



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

**“COMPARACION DE LA ANALGESIA Y EFECTOS
SECUNDARIOS DE LA BUPRENORFINA ENDOVENOSA VS
SUBLINGUAL EN EL MANEJO DEL DOLOR AGUDO
POSTOPERATORIO DE CIRUGIA ABDOMINAL”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NANCY ARELLANO HERNANDEZ

ASESORES DE TESIS:

**DR. EDGAR JIMÉNEZ SÁNCHEZ
DRA. NORMA ZOILA CASTAÑEDA ESTAÑOL**



MÉXICO D. F. 2014



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Benjamín Guzmán Chávez
Profesor Titular del Curso de Anestesiología / Jefe de Servicio de
Anestesiología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Nancy Arellano Hernández
Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Anestesiología,
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga
Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS
Universidad Nacional Autónoma de México.

Número de Registro CLIS : R-2013-3501-106

INDICE

1	Resumen	4
2	Marco Teórico	6
4	Material y Métodos	11
5	Resultados	15
6	Discusión	22
7	Conclusión	25
8	Bibliografía	26
9	Anexos	28

RESUMEN

Objetivo: comparar la analgesia y efectos colaterales (náusea, vómito, nivel de sedación y depresión respiratoria) con buprenorfina sublingual versus endovenosa para el tratamiento de dolor agudo postoperatorio inmediato del paciente sometido a cirugía abdominal.

Material y métodos: se realizó un ECC que incluyó 152 pacientes admitidos en UCPA postoperados de cirugía abdominal, divididos en dos grupos 76, administrándoles buprenorfina, grupo 1: vía endovenosa 150 mcg y grupo 2: 200 mcg sublingual. Se midió analgesia con escalas de EVA y EVERA, efectos secundarios (Náusea, vómito, depresión respiratoria) sedación, cambios cardiovasculares (FC y PAM), al ingreso a UCPA, a los 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Las pruebas estadísticas empleadas fueron X^2 y t de Student. Significancia con $p \leq 0.05$.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas, comportamiento de las escalas de dolor o efectos adversos, ningún paciente presentó depresión respiratoria, solo se encontró diferencias estadísticas en la PAM a los 75 min (67.00 ± 2.708 vs. de 68.61 ± 2.989 vía sublingual ($p = 0.001$) menor para el grupo endovenosa) y la FC: al minuto 15 con 96.62 ± 5.937 Vs 94.00 ± 6.456 lpm ($p = 0.010$), y a los 45 min con 75.80 ± 5.04 Vs 74.09 ± 4.63 ($p = 0.031$) pero sin significancia clínica.

Conclusión: La analgesia así como la frecuencia de efectos colaterales obtenidos con la administración Buprenorfina sublingual son iguales a la endovenosa que es menor al 26%.

Palabras clave: *Buprenorfina endovenosa, sublingual, dolor agudo, efectos secundarios, Analgesia.*

SUMMARY

Objective: To compare analgesia and side effects (nausea, vomiting, sedation level and respiratory depression) with intravenous versus sublingual buprenorphine for the treatment of acute postoperative pain of patients undergoing abdominal surgery.

Material and Methods: We conducted an CCT that included 152 patients admitted on PACU postoperated of abdominal surgery. were divided into two groups of 76 cases, all were medicated with buprenorphine, in Group 1: 150 mcg intravenously and in group 2: 200 mcg sublingual. Analgesia was measured with VAE and VERA scales, side effects (nausea, vomiting, respiratory depression) sedation, cardiovascular changes (HR and MAP), on admission to PACU, at 15, 30, 45, 60, 75 and 90 min. The statistical tests used were X^2 and Student T test. Significance at $p \leq 0.05$.

Results: There were no statistically significant differences in demographic variables, behavior on pain scores or adverse effects, no patient had respiratory depression, only found statistical differences in MAP at 75 min (67.00 ± 2.708 vs. Of $68.61 \pm$ sublingual 2.989 ($p = 0.001$) lower for the group IV) and HR: after 15 minutes with 96.62 ± 5.937 vs 94.00 ± 6.456 bpm ($p = 0.010$), and 45 min to 75.80 ± 5.04 vs 74.09 ± 4.63 ($p = 0.031$) but not clinically significant.

Conclusion: analgesia and the frequency of side effects obtained with Buprenorphine sublingual administration are equal to the IV that is less than 26%.

Keywords: Buprenorphine intravenous, sublingual, acute pain, side effects, Analgesia.

MARCO TEORICO

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una sensación desagradable y una experiencia emocional asociadas con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño”.¹

Existen series que reportan que los pacientes refieren dolor de moderado a intenso en el periodo postoperatorio inmediato y mediato de un 23-52%, especialmente aquellos que se les realizó cirugía abdominal, esto depende tanto de la amplitud e invasividad de la cirugía, el tiempo quirúrgico, tejidos resecaos y manipulación quirúrgica a estructuras vecinas, es decir viscerales o nerviosas, que dará como resultado dolor en cualquiera de sus variedades, a saber somático, visceral o neuropático.¹

El dolor agudo postoperatorio aparece como consecuencia de la lesión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demora la recuperación funcional del paciente y alta hospitalaria. Su tratamiento, disminución de estrés perioperatorio, rehabilitación y nutrición precoces disminuyen la morbimortalidad postoperatoria, y forman la base actual del manejo del paciente quirúrgico. Las principales cirugías abdominales en esta unidad son colecistectomías, laparotomías protocolizadas, plastias de pared, resecciones intestinales, restitución de tránsito intestinal, derivaciones biliodigestivas, nefrectomías entre otros.

