

11202
29/39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico "La Raza"
Hospital de Especialidades
Departamento de Anestesiología



NALBUFINA SUBLINGUAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

*Voz
H. Acuña*



SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ANESTESIOLOGO
PRESENTA EL C.
DRA. LUCIA PRADO MONTAÑO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Voz
H. Acuña*



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.

HALBUFINA SUBLINGUAL PARA EL CONTROL
DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Dr. Lucía Prado Montaña o
Dr. Oscar Aguilera Madrigal oo
Dr. Francisco Butrón López ooo
Dr. Mario Pineda Díaz oooo

El compromiso fundamental del anestesiólogo es, brindar al paciente el mínimo grado de dolor tanto en la intervención quirúrgica como en el postoperatorio.

La aparición del dolor, su intensidad y duración, afectan en mayor o menor grado al enfermo y repercuten en el curso postoperatorio. Por esto, es deseable completa analgesia, ansiólisis y equilibrio neurovegetativo.

Los analgésicos narcóticos del tipo de la Halbufina, se emplean comúnmente para controlar el dolor, en la sala de recuperación y en las molestias del periodo postoperatorio.

o Médico residente de Anestesiología RII
oo Médico de base del Hospital de Ginecoobstetricia No 3
ooo Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital
Francisco del Paso y Troncoso IMSS
oooo Médico de base del Hospital General C. M. La Raza

Existen reportes sobre su utilidad intravenosa, intramuscular, oral y por vía subcutánea ^{1,2,3,7.}

Muy pocos fármacos utilizados por el anestesiólogo, se administran por la mucosa oral sin embargo, existen en la literatura reportes de analgésicos efectivos por vía sublingual. ^{5,18}

La absorción sublingual a través de la mucosa oral es un proceso estricto y selectivo. Los factores determinantes son: el grado de liposolubilidad y bajo peso molecular de las sustancias que la atraviesan por un proceso de difusión simple.

En los últimos 5 años sólo encontramos un reporte en la literatura sobre el empleo sublingual de la Nalbufina, no obstante desde 1944 se reportó el uso de la Morfina sublingual con fines analgésicos en Inglaterra durante la II Guerra Mundial, en emergencias en las que no era posible la inyección del medicamento ^{11.}

La Nalbufina es un analgésico narcótico sintético del tipo -agonista-antagonista. Es antagonista de los receptores M (μ) - y agonista parcial de los K (κ) ^{6,18.}

A la Nalbufina se le considera narcótico analgésico del dolor severo, según la clasificación de The British National Formulary que clasifica a 12 drogas opioides por el grado de analgesia que producen (1985) ^{8.}

Consideramos de interés realizar un estudio empleando la Nalbufina por la vía sublingual para valorar el grado de analgesia postoperatoria y la duración de la misma. Por otra parte -

observar los efectos adversos y la dosis mínima de Ketobufina como analgésico en pacientes sometidas a cirugía ginecoobstétrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre 24 y 57 años de edad, con estado físico I a III, sometidas a cirugía ginecoobstétrica en el Hospital de Ginecoobstetricia no. 3 del C.M. La Raza, durante el periodo comprendido de septiembre a noviembre de 1988.

Del total de pacientes 15 fueron sometidas a operación cesárea ya sea bajo analgesia regional (BR) o con anestesia general. A 4 de ellas se les practicó histerectomía total abdominal, 3 pacientes fueron intervenidas de salpingoovariolisis y 4 a laparotomía exploradora de causa ginecoobstétrica.

A todas las pacientes se les explicó el procedimiento y se obtuvo su consentimiento.

Se formó un solo grupo de pacientes al azar, aplicándoseles 5 mg de Halbufina sublingual en dos dosis continuas de 2.5 mg. cada una, mediante una jeringa graduada de 1 ml. con 10 mg de Halbufina.

Antes de la administración del fármaco, se procedió a tomar un registro de las constantes vitales de las pacientes: tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, así mismo se valoró el estado de alerta.

Se registró la calidad y duración de la analgesia, así como la aparición de reacciones indeseables. Los signos vitales

fueron registrados a los 5', 10', 15' y 30 minutos, a la hora y, posteriormente, cada hora hasta la ausencia total de analgesia referida por la paciente.

RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes del sexo femenino en forma aleatoria valoradas con estado físico 1 a 2, con edad promedio de 30 ± 9 años. Durante el transoperatorio, el 38% de estas pacientes recibieron anestesia general balanceada que incluyó el uso de fentanyl a dosis que variaron de 50 hasta 200 mcg. como dosis total por paciente, sin embargo, cuando las pacientes llegaron a la sala de recuperación se esperó aproximadamente una hora para que desaparecieran los efectos residuales; ya de la analgesia regional o de la anestesia general. Posteriormente se observaba e interrogaba a las pacientes sobre la intensidad del dolor, para lo cual se utilizó una escala visual analógica del 0 al 10. Cuadro 1.

El dolor inicial lo consideramos como muy severo, posteriormente se les administró la primera dosis de 2.5 mg de Nalbufina sublingual y 5 minutos más tarde se volvió a interrogar y observar a las pacientes para determinar la intensidad del dolor, el cual con la primera dosis mostró un promedio de 7.3 ± 1.9 . A todas las pacientes se les administró una segunda dosis de Nalbufina, después de haber transcurrido 5 minutos de la primera dosis; de igual manera, se esperaron 5 minutos posteriores a la aplicación de la segunda dosis y se volvió a me

dir el grado de intensidad del dolor, el cual mostró un promedio de 5.6 ± 2.2 . Gráfica 1.

Al comparar el grado de analgesia alcanzado con la segunda dosis con respecto a la primera empleando una *t* de Student para muestras pareadas, nos mostró una diferencia significativa ($P < 0.001$). Gráfica 2.

Sin embargo, la duración de la analgesia en minutos solamente fué de 65 ± 56 minutos. Gráfica 3.

Como efectos colaterales observamos que el 85% de las pacientes mostró somnolencia (0 a 4 +) el grado de somnolencia de las pacientes que presentaron este efecto colateral fué de 2 + 1 + ; el 69% de las pacientes presentó náuseas y el 27% vómito Cuadro 2.

La tensión arterial no mostró modificaciones importantes con la administración del fármaco, observándose en pocas pacientes un descenso de 10 torr en la presión sistólica y diastólica, - permaneciendo posteriormente estables. En la mayoría de las pacientes no se presentaron alteraciones. La frecuencia cardiaca y respiratoria, permanecieron estables durante el periodo de analgesia.

DISCUSION

La Nalbufina es un agonista-antagonista de la serie fenantreno. Químicamente relacionado con la naloxona y la oximorfina. Produce analgesia y débiles efectos antagonistas ^{6,18,4.}

La Nalbufina como antagonista posee menos efectos indeseables, comparada con la naloxona; comparada con los narcóticos agonistas presenta menores efectos respiratorios ^{19.}

En un reporte de A. Risbo y colaboradores se menciona la vía sublingual como alternativa para la administración de buprenorfina obteniendo resultados similares a la administración intramuscular de morfina proponiendo esta vía para aquellos pacientes que rechazan la inyección intramuscular, con aplicación en la premedicación y en el postoperatorio. ⁵

En el reporte de E. Maldonado, se menciona la farmacocinética de la nalbufina sublingual similar al empleo intramuscular.

En nuestra serie de 26 pacientes valoramos la intensidad del dolor después de 5 minutos de la administración de Nalbufina-tomando como referencia el reporte previo con latencia en el inicio de su acción a los 4 ± 3 minutos en promedio.

En cuanto a la analgesia con la primera dosis encontramