-glucuronido con relación 6:1, mientras aproximadamente el 5% es demetilado a normorfina.

Sus efectos colaterales están relacionados con la liberación de histamina (la cual puede causar broncoespasmo e hipotensión) y depresión respiratoria; también puede disminuir el tono del sistema nervioso simpático, resultando en un decremento del tono en venas periféricas, causando secuestro venoso e hipotensión ortostática; posee efectos sobre tracto digestivo: espasmo del musculo liso biliar, del esfínter de Oddi, disminución de la motilidad intestinal, similares son los efectos producidos en sistema genitourinario con espasmo de trígono con presencia de retención urinaria. Puede producir náusea y vómito por estimulación directa de la zona quimiorreceptora de gatillo en el piso del cuarto ventrículo (7).

La buprenorfina, un derivado de la tebaína, es un analgésico opioide semisintético. Se une a los receptores opioides mu, kappa, y delta y tiene una disociación lenta de estos receptores. Su acción en ambos receptores (mu y kappa) lo hace útil como analgésico y para la terapia de mantenimiento en pacientes con historial de abuso de drogas. Es un antagonista kappa y delta, y de manera central un agonista parcial de los receptores mu. La buprenorfina puede ocupar los receptores mu casi al máximo; por esto, disminuye la disponibilidad de los receptores mu por lo que es muy útil disminuyendo los síntomas del síndrome de supresión.

La buprenorfina tiene un rápido inicio secundario a su alta lipofilidad, la cual es más alta que la de la morfina. Penetra la barrera hematoencefálica más fácilmente que la morfina. Su inicio también depende de la vía de administración; por ejemplo el inicio de acción de la buprenorfina es de 5 a 10 minutos vía intravenosa o intramuscular y de 15 a 45 minutos vía sublingual. La duración de la acción de la buprenorfina es de 6 a 8 horas, se ha sugerido que su larga duración se debe a la lenta disociación de los receptores mu. Se puede usar en presencia de falla renal.

Es un potente analgésico

Su metabolismo esta mediado por el citocromo P450 en el hígado. Se metaboliza en el hígado e intestinos a norbuprenorfina. La buprenorfina y su metabolito sufren glucoronidación. La norbuprenorfina es un metabolito N-dealquilado con un cuarto de la potencia de la buprenorfina.

Sus efectos indeseados náusea, vómito, euforia, sedación, retardo en el vaciamiento gástrico y constricción pupilar pero en un grado mucho menor que con la morfina (8).

La enfermedad litiásica vesicular es un padecimiento frecuente con mayor incidencia en las mujeres en edad productiva y constituye una enfermedad que hasta en el 15% conlleva complicaciones graves con elevada morbilidad y mortalidad: colecistitis aguda, picocolecisto, coledocolitiasis, pancreatitis aguda, hidrocolecisto, vesícula escleroatrófica y, finalmente carcinoma de la vesícula biliar (9).

Su manejo es quirúrgico desde que Carl Johan August Lagenbuch el 15 de julio de 1882 realizó la primera colecistectomía con éxito en el Hospital San Lazaro, en Berlín. El 12 de septiembre de 1985, Erick Muhe realizó la primera colecistectomía laparoscópica, desde entonces se difundió en todo el mundo. En México también ha tenido una amplia aceptación, desde que L. Gutierrez y cols. realizaron la primera en nuestro país (10). A partir de entonces han transcurrido 125 años y los avances científicos y tecnológicos han establecido que es el procedimiento de elección en el tratamiento de la enfermedad litiásica vesicular. Los estudios que corroboran el beneficio de este abordaje son múltiples y señalan: estancia hospitalaria breve, poco dolor, rápida reintegración a las actividades, menores costos y complicaciones similares al procedimiento abierto.

Gracias a que disponemos con recursos materiales de mayor calidad y precisión, así como la técnica laparoscópica, la morbilidad se ha reducido en los últimos cuatro años a cifras que oscilan entre 0.5 y 1.2%, descendiendo la tasa de conversión de 15 a 8% (8).

El manejo anestésico ha tenido que adecuarse a este procedimiento. Una amplia variedad de técnicas anestésicas han sido usadas para los procedimientos laparoscópicos. Aunque la anestesia general con intubación endotraqueal es rutinariamente más usada y es considerada como la técnica más segura para estos procedimientos (9).

Como la mayoría de los procedimientos laparoscópicos son realizados en pacientes ambulatorios, la elección de los agentes de mantenimiento durante la anestesia se ha reducido a drogas de acción corta como el sevoflurano, desflurano, e infusiones de propofol (10), un analgésico opiáceo de acción ultra corta como el remifentanilo ha permitido el paso de la fase 1 de recuperación en el área de recuperación(11), mejora la estabilidad hemodinámica transoperatoria y ofrece una emergencia predecible a corto plazo, a fin de mantener el estado de alerta sin comprometer el bienestar del paciente (12), por lo que se ha vuelto una de las drogas de elección para este procedimiento.

El desarrollo de nuevos opiáceos para la inducción y el mantenimiento de la anestesia balanceada se han enfocado en fármacos que ofrezcan una analgesia de inicio rápido, intensa y titulable, con un perfil de recuperación rápido y predecible después de su uso en bolos o en infusión continua. El remifentanil, un derivado 4-anilidopiperidina del fentanil que contiene una unión éster al ácido propanoico, es un agonista de los receptores μ , de acción ultracorta. La presencia de la unión éster le da su perfil farmacocinético único, ya que permite su rápido metabolismo y eliminación sin acumulación, aun después de su uso prolongado o con dosis elevadas. El remifentanil tiene un perfil farmacocinético lineal dosis dependiente (13). Presenta una vida media muy corta de 3-10 minutos, el pico de acción inicia excepcionalmente en corto tiempo cerca de 1.6 minutos. La farmacocinética no se modifica aun con falla hepática o renal (14).

3. JUSTIFICACIÓN

En nuestra institución la cirugía laparoscópica ha venido a remplazar a la mayoría de los procedimientos que se realizaban a cielo abierto (colecistectomías, apendicectomías, funduplicaturas, histerectomías, etc.), con esto se han disminuido los tiempos de estancia intrahospitalaria por la recuperación más rápida y reincorporación a sus labores por parte de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía evitando complicaciones respiratorias como neumonías, y cardiovasculares como infarto al miocardio, así como el ahorro económico por parte del hospital; a pesar de que la cirugía de mínima invasión presenta una recuperación más corta así como dolor posoperatorio menor es importante que nuestros pacientes tengan una buena cobertura del mismo para ofrecer todos los beneficios de la cirugía laparoscópica.

Como hemos revisado el poder ofrecerle a los pacientes durante el transanestésico Remifentanilo un opiáceo potente con gran estabilidad hemodinámica y una recuperación predecible por el tipo de metabolismo que posee es de gran beneficio para los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por el corto tiempo que se requiere para el procedimiento quirúrgico así como los cambios hemodinámicos que conlleva la técnica quirúrgica (pneumoperitoneo), teniendo en cuenta que la analgesia del Remifentanilo desaparece a los 10 minutos de terminada su administración es importante que cubramos

de manera efectiva el dolor postoperatorio teniendo en mente los opioides medicamentos que se han utilizado desde hace años para este fin, y que el postoperatorio inmediato sea lo mas confortable para los pacientes.

Tomando en cuenta todo esto consideramos que el evaluar la utilidad analgésica de la buprenorfina contra la morfina en nuestros pacientes será de gran utilidad para poder favorecer todos los beneficios de la cirugía laparoscópica que muy ampliamente se esta realizando en nuestra institución.

4. HIPÓTESIS

Si la buprenorfina presenta de 30 a 40 veces más potencia analgésica que la morfina entonces la buprenorfina administrada a los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con Remifentanilo dará una analgesia más duradera que la morfina.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la duración de la analgesia postoperatoria inmediata de los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con Buprenorfina vs Morfina

5.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Comparar la presencia de efectos adversos de los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica con remifentanilo con analgesia postoperatoria con morfina o buprenorfina intravenosa.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio comparativo, ciego, experimental, prospectivo, transversal.

6.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

Se realizo de enero del 2012 a julio del 2012 en los quirófanos centrales de Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

6.3.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes programados para realizar colecistectomía laparoscópica con valoración pre-anestésica que autoricen y acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos sexos.
- Pacientes ASA I y ASA II.

6.3.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes embarazadas en cualquier etapa de embarazo.

- Pacientes que presenten trastornos de dolor crónico y/o tratamiento para el mismo.
- Pacientes que refieran hipersensibilidad a los medicamentos utilizados en el estudio. (dexametasona, ondansetrón, buprenorfina, morfina, remifentanilo).

6.3.3 Criterios de eliminación.

- Pacientes a los que no se les administre la medicación pre anestésica para prevención de náusea y vómito posoperatorio.
- Conversión de técnica quirúrgica
- Pacientes donde la cirugía se prolongue por más de 2 horas por complicaciones quirúrgicas (lesión de vía biliar, sangrado, variantes anatómicas).

6.4. VARIABLES

Independientes		Dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad	Intervalo	EVA (0 – 10)	Intervalo
Sexo	Nominal	Tiempo de aparición del dolor (minutos)	Intervalo
Grupo	Nominal	Náusea (sí / no)	Nominal
		Vómito (sí / no)	Nominal
		Rescate analgésico	Nominal

6.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se propone un estudio piloto para determinar el tamaño de la muestra y la concentración de los fármacos a razón de que se utilizaran en una cirugía con un trauma quirúrgico menor al de los estudios realizados, se propone realizar 2 grupos con 20 pacientes cada uno.

6.6. PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron pacientes de la consulta preanestésica programados para realizar colecistectomía laparoscópica verificándose los criterios de selección de la muestra, se les invitó al estudio con firma de consentimiento informado.

El día de la cirugía se les administró el esquema de prevención de NVPO a todos los participantes del estudio. Ingresando a quirófano se les monitorizo (tipo 1), se inicio la anestesia general de manera estándar con: remifentanilo, propofol, rocuronio, mantenimiento remifentanilo, se administro la analgesia postoperatoria a través de bomba de infusión dependiendo del grupo al que pertenecían (buprenorfina o morfina). Iniciamos a medir el tiempo con cronómetro inmediatamente después de terminarse la infusión con remifentanilo hasta que los pacientes refirieron dolor con la EVA de 4 o mas finalizándose el estudio hasta mitigar el dolor, se cuantificaron los rescates analgésicos y la incidencia de efectos secundarios.

6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para la caracterización de la población utilizando, proporciones o porcentajes. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 12 utilizando T de Student, X^2 , U de Mann-Whitney. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) fue de $p < 0.05$.

6.8. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

1. Realización de valoración preanestésica (historia clínica, exploración física, revisión de exámenes de laboratorio, valoración cardiovascular si amerita, clasificación de ASA y riesgos quirúrgicos).
2. Verificar criterios de inclusión de cada paciente.
3. Invitación al estudio que se realiza explicando en que consiste y cuales son los riesgos potenciales, firma de consentimiento informado.
4. El día de la cirugía previo 15 min antes de ingresar a quirófano administrar medicamentos para prevención de náusea y/o vómito posoperatorio: ondansetrón 140 mcg/kg y dexametasona 150 mcg/kg.
5. Ingreso a quirófano, monitorización tipo 1 (PaNI, EKG, SpO2 %, capnografía), administración de O2 suplementario con mascarilla reservorio a 4lt/min, Pre carga con sol. Hartmann 10 ml/kg
6. Inducción anestésica endovenosa: narcosis iniciando inmediatamente después de la monitorización con remifentanilo 2mcg/kg/min, hipnosis: propofol 1.5-2 mg/kg, relajación neuromuscular: rocuronio 0.3-0.6 mg/kg.
7. Intubación orotraqueal por laringoscopia con Hoja Curva Machintosh # 3 o 4 y sonda orotraqueal con globo. Administración de AINEs (metamizol 20-30 mg/kg).
8. Mantenimiento transanestésico: O2 al 80% a 2 lt/min, Desflurano a CAM ideal, Remifentanilo: 1-2 mcg/kg/min, soluciones cristaloides a requerimientos.
9. Administración de morfina a 0.1mg/kg en 50 ml de sol salina o buprenorfina en su equipotencia de morfina en 50ml de sol salina.
10. Fin quirúrgico, emersión por lisis enzimática, extubación monitorizada, se inicia a cronometrar el tiempo de aparición de dolor.
11. Llevar paciente a UCPA.
12. Recolección de datos (valoración del dolor).
13. Si se presentan anotar los datos de los efectos adversos de cada paciente.
14. En caso presentar dolor de moderado a severo se administraran rescates de morfina o buprenorfina 20% según sea el caso de la dosis administrada en el transanestésico.

