

11202  
201  
22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

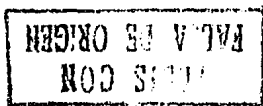
I. S. S. S. T. E.

Estudio Comparativo del Clorhidrato de Nalbufina  
y el Clorhidrato de Meperidina en el Alivio  
del Dolor Postoperatorio

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PRESENTA  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
DRA. LETICIA CRUZ PACHECO



MEXICO, D. F.



1987



## **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.

## I N D I C E

	<u>PAGINA</u>
ANTECEDENTES	1
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	4
OBJETIVOS	8
JUSTIFICACION	8
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	12
RESUMEN	13
BIBLIOGRAFIA	15

## A N T E C E D E N T E S

El dolor es el problema más viejo al que se ha enfrentado el hombre. Las referencias al uso del opio para el alivio del dolor datan de escritos más allá del siglo III A.C.

Desde el aislamiento de la morfina, a partir del opio en 1803, su posición como el primer analgésico nunca ha sido efectivamente desplazada. Literalmente miles de compuestos han sido preparados en un esfuerzo para producir un medicamento con la eficacia analgésica de la morfina, pero con menor potencial de adicción y con menos efectos colaterales. A pesar de estos esfuerzos no ha surgido un fármaco que pueda competir con la supremacía clínica de la morfina, como analgésico, para el manejo del dolor severo.

En la búsqueda de un mejor analgésico se descubrieron los analgésicos agonistas-antagonistas. En 1954 se demostró que una droga con actividad antagonista de los narcóticos podía también mostrar una potente actividad analgésica.

El bajo potencial de adicción de tales fármacos fue evidente; no podrían sustituir a la morfina en los pacientes adictos y, más aún, precipitaban un síndrome de abstinencia narcótica cuando se les administraba a los adictos a los narcóticos.

En 1956, ENDO inició las investigaciones que condujeron al desarrollo del clorhidrato de nalbufina. Mediante modificaciones en la estructura química de un potente analgésico, el clorhidrato de oximorfona (actividad agonista) o incorporándole las importantes características moleculares de un antagonista, la naloxona.

En 1965 se sintetizó el clorhidrato de nalbufina, con una adecuada actividad agonista y antagonista, con sobresalientes cualidades: analgesia potente, bajo potencial de adicción y mínimo potencial de producción de efectos psicoticomiméticos.

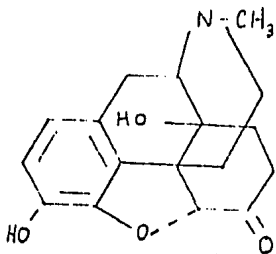
CLORHIDRATO DE NALBUFINA:

Es un analgésico sintético, narcótico agonista-antagonista, de la serie fenantreno, químicamente está relacionado tanto con la naloxona, un antagonista de los narcóticos de amplio uso, como con la oximorфона, un potente analgésico narcótico.

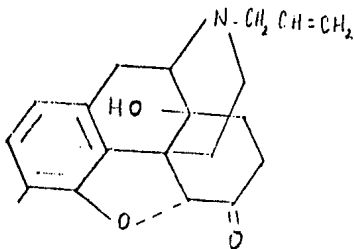
Nombre químico: Clorhidrato de (-) -17- (ciclobutil-metil)  
-4,5 epoximorfinano - 3,6,14-triol.

Nombre genérico: Clorhidrato de nalbufina.

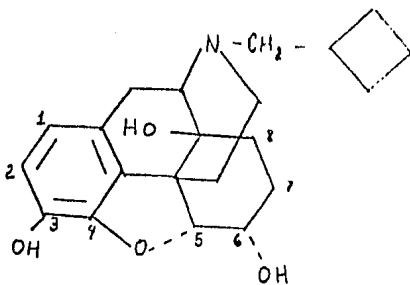
Nombre comercial: NUBAIN



OXIMORFONA



NALOXONA



CLORHIDRATO DE NALBUFINA

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

El clorhidrato de nalbufina es un potente analgésico. Su potencia analgésica es, prácticamente equivalente a la de la morfina miligramo a miligramo, con menor potencial de abuso y la iniciación y la duración de sus efectos analgésicos son similares a los de la morfina.