Ya que es algo subjetivo que no es percibido por el personal de salud, este es infravalorado y subdiagnosticado pero tiene un alto impacto sobre la evolución clínica del paciente y la efectividad terapéutica de la recuperación, por lo anterior es de vital importancia su manejo en el postoperatorio.¹

En la literatura internacional existen guías de manejo del dolor enfocadas al periodo mediato, tardío y crónico pero no en el agudo inmediato al acto quirúrgico.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1987, publicó el libro titulado “Alivio del dolor en el cáncer” que sentó las bases para el manejo del dolor, que incluían la utilización de la escalera analgésica de 3 peldaños.² En la actualidad las directrices de la OMS los pacientes deben ser tratados primero con un fármaco no opioide, tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los esteroides. Si con la administración correcta de estos fármacos no se obtiene un control adecuado del dolor, se debe pasar al segundo escalón terapéutico iniciando la administración de un opioide débil (del tipo del tramadol o codeína). En aquellos pacientes en los cuales este segundo escalón fracasa se recomienda pasar a un tercer escalón iniciando la administración de opioides potentes (morfina, oxycodona, fentanilo o buprenorfina).³

Al mismo tiempo se recomienda en todos los peldaños de esta escalera el uso de fármacos adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivantes, glucocorticoides, antieméticos, etc.) o siempre que su administración sea necesaria.³

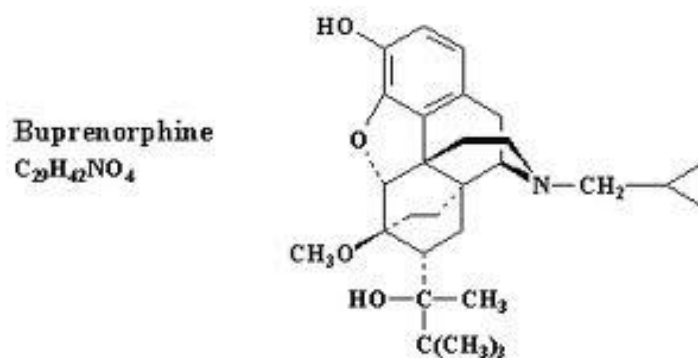
Los opioides potentes constituyen la base del tratamiento farmacológico del dolor moderado a intenso.⁴

De este tipo de fármacos, con los que contamos en nuestra unidad hospitalaria esta el Fentanilo el cual es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que es el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides por vía intravenosa.^{5,6}

Una segunda opción terapéutica es la Nalbufina la cual es un opioide sintético con propiedades agonistas y antagonistas. La nalbufina se utiliza para el tratamiento del dolor entre severo y moderado asociado a algunos desórdenes agudos y crónicos como el cáncer, los cólicos renales o biliares, la migraña y los dolores vasculares y para la analgesia obstétrica. Dentro de sus efectos adversos encontramos la hipotensión debida a un aumento en la secreción de histamina y/o a una depresión del centro vasomotor en la médula, aunque este efecto es menor con la nalbufina que otros agonistas opioides.^{5,6}

La morfina es el Gold estándar a nivel internacional y sus efectos analgésicos son el parámetro de comparación para cualquier analgésico esteroideo, no esteroideo o derivados del opio, de este último además de fentanil y nalbufina contamos con la buprenorfina que es 25 a 50 veces más potente que la morfina.^{5,6}

La buprenorfina es un derivado sintético de la tebaína, actúa como un opioide agonista parcial con gran afinidad por el receptor μ y un antagonismo de los receptores κ y δ . Su fórmula química es la siguiente:⁵



Tiene actividad sobre el receptor μ que produce analgesia supraespinal, depresión respiratoria y miosis, mientras su efecto sobre el receptor κ explica cierto grado de analgesia espinal, así como sus efectos disfóricos y psicomiméticos^{5,6} Alcanza concentraciones plasmáticas máximas después de la administración intravenosa en 2 o 5 minutos, pero luego muestran un descenso rápido. Por otro lado, la administración sublingual alcanza una concentración sanguínea máxima en 2 horas, seguida por una fase de descenso rápido durante las primeras 6 horas y una fase de descenso gradual durante 24 horas. La biodisponibilidad sublingual reportada varía entre el 10% y el 60%, con alta unión a proteínas plasmáticas del 96%. Aunque se alcanza efectos analgésicos en ambas formas de administración a los 8 a 17 min conforme se van cubriendo los receptores μ y κ a nivel nervioso central interviniendo sobre la modulación, integración y finalmente la percepción de los estímulos nociceptivos dolorosos.

4,5,6,7,8

Dentro de la farmacología de la buprenorfina sabemos que se metaboliza en el hígado a N-dealquil buprenorfina (nor-buprenorfina) y otros metabolitos conjugados con glucurónido; las dos terceras partes del fármaco original se eliminan sin metabolizar por las heces, y un tercio, sin cambios metabólicos o desalquilada por la orina, por lo cual se ha considerado útil en pacientes con insuficiencia renal. ^{4,7,8}

Es un fármaco lipofílico con una alta afinidad por los receptores μ y lenta velocidad de disociación; se absorbe poco en el líquido cefalorraquídeo. La liposolubilidad puede afectar el grado de efectos secundarios en comparación con la morfina, a saber náuseas, vómitos, euforia, sedación, retardo del vaciamiento gástrico y constricción pupilar pero en menor frecuencia que con esta última. ^{4,7,8}

Existen varias presentaciones disponibles para la terapéutica con este fármaco, solución para administración endovenosa o intramuscular, una paraenteral tabletas sublinguales y otras como parches tópicos de liberación prolongada, esta última no está disponible en el medio institucional.

De la opción terapéutica de la buprenorfina la vía endovenosa es hasta este momento el Gold estándar, las concentraciones plasmáticas máximas por esta vía se alcanzan a los 5 minutos, dependiendo de la velocidad de perfusión aunque el efecto analgésico se alcanza en promedio a los 10 min, con la desventaja de la aparición de todos los efectos adversos debidos a las altas concentraciones plasmáticas. La administración vía sublingual aparece como una opción que disminuye los efectos secundarios o adversos con una eficacia analgésica muy similar a la endovenosa, e incluye las siguientes ventajas: produce menos estreñimiento que Morfina, menor dependencia física, techo analgésico a dosis altas, evita el paso por el sistema porta y puede utilizarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Tiene efecto antihiperalgésico por acción visceral y neuropático, que puede ser de mucha utilidad, sobre todo en pacientes con dolor crónico que serán sometidos a alguna cirugía. ^{4,7,8}

Estudios previos para el manejo del dolor crónico entre los que destaca el trabajo de Araujo y cols.⁹ propone una dosis de equipotencia de buprenorfina que es de 1-3 mcg/kg por vía endovenosa y que corresponde a 1.2-3.6 mcg/kg por vía sublingual que ya ha sido reproducida por otros investigadores; aunque estas no han sido probadas en analgesia para el dolor agudo incluyendo el postoperatorio.¹⁰

Los instrumentos internacionalmente utilizados para la medición del dolor que le dan un valor cuantitativo son el EVA (Escala Visual Análoga) y EVERA (Escala Verbal Análoga) con una puntuación de 0 a 10.

En la escala visual analógica (EVA) la intensidad del dolor se representa en una línea de 10 cm. En uno de los extremos consta la frase de “no dolor” y en el extremo opuesto “el peor dolor imaginable”. La distancia en centímetros desde el punto de «no dolor» a la marcada por el paciente representa la intensidad del dolor.^{11,12}

En esta se clasifica el dolor como leve con un valor de 0 – 3, moderado 4 – 6 y severo 7-10.^{11,12,13}

El motivo para establecer puntos de corte entre las diferentes escalas del dolor obedece a diversas causas, entre ellas que EVERA al parecer es la escala que presenta mayor sensibilidad en el anciano, y se ha propuesto que el manejo del dolor en diversos contextos debe considerar la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud.^{11,13,14}

El objetivo del presente estudio fue comparar la analgesia y efectos colaterales (nausea, vómito, nivel de sedación y depresión respiratoria) con la administración de buprenorfina sublingual versus endovenosa para el tratamiento de dolor agudo postoperatorio inmediato del paciente sometido a cirugía abdominal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, experimental, prospectivo, comparativo, causa efecto, ciego simple, bajo el siguiente procedimiento:

El estudio se realizó del primero de septiembre al 31 de octubre del año 2013 en donde se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados postanestésicos provenientes de todos los servicios quirúrgicos a los que se realizó algún tipo de cirugía abdominal atendidos en la UMAE de Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con los siguientes criterios de inclusión: adultos (mayores a 18 años), sexo masculino o femenino, estado físico ASA 1 a 3, programados de manera electiva o urgente para cirugía abdominal por cualquier causa, que ingresaron a la UCPA en el postoperatorio inmediato, aquellos que fueron manejados con anestesia general, a los que se les manejo el dolor en quirófano con AINEs, coadyuvantes y que no recibieron Buprenorfina, los que presentaron durante su estancia en la UCPA dolor valorado con las escalas de EVA y EVERA de 4-10 puntos, y que contaran con aceptación firmada de la carta de consentimiento bajo información para participar en el presente estudio. Se excluyeron a pacientes con las siguientes características: compromiso hemodinámico por cualquier causa (Estados de choque: Hipovolémico, cardiogénico, séptico, anafiláctico), estados infecciosos agregados o agudos, los que ameritaron el uso de fármacos vasoactivos por cualquier causa, con hipersensibilidad o alergia conocida a la buprenorfina, con dolor crónico documentado y en tratamiento previo y/o ajeno al motivo de la cirugía, a los que tuvieran manejo por clínica del dolor con nalbufina, dextropropoxifeno, tramadol, morfina u otros opiáceos incluyendo la buprenorfina, con insuficiencias orgánicas que comprometieron la eliminación del fármaco (renal o hepática), con trastornos cognitivos o del comportamiento (demencia, ansiedad crónica con o sin tratamiento, retraso psicomotor, síndromes colinérgicos por acción farmacológica como la atropina, etc.), en los cuales se detectó efectos adversos a otros fármacos, a los que presentaran sangrado activo por la herida quirúrgica, con patologías endocrinas (insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo), los que tuvieran medicación con macrolidos, proteasas, antitúxicos, antirretrovirales). Y se eliminaron aquellos con

Mediciones incompletas, pérdida del expediente, los que cursaron con complicaciones propias del procedimiento o defunción por causa ajena al manejo anestésico y quirúrgico o defunción por causas ajenas al presente estudio.

Bajo el siguiente protocolo: Previa valoración anestésica, se otorgó el consentimiento bajo información (anexo 1) y se aclaró cualquier duda que manifestaron acerca del estudio de investigación y se les solicitó asentar su firma en el mismo al estar de acuerdo con su participación.

Se asignó al paciente grupo de estudio por método de ánfora cerrada en dos grupos:

- **Grupo 1.** Se administró Buprenorfina dosis de 150 mcg diluidos en 100 ml de solución fisiológica a pasar en 10 min vía endovenosa, dosis única.
- **Grupo 2.** Se administró Buprenorfina en tabletas con dosis de 200 mcg vía sublingual, dosis única.

Los pacientes que aceptaron el ingreso al estudio, posterior a la cirugía y que ingresaron a la UCPA se les inició el manejo estándar de vigilancia que consiste en monitoreo no invasivo de signos vitales, y se midió frecuencia cardíaca, electrocardiografía por cardioscopia en DII y V5, pulsoximetría, tensión arterial con esfigmomanómetro.

En ambos grupos se registró la tasa de fentanilo residual con la que ingresaron los pacientes al área de recuperación, el estado de sedación residual y nivel de analgesia medido por las escalas de EVA (Escala visual análoga), EVERA (Escala Verbal Análoga del dolor), Náusea, Vómito, estado de Sedación (Escala Ramsay) y depresión respiratoria.

Las escalas de dolor EVA y EVERA se midieron una vez que el paciente refirió valores mayor o igual a 4 puntos en las escalas de EVA y EVERA se consideró como dolor agudo moderado o severo.

A todos los pacientes se les administró Ondansetrón dosis techo de 4 mg IV para inhibir la zona del gatillo bulbar de náusea y vómito. Para prevención de dicha sintomatología.

Permanecieron en el área de recuperación hasta que las concentraciones plasmáticas de fentanilo fueron menores a 1 mcg/Kg/hr o cuando pasó el tiempo de metabolismo de este fármaco, que no presentaron deterioro del estado de alerta, y fueron capaces de guardar autonomía de sus actos y movilización espontánea.

Se evaluó durante su permanencia en este servicio las variables hemodinámicas con horario cada 15 min, Presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca, pulsoximetría con un monitor de signos vitales marca GE, modelo Dash 4000, Milwaukee, Wisconsin, USA.

Para el seguimiento y manejo de efectos colaterales todos los pacientes fueron manejados con control estricto de líquidos vigilancia estrecha al paciente observando pérdidas hemáticas y urinarias reponiendo el balance hídrico con solución fisiológica (cloruro de sodio 0.9%) a 7 ml/Kg/hr para las pérdidas insensibles más sangrado en mililitros más la uresis cuantificada.

En los casos donde algún paciente presentó disminución de sus cifras tensionales igual o mayor a 15% comparado con el basal se apoyó con administración de aminas inotrópicas o vasoactivas de acuerdo a requerimientos. (Dopamina hasta de 3 a 10 mcg/kg/min. así como vasoactivos o Norepinefrina a dosis no mayor de 0.05 mcg/kg/min).

Si con alguna de estas maniobras el paciente persistió con hipotensión se evaluó la causa (como sangrado excesivo, mal manejo de líquidos, o bloqueo simpático, etc.) Se modificó el manejo para mantener una hemodinámica adecuada y se evaluó para posterior análisis.

Todos los parámetros se registraron en hoja de recolección de datos (anexo 2) durante todo el seguimiento:

Los tiempos de medición fueron los siguientes: Basal al ingreso del paciente a la UCPA y Cada 15 min hasta el alta del paciente del área de recuperación para su traslado al hospitalización para 7 mediciones en total (Basal, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min)

Para el Análisis Estadístico se utilizó el Software SPSS (SPSS Inc. Illinois, USA). Para los datos cuantitativos se expresaron en medias y desviación estándar, y para las cualitativas en frecuencias y porcentajes. Previo análisis bajo la curva de normalidad, el tratamiento estadístico utilizado fue X^2 y Prueba de T. Se consideró para la significancia bilateral un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Para el análisis estadístico de los resultados según las variables se utilizaron valores expresados en medias y desviaciones estándar, se aplicó para este análisis prueba T de Student con intervalo de confianza de 95% para las cuantitativas y frecuencias y porcentajes con prueba estadística de X^2 para las cualitativas teniendo como significancia estadística un valor de $p \leq 0.05$.

Se tuvo un total de 364 pacientes de los de los cuales se excluyeron 212 por no cumplir con los criterios de selección quedando un total de 152 pacientes divididos en dos grupos cada uno con 76 pacientes.

Las variables demográficas fueron homogéneas y no mostraron diferencias significativamente estadísticas a la comparación de los grupos, así para la edad en el total de la muestra de 60.59 ± 12.742 años, talla de 162.59 ± 15.729 ; peso de 75.16 ± 11.923 Kg. Respecto a la distribución de pacientes por sexo 77 (50.7%) y 75 (49.3%) con una distribución similar por grupo.

Las concentraciones plasmáticas de fentanilo al momento del ingreso a la UCPA fue de 3.51 ± 0.7457 mcg/Kg/hr.

Del total de la muestra. Respecto a los servicios quirúrgicos 8 pacientes fueron del servicio de angiología, 121 de cirugía general, 9 de coloproctología y 14 de urología. (Tabla 1 y Gráfico 1)

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables demográficas

	Grupo de estudio			Valor de p
	Total de la muestra (N=152)	Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	
Edad (años)	60.59 ± 12.742	60.58 ± 14.003	60.59 ± 11.436	0.995 +
Talla (m)	162.59 ± 15.729	162.17 ± 8.024	163.02 ± 20.817	0.741 +
Peso (Kg)	75.16 ± 11.923	74.09 ± 12.348	76.24 ± 11.463	0.269+
Tasa de Fentanilo (al ingreso a UCPA)	3.151 ± 0.7457	3.232 ± 0.7854	3.071 ± 0.6997	0.185+
Sexo:				
Masculino	77 (50.7%)	35 (46%)	42 (55.2%)	0.256 **
Femenino	75 (49.3%)	41 (54%)	34 (44.8%)	
Servicio quirúrgico:				
Angiología	8 (5.3%)	4 (5.2%)	4 (5.2%)	0.684 **
Cirugía General	121 (79.6%)	58 (14.4%)	63 (81.7%)	
Coloproctología	9 (5.9%)	6 (9.2%)	3 (3.9%)	
Urología	14 (9.2%)	8 (10.5%)	6 (9.2%)	

- Valores expresados en medias y desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias y porcentaje para los cualitativos.
- Análisis estadístico: + T de Student, ** X² (IC 95%).
- Significancia estadística p≤0.05

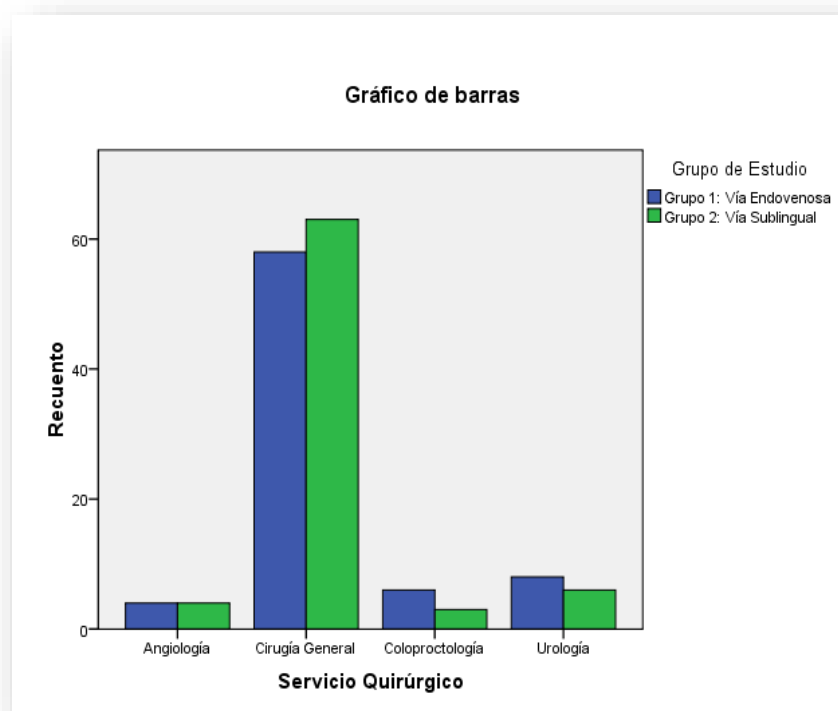


Gráfico 1. Distribución de la muestra por servicio quirúrgico

El comportamiento de las variables hemodinámicas en los diferentes tiempos de medición tuvo una distribución normal.