7. RESULTADOS

Se estudiaron a 37 pacientes (28 mujeres y 9 hombres) que fueron divididos en 2 grupos: GRUPO 0: buprenorfina con 18 pacientes, GRUPO 1: morfina con 19 pacientes; con una media de edad de 39.6 años, media de peso 64.7 kg y un IMC de 26.1. El 68% de los pacientes fueron ASA 1 y el 32% ASA 2. Tabla 1, 2; Grafica 1.

Se encontró que en el grupo 1 se presentó dolor con un EVA de 4 o más en rangos de 20 – 120 minutos con una media 65 minutos. En el grupo 0 el paciente que tuvo analgesia postoperatoria por menos tiempo fue a los 114 minutos. Del grupo 0 los pacientes que nunca refirieron dolor mayor o igual a 4 fue el 67% mientras que del grupo 1 fue el 44%. Mostrando una p significativa de < 0.017 . Grafica 2.

La intensidad del dolor determinado por la EVA oscilo desde el 0 hasta el 6 siendo este la máxima intensidad de dolor referido por los pacientes. Grafica 3.

17 pacientes requirieron de 1 a 2 rescates analgésicos, en el grupo 0: 33% y del grupo 1: el 58%

Los eventos adversos asociados a los se presento en un 44% del grupo 0 y en el 58% del grupo 1, con una incidencia del 51% de toda la muestra. El que se presento en mayor frecuencia fue la náusea grupo 0: 49% y del grupo 1: 58%. El vómito presentado en la UCPA por los pacientes fue en 6 pacientes de toda la muestra representando el 11% del grupo de buprenorfina y el 21% en el de morfina. Grafica 4. Solo un paciente presentó un efecto secundario diferente que fue retención urinaria en el grupo 0 (6%).

8. CONCLUSIONES

Por lo observado en nuestro estudio concluimos que la buprenorfina es mejor analgésico para el postoperatorio en los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, dándoles una mayor duración de la misma así como un dolor menos intenso al presentarse este. Sin embargo los efectos secundarios se presentan en más del 50% de los pacientes a pesar de haber administrado el esquema profiláctico de NVPO.

Proponemos que la buprenorfina sería un adecuado analgésico para el periodo postoperatorio mostrando mas efecto benéfico que el secundario.

9. PERSPECTIVAS

Esperamos poder ampliar nuestro estudio para poder determinar si se continuaría la misma tendencia con una serie mas grande, así como nos gustaría determinar si los efectos secundarios están relacionados con el tiempo de duración del tiempo quirúrgico y/o el tiempo anestésico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goodman and Gilman, Hardman Joel, Limbird Lee, Molinoff Perry, et al. las bases Farmacológicas de la terapéutica” 9ª Ed. Vol 1, Mac Graw Hill Interamericana. 557-595.
- 2.- J. Martínez-Vázquez de Castro. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev. Soc. Esp. De Dolor 2000; 7: 465-476.
- 3.- Martí Viaño J. L. Tratamiento del dolor postoperatorio en UCI. 1er simposio virtual del dolor, medicina paliativa y avances farmacológicas del dolor.
- 4.- Serrano-Atero M. S, et al. Valoración del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor, 2002; 9:109-121.
- 5.- Villarejo-Díaz, Murillo-Zaragoza, Alvarado-Hernández. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Educación e Investigación clínica. Vol 1, Núm. 2, may-ago 2000: 106-137.
- 6.- Valsecia-Mondaini. Analgésicos opioides. Cap 8: drogas derivadas de la morfina. 133-147.
- 7.- Trescot, Datta, Lee, Hansen. Opioid Pharmacology. Pain Physician 2008: Opioid Special Issue: 11: S133-S153.
- 8.- Vadivelu, Anwar. Buprenorphine in Postoperative Pain Management. Anesthesiology Clin 28 2010: 601-609.
- 9.- Pérez-Morales, Roesch-Dietlen, Díaz-Blanco. Seguridad de la colecistectomía laparoscópica en la enfermedad litiasica vesicular complicada. Cir Ciruj 2005, 73: 15-18.
- 10.- López-Espinoza, Zavalza-González, Paipilla Monroy, Lee Rojo. Colecistectomías laparoscópicas realizadas en Unidad de Cirugía Ambulatoria. Cirujano General 2011, Vol. 33 Núm 2: 104-110.
- 13.- Rámirez-Gerrero, Bueno-Albores. Infusión continua de Remifentanyl para cirugía laparoscópica. Rev Mex de Anestesiología. Vol 34: 1; Ene-Mzo 2011: 9-14.
14. - Sreevastava, Bhargava. Remifentanil hydrochloride: an opioid for the 21st Century. MJFA 2004; 60: 177-178.
- 15.- Jafari-Javid, Ghanbar, Shahidi et el. Advantages of Buprenorphine in Comparison to Morphine in Postoperative Pain Control. Shiraz E-Medical Journal. July 2008. Vol. 9, No. 3: p 129-133.
- 16.- Ouellette. Buprenorphine and Morphine Efficacy in Postoperative Pain: A double-Blind Multiple-Dose Study. J. Clin. Pharmacol. 1982; 22:22 165-172.
- 17.- Oifa et al. Effects of intravenous patient controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during first 12 postoperative hours. Clinical Therapeutics; Mar 2009. Vol. 31 Issue e: 527- 541, 15p.

18.- Stanway et al. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Jan 2002, Vol 29. Issue 1: p 29-35.

11. ANEXOS

12.1 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSOPERATORIA CON BUPRENORFINA VS MORFINA EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

Nombre: _____ Edad: _____ ASA: _____ Sexo: _____ Peso: _____ IMC: _____ Diagnóstico: _____ Registro: _____ Tiempo Anestésico: _____ Tiempo Quirúrgico: _____ Complicaciones: _____	GRUPO # Paciente
--	-------------------------

VARIABLE	Unidad de recuperación	
Tiempo de aparición del dolor		
EVA		
Náusea		
Vómito		
Rescate analgésico		

12.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos. CAPÍTULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Nombre del paciente: _____

Nombre del C.D. responsable de la investigación: _____

Fecha: _____

Se me ha comentado que en este Hospital se está llevando a cabo un estudio para poder encontrar el mejor esquema de analgésico en pacientes intervenidos con colecistectomía laparoscópica, dado que necesito ser intervenido(a) con este tipo de operación, se me está invitando a participar en un proyecto de investigación, se me ha explicado que el objetivo es determinar que analgésico (entre buprenorfina y morfina) cubre mejor el dolor inmediato después de la cirugía, ambos aplicados por vía intravenosa (por el suero).

Se me ha explicado que cualquiera de estos medicamentos es utilizado habitualmente como analgésico para controlar el dolor después de cirugías de diferentes tipos. Si acepto, me será asignado por medio de un sorteo cualquiera de estas dos combinaciones y después de la cirugía, se estará evaluando durante el posoperatorio en qué momento presento dolor, por medio de una escala que me será explicada previamente, para que yo pueda señalar adecuadamente como me siento.

Me informaron que en el momento que yo reporte dolor se me aplicara un analgésico por la vena, así mismo si presento alguna otra molestia como ganas de vomitar (náusea), vómito, comezón, que pueden ser efectos propios del anestésico y de los medicamentos que me van a ser aplicados; el médico encargado estará al pendiente para resolverlos sin que genere costo extra a mi atención.

Se me ha informado que con los resultados de este proyecto, se podrá obtener información de estas combinaciones para que en un futuro otros pacientes sean beneficiados y retardar o evitar el uso de otros analgésicos.

El costo de cualquiera de estos medicamentos viene incluido en el procedimiento quirúrgico por lo cual no me generara ningún costo extra.

Se me ha mencionado que puedo preguntar todo lo relacionado con este estudio y mi participación, hasta que las dudas sean totalmente resueltas.

Se me informo que tengo la libertad de retirar este consentimiento en cualquier momento y no permitir el uso de la información recabada, o negarme a contestar cualquier pregunta después de la cirugía, sin que esto afecte la atención a mi persona por parte del personal del Hospital.

Me han referido que la publicación de los resultados de este estudio, en todo momento se mantendrá en secreto profesional y que no se publicara mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Paciente o responsable legal:

Nombre: _____

Firma: _____

Testigo 1

Nombre _____

—

Firma

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente

Testigo 2

Nombre _____

—

Firma

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente

—

Investigador Responsable
Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Médico Adscrito de Anestesiología

Firma _____
Investigador Principal
Dra. Flor del Carmen Ortiz Luna
Residente de tercer año de Anestesiología

Firma: _____

Quien recaba el consentimiento informado
Nombre: _____

Firma: _____

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y otro se anexará a su expediente clínico.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Jorge Andrés Peña Ortega, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000-3050.