



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

**EFICACIA ANALGÉSICA DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN PACIENTES DE
CLÍNICA DE DOLOR DEL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE LA SECRETARÍA DE
SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
ERIKA GRACIELA LÓPEZ MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. HERLINDA MORALES LÓPEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA

CO-ASESOR DE TESIS
DR. SAÚL HUERTA MARTÍNEZ
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. DE MÉXICO, 2017



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.

**“EFICACIA ANALGESICA DE BUPRENORFINA TRANSDERMICA
EN PACIENTES DE CLINICA DE DOLOR DEL SEGUNDO NIVEL DE
ATENCION DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE
MÉXICO”**

Autor: López Mendoza Erika Graciela

Vo. Bo.



Dra. Herlinda Morales López

Profesora titular del curso de especialización en anestesiología

Vo. Bo.



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA

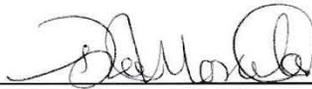
Dr. Federico Lazcano Ramirez
Director de Educación e Investigación

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

**“EFICACIA ANALGÉSICA DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN
PACIENTES DE CLÍNICA DE DOLOR DEL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN
DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO”**

Autor: López Mendoza Erika Graciela

Vo. Bo.



Dra. Herlinda Morales López

Director De Tesis

Profesora Titular Del Curso De Especialización En Anestesiología

Vo. Bo.



Dr. Huerta Martínez Saúl

Co-Asesor De Tesis

Médico Adscrito De Medicina Interna

Hospital General De Ticomán

DEDICATORIA

A mis padres:

Por siempre estar ahí conmigo y darme su apoyo, por alentarme para seguir mis sueños, porque a pesar de las adversidades eh sabido superarlas por el carácter que en mi han forjado, porque siempre eh soñado con ellos y para ellos, para devolverles algún día un poco de lo mucho que me han dado, por traerme a este mundo y que a pesar de las vicisitudes siempre han sido y son mi mayor inspiración.

A mis hermanos:

A Nicolás y Arturo, porque adquirí de ellos el gusto por la medicina y por ellos aún sigo en este camino, siempre con el deseo de superarme día a día, porque mi primer deseo de estudiar medicina fue parecerme más a ellos por la admiración que me provocan. A Braulia por enseñarme a cuidar al prójimo, a Socorro y Heliodoro por enseñarme a ser una madre y un padre ejemplar, que han luchado por el bienestar de sus hijos, porque mi mayor deseo es ser igual que ellos de entregados.

A mi profesora titular y directora de tesis Dra. Herlinda Morales López por su apoyo constante y orientación en estos tres años de residencia y el término de dicho trabajo de investigación.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS.....	11
ASPECTOS METODOLÓGICOS	11
CRITERIOS.....	12
VARIABLES.....	12
RESULTADOS.	13
DISCUSIÓN.	16
CONCLUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFIA.	18

RESUMEN

Objetivo: Valorar la eficacia de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor crónico secundario a diversas causas; como amputaciones de miembros pélvicos, dolor crónico postoperatorio secundario a cirugías oncológicas como mastectomías radicales, cirugías de columna no exitosas, enfermedades como fibromialgia y artritis reumatoide, así como a consecuencia de descontrol metabólico, como lo es el dolor neuropático secundario a diabetes mellitus. Dichos pacientes se obtuvieron de la consulta externa de dolor del Hospital General de Ticomán. **Aspectos Metodológicos:** se estudiarán dos grupos con 16 pacientes ingresados en la consulta de clínica de dolor, los cuales están tratados con buprenorfina transdérmica con dosis de 10 y 20 mg, así como tratamiento adyuvante a base de neuromoduladores. A través de la escala de Evera se valorará la intensidad del dolor en cada paciente al inicio del tratamiento con parche de buprenorfina, así como la intensidad del dolor en escala de Evera en la última consulta de dolor registrada en el expediente clínico. Así también se estudiará la escala de Evera en pacientes que se encuentren en tratamiento con neuromoduladores como gabapentina, pregabalina o carbamazepina y si la influencia de estos es estadísticamente significativa para modificar la escala de Evera en la última consulta registrada en el expediente clínico. Se estudiará la influencia del tratamiento a base de buprenorfina transdérmica para la disminución del peso corporal de los pacientes comparando el último peso registrado, con el peso al inicio del tratamiento. **Resultados:** De los pacientes estudiados se obtuvo un promedio de 18 mujeres y 14 hombres, apoyando la estadística de que las mujeres son la proporción que más acude a consulta de dolor, se encontró un promedio de edad en ambos grupos de 52 años, relacionada esta con el padecimiento crónico de los pacientes, y siendo este el principal factor para la presencia de dolor crónico y de difícil tratamiento. En el grupo 1 tratados con buprenorfina transdérmica de 10 mg se encontraron con valoración de la intensidad en escala de Evera Inicial: moderado: 7, fuerte: 8, muy fuerte: 1 a comparación del Evera Final: Leve: 12, moderado: 4, corroborando la eficacia del opioide transdérmico para control del dolor. En el grupo 2 tratados con buprenorfina transdérmica de 20 mg se encontraron con valoración de la intensidad en escala de