El inicio de su acción se establece a los 2 ó 3 minutos después de su administración I.V. y en menos de 15 minutos por vía subcutánea o I.M. La vida plasmática media es de 5 horas y se ha reportado, en estudios clínicos, que la duración de su actividad analgésica varía de 3 a 6 horas.

La actividad narcótica antagonista del clorhidrato de nalbufina es de 0.25 veces tan potente como la de la nalorfina y diez veces más potente que la de la pentazocina.

Su metabolismo se realiza en el hígado y sus metabolitos se excretan por la orina y heces fecales, siendo esta última la vía de mayor eliminación.

El clorhidrato de nalbufina deprime la respiración tanto como las dosis equianalgésicas de morfina, pero tiene un efecto máximo tal que los aumentos de dosis a más de 30 mg. no producen mayor depresión respiratoria.

Diez mg. de nalbufina administrados a los pacientes con coronariopatía estable no producen aumento del índice cardíaco y la presión arterial pulmonar, el trabajo cardíaco y la presión arterial sistémica no se alteran mayormente (Romagnoli y Keats 1978).

La nalbufina produce pocos efectos secundarios en dosis de 10 mg. o menos; sedación, sudoración y cefalea son los más comunes.

### MEPERIDINA:

**HISTORIA:** La meperidina es una droga analgésica sintética introducida por Eisleb y Schaumann en 1939. Originalmente estudiada como un agente de tipo atropínico, conociéndose posteriormente su actividad analgésica.

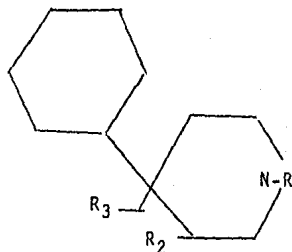
**QUIMICA:** La estructura química de la meperidina es una fenilpiperidina.

$R_1-CH_3$

$R_2=H.$

$R_3-COCH_2-CH_3$

O



### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Como otros opiáceos, se liga a los receptores para los opiáceos y ejerce sus principales acciones farmacológicas sobre el S.N.C. y los elementos neurales del intestino.

S.N.C.: produce un conjunto de efectos semejantes a los de la morfina.

**Analgésia:** Los efectos analgésicos de la meperidina son detectables unos 15 minutos después de su administración oral, llegan al máximo unas dos horas más tarde y ceden gradualmente durante varias horas. Por vía subcutánea o intramuscular la iniciación del efecto analgésico es más rápida (10 minutos) y llega al máximo en una hora. En el uso clínico, la acción es más breve que la de la morfina (2 a 4 horas). Esto requiere un intervalo más corto entre las inyecciones para aliviar el dolor continuo.



En general de 80 a 100 mg. de meperidina, por vía parenteral, equivalen aproximadamente a 10 mg. de morfina. Como ninguna de las dos produce, con esta dosis, analgesia satisfactoria, a veces se necesitan dosis mayores.

En dosis equianalgésicas, la meperidina produce tanta sedación como la morfina y la misma euforia (10-20% de los pacientes). Las dosis tóxicas causan a veces excitación del S.N.C., caracterizada por temblores, espasmos musculares y crisis epilépticas.

Respiración: En dosis equianalgésicas la meperidina deprime la respiración en el mismo grado que la morfina. La depresión respiratoria máxima se observa una hora después de la administración intramuscular, normalizándose aproximadamente a las dos horas, aunque el volumen minuto permanece generalmente deprimido hasta cuatro horas. La depresión respiratoria puede antagonizarse con la naloxona, la nalorfina y los antagonistas opiáceos afines.

Sistema Cardiovascular: En dosis terapéuticas no tiene mayores efectos indeseables; la contractilidad miocárdica no se deprime y el ECG no se altera. La administración, por vía intramuscular, de meperidina no afecta mayormente la frecuencia cardíaca pero su administración por vía intravenosa produce frecuentemente un aumento de la frecuencia.

