

11202  
20/45



# Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores  
Facultad de Medicina  
Curso de Especialización en Anestesiología  
Hospital Español de México

ANALGESIA CON NALBUFINA EN EL  
POSTOPERATORIO INMEDIATO

## TESIS DE POSGRADO

Que presenta el:

DR. CARLOS E. HERRERA CONEO

para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN.

1987



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 está 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.

# ANALGESIA CON NALBUFINA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

## CONTENIDO

	PAGS.
INTRODUCCION	1
CLORHIDRATO DE NALBUFINA FARMACOLOGIA	3
RECEPTORES OPIACEOS	6
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	

## INTRODUCCION

El dolor es un fenómeno complejo, y siempre existe un elemento de ansiedad ante el dolor que se encuentra en un ambiente clínico.

El dolor es un problema antiguo en el hombre. La primera referencia indudable del Opio se encuentra en los escritos de Teofrasto, el el Siglo III A.C. Entre los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre, para mitigar diversos sufrimientos, ninguno es tan eficaz y universal como el Opio. De este en 1803 Sertüner aisló y descubrió un alcaloide al que llamó Morfina, cuya propiedad analgésica no se discute al igual que el problema de la adicción. Esto estimuló la búsqueda de analgésicos potentes que estuvieran libres de potencial para producir adicción.

Se ha hecho un gran avance en la búsqueda de un mejor analgésico del tipo agonista-antagonista. En 1953, se demostró que la Nalorfina medicamento antagonista de narcóticos, tenía potente acción analgésica. La baja posibilidad de adicción fué evidente; no podían sustituir a la Morfina en adictos y además precipitaban el Síndrome de abstinencia cuando eran administrados.

Los resultados obtenidos con los primeros analgésicos antagonistas fueron contradictorios. Algunos no fueron útiles como analgésicos, por sus efectos psicomiméticos importantes. Otros no tuvieron la eficacia analgésica de la Morfina.

En tales circunstancias, sería muy útil contar con una droga que tenga los efectos benéficos existentes en los opioides agonistas, pero sin sus efectos colaterales.

Por lo que la investigación farmacológica parece haber encontrado una posibilidad en los opioides de acción mixta ( - agonista-antagonista ), entre los que destaca el Clorhidrato de Nalbufina. Compuesto químicamente relacionado con el opioide agonista oximorfona ( se obtiene modificando la molécula de la morfina ) y con el opioide antagonista Naloxona ( derivado de la oximorfina ), entre cuyas características principales destaca: igual potencia analgésica y aproximadamente la misma duración de acción que la Morfina pero si las propiedades psicométicas o adictivas que la Morfina, aunque no desprovista de los efectos colaterales al parecer, dosis dependiente.

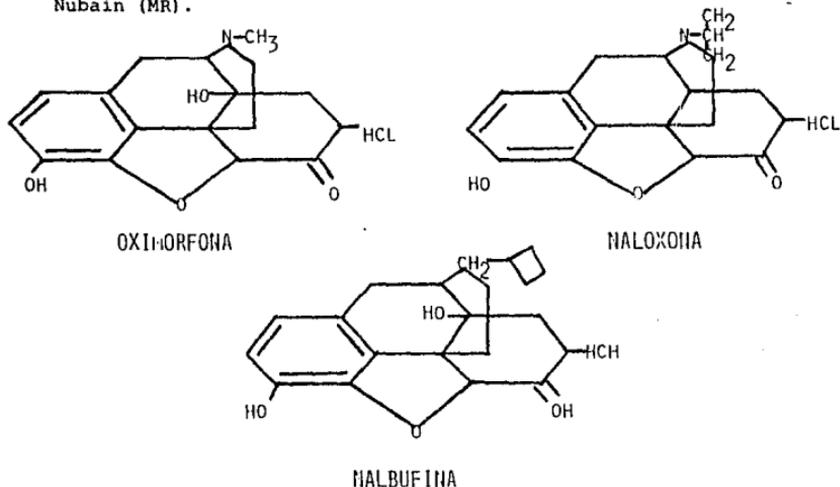
Amplios estudios de investigación clínica se han realizado durante las 2 últimas décadas, comprendiendo más de 2000 valoraciones, en más de 27 estudios simples o cruzados. Por lo que con esta extensa documentación clínica puede concluirse que la Nalbufina es un logro importante en la búsqueda de un analgésico con la eficacia de la Morfina y con menor posibilidad de adicción y de otros efectos indeseables de los analgésicos potentes.

El presente estudio tiene por objeto comparar la acción analgésica y los efectos colaterales de la Nalbufina y Meperidina sobre el sistema cardiorespiratorio en el postoperatorio inmediato.

## II. CLORHIDRATO DE NALBUFINA

### Farmacología.

Nombres. Clorhidrato de Nalbufina. Clorhidrato de ( 17-(ciclobutil-metil)-4,5 alfa epoximorfina-3,6 alfa-14-triol ). Nubain (MR).



Descripción química: El Clorhidrato de Nalbufina se obtiene integrando en un solo compuesto características moleculares - del Clorhidrato de oximorfone y del Clorhidrato de naloxona.

### Farmacodinamia y metabolismo.

El inicio de su acción se establece a los dos o tres minutos de su administración intravenosa. Por vía intramuscular su acción se inicia a los 15 minutos y los niveles plasmáticos máxi

mos se alcanzan hasta los 30 minutos posteriores a su administración. Cuando se administra por vía oral la actividad analgésica es notada hasta los 30 minutos siguientes a su administración y el efecto máximo entre uno y dos horas (7); por vía subcutánea muestra un comportamiento similar a los observado cuando se da por vía intramuscular. La vida media de Nalbufina en la sangre es de 5 horas. La duración analgésica media se prolonga, en forma satisfactoria por espacio de 4 a 6 horas.

Experimentos en modelos animales principalmente perros, sugieren que la Nalbufina no se acumula en los tejidos, no produce inducción ni saturación.

La administración intramuscular de 10 mg de Nalbufina en el hombre produce niveles plasmáticos máximos de 48 Mcg/ml al cabo de 0.5 horas.

La Nalbufina se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan con la orina y las heces; solamente el 7% aproximadamente se elimina por la orina sin cambios. La excreción fecal es la principal vía de eliminación debido principalmente a excreción biliar.

Mecanismo de acción.

Los trabajos de investigación han mostrado que se une extremadamente bien a los receptores " $\mu$ ", donde es antagonista; muy bien a los receptores " $\kappa$ " en donde muestra una importante actividad agonista, bien a los receptores " $\delta$ " y muy poco a los receptores " $\sigma$ ". (8)

A través de su unión con receptores estéreo-específicos para los opiáceos en el encéfalo y otros tejidos, alterando - probablemente, la liberación central de neurotransmisores de los nervios aferentes sensibles a estímulos nocivos (4).

#### Actividad y potencia analgésica.

Cuando se administra como dosis única a razón de 0.15-mg/kg/iv, produce analgesia en grado y duración similar a dosis iguales de Morfina, sin embargo, dosis más altas que ésta no aumentan el grado de analgesia en forma clínicamente - significativa (3).

#### Actividad y potencia antagonista.

En los ratones es 11 veces más potente que la Pentazocina, 0.26 veces la potencia de la Nalorfina y 0.04 veces la potencia de la Naloxona ( prueba de la cola de Straub con - Morfina ), Dudziack (2) Latasch y cols. (10) administrando - dosis estandarizadas de 20 mg/iv como bolo, encuentran reversión de la depresión respiratoria ocasionada por la administración de Fentanyl, en voluntarios sanos y en pacientes qu<sub>í</sub> rúrgicos, de manera rápida de (1.5 a 2 min.), sin revertir - la analgesia, sin alteraciones hemodinámicas y además eliminando el riesgo de "remorfinización".

#### Toxicidad.

La toxicidad aguda determinada en animales es relativamente baja y la muerte solo ocurre cuando se han administrado dosis equivalentes a múltiples muy grandes de la dosis - analgésica usual para humanos.

En la toxicidad subaguda y crónica solamente se observó que su aplicación por vía subcutánea a ratas y perros produce la caída del pelo en forma reversible, aunque esto no ocurre en humanos (11). La dosis letal es de 50 mg/kg.

#### Receptores opiáceos.

La hipótesis que una sustancia endógena para los receptores opiáceos puede existir, fué supuesta por la observación, que una estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal en el tallo cerebral de la rata producía analgesia similar a la producida por la Morfina, además esta analgesia inducida eléctricamente fué atenuada por los antagonistas de los narcóticos específicos: Naloxona (12).