Evera Inicial: moderado: 2, fuerte: 10, muy fuerte: 4 y con resultados en escala de Evera Final: Leve: 9, moderado: 6, fuerte: 1. De los 32 pacientes ingresado a tratamiento con buprenorfina a 23 de ellos se les inicio con tratamiento neuromodulador y el resto no necesito de estos. En esta valoración no se encontró diferencia estadística en la escala de Evera con el uso o no de neuromodulador. Se analizaron cuatro subgrupos con dosis de 10 y 20 mg, y sin y con modulador, para explicar si la interacción entre la dosis y el neuromodulador modificara la escala de Evera, sin encontrarse diferencia estadística. Se analizó la pérdida de peso de los pacientes de acuerdo a la dosis de buprenorfina, con lo que evidencia una aparente pérdida de peso mayor (2.6 vs 2.0 kg) en los pacientes que recibieron la dosis de 20 mg. Sin embargo el análisis estadístico no alcanzó la significancia. **Conclusión:** El tratamiento de dolor crónico secundario a diversas causas en la consulta externa de dolor del Hospital de Ticomán a base de buprenorfina transdérmica, modifica la intensidad del dolor referida por los pacientes en escala de Evera, así también se encontró que el uso de neuromodulador no modifica significativamente la intensidad del dolor en escala de Evera, sin embargo dicho tratamiento no se excluye dependiendo de la causa del dolor crónico, sin embargo el número de pacientes no es suficiente, para dar por hecho que no influya, esto no abre una brecha para continuar con el estudio de los neuromoduladores. También se observó en nuestro pacientes la disminución del peso corporal en comparación al peso inicial cuando se ingresa a tratamiento con buprenorfina transdérmica, sin embargo la disminución de peso en nuestra población estudiada no es significativamente estadística, además de que no se cuenta con un grupo control sin opioide para comparar la influencia de la buprenorfina transdérmica. Pero este beneficio nos da la pauta para continuar dicho estudio. En los pacientes ingresados a la clínica de dolor del Hospital General de Ticomán, se observó mejoría clínica posterior a inicio del tratamiento con buprenorfina transdérmica, dando como beneficio mejoría en la calidad de vida de los pacientes, por lo cual es una pauta para continuar con el manejo del dolor crónico a base de opioide transdérmico buprenorfina.

Palabras clave: Dolor crónico, buprenorfina transdérmica, EVERA, clínica de dolor, neuromoduladores.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the efficacy of transdermal buprenorphine in patients with chronic pain secondary to various causes; Such as amputations of pelvic limbs, post-operative chronic pain secondary to oncological surgeries such as radical mastectomies, unsuccessful spine surgeries, diseases such as fibromyalgia and rheumatoid arthritis, as well as the consequence of metabolic uncontrol, such as neuropathic pain secondary to diabetes mellitus. These patients were obtained from the external consultation of pain of the General Hospital of Ticomán.

Methodological aspects: two groups will be studied with 16 patients admitted to the clinic of pain, who are treated with transdermal buprenorphine with doses of 10 and 20 mg, as well as adjuvant treatment based on neuromodulators. Through the Evera scale, the intensity of pain in each patient at the beginning of treatment with buprenorphine patch was evaluated, as well as the intensity of the pain in the Evera scale at the last consultation of pain recorded in the clinical file. Thus, the Evera scale will be studied in patients who are being treated with neuromodulators such as gabapentin, pregabalin or carbamazepine and if their influence is statistically significant in order to modify the Evera scale in the last consultation recorded in the clinical file.

The influence of treatment based on transdermal buprenorphine for the reduction of the body weight of the patients will be studied comparing the last recorded weight with the weight at the beginning of the treatment.

Results: A total of 18 women and 14 men were selected from the study population, supporting the statistic that women are the proportion that most frequent the consultation of pain, an average age was found in both groups of 52 years, related to this With the chronic suffering of the patients, and this being the main factor for the presence of chronic pain and difficult treatment.

In group 1 treated with 10 mg transdermal buprenorphine were found with an intensity rating on the Initial Evera scale: moderate: 7, strong: 8, very strong: 1 compared to the Final Evera: Slight: 12, moderate: 4, Corroborating the efficacy of the transdermal opioid for pain control. In group 2 treated with transdermal buprenorphine of 20 mg were found with an intensity rating on the Initial Evera scale:

moderate: 2, strong: 10, very strong: 4 and with results on the scale of Final Evera: Slight: 9, moderate: 6, strong: 1.