El comportamiento de la Presión Arterial Media fue igual en ambos grupos excepto a los 75 min; para vía endovenosa 67.00 ± 2.708 vs. 68.61 ± 2.989 vía sublingual ($p= 0.001$), aunque cabe mencionar que no tiene una significancia clínica real.

En el análisis de la Frecuencia Cardiaca las mediciones el comportamiento fue también muy similar solo se encontró diferencia con significancia estadística al momento de aparición del dolor 15 minutos 96.62 ± 5.937 Vs 94.00 ± 6.456 latidos por minuto ($p=0.010$), y a los 45 min 75.80 ± 5.04 Vs 74.09 ± 4.63 latidos por minuto ($p=0.031$), siendo menor en ambos casos en el grupo de administración sublingual, sin significancia clínica real. (Tabla 2, Gráficos 2 y 3)

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables cardiovasculares

Tiempo de medición	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg)				FRECUENCIA CARDIACA (latidos por minuto)			
	Grupo de estudio				Grupo de estudio			
	Total de la muestra (N=152)	Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	Valor de p	Total de la muestra (N=152)	Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	Valor de p
Basal	76.28 ± 8.114	76.07 ± 7.883	76.49 ± 8.385	0.750	74.49 ± 8.756	74.97 ± 8.405	74.01 ± 9.124	0.501
15 min	95.34 ± 7.389	95.39 ± 7.874	95.29 ± 6.922	0.930	95.31 ± 6.320	96.62 ± 5.937	94.00 ± 6.456	0.010
30 min	84.48 ± 5.754	83.89 ± 5.656	85.07 ± 5.829	0.211	85.28 ± 5.485	85.20 ± 5.564	85.36 ± 5.440	0.860
45 min	73.46 ± 3.862	73.39 ± 3.767	73.53 ± 3.978	0.834	74.95 ± 4.900	75.80 ± 5.041	74.09 ± 4.631	0.031
60 min	75.68 ± 4.265	75.89 ± 4.332	75.47 ± 4.216	0.545	75.11 ± 3.767	75.33 ± 3.750	74.89 ± 3.797	0.479
75 min	67.80 ± 2.954	67.00 ± 2.708	68.61 ± 2.989	0.001	70.15 ± 2.974	70.08 ± 2.627	70.22 ± 3.301	0.765
90 min	69.12 ± 2.224	69.07 ± 2.300	69.18 ± 2.158	0.744	69.55 ± 2.961	69.50 ± 2.951	69.61 ± 2.989	0.827

- Valores expresados en medias y desviación estándar.
- Análisis estadístico: T de Student (IC 95%).
- Significancia estadística $p \leq 0.05$