En 1975, se identificaron 2 pentapéptidos con actividad analgésica indistinguible a la Morfina MET y LEU-enkefalina - diferentes en su amina terminal; posteriormente se descubrieron alfa, beta, gamma y delta endorfinas.

ENDORFINA. Es término genérico aplicado a todos los péptidos endógenos con actividad opioide.

La identificación de estas endorfinas permitió la asignación de un papel a la beta-lipotrofina, hormona pituitaria de 91 aminoácidos libre de actividad opioide y que actúa probablemente como precursor hormonal, para la síntesis de endorfina. La beta-endorfina corresponde a una secuencia de 30 aminoácidos, siendo más afín y potente que la enkefalina y Morfina.

Kuhar observó con técnicas autoradiográficas que el receptor se encontraba en áreas que regulaban funciones aceptadas por los opiáceos.

## Papel fisiológico de los receptores opiáceos y endorfinas.

### 1) Neuromodulador y regulación endócrina.

La observación de altas concentraciones de beta-endorfina en pituitaria e hipotálamo sugirió su función endócrina. Se postuló que estas aminas biogénicas influyen la secreción de hormonas pituitarias, regulando la liberación de hipofisiotrópicos dentro del sistema (5) (13).

### 2) Neurotransmisiones inhibitorias.

Disminuyen la liberación de algunos neurotransmisores. A nivel de SNC las encefalinas inhiben la liberación de sustancias P, acetilcolina y norepinefrina. La beta-endorfina inhibe la liberación de la dopamina estriatal y adenilciclasa.

### 3) Percepción del dolor y analgesia.

Se especula que el cerebro contiene un sistema de supresión endógena para el dolor, en el cual, la analgesia es mediada por la liberación de endorfinas.

La modulación del dolor es probable que ocurra en los sitios del cordón espinal y supraespinal. Los mecanismos supraespinales incluyen: a) capacidad de las encefalinas para activar vías inhibitorias descendentes en el asta dorsal del cordón espinal. b) interferencia por la elaboración del dolor en las terminaciones del SNC de las vías al dolor anterolateral.

Diferencias individuales en la sensibilidad pueden reflejar diferentes niveles de endorfinas circulantes, número de receptores opiáceos y/o grados de vías inhibitorias al dolor desarrollados.

### 4) Acupuntura.

Se dice que la estimulación periférica en sitios -

de acupuntura aumentan la entrada somatosensorial para áreas-específicas cerebrales que resulta en activación del sistema-inhibitorio del dolor y liberación de endorfinas (12).

5) Respuesta de anestésicos inhalatorios.

Se ha propuesto que los anestésicos inhalatorios actúan en parte por liberación de endorfinas que son antagonizadas por Naloxona. En el hombre se ha demostrado que la Naloxona (0.4 a 0.8 mgIv) disminuye la analgesia producida por  $N_2O$ . En ratas se ha observado que Naloxona (10Mcg/kg/Iv) aumenta 35 a 69% la respuesta estímulo doloroso en anestesia con Halotano. La interpretación no es fácil ya que no se ha demostrado alteraciones en el MAC, del Halotano u  $N_2O$ , siguiendo a la Naloxona. La perfusión del cuarto ventrículo cerebral con Naloxona en perros anestesiados con Halotano produce signos de despertar en los animales, invierte las reducciones en la presión sanguínea, en el trabajo del corazón y la depresión de la respuesta de los baroreceptores producida por 0.75% de Halotano (12).

6) Control de la emoción y la conducta.

Se sugirió que las endorfinas pueden ser implicadas en la enfermedad psiquiátrica, sin embargo no hay evidencia (12,13).

7) Desarrollo de tolerancia y dependencia a los narcóticos.

La administración de narcóticos exógenos causan en las neuronas encefalinérgicas que cese el disparo para liberación de endorfinas (12,13).

### III. MATERIAL Y METODO.

El estudio se llevó a cabo en 40 pacientes, con las siguientes características: edad comprendida entre 30 y 60 años y con peso variable entre los 50 y 60 kg, con un riesgo quirúrgico A.S.A. II y III, que fueron sometidos a cirugía electiva y los cuales cursaban con dolor moderado a severo durante el período postoperatorio inmediato.

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, el grupo 1 recibió 10 mg de Nalbufina Iv, el grupo 2 recibió 50 mg de Meperidina Iv.