Of the 32 patients admitted to treatment with buprenorphine, 23 of them were started with neuromodulator treatment and the rest did not need these. In this assessment no statistical difference was found in the Evera scale with the use of neuromodulator or not. Four subgroups with doses of 10 and 20 mg, and without and with modulator, were analyzed to explain if the interaction between the dose and the neuromodulator modified the scale of Evera, without finding statistical difference. The weight loss of the patients was analyzed according to the buprenorphine dose, evidencing an apparent greater weight loss (2.6 vs 2.0 kg) in the patients who received the 20 mg dose. However, statistical analysis did not reach significance. **Conclusion:** The treatment of chronic pain secondary to various causes in the outpatient pain clinic of Ticomán Hospital based on transdermal buprenorphine modifies the intensity of pain referred by the patients in the Evera scale, so it was also found that the use of neuromodulator Does not significantly modify the intensity of the pain in the scale of Evera, however this treatment is not excluded depending on the cause of the chronic pain, however the number of patients is not enough, to assume that it does not influence, this does not open a gap To continue the study of neuromodulators. The reduction in body weight was also observed in our patients compared to the initial weight when treatment with transdermal buprenorphine was entered, however the weight loss in our population studied was not statistically significant, in addition to a control group without opioid to compare the influence of transdermal buprenorphine. But this benefit gives us the guidelines to continue this study.

In the patients admitted to the pain clinic of the General Hospital of Ticomán, clinical improvement was observed after initiation of transdermal buprenorphine treatment, resulting in an improvement in patients' quality of life, which is a guideline to continue with the management of chronic pain based on transdermal opioid buprenorphine.

Key words: Chronic pain, transdermal buprenorphine, EVERA, pain clinic, neuromodulators.

INTRODUCCIÓN.

El dolor se define por la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) como una experiencia sensorial y emocional, no placentera, que se asocia a un daño de los tejidos, el cual es real o potencial, o bien descrita en términos de dicho daño. (1)

El dolor es un problema frecuente que afecta a nuestra sociedad; tiene diferentes formas y diversas caras, su presencia daña nuestra capacidad de relacionarnos con quienes nos rodean, nuestras actividades diarias y nuestra economía. (1)

Diversos autores han considerado al dolor crónico como un problema de salud pública. Se ha sugerido que este afecta del 25 al 29% de la población general a nivel internacional. Sin embargo, en México se carece de estudios epidemiológicos que documenten el impacto del dolor crónico en la población general. No obstante a lo anterior, si consideramos que México cuenta con 105 millones de habitantes, entonces es posible que poco más de 28 millones de habitantes padezca este tipo de dolor. (2)

No obstante a lo anterior nuestro país destina el 6.6% del producto interno bruto (PIB) a la salud. Comparativamente, la Unión Americana, destina a la salud el 15.3% de dicho indicador y Canadá el 10%). Esto nos orienta sobre la proporción que le correspondería a la atención del dolor, ya sea agudo o crónico. (2)

El dolor crónico se define como aquel que se manifiesta en forma persistente, episódica o recurrente, su intensidad o severidad afecta la funcionalidad o las condiciones de vida del enfermo que lo padece, y es atribuible a un proceso de enfermedad. (2)

Se ha considerado que el dolor crónico es aquel que se mantiene más allá de 3 o 6 meses desde su inicio. (2)

En la Unión Americana, el 17% de los pacientes atendidos en los centros de atención primaria presentan dolor crónico. En nuestro país, cifras del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) durante el período de 1991 a 2002, sugieren al menos el 5% de los individuos que acudieron a los centros de medicina familiar presentaron una enfermedad dolorosa crónica claramente documentada. (2)

En nuestro país, las principales causas de morbimortalidad se encuentran asociadas a la presencia de dolor. De acuerdo a cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), las principales causas de mortalidad de la población mexicana destacan: las enfermedades del corazón, la diabetes mellitus, el cáncer y los accidentes. (3)

La diabetes mellitus tiene una prevalencia en la población mexicana del 8%. De estos se ha reportado que entre el 20 y el 24% desarrollarán polineuropatía diabética, es decir cerca de 2 millones de mexicanos en la actualidad padecen dolor por esta causa. En el caso del cáncer, se ha identificado que contribuye en el 12.7% de la mortalidad general de la población mexicana y genera dolor en al menos el 75 % de la población que la padecen. (3).

El dolor es un importante problema de salud pública en todo el mundo. La Declaración de Montreal Canadá (2010) apoyada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, Federación Europea del Dolor y la OMS afirma que el acceso al tratamiento del dolor es un derecho humano fundamental, y que cada persona que sufre debe ser evaluada adecuadamente y recibir un tratamiento efectivo sin discriminación. (4)

El tratamiento correcto para el dolor depende de varios factores, como la accesibilidad y la disponibilidad de analgésicos, especialmente los opioides debido a su amplio rango de eficacia. (4)

Los pacientes latinoamericanos sufren de dolor por muchas razones, pero no son tratados adecuadamente debido a, junto con otras causas, la opiofobia de los médicos. Esta última causa se debe a suposiciones inexactas sobre el tratamiento del dolor crónico no oncológico (CNOP), el temor a los profesionales de la salud por el mal uso y la adicción, así como una percepción errónea de la falta de eficacia de los opioides (4).

La terapia transdérmica, incluye dos parches transdérmicos opioides: fentanilo y buprenorfina. Ambos fármacos se clasifican como opioides fuertes, pero la nueva buprenorfina transdérmica de dosis baja puede utilizarse para el dolor moderado. Es aconsejable esperar al menos unos días para observar la respuesta a un parche

antes de modificar la dosis y observar las mismas precauciones que con cualquier otro método de administración (4).