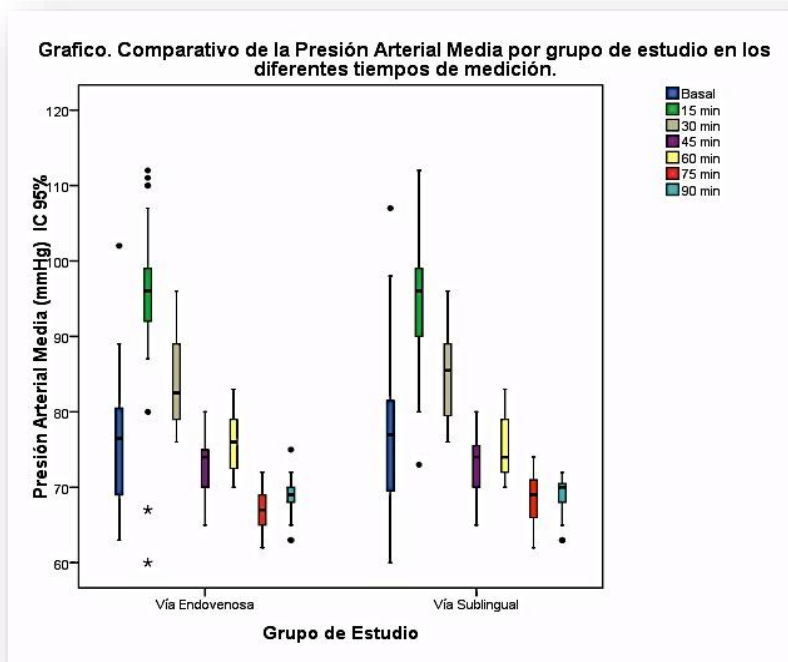


Gráfico 2

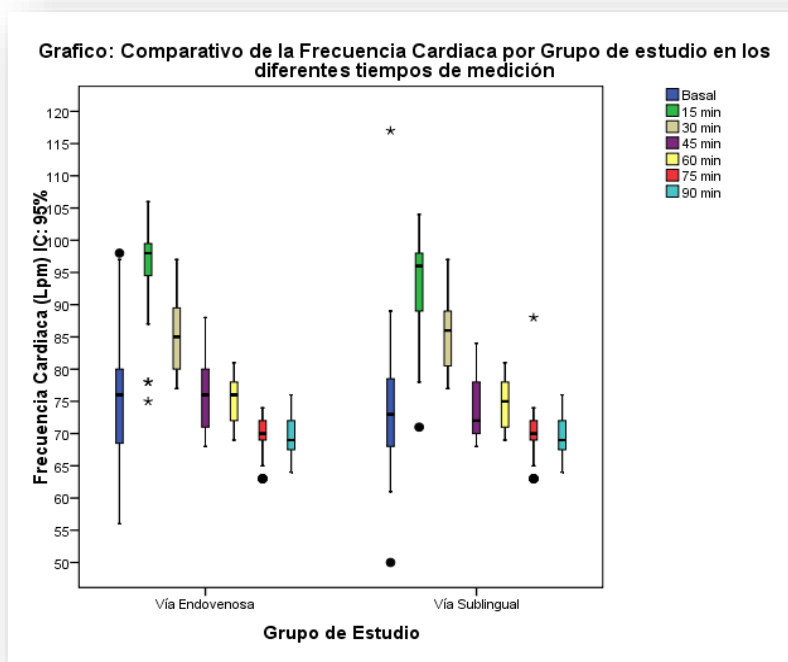


Gráfico 3

Los efectos adversos estudiados tampoco presentaron diferencias estadísticas en ninguno de los tiempos estudiados. Sin embargo al análisis de la presencia de náusea en ambos grupos, esta fue mayor en el grupo de administración endovenosa con 19 (25%) casos y 14 (18.4%) en el sublingual. En el análisis de la presencia de vómito nuevamente fue mayor en el grupo de administración

endovenosa con 9 (11.8%) casos comparado con los 3 (3.9%) del grupo sublingual. (Tabla 3)

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de los efectos adversos

Tiempo de medición		NAUSEA				VÓMITO			
		Grupo de estudio				Grupo de estudio			
		Total de la muestra (N=152)	Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	Valor de p	Total de la muestra (N=152)	Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	Valor de p
Basal	Presente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
	Ausente	152 (100)	76 (100)	76 (100)		152 (100)	76 (100)	76 (100)	
15 min	Presente	19 (12.5)	9 (11.8)	10 (13.1)	0.806	7 (4.6)	5 (6.5)	2 (2.6)	0.246
	Ausente	133 (87.5)	67 (88.2)	66 (86.9)		145 (95.4)	71 (93.5)	74 (97.4)	
30 min	Presente	6 (3.9)	5 (6.6)	1 (1.3)	0.096	3 (2.1)	3 (3.9)	0 (0)	0.080
	Ausente	146 (96.1)	71 (93.4)	75 (98.7)		149 (97.9)	73 (96.1)	76 (100)	
45 min	Presente	7 (4.6)	5 (6.6)	2 (2.6)	0.246	5 (3.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	0.172
	Ausente	145 (95.4)	71 (93.4)	74 (97.6)		147 (96.5)	72 (94.8)	75 (98.7)	
60 min	Presente	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	0.316	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
	Ausente	151 (99.3)	76 (100)	75 (98.7)		152 (100)	76 (100)	76 (100)	
75 min	Presente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
	Ausente	152 (100)	76 (100)	76 (100)		152 (100)	76 (100)	76 (100)	
90 min	Presente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
	Ausente	152 (100)	76 (100)	76 (100)		152 (100)	76 (100)	76 (100)	

- Valores expresados en frecuencias y porcentaje. n (%)
- Análisis estadístico: χ^2 (IC 95%).
- Significancia estadística $p \leq 0.05$
- NS = No significativo

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el comportamiento de la sedación en ninguno de los diferentes tiempos de medición el comportamiento fue muy similar. (Tabla 4). Respecto a la depresión respiratoria en ninguno de los casos se presentó a las dosis administradas.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos del Nivel de Sedación por la escala de Ramsay

RAMSAY					
Tiempo de medición	Sedación por escala de Ramsay	Total de la muestra (N =152)	Grupo de estudio		Valor de p
			Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	
Basal	2	6 (6.4)	3 (3.9)	3 (3.9)	1.000
	3	146 (96.1)	73 (96.1)	73 (96.1)	
15 min	Despierto	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	0.433
	2	6 (4.2)	4 (5.2)	2 (2.6)	
	3	145 (95.1)	72 (94.8)	73 (96.1)	
30 min	2	46 (30.3)	22 (28.9)	24 (31.5)	0.724
	3	106 (69.7)	54 (71.1)	52 (68.5)	
45 min	Despierto	3 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	0.560
	2	149 (97.9)	75 (98.7)	74 (97.4)	
60 min	Despierto	46 (30.3)	23 (30.2)	23 (32.2)	1.000
	2	106 (69.7)	53 (69.8)	53 (69.8)	
75 min	Despierto	42 (27.6)	18 (23.6)	24 (31.5)	0.276
	2	110 (72.4)	58 (76.4)	52 (68.5)	
90 min	Despierto	152 (100)	76 (100)	76 (100)	NS

Valores expresados en frecuencias y porcentaje. n (%)

Análisis estadístico: χ^2 (IC 95%).

Significancia estadística $p \leq 0.05$

NS = No significativo

Finalmente se muestra el comportamiento de Dolor evaluado con las escalas Visual Análoga (EVA) y Verbal Análoga (EVERA), la presencia y estratificación del dolor en cada caso.

Las diferencias estadísticamente significativas se presentaron a los 15 minutos para las dos escalas. Para la escala EVA de un total 31 (19.9%) de los 152 pacientes presentaron dolor moderado y de estos 23 (30.2%) fueron del grupo de endovenosa y 8 (10.5%) sublingual, en este mismo tiempo 121 (80.1%) presentaron dolor severo y de estos 53 (69.8%) en grupo de endovenosa y 68 (89.5%) con una $p=0.003$. Para la escala EVERA, 29 (18.5%) contaron con en el estrato de dolor moderado (22 (28.9%) vía endovenosa y 7 (9.2%) de sublingual); en el estrato de dolor severo se contabilizaron 123 (78.8%) pacientes (54 (71.1%) endovenosa y 69 (90.8%) sublingual) con $p=0.002$. (Tabla 5)

Tabla 5. Comportamiento de las Escalas Análogas del Dolor (EVA y EVERA)

		ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE DOLOR (EVA)				ESCALA VERBAL ANÁLOGA DE DOLOR (EVERA)			
Tiempo de medición	Estrato	Total de la muestra (N =152)	Grupo de Estudio		Valor de p	Total de la muestra (N =152)	Grupo de Estudio		Valor de p
			Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)			Vía endovenosa (n=76)	Vía Sublingual (n=76)	
Basal	Sin dolor	56 (35.9)	27 (35.5)	29 (38.1)	0.944	53 (34)	26 (34.2)	27 (35.5)	0.941
	Dolor Leve	92 (58.9)	47 (61.9)	45 (59.3)		92 (59)	47 (61.9)	45 (59.3)	
	Dolor moderado	4 (2.5)	2 (2.6)	2 (2.6)		3 (1.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	
	Dolor Severo	0 (0)	0 (0)	0 (0)		4 (2.5)	2 (2.6)	2 (2.6)	
15 min	Dolor moderado	31 (19.9)	23 (30.2)	8 (10.5)	0.003	29 (18.5)	22 (28.9)	7 (9.2)	0.002
	Dolor Severo	121 (80.1)	53 (69.8)	68 (89.5)		123 (78.8)	54 (71.1)	69 (90.8)	
30 min	Dolor Leve	88 (56.4)	45 (59.3)	43 (56.5)	0.522	88 (56.4)	45 (59.3)	43 (56.5)	0.316
	Dolor moderado	63 (43)	30 (39.4)	33 (43.5)		62 (39.7)	29 (38.1)	33 (43.5)	
	Dolor Severo	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0)		2 (1.2)	2 (2.6)	0 (0)	
45 min	Dolor Leve	140 (89.7)	70 (92.1)	70 (92.1)	1.000	134 (85.9)	68 (89.4)	66 (86.4)	0.616
	Dolor moderado	12 (7.7)	6 (7.9)	6 (7.9)		18 (11.5)	8 (10.6)	10 (13.6)	
60 min	Dolor Leve	152 (100)	76 (100)	76 (100)	1.000	151 (96.8)	75 (98.7)	76 (100)	0.316
	Dolor moderado	0 (0)	0 (0)	0 (0)		1 (0.64)	1 (1.3)	0 (0)	
75 min	Sin dolor	42 (65.52)	19 (25)	23 (30.2)	0.468	42 (26.9)	19 (25)	23 (30.2)	0.293
	Dolor Leve	110 (70.5)	57 (75)	53 (69.8)		110 (70.5)	57 (75)	53 (69.8)	
90 min	Sin dolor	68 (43.5)	32 (42.1)	36 (47.3)	0.514	69 (44.2)	32 (41.2)	37 (48.7)	0.415
	Dolor Leve	84 (53.8)	44 (57.9)	40 (52.7)		83 (53.2)	44 (57.9)	39 (51.3)	

- Valores expresados en frecuencias y porcentaje. n (%)
- Análisis estadístico: χ^2 (IC 95%).
- Significancia estadística $p \leq 0.05$

DISCUSIÓN

Existen series que reportan que los pacientes refieren dolor de moderado a intenso en el periodo postoperatorio inmediato y mediato de un 23-52%, especialmente aquellos que se les realizó cirugía abdominal.¹

El dolor agudo postoperatorio aparece como consecuencia de la lesión quirúrgica y constituye uno de los principales factores que demora la recuperación funcional del paciente y alta hospitalaria.

La morfina es el Gold estándar a nivel internacional para manejo de dolor y sus efectos analgésicos son el parámetro de comparación para cualquier analgésico esteroideo, no esteroideo o derivados del opio, de este último además de fentanil y nalbufina contamos con la buprenorfina que es 25 a 50 veces más potente que la morfina.^{5,6}

En la literatura internacional existen guías de manejo del dolor con buprenorfina enfocadas al periodo mediato, tardío y crónico pero no en el agudo inmediato al acto quirúrgico.^{1,2,5,6}

La buprenorfina administrada por vía endovenosa después de la morfina, es hasta este momento el Gold estándar, para manejo de dolor agudo postoperatorio. La administración vía sublingual aparece como una opción que disminuye los efectos secundarios o adversos con una eficacia analgésica muy similar a la endovenosa, e incluye las siguientes ventajas: produce menos estreñimiento que Morfina, menor dependencia física, techo analgésico a dosis altas, evita el paso por el sistema porta y puede utilizarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal.^{4,7,8}

Comparamos la analgesia y los efectos secundarios con la administración de buprenorfina por vía endovenosa y por vía sublingual en el manejo de dolor agudo postoperatorio de cirugía abdominal.

En nuestro estudio, el comportamiento de los pacientes que recibieron este medicamento por ambas vías farmacológicas fue prácticamente idéntico, el efecto que tuvieron en ambos grupos sobre el dolor no mostro diferencias estadísticas con significancia. Esto discrepa respecto a lo encontrado en la literatura internacional, que refiere que el dolor será controlado de forma efectiva para su uso crónico en dolor oncológico y que mejorará la sintomatología a partir de la segunda o tercera toma, pero en lo referente a dolor agudo y en específico para el dolor postoperatorio, no existe referencias previas.

Rodríguez (2006) y Brown (2011) publicaron que buprenorfina por vía endovenosa tiene un mejor efecto analgésico sin embargo se enfocan a manejo de dolor crónico, quedando demostrado en este estudio que ofrece la misma analgesia para dolor agudo postoperatorio.^{3,8}

Como medida de seguridad para control de medicamentos y dado que es bien conocido su efecto nausigéno y emético, se midió y comparó la frecuencia de estas complicaciones, cabe aclarar que como ya eran esperadas, se medico a todos los pacientes con ondansetrón a dosis techo farmacológico de 4 mg, que si bien disminuye francamente esta sintomatología, no la inhibe por completo.

A este respecto en el presente estudio no encontramos diferencias significativas en ambas formas de administración de la buprenorfina lo que corrobora parcialmente lo referido por Soto (2009) y Nalini (2010) quienes demostraron respectivamente que la presencia de efectos secundarios con buprenorfina sublingual son menores que con endovenosa.^{4,7}

Por lo anterior esta tesis sirve como base para demostrar que la buprenorfina administrada por vía sublingual es igual de eficaz para manejo de dolor agudo postoperatorio en cirugía abdominal que la buprenorfina administrada por vía endovenosa.