Músculo liso: tiene efecto espasmógeno en ciertos músculos lisos.

Tracto gastrointestinal: Las observaciones clínicas indican que no causa estreñimiento tan marcado cuando se administra por períodos prolongados. El espasmo del tracto biliar y el aumento de la presión en el colédoco inducidos por la meperidina, son menores que los causados por la morfina.

Utero: El útero intacto de las mujeres no embarazadas es generalmente poco estimulado. Al final del embarazo, la droga no altera mayormente la actividad contráctil normal del útero.

#### ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:

La meperidina se absorbe por todas las vías de administración. Las concentraciones plasmáticas, máximas se observan generalmente de la primera a la segunda hora después de la administración oral.

La meperidina se metaboliza principalmente en el hígado. Aproximadamente el 60% de la meperidina plasmática está ligada a proteínas.

En el hombre, la meperidina se hidroliza a ácido meperidínico el que a su vez, se conjuga parcialmente. También se N-desmetila a normoperidina, que luego puede hidrolizarse a ácido normoperidínico y luego conjugarse. Aproximadamente un tercio de la meperidina administrada puede recuperarse en la orina como derivados N-desmetilados.

#### EFFECTOS INDESEABLES:

Los efectos indeseables consecutivos al uso de la meperidina son semejantes a los que se observan después de las dosis equianalgésicas de la morfina, excepto que el estreñimiento y la retención urinaria son menos comunes. Los pacientes pueden experimentar náuseas y vómito. En pacientes o adictos que toleran los efectos depresores de la meperidina, grandes dosis repetitivas a intervalos breves producen temblores, espasmos musculares, midriasis, reflejos hiperactivos y convulsiones.

### OBJETIVOS:

Con este trabajo se desea valorar el grado de analgesia que en el post-operatorio, en cirugía mayor, producen 10 a 20 mg. de clorhidrato de nalbufina, comparativamente con 50 a 100 mg. de clorhidrato de meperidina, en una población similar de pacientes. Así mismo comparar la duración de la analgesia producida por uno y otro fármaco.

Valorar los efectos adversos que uno u otro fármaco pudieran producir.

### JUSTIFICACION:

En general el uso de analgésicos parenterales en el período postoperatorio es reducido. El uso de analgésicos pirazolónicos no produce resultados lo suficientemente satisfactorios y los morfinomiméticos se acompañan de importantes desventajas para el paciente: depresión respiratoria, hipotensión, hipertonicidad vagal, náuseas y vómito. Diversos autores han demostrado que el clorhidrato de nalbufina es un analgésico efectivo y potente, cuando se le compara con la morfina o la meperidina en el dolor postoperatorio. El clorhidrato de nalbufina tiene menor potencial de abuso que la morfina y se ha demostrado que el "efecto techo" para la depresión respiratoria inducida por la nalbufina es bajo lo cual constituye un factor de seguridad único entre los narcóticos potentes. Por otra parte la vida media de la nalbufina es más prolongada que la de la meperidina.

### MATERIAL Y METODO:

Se estudiaron 60 pacientes programados para cirugía electiva, dentro del Centro Hospitalario 20 de Noviembre ISSSTE. Se incluyeron en el estudio a pacientes de 18 a 65 años de edad, de ambos sexos, en el período postoperatorio inmediato, de un proceso de cirugía, que presentara dolor de tipo severo a grave, con un riesgo anestésico quirúrgico grado I a III de acuerdo a la calificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA); pacientes que sean cooperativos y capaces de responder adecuadamente a las preguntas formuladas por el investigador. Se excluyeron pacientes con trastornos psiquiátricos, alteración renal, respiratoria, hepática o cardiovascular importante; traumatismo o lesión craneal o hipertensión intracraneal. Así mismo pacientes que hubieran recibido analgésicos narcóticos crónicamente o que hubieran recibido en las dos semanas anteriores al estudio, inhibidores de la monoamino-oxidasa. Pacientes que estuvieran tomando de rutina tranquilizantes o sedantes que puedan confundir cuantitativamente el estado de analgesia, o bien que hayan recibido droperidol como un elemento de neuroleptoanalgesia durante el transoperatorio, ya que podría haber efecto de potencialización con los analgésicos post-operatorios en estudio. También se excluyeron a los pacientes con antecedentes de ser hipersensibles a los analgésicos narcóticos.

Se formaron dos grupos de 30 pacientes cada uno, asignados al azar, en la sala de recuperación, provenientes de una cirugía mayor, los cuales presentaban dolor del tipo severo a grave en el post-operatorio inmediato. A cada grupo se le asignó un analgésico en clave (1 ó 2), desconocido para el médico "observador", el cual realizó la evaluación del dolor que presentaron los pacientes utilizando una escala visual analógica graduada del 0 al

10 (donde el 0 equivale a ausencia del dolor y el 10 a dolor insoportable), administrándoles de uno a dos ml por vía I.M. del fármaco activo, uno u otro, registrando en la hoja de evaluación las constantes vitales (F.C., F.R., T.A.), la intensidad del dolor, previa a la aplicación del analgésico y después cada 10 minutos la primera hora, posteriormente cada hora las primeras seis horas y después a las 12 y 24 horas posteriores a la administración del analgésico.

Algunos pacientes requirieron de una segunda o más aplicaciones, registrándose la hora de su administración y el número de dosis aplicadas. Al mismo tiempo se evaluaron los efectos secundarios de ambos analgésicos.

Las dosis de ambos medicamentos no excedió el esquema de una dosis cada tres horas o un total de 8 dosis en 24 horas. Cada dosis de nalbufina fue de 10 mg y cada dosis de meperidina de 50 mg.

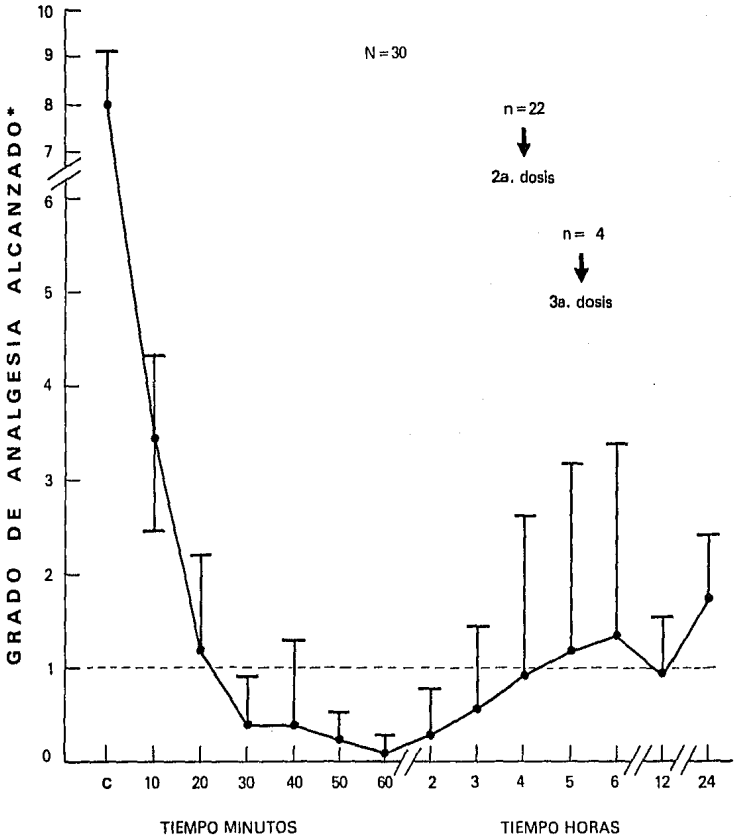
### RESULTADOS:

En el grupo 1 se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos con edad promedio de  $42 \pm 12$  años, en ellos observamos que la intensidad del dolor (según muestra la escala) antes de administrar el clorhidrato de nalbufina fue de  $7.66 \pm 1.12$  (control); a los 10 minutos después de administrado el analgésico era de  $3.3 \pm 1.9$ ; a los 20 minutos fue de  $1.13 \pm 1.04$  y, posteriormente, se mantuvo por abajo de 1 durante las siguientes 4 horas, lo cual significó ausencia de dolor; en las siguientes 20 horas el dolor fue leve (rango  $0.93 \pm 0.6$  a  $1.7 \pm 0.7$ ); en este grupo aproximadamente a las 4 horas después de haber administrado la primera dosis del clorhidrato de nalbufina, 22 pacientes (73%) requirieron de una segunda dosis y a las 5 horas 4 pacientes (13%) requirieron de una tercera dosis (gráfica 1), se determinó un pro-

GRAFICA 1

GRADO DE ANALGESIA ALCANZADO

NALBUFINA



\* Se muestran promedios y D.E. Por abajo de la línea punteada no hay dolor, de 1 a 2 es leve; de 3 a 4 es moderado; de 5 a 6 es intenso; de 7 a 8 es muy intenso y de 9 a 10 es insoportable. C = Control. El promedio de promedios durante las 24 horas fue  $0.9 \pm 0.8$  ( $P < 0.001$ ) comparándolo con el Grupo 2. (t Student)

medio de la intensidad del dolor (grado de analgesia alcanzado) durante las primeras 24 horas del post-operatorio, cuya cifra, según nuestra escala fue de  $0,9 \pm 0,8$ , Tabla 1. No hubo variaciones significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. El 6,6% de los pacientes presentaron náuseas y vómito.

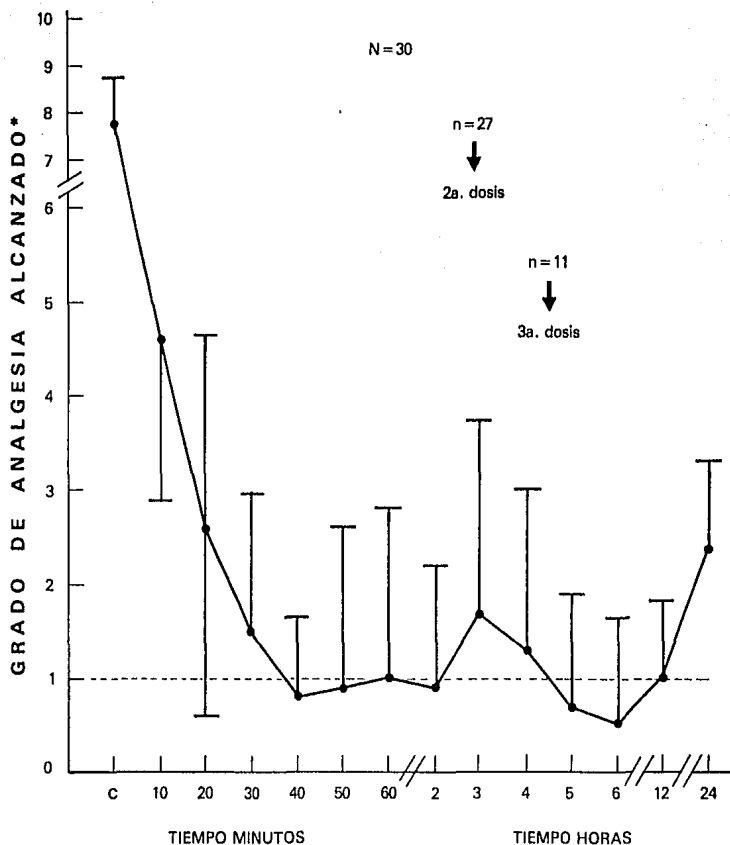
En el grupo 2 se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos con edad promedio de  $57 \pm 8$  años, en los que se observó que la intensidad del dolor antes de administrar el clorhidrato de meperidina fue de  $7,6 \pm 0,9$  (control); a los 10 minutos después de administrar el analgésico era de  $4,5 \pm 1,6$ ; a los 20 minutos fue de 2,6; a los 30 minutos fue leve  $1,46 \pm 1,54$  y, posteriormente, se mantuvo entre leve y ausente en las siguientes 12 horas (rango  $0,53 \pm 1,13$  a  $1,7 \pm 2$ ); a las 24 horas el dolor tendía a ser moderado ( $2,4 \pm 0,89$ ).

En este grupo aproximadamente a las 3 horas de haber aplicado la primera dosis del clorhidrato de meperidina 27 pacientes (90%) requirieron de una segunda dosis del analgésico y a las 4 y media horas 11 pacientes (36%) requirieron de una tercera dosis del analgésico (Gráfica 2). Dos pacientes (6,6%) presentaron hipotensión (90/60), 3 pacientes (10%) presentaron vómito y 7 pacientes (23%) tuvieron náuseas. Se determinó un promedio de promedios del grado de analgesia alcanzado en las 24 horas el cual fue de  $1,5 \pm 1,09$ , que al compararlo con el Grupo 1 mediante la t de Student para muestras independientes mostró una diferencia significativa ( $P < 0,001$ ) Tabla 1.

GRAFICA 2

GRADO DE ANALGESIA ALCANZADO

MEPERIDINA



\* Se muestran promedios y D.E. Por abajo de la línea punteada no hay dolor, de 1 a 2 es leve; de 3 a 4 es moderado; de 5 a 6 es intenso; de 7 a 8 es muy intenso y de 9 a 10 es insoportable. C = Control. El promedio de promedios durante las 24 horas fue  $1.5 \pm 1.09$ .



T A B L A 1

PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR DEL GRADO DE ANALGESIA ALCANZADO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DEL PERIODO POST-OPERATORIO														
ANALGESICO	←----- M I N U T O S ----->						←----- H O R A S ----->							
	C	10	20	30	40	50	60	2	3	4	5	6	12	24
NALBUFINA	7.6±.1	3.3±1.	1.1±1	.3±.5	.3±.9	.1±.3	.06±.2	.2±.5	.5±.9	.9±1	1.1±2	1.3±2	.9±.6	1.7±.7
MEPERIDINA	7.6±.9	4.5±1	2.6±2	1.4±1	.8±1	.9±1	1±1	.9±1	1.7±2	1.3±1.7	.7±1	.5±1	1±.8	2.4±.8

TABLA 1, EL PROMEDIO DE PROMEDIOS PARA EL GRUPO MANEJADO CON MEPERIDINA FUE DE  $1.5 \pm 1.09$   
Y PARA EL GRUPO MANEJADO CON NALBUFINA FUE DE  $0.9 \pm 0.8$  ( $P < 0.001$ )  
C: CONTROL (ANTES DE ADMINISTRAR EL ANALGESICO)

### DISCUSION:

En el estudio realizado del control post-operatorio del dolor con analgésicos narcóticos sintéticos (nalbufina vs. meperidina), se encuentra una variable importante que puede modificar el grado del dolor, la cual es el umbral al dolor de cada paciente, ya que para unos pacientes un dolor moderado puede ser severo y viceversa, por lo que calificar al dolor es muy subjetivo. Por tal motivo, el diseño del estudio fue "doble ciego" para evitar esta variable.

En la literatura médica, se reportan estudios analgésicos, comparando el clorhidrato de nalbufina con otros morfínicos V.G.: NUBAIN vs pentazocina; donde NUBAIN fue de 3 a 4 veces más potente y el efecto fue de mayor duración. NUBAIN vs. morfina donde la eficacia analgésica de la morfina fue del 100% y de NUBAIN el 90% pero con mayor duración analgésica.

Lo anterior apoya los resultados obtenidos, el clorhidrato de nalbufina produjo buena analgesia con menores dosis administradas y mayor duración del alivio del dolor, sin alteraciones significativas en las constantes vitales, con mínimos efectos secundarios.

En los pacientes manejados con meperidina; la mayoría (90%) requirieron de dos o más aplicaciones del analgésico para obtener buena analgesia, observándose mayores efectos secundarios como hipotensión arterial (6.6%), vómito (10%) y náuseas (23%).

### CONCLUSIONES:

El dolor representa una agresión psíquica y origina ansiedad, insomnio y agitación, retardando la movilización del operado y aumentando con ello el peligro de trombosis. Es causa también de una hiperactividad del sistema adrenérgico. Por tal motivo

es importante que el paciente obtenga una buena analgesia durante el post-operatorio.

La administración I.M. del clorhidrato de nalbufina como analgésico en el post-operatorio inmediato y mediato (dentro de las primeras 24 horas) en cirugía mayor, es de mayor utilidad y con mejores resultados analgésicos que los analgésicos pirazolónicos.

El uso del clorhidrato de nalbufina nos da un margen de seguridad más amplio que los analgésicos morfínicos ya que no produce depresión respiratoria, o en ocasiones es mínima, no requiriendo de apoyo ventilatorio. Los parámetros cardiovasculares no presentan variaciones significativas.

En conclusión se puede decir que la analgesia proporcionada por la nalbufina es adecuada; por lo que se recomienda el uso rutinario en la sala de recuperación, para los pacientes con dolor intenso en el post-operatorio.

#### RESUMEN:

Se realizó un estudio doble ciego comparando dos analgésicos morfínicos sintéticos (clorhidrato de nalbufina y meperidina) para control del dolor severo a grave en el post-operatorio, en 60 pacientes de 18 a 65 años de edad, de ambos sexos, con clasificación ASA del I al III.

El estudio se realizó en el servicio de recuperación del Hospital Regional 20 de Noviembre ISSSTE, formándose dos grupos al azar asignándoles a cada uno un analgésico en clave (1 ó 2) valorando el grado de dolor y registrando las constantes vitales en una hoja de recolección de datos. Se administró 1 ml I.M. del analgésico asignado, anotando el alivio del dolor y los signos vitales

(F.C., F.R., y T.A.) cada 10 minutos por una hora; cada hora durante 6 horas, posteriormente a las 12 y 24 horas. Valorando también los efectos secundarios de ambos analgésicos.

Se analizaron los resultados por los métodos de la "t" de Student.

Los resultados sugieren que el clorhidrato de nalbufina (analgésico No. 1) es de mayor utilidad y seguridad, proporciona mayor grado de analgesia con menos efectos secundarios y sin alteraciones significativas en las constantes vitales.

En conclusión; el clorhidrato de nalbufina es recomendable, como uso rutinario, en la sala de recuperación, como analgésico de primera elección, en pacientes con dolor, severo a grave, en el período post-operatorio.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Errick, J.K., Heel, R.C.: Nalbuphine. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. DRUGS 26:191-211, 1983.
- 2.- Jasinski, D.R., Mansky, P.A.: Evaluation of nalbuphine for abuse potential. CLIN PHARMACOL THER 13:78-90, 1972.
- 3.- Goodman, L.S., Gilman, A: Analgésicos Narcóticos y sus antagonistas. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. Edición.
- 4.- Miller, R.R.: Evaluation of nalbuphine hydrochloride. AM J HOSP PHARM 37:942-949, 1980.
- 5.- Romagnoli, A., Keats, A.S.: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. CLIN PHARMACOL THER 27:478-485, 1980.
- 6.- Stambaugh, J.E.: Evaluation of nalbuphine efficacy and safety in the management of advanced malignancy. CLIN PHARMACOL THER 29:284, 1981.
- 7.- Sunshine, A., Zigelboim, I., et al: A study of the analgesic efficacy of nalbuphine hydrochloride in patients with postpartum pain. CURR THER RES 33:108-114, 1983.
- 8.- Weinstein, S.H., Alteras, M., Gaylord, J.: Quantitative determination of nalbuphine in plasma using electro-capture detection. J PHARM SCI 67:547-548, 1978.
- 9.- Lozano Noriega, R., Guel Gómez, T., et.al.: Control del dolor postoperatorio con clorhidrato de nalbufina. REV. MEX. ANEST. 8:195-199, 1985.
- 10.- Tammisto, T., Tigerstedt, I.: Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain. ACTA ANAESTHESIOL SCAND 21:390-394, 1977.