Se evaluaron los siguientes parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, por otro lado parámetros hematológicos: TP (tiempo de protombina), TPT (tiempo parcial de tromboplastina) y evaluación de serie megacariosítica (recuento plaquetario).

Respecto a las drogas utilizadas se valoró período de latencia, duración del efecto analgésico, efectos depresores sobre el SNC, reacciones colaterales secundarias (náuseas y vómitos), trastornos hematológicos anteriormente mencionados.

La técnica anestésica utilizada consistió en anestesia general inhalatoria (Halotano y O<sub>2</sub>), en 32 pacientes, anestesia local en 5 y anestesia local más sedación 3 pacientes, en total 40 pacientes.

### IV. RESULTADOS.

En el grupo 1, se observó la siguiente variación en lo -

que respecta a los parámetros evaluados: a) La frecuencia cardíaca se mantuvo entre 78 y 86 latidos por minuto, no habiendo se detectado ni bradicardia ni taquicardia. b) La frecuencia respiratoria se mantuvo entre 18 y 22 respiraciones por minuto, no se observó depresión respiratoria en ningún paciente. c) Tensión arterial, se mantuvo entre 110/70 y 130/75 mmHg, ningún paciente cursó con hipotensión. d) Período de latencia de la Nalbufina fué de 3 a 4 minutos, la duración de los efectos analgésicos varió entre 3 a 6 horas, los efectos observados sobre la depresión del SNC fueron mínimos y se manifestaron únicamente por sedación leve, no se observó en ningún paciente la presencia de efectos psicomiméticos ni reacciones colaterales como náuseas y vómitos ni tampoco hubo trastornos hematológicos.

En el grupo II, se observó la siguiente variación en lo que respecta a los parámetros evaluados: a) La frecuencia cardíaca, se mantuvo entre 86 y 96 latidos por minuto. b) La frecuencia respiratoria varió entre 26 y 30 respiraciones por minuto. c) La tensión arterial fué de 140/85. d) Período de latencia fué de 4 a 5 minutos, la duración del efecto analgésico varió entre 2 a 4 horas, los efectos observados sobre el SNC se manifestaron por cierto grado de excitabilidad y diaforesis. Se presentaron náuseas y vómitos en 4 de los pacientes, no se observaron trastornos hematológicos.

## DISCUSION

En base a lo descrito anteriormente, y a los resultados obtenidos mediante esta investigación, pudimos apreciar que el Clorhidrato de Nalbufina, es un medicamento seguro y eficaz como parte de la medicación postoperatoria.

Pudimos observar que ofrece importante estabilidad hemodinámica y depresión respiratoria clínicamente no detectable.

El más frecuente efecto colateral reportado para la Nalbufina es la sedación (3,5,8,9), lo cual para los fines prácticos, en este caso, es aceptable.

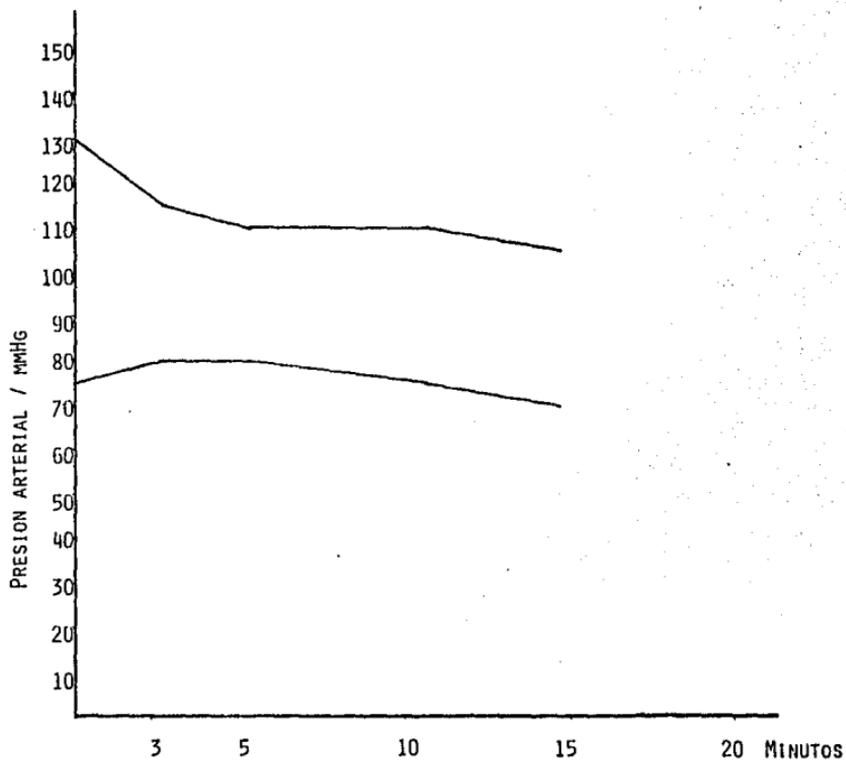
La razón por la que utilizamos esta dosis de Nalbufina es el hecho de no encontrar bases para el uso de dosis alta, ya que se ha demostrado que los Opioides agonistas-antagonistas tiene un límite de eficacia analgésica, (1,3,6,9), y por otro lado los incrementos en la dosis van acompañados de un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

## CONCLUSIONES

Finalmente podemos afirmar que el Clorhidrato de Nalbufina, a dosis de 10 mg/Iv en adultos es un medicamento útil en la medicación analgésica postoperatoria inmediata, prácticamente libre de efectos indeseables. La Nalbufina es un agente cuyo efecto analgésico ( dos veces el de la Morfina ), con menor incidencia de reacciones colaterales que la Dipirona, - Meperidina, agentes utilizados en el control del dolor postoperatorio y el cual presenta acción tanto agonista ( analgésica ) y antagonista, disminuyendo el riesgo de depresión respiratoria que se presenta con los derivados de los Opiáceos.

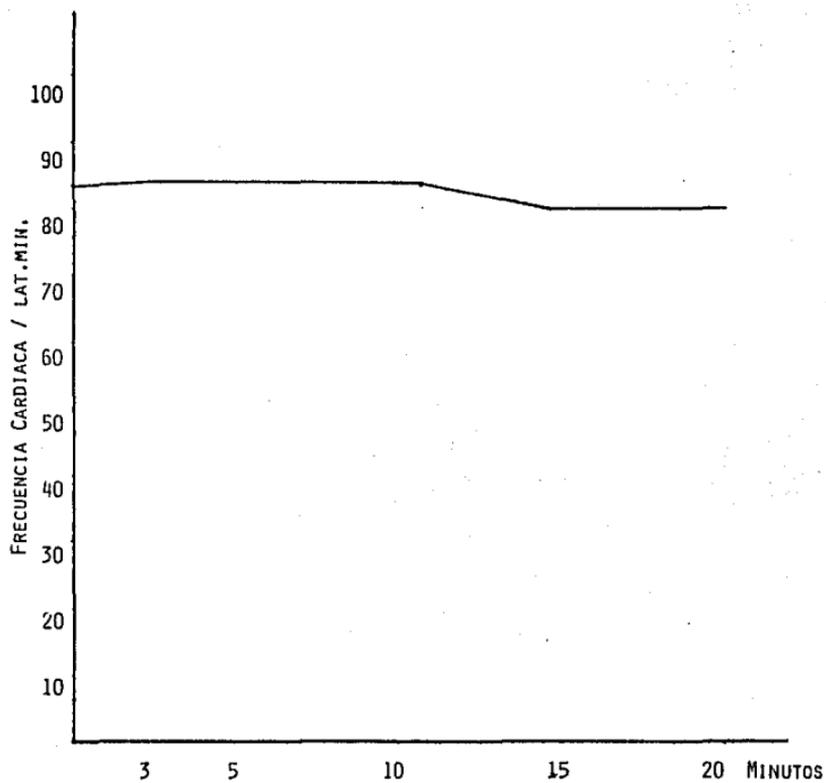
# VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL

NALBUFINA



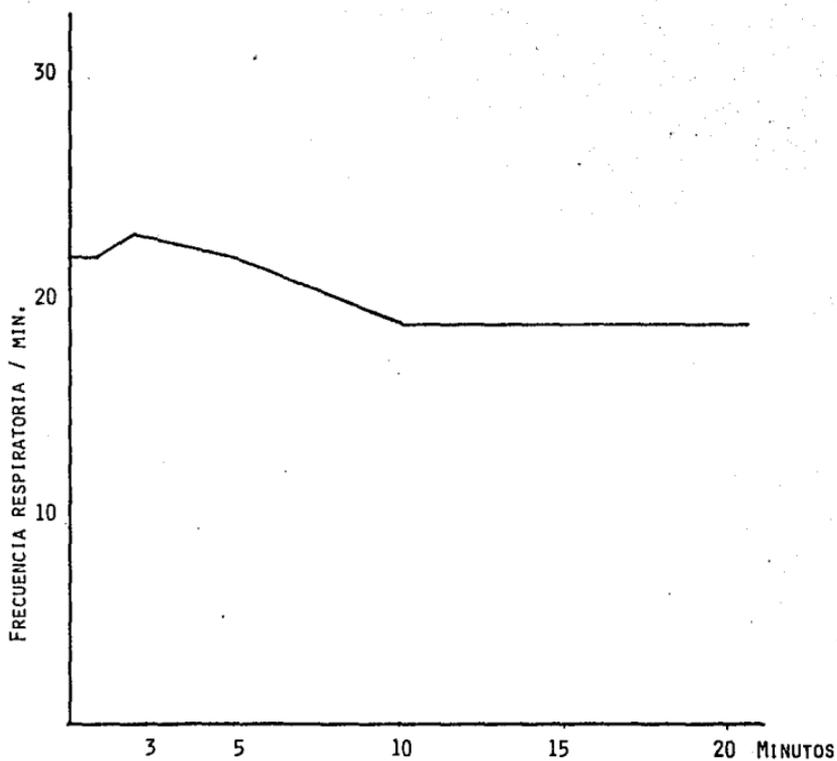
# VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA

HALBUFINA



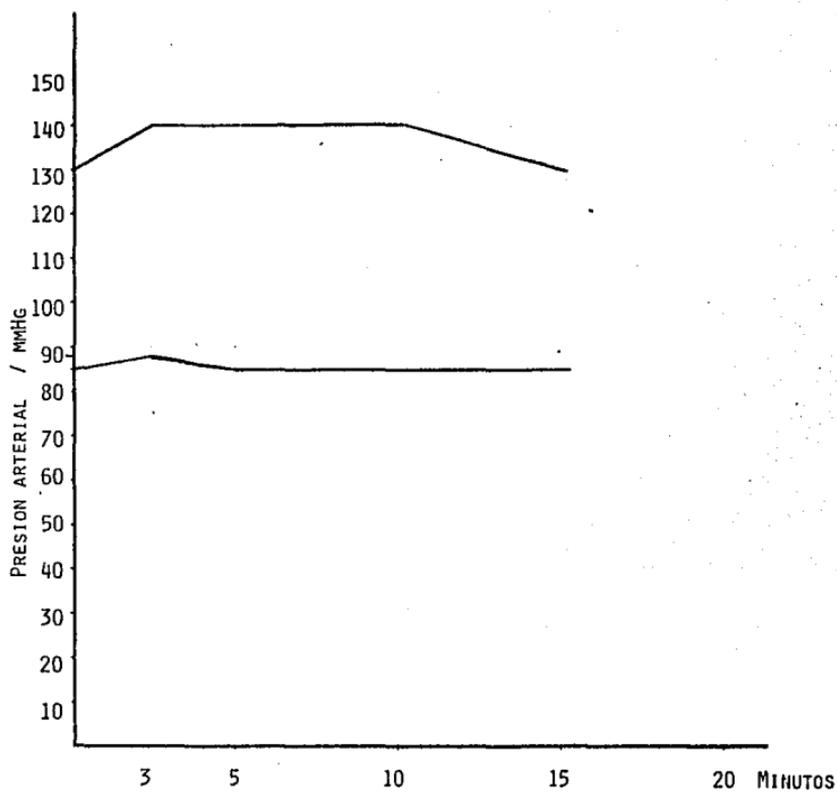
# VARIACION DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

NALBUFINA



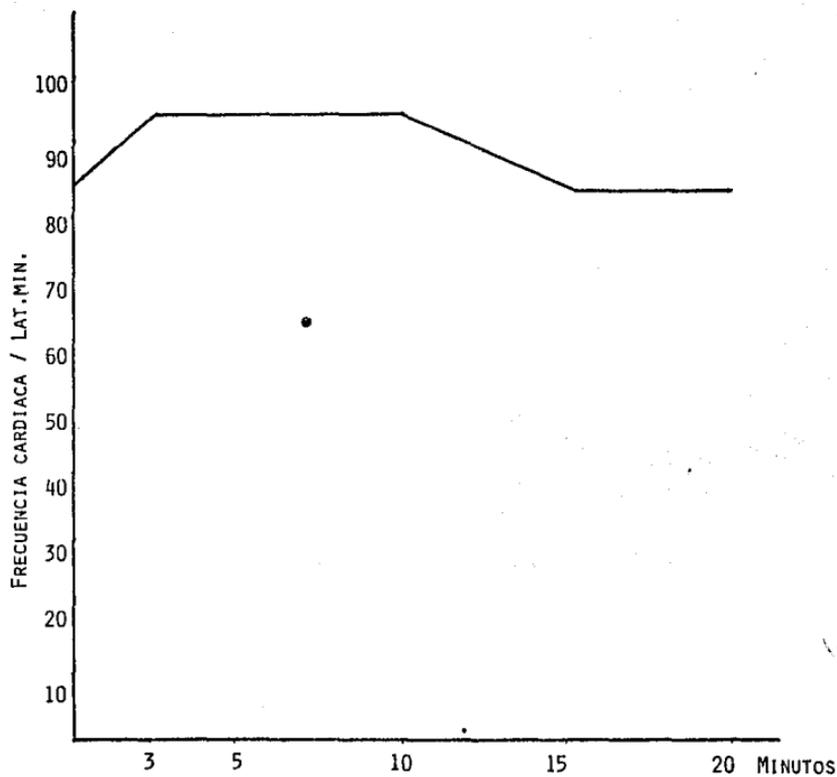
# VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL

MEPRERIDINA



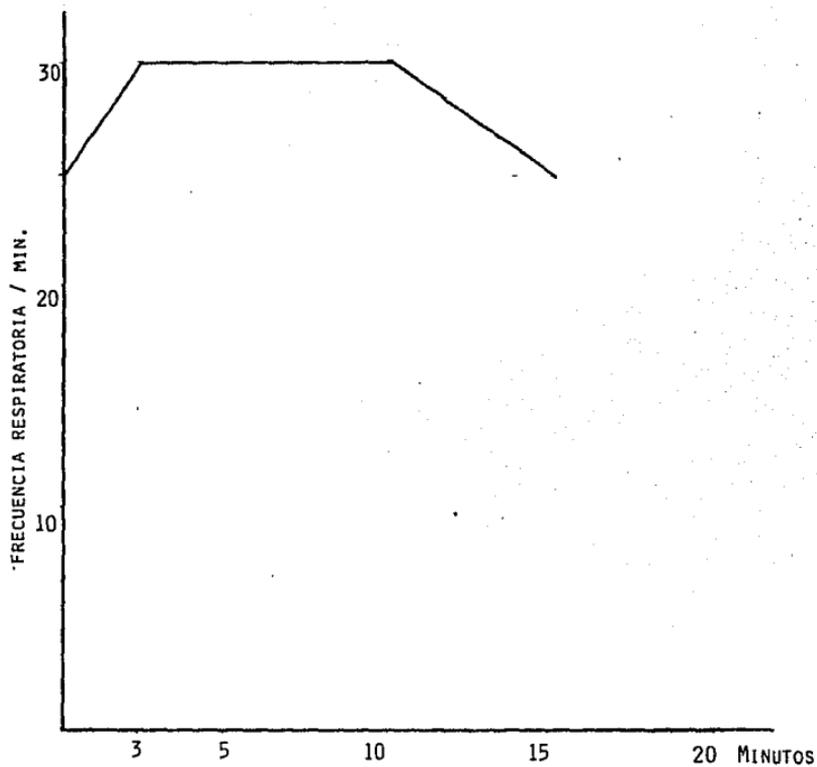
# VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA

MEPERIDINA



# VARIACION DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

MEPERIDINA



## RESULTADOS

### RESUMEN DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS

CUADRO I

CIRUGIA	GENERAL INHALATORIA	ANESTESIA LOCAL	ANESTESIA LOCAL MAS SEDACION
LOBECTOMIA	15		
BIOPSIA PULMONAR A CIELO ABIERTO	10		
BIOPSIA PULMONAR POR TORACOSCOPIA		5	3
LARINGECTOMIA	2		
RESECCION DE ANILLOS TRAQUEALES	2		
TIMPANOPLASTIA RADICAL	1		
SEPTOPLASTIA	2		
TOTAL	32	5	3