Así como también se demuestra que los efectos secundarios son iguales con las administración por vía endovenosa y sublingual.

Por lo tanto contamos con una nueva opción terapéutica para manejo de dolor agudo postoperatorio en cirugía de abdomen con la misma eficacia analgésica y con la misma incidencia de efectos secundarios, y que sirve como base para futuros estudios al comparar las dos vías de administración para otro tipo de cirugías.

CONCLUSION

La analgesia así como la frecuencia de efectos colaterales obtenidos con la administración Buprenorfina sublingual son iguales a la endovenosa que es menor al 26%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibarra E. Una Nueva Definición de “Dolor”. Un Imperativo de Nuestros Días. Rev. Soc. Esp. Dolor 2006; 2: 66-70.
2. Foley K. Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20º aniversario. OMS 2006; 19: 1- 4.
3. Rodríguez M. J. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. Rev. Soc. Esp. Dolor 2006; 8: 526-531.
4. Soto – Niño M. Buprenorfina en el manejo de dolor por cáncer. Artículo Revisión Rev Colomb Cancerología 2009; 13: 99-103.
5. Miller R. Miller’s Anesthesia, Seventh Edition. San Francisco, California: Churchill-Livingstone; 2010.
6. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. Farmacología Humana. Berlín, Alemania: Almeida OFX, 1991. P. 435-452.
7. Nalini V, Muhammad A. Buprenorphine in Postoperative Pain Management Anesthesiology Clinic 2010; 28: 601–609
8. Brown S. Buprenorphine Metabolites, Buprenorphine-3- glucuronide and Norbuprenorphine-3-glucuronide, Are Biologically Active. Anesthesiology 2011; 6: 1251-1252.
9. Araujo M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque J. Treatment of pain in the oncology patient. Reanimación y Terapia del Dolor. 1990. 2: 1-18
10. Jafari J, Ghanbar M, Shahidi A, Golbabaii SH, Atashkhoui S, Shahrokhi S. Advantages of Buprenorphine in Comparison to Morphine in Postoperative Pain Control. Medical Journal. 9; 2008: 130-132.
11. Clarett M, Escalas de Evaluación De Dolor Y Protocolo De Anestesia. Analgesiology. 11; 2012: 457-512
12. [Jalili M](#), [Fathi M](#), [Moradi-Lakeh M](#), [Zehtabchi S](#). Sublingual buprenorphine in acute pain management: a double-blind randomized clinical trial. Medical Sciences; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115823> 2012: 276-80.
13. Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical Therapy*;2007:1620-31.
14. Schuh K, Johanson E. Pharmacokinetic comparison of the buprenorphine sublingual liquid and tablet. *Neurociences*; 1999:55-60.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“BUPRENORFINA ENDOVENOSA VS SUBLINGUAL PARA MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO EN CIRUGIA ABDOMINAL”
Lugar y fecha:	México, D.F., a _____ de _____ del 2013.
Número de registro:	
Justificación y objetivos del estudio:	Medir las variaciones del dolor postoperatorio con el uso de buprenorfina por vía endovenosa comparado con dosis equipotente por vía sublingual.
Procedimientos:	Mi participación en el proyecto consistirá en que durante el postoperatorio en recuperación se me administre al azar un fármaco opioide llamado buprenorfina por mi vena o debajo de la lengua, para evaluar si hay disminución del dolor postoperatorio.
Posibles riesgos y molestias:	Debido a las propiedades de la buprenorfina la posibilidad de efectos indeseables es escasa, sin embargo puede presentarse reacción alérgica al medicamento, disminución de la presión arterial y del pulso de forma importante, náusea, vómito, y depresión respiratoria a grandes dosis.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La buprenorfina tiene efectos benéficos a nivel cardiovascular, produce sedación disminuye el nivel del dolor, requiere menor cantidad de anestésicos y provee rápida incorporación a las actividades cotidianas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se han comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a la permanencia en el mismo.
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad	Se me ha garantizado que no se me identificaran en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.
Beneficios al término del estudio:	Debido a que decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, solo la satisfacción de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos que en un futuro puedan beneficiar a otros pacientes.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador responsable:	Dr. Edgar Jiménez Sánchez al que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital, ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco, CP 02990, México D.F. o en el Tel: 557 82 10 88 Ext: 23075 y 23076.
Colaboradores:	Dra. Norma Zoila Castañeda Estañol, Dra. Nancy Arellano

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., C.P. 06720. Teléfono: (55)56 27 69 00. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Testigo 1

Dra. Nancy Arellano Hernández. R3A

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre dirección, relación y firma

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
“BUPRENORFINA ENDOVENOSA VS SUBLINGUAL PARA MANEJO DEL DOLOR
AGUDO POSTOPERATORIO EN CIRUGIA ABDOMINAL”**

Grupo Asignado: _____		1. GRUPO 1: ENDOVENOSA 2. GRUPO 2: SUBLINGUAL								
Numero de control: _____					Fecha: _____					
Nombre: _____										
No. de Afiliación: _____ - _____										
Edad: ____ años	Sexo: ____ 1. Masculino 2. Femenino	Peso: ____ Kg	Talla: ____ . ____ m	IMC : ____ . ____	Tasa de fentanilo: ____ . ____ mcg/Kg/hr					
Diagnóstico: _____										
Cirugía realizada: _____										
Servicio quirúrgico:		Cir. General		Angiología			Coloproctología		Urología	
		1		2			3		4	
		_____		_____			_____		_____	
	15 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	75 MIN	90 MIN	105 MIN	120 MIN	135 MIN	150 MIN
TAM										
FC										
SPO2										
NAUSEA										
VOMITO										
EVA										
EVERA										
RAMSA Y										
DISMINUCION DE DOLOR:	SI NO	NAUSEA Y/O VOMITO			SI NO	DEPRESION RESPIRATORIA		SI NO		