La buprenorfina está experimentando un renacimiento en el tratamiento del cáncer crónico y el dolor no relacionado con el cáncer y la dependencia de los opiáceos. Los datos preliminares sugieren que en comparación con la morfina y otros opiáceos, la buprenorfina parece causar menos hiperalgesia y tolerancia, y tiene menos efecto en los sistemas inmunológico y endocrino. (5)

La buprenorfina es un receptor parcial de opioides m y un agonista similar a los receptores opioides (ORL-1) y un antagonista de los receptores opioides k y d. Tiene alta afinidad en los receptores opioides m, k y d, pero la afinidad en el receptor ORL-1 es 500 veces menor. (5)

La buprenorfina es altamente liposoluble haciéndola adecuada para el suministro de TD. Está disponible en formulaciones que administran 5, 10 o 20 microgramos / h durante 7 días (BuTrans). Fuera de los Estados Unidos, también están disponibles formulaciones que suministran 35, 52,5 o 70 microgramos / h durante 4 días (Transtec). (5)

La buprenorfina se distribuye uniformemente en una matriz de medicamento en adhesivo. Su liberación está controlada por las características físicas de la matriz y es proporcional a la superficie del parche. La absorción de la buprenorfina a través de la piel y en la circulación sistémica está influenciada por el estrato córneo y el flujo sanguíneo. Por lo tanto, si la piel es cálida y vasodilatada, la tasa de absorción aumenta. (5)

Los agonistas / antagonistas mixtos (buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina) pueden actuar como agonistas a dosis bajas y como antagonistas (en el mismo o diferente tipo de receptor) a dosis más altas. (6)

El buprenorfina hidrocloreto fue introducido en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor en forma parenteral en 1981. Las formulaciones transdérmicas para el tratamiento del dolor se iniciaron en Europa en 2001, lo que llevó a un renovado interés en el uso de buprenorfina para tratar el dolor de cáncer y dolor crónico no maligno. (7)

En 2010, el sistema transdérmico de buprenorfina (BTDS, Butrans®, Purdue Pharma LP, Stamford, CT, US) fue aprobado en los EE.UU. para la gestión de pain.9-11 crónica El BTDS es un parche transdérmico que proporciona un promedio de 5, 7,5, 10, 15, o 20 g / h de buprenorfina más de 7 días. Está indicado para el manejo de dolor lo suficientemente severo como para requerir tratamiento diario, 24 horas al día y opiáceo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Varios estudios han demostrado que el BTDS es efectivo, seguro y generalmente bien tolerado en adultos con dolor crónico moderado-grave (7)

La buprenorfina es un opioide lipofílico semisintético derivado de la tebaína que se clasifica como una sustancia controlada del grupo III. La buprenorfina demuestra alta afinidad de unión por los receptores μ , κ y δ y baja afinidad por ORL1 (nociceptina). La buprenorfina demuestra diferentes actividades intrínsecas como un agonista parcial en los receptores opioides μ y en los receptores ORL1, un antagonista en los receptores κ y un agonista en receptores δ -opioides in vitro. Los efectos analgésicos de la buprenorfina parecen derivarse en gran parte (si no únicamente) de sus acciones en el receptor μ -opioide, mientras que las contribuciones de las acciones en los otros receptores opioides no están claras. La disociación lenta de la buprenorfina de los receptores opioides μ puede contribuir a su larga duración de actividad. (7)

La buprenorfina posee una vida media de 4 a 5 horas, debido a su alta lipofilia se distribuye rápidamente en el tejido nervioso, donde progresivamente supera los niveles plasmáticos. Esta característica, junto a su bajo peso molecular (467,6 Dalton) le permite atravesar con relativa facilidad la barrera cutánea. (13)

Se une a las proteínas plasmáticas y se inactiva por transformación enzimática a través de conjugación y desalquilación. Por la reacción de conjugación, un 80-90% se transforma en metabolitos inactivos, mientras que por desalquilación producida por la enzima 3A4 del citocromo P450 produce norbuprenorfina. (13)

La liberación de buprenorfina es regulada por el gradiente de concentración entre el parche y la piel. Este sistema permite alcanzar concentraciones plasmáticas analgésicas a partir de 24-72 horas. Debido a que las concentraciones plasmáticas

analgésicas se alcanzan en forma lenta, se debe mantener la pauta analgésica previa durante las primeras 12-24 horas después de colocar el primer parche. La buprenorfina se libera en cantidades suficientes durante un periodo de 96 horas, esto significa que para garantizar un alivio continuo del dolor, el parche se debe cambiar dos veces a la semana. (13)

En pacientes de edad avanzada o muy debilitados o que no han sido tratados previamente con opioides se debe iniciar con medio parche (17,5 mcg/h). (13)

La primera descripción médica de la sensación fantasma post amputación fue dada por Ambrosio Paré (1510-1590), él notificó que los pacientes pueden quejarse de fuertes dolores en el miembro perdido posterior a la amputación. (14)

La lesión sufrida por el nervio post amputación es seguida por una serie de cambios en la periferia y en el sistema nervioso central y que esos cambios pueden jugar un rol en la inducción y mantenimiento del dolor crónico por miembro fantasma; aunque los dolores fantasma pueden ocurrir seguidos a la amputación de cualquier parte del cuerpo (14).

La gabapentina está autorizado para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos en el Reino Unido a dosis de hasta 3,6 gramos (3600 mg) diarios. Se administra por vía oral, generalmente como comprimidos o cápsulas, pero a veces como una solución oral (50 mg / ml). La guía sugiere que el tratamiento con gabapentina se puede iniciar con una dosis de 300 mg al día para el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina se prescribe ampliamente para el dolor neuropático y es práctica común en algunos países (16)

La pregabalina es un ligando alfa-2-delta similar al GABA, pero no actúa sobre los receptores GABA. Por el contrario, se une con alta afinidad a la subunidad alfa-2-delta de canales de calcio pre sinápticos con voltaje, lo que resulta en la reducción del flujo de calcio a través de los canales, lo que posteriormente inhibe la liberación de neurotransmisores incluyendo glutamato, norepinefrina y sustancia P.

Los estudios en animales sugieren que la disminución de los niveles de estos neurotransmisores excitatorios es el mecanismo de acción de la pregabalina, resultando en su beneficio analgésico, anticonvulsivo y ansiolítico. Otro mecanismo

potencial de la pregabalina es el aumento del sueño de onda lenta, demostrado en un estudio en sujetos humanos sanos. (17, 19)

Pregabalina avanza nuestro conocimiento de la fibromialgia a través de la mejora de la comprensión de la sensibilización central y cómo los neurotransmisores cerebrales controlan las percepciones centrales del dolor. (18)

La pregabalina se absorbe rápidamente, principalmente en el colon proximal (biodisponibilidad > 90%) y tiene una farmacocinética altamente predecible y lineal. El consumo de alimentos no afecta su absorción o eliminación, pero puede retrasar su concentración plasmática máxima, que se produce a las 1,5 horas. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 6 horas. Debido a que no se une a las proteínas plasmáticas, atraviesa libremente la barrera hematoencefálica. El fármaco alcanza su concentración en estado estacionario dentro de los 2 días posteriores al inicio de la terapia. (18, 19)

El dolor neuropático surge como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial. Generalmente es crónico y difícil de tratar.

La farmacoterapia recomendada para el dolor neuropático incluye el uso de algunos antidepresivos, como antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina), y / o anticonvulsivos como los gabapentinoides gabapentina o pregabalina (20)

JUSTIFICACIÓN.

En nuestro país el dolor es de las primeras causas de motivo de consulta a cualquier nivel de atención, sin embargo se carece de infraestructura en el segundo nivel de atención para el manejo del dolor crónico, secundario a diversas causas como son dolor neuropático secundario de diabetes mellitus tipo 2, posterior a cirugía abdominal, posterior a cirugía oncológica, así como secundario a amputación de extremidades y enfermedades de origen reumatológico como artritis reumatoide y fibromialgia.

El dolor crónico se considera a nivel mundial como un problema de salud pública, sin embargo en nuestro país, se carecen de cifras exactas para que documenten el impacto de dolor crónico en la población general, así como el impacto económico.

Cabe destacar que en nuestro país solo se destina el 6.6% del producto interno bruto a la salud, a diferencia de los países de primer mundo como ejemplo la Unión Americana que destina el 15.3% de dicho indicador y Canadá el 10%).

Por lo anterior se decide realizar un estudio que nos brinde los datos epidemiológicos en el manejo del dolor crónico en el segundo nivel de atención de la secretaria de salud de la ciudad de México.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula. La buprenorfina transdérmica no es útil en el manejo del dolor crónico secundario a diversas causas.

Hipótesis alterna. La buprenorfina transdérmica es útil en el manejo del dolor crónico secundario a diversas causas.

OBJETIVOS.

Demostrar el efecto analgésico de buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor crónico de la consulta externa del Hospital General de Ticomán.

Comparar dosis de buprenorfina de 10 y 20 mg para el mejor control del dolor crónico. Disminuir el uso de medicamentos analgésicos intravenosos. Disminuir el uso de buprenorfina intravenosa o dosis de rescate.

Uso de neuromoduladores para mejor control de dolor crónico.

Valorar por medio de escala de EVA el dolor posterior a inicio de buprenorfina transdérmica.

ASPECTOS METODOLÓGICOS.

Previa autorización del Comité de Ética del Hospital General Ticomán, se procederán a solicitar los expedientes físicos de los pacientes ingresado a la consulta externa de dolor, se revisaran los expedientes de pacientes con causas de dolor crónico ya mencionados previamente, se revisaran los expedientes de aquellos pacientes que tengan tratamiento a base de buprenorfina transdérmica.

Se dividirán los expedientes en pacientes de tengan tratamiento a base de buprenorfina en dosis de 10 mg que corresponderán al primer grupo y el segundo grupo lo conformaran aquellos expedientes de pacientes que se encuentren con tratamiento a base de buprenorfina 20 mg.

En ambos grupos se analizará el uso de neuromoduladores y se comparará la eficacia analgésica en base a dosis de medicamento opioide transdérmico así como también la modificación de la escala de EVERA influida por administración de neuromoduladores.

Se comparará la modificación de la escala de EVERA en base a dosis de administración, así como su modificación en base a uso de neuromoduladores.

Los datos fueron organizados en hoja de datos de Office Excel 2016, se utilizaron medidas de tendencia central como la media y la mediana para variables cualitativas o cuantitativas, así como uso de desviación estándar y percentil 25-75, se utilizó programa STATA para realizar prueba de Fisher para variables cualitativas obteniendo significado estadístico valores $p < 0.05$.

CRITERIOS.

Criterios de inclusión. Pacientes en tratamiento con parche de buprenorfina 10 o 20 mg más neuromodulador, pacientes de 40 a 60 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 más neuropatía diabética en tratamiento por servicio de dolor, pacientes de 20 a 60 años con amputación de miembros pélvicos secundario a necrobiosis diabética, pacientes de 20 a 60 años con amputación (es) de miembros pélvicos secundario a traumatismo o insuficiencia venosa periférica, pacientes con dolor crónico secundario a cirugía oncológica, pacientes con dolor crónico secundario a úlceras vasculares secundario a insuficiencia venosa periférica.

Pacientes ASA 2 y 3.

Criterios de no inclusión: Pacientes que no acepten ingresar al protocolo, con alergia a buprenorfina y pacientes dependientes de opioides.

Criterios de interrupción. Alergia en sitio de colocación de parche transdérmico.

Criterios de eliminación. Pacientes que no cuenten con inicio de analgesia a base de buprenorfina transdérmica.

VARIABLES.

Escala de valoración EVERA al inicio del tratamiento con buprenorfina transdérmica, así como última valoración en reporte de última consulta en expediente clínico. Uso de otros opioides reportados en última consulta para manejo de dolor agudizado. Uso de neuromoduladores en el manejo del dolor y como influyo en la modificación

de la escala EVERA. Valorar efecto secundario y beneficios en el paciente como disminución de consumo de tabaco, así como porcentaje de peso corporal en base a peso inicial al tratamiento.

RESULTADOS.

De los pacientes estudiados se obtuvo un promedio de 18 mujeres y 14 hombres, apoyando la estadística de que las mujeres son la proporción que más acude a consulta de dolor, se encontró una media de edad en ambos grupos de 52 años, con una DE ± 11.2 relacionada esta con el padecimiento crónico de los pacientes, y siendo este el principal factor para la presencia de dolor crónico y de difícil tratamiento.

Se registraron también el peso inicial con media de 77 años y DE ± 17 y el peso final con media de 75 y DE ± 16.8 ultimo peso registrado en la última nota del expediente clínico.

Así también se registró la talla de todos los pacientes obteniendo una media de 1.61 metros con un DE ± 0.09 y los meses con tratamiento a base de buprenorfina transdérmica, obteniendo una mediana de 4 meses con P25-75 de 1-9. Tabla 1.

Tabla 1: Descripción de variables numéricas

Variable	Media o mediana	DE o P25-75
Edad	52	± 11.2
Peso Inicial	77	± 17
Peso Actual	75	± 16.8
Talla	1.61	± 0.09
*Meses con buprenorfina	4	1-9

*Esta variable tuvo una distribución no paramétrica de acuerdo a las prueba de sesgo y curtosis, por lo que se describieron en base a su mediana y P25-75.

En el grupo 1 tratados con buprenorfina transdérmica de 10 mg se encontraron con valoración de la intensidad en escala de Evera Inicial: moderado: 7, fuerte: 8, muy fuerte: 1 a comparación del Evera Final: Leve: 12, moderado: 4, corroborando la eficacia del opioide transdérmico para control del dolor. En el grupo 2 tratados con buprenorfina transdérmica de 20 mg se encontraron con valoración de la intensidad en escala de Evera Inicial: moderado: 2, fuerte: 10, muy fuerte: 4 y con resultados en escala de Evera Final: Leve: 9, moderado: 6, fuerte: 1. Tabla 2.

Tabla 2: Descripción de variables nominales

Variable	Frecuencia n=32	%
Genero		
Masculino	14	44
Femenino	18	56
Dosis buprenorfina		
10 mg	16	50
20 mg	16	50
EVERA INICIAL		
Leve	0	0
Moderado	9	28
Fuerte	18	56
Muy fuerte	5	16
EVERA ACTUAL		
Leve	21	66
Moderado	10	31
Fuerte	1	3
Muy fuerte	0	0

Se analizó la diferencia entre el Evera inicial y el Evera final alcanzada con la dosis de 10 mg de buprenorfina y con la dosis de 20 mg. La mayoría de pacientes que fueron tratados con dosis de 10 mg mejoraron el grado de Evera, quedando en leve y moderado. (Con una fuerte tendencia hacia la significancia estadística, P. 06). Con la dosis de 20 mg no se encontró mejoría en la escala de Evera (P 0.44) (Tabla 3)

Tabla 3. Evera en relación a dosis de buprenorfina.

EVERA	Dosis 10 mg			Dosis 20 mg		
	Evera Inicial	Evera Final	P	Evera Inicial	Evera Final	P
Leve	0	12 (75%)	0.06	0 (0%)	9 (56%)	0.44
Moderado	7 (44%)	4 (25%)		2 (13%)	6 (38%)	
Fuerte	8 (50%)	0		10 (63%)	1 (6%)	
Muy fuerte	1 (6%)	0		4 (25%)		

*Comparación de frecuencias en los grados de dolor de la escala Evera al inicio y al final del tratamiento con 10 y 20 mg. Análisis realizado con prueba exacta de Fisher.

Se comparó la mejoría en escala de Evera cuando al paciente se le agregó fármacos neuromoduladores. No se encontró asociación entre el uso de neuromodulador y modificación del grado Evera al final del tratamiento. (P 0.12) Tabla 4.

Tabla 4. Grado de Evera en relación a uso o no de neuromodulador

EVERA FINAL	SIN NEUROMODULADOR	CON NEUROMODULADOR	P
Leve	4 (19%)	17 (81%)	0.12
Moderado	4 (40%)	6 (60%)	
Fuerte	1 (100%)	0 (0%)	
Muy fuerte	0	0	
Insoportable	0	0	

Comparación de los grados de dolor de la escala de dolor Evera, en pacientes con neuromodulador y sin neuromodulador. Análisis realizado con prueba exacta de Fisher

Se analizaron cuatro subgrupos con dosis de 10 y 20 mg, y sin y con modulador, para explicar si la interacción entre la dosis y el neuromodulador modificara la escala de Evera, sin encontrarse diferencia estadística (P 0.23) Tabla 5.

Tabla 5. Interacción entre dosis de buprenorfina y uso de neuromodulador.

Dosis/Neuromodulador	Leve	Moderada	Severo	P
10 mg/Sin Neuromodulador	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	0.23
10 mg/Con Neuromodulador	9 (82%)	2 (18%)	0 (0%)	
20 mg/Sin Neuromodulador	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	
20 mg/Con Neuromodulador	8 (67%)	4 /33%	0 (0%)	

Se analizó la pérdida de peso de los pacientes de acuerdo a la dosis de buprenorfina, con lo que evidencia una aparente pérdida de peso mayor (2.6 vs 2.0 kg) en los pacientes que recibieron la dosis de 20 mg. Sin embargo el análisis estadístico no alcanzó la significancia (P 0.64) Tabla 6.

Tabla 6. Pérdida de peso en relación a dosis de buprenorfina.

	Buprenorfina 10 mg	Buprenorfina 20 mg	P
Pérdida de peso (promedio)	2 (+/- 4)	2.6 (± 3.5)	0.64

Comparación de medias de pérdida de peso entre los pacientes que recibieron 10 o 20 mg de buprenorfina. Análisis realizado con prueba T de Student

DISCUSIÓN.

Los pacientes con dolor crónico referidos a la clínica de dolor del Hospital General de Ticomán se encuentran con valoraciones de Evera que cumplen con criterios para iniciar el tratamiento a base de opioides, en esta clínica se opta por manejar a los pacientes con un opioide transdérmico como lo es la buprenorfina, debido a que por su constitución y vía de administración no se requiere de un espacio físico para vigilancia hemodinámica, además aunado a que en dicho hospital no se cuenta con la infraestructura para inicio de control de dolor por medio de infusiones intravenosas, el tratamiento transdérmico se indica en dosis de 10 o 20 mg dependiendo de la primera valoración en la consulta externa de dolor y se continua con consultas subsecuentes para vigilar el control álgico por medio de escala de Evera. Así también en base a la valoración médica inicial se decide o no iniciar con neuromodulador.

CONCLUSIÓN.

El tratamiento de dolor crónico secundario a diversas causas en la consulta externa de dolor del Hospital de Ticomán a base de buprenorfina transdérmica, modifica la intensidad del dolor referida por los pacientes en escala de Evera, así también se encontró que el uso de neuromodulador no modifica significativamente la intensidad del dolor en escala de Evera, sin embargo dicho tratamiento no se excluye dependiendo de la causa del dolor crónico, sin embargo el número de pacientes no es suficiente, para dar por hecho que no influya, dicho resultado abre una brecha para continuar con el estudio de los neuromoduladores. También se observó en nuestro pacientes la disminución del peso corporal en comparación al peso inicial cuando se ingresa a tratamiento con buprenorfina transdérmica, sin embargo la disminución de peso en nuestra población estudiada no es significativamente estadística, además de que no se cuenta con un grupo control sin opioide para comparar la influencia de la buprenorfina transdérmica. Pero este beneficio nos da la pauta para continuar dicho estudio.

En los pacientes ingresados a la clínica de dolor del Hospital General de Ticomán, se observó mejoría clínica posterior a inicio del tratamiento con buprenorfina transdérmica, así como la nula presencia de efectos adversos, esto no da como

resultado un beneficio de mejoría en la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico, lo anterior no da la pauta para continuar con el manejo del dolor crónico a base de opioide transdérmico. Así también se disminuye secundariamente el impacto económico en los servicios de urgencia de cuadros agudizados de dolor en pacientes con diagnóstico previo de dolor crónico, dando el mayor enfoque de los servicios de urgencias a pacientes con dolor agudo de otra causa.

BIBLIOGRAFIA.

1. ¿QUÉ SON LAS CLÍNICAS DEL DOLOR? Covarrubias Gómez Alfredo, Guevara López Uriah. Revista Digital Universitaria. 2006 Abril; 7 (4) 1-7.
2. Covarrubias-Gómez Alfredo, Guevara-López Uriah, Gutiérrez-Salmerón Claudia. Epidemiología del dolor crónico en México. 2010 Diciembre; 33 (4) 207-213.
3. Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez. Las clínicas del dolor en México. Rev. Mex. De Anestesiología. 2008 Ene-Mar; 31 (1) 66-70.
4. Lara-Solares Argelia, Aguayo Zamora Carlos, Amescua García César, et al. Latin-American guidelines for opioid use in chronic nononcologic pain. Pain Management. 2016
5. Foster Bethany BMedSci, Twycross Robert DM, Mihalyo Mary PharmD, et al. Buprenorphine. Journal of Pain and Symptom Management. 2013 May; 45 (5) 939-949.
6. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Freie Universität Berlin, Charité Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm. Opioids, sensory systems and chronic pain. European Journal of Pharmacology Elsevier. 2013: 1-9
7. Silverman Sanford, Raffa Robert B, Cataldo Marc J, Kwarcinski Monica, Ripa Steven R. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. Journal of Pain Research, 2017 may; (10): 1255–1263.
8. Steiner Deborah J. MD, Sitar Steve MD, Wen Warren, PhD, Sawyerr Gosford MA, Munera Catherine PhD, Ripa Steven R. MD, Landau Craig, MD. Efficacy and Safety of the Seven-Day Buprenorphine Transdermal System in Opioid-Naïve Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain: An Enriched, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Pain Symptom Manage. 2011 Dec;42(6):903-17.
9. Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related painsyndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. Clin Ther. 2007 Oct; 29(10):2179-93.

10. Landau Craig J MD, Carr William D MBChB, Razzetti Albert J. MD et al. Transdermal Buprenorphine Patches Applied in a 4-Day Regimen Versus a 3-Day Regimen: A Single-Site, Phase III, Randomized, Open-Label, Crossover Comparison. *Clinical Therapeutics*. 2007 October; 29 (10): 2179-2193.
11. Sorge Jürgen MD, Sittl Reinhard MD. Transdermal Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain: Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics*. 2004 Nov; 26 (1) 1808-1820.
12. Sittl Reinhard MD, Griessinger Norbert MD, Likar Rudolf MD. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics*. 2003 Jan; 25 (1) 150-168.
13. Rodríguez René MD MSc, Daza Paola MD, Rodríguez Mario Fernando MD. Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer. *Rev. Col. Anestesiología*. 2006 diciembre; 253-257.
14. Pérez-Martínez Saúl MD. Síndrome de miembro fantasma como secuela postraumática. *Rev. Mex. Anestesiología*. 2012 Abril-Junio; 35 (1) 155-15.
15. Wojciech Leppert, Grzegorz Kowalski. Long-term administration of high doses of transdermal buprenorphine in cancer patients with severe neuropathic pain. *OncoTargets and Therapy*. 2015 Dec; 8 3621–3627.
16. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*. 2014; 4 1-118.
17. Kazuhiro Kosugi, M.D, Keita Tagami, M.D., Ph.D, Tetsuya Tanimoto, M.D. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *The New England Journal of Medicine*. 2017 June; 2396-2397.
18. Lauren Kim, Md, Sarah Lipton Md, Atul Deodhar Md. Pregabalin for fibromyalgia: Some relief but no cure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. (Internet). 2009 April; 76(4):255-261. Disponible en: DOI: 10.3949/ccjm.76a.08024
19. Tassone Daniel M PharmD, Boyce Eric PharmD, Guyer Jennifer PharmD, Nuzum Donald PharmD. Pregabalin: A Novel γ -Aminobutyric Acid Analogue in the

Treatment of Neuropathic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. *Clinical Therapeutics*. 2007 Jan; 29 (1).

20. Pérez Concepcion, Navarro A, Saldaña MT, Masramón X, Rejas J. Pregabalin and Gabapentin in Matched Patients With Peripheral Neuropathic Pain in Routine Medical Practice in a Primary Care Setting: Findings From a Cost-Consequences Analysis in a Nested Case–Control Study. *Clinical Therapeutics*. 2010 May; 32 (7) 1357-1370.

21. Antidepressants and Gabapentinoids in Neuropathic Pain: Mechanistic Insights. Kremer Mélanie, Salvat Eric, Muller André, Yalcin Ipek, Barrot Michel. 2016 Jun; 1-91