CUADRO II

	NALBUFINA	MEPERIDINA
DOSIS	10 mg/IV	50 mg/IV
EFFECTOS DEPRESORES SOBRE EL SNC	mínimos	altos
DURACION DEL EFECTO ANALGESICO	3-6 hrs.	2-4 hrs.
NAUSEA Y VOMITO	mínimos	altos
CONVULSIONES	nulos	mínimos
TRASTORNOS HEMATOLOGICOS	no se observaron	no se observaron

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Fazio, C.A., Moscicki, J.C., Madruguer, M.R.; Anesthetic Potency of Nalbuphine and Interaction with Morphine in rats. *Anesth. Analg.* 60: 629-633 (1981).
2. Dudziak, R.; Reversal of Fentanyl-induced respiratory depression with Nalbuphine. Proceedings of a symposium held in conjunction with the VIII the world Congress of Anesthesiologist. Manila, Philippines. January 26 (1984).
3. Gal, T.J., Di Fazio, C.A., Moscicki, J.; Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology* 57:367 - 374 (1982).
4. Jaffe, J.H., Martin, W.R.; Analgésicos y Antagonistas Opiáceos en las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. 6 Goodman and Gilman A. Ed. Médica Panamericana S.A. (1982).
5. Lake, C.L., Duckworth, E.N., Di Fazio, C.A., Durbin, C.G., Madruguer, M.R.; Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. *Anesthesiology* 57: 498-503 (1982).
6. Murphy, M.R., Hung, C.C.; The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalbuphine. *Anesthesiology* 57: 489-492 (1982).
7. Okun, R.; Analgesic effects of oral nalbuphine and codeine in patients with postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32(4): 517-524 (1982).
8. Vernier, V.G., Schmidt, W.K.; The preclinical pharmacology of nalbuphine. Proceedings of symposium held in conjunction with the VIIIth world Congress of Anesthesiologists. Manila Philippines. January 26 (1984).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

9. Villarejo, M.D., Luján, M.E., Campos, E.S.; Nalbuphina en dosis única como analgésico de base en anestésia general con Euflarano y Halotano. Rev. Mex. Anest. 8: 137-141 (1985).
10. Latasch, L., Probest, S., Dudzisk, R.; Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. Anesth. Analg. 63: 814-816 (1984).
11. Fanny, N.R.; Opiate development: new opiates analgesia. Clinics in anesthesiology. W.B. Saunders Company Ltd. 1(1):164-167 (1983).
12. Robert K, Stoeting, M.D.; Opiate receptors and endorphins: Their role in anesthesiology. Anest. Analg. Vol. 59 No 11: 874-880 Nov. (1980).
13. Mosqueda, G.R.; Encefalinas y endorfinas. Rev. Fac. Med. - Mex. pags. 452-471 (1982).
14. Beaver, W.T., Feise, G.; Comparison of the analgesic effect of intramuscular and oral nalbuphine in patients with postoperative pain. Clin. Pharmacol. Ther. 23: 108-109 (1978).
15. Vickers, M.D., Wood, F.G., Stewart, H.C.; Fármacos en la anestesia. Salvat Ed. S.A. (1981).
16. Snyder, S.H.; The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. Am.J. Psychiatry 135: 645-652 (1978).
17. Tammisto, T., Tigerstedt, I.; Comparison of the analgesic effects on intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain. Acta. Anesth. Scand. 21: 390-394 (1977).
18. Weinstein, S.H., Alterans, M., Gaylord, J.; Quantitative determination of nalbuphine in plasma using electrocapture. J. Pharm. Sci. 67: 547-548 (1978).

19. Lozano, N.R., Carrillo, T.G., Moreno, A., Mendez, G.B., Mier y Terrán, G.L.; Nalbufina-entrane en cirugía pulmonar. Rev. Mex. Anest. 6(4): 113-116 (1983).
20. Houde, R.W., Wallenstein, S.L., Rogers, A., Kaika, R.F.; Annual report of the analgesic studies section of the Memorial - Sloan-Ketterin cancer center. Probl. Drug Depend. 21: 390-394 (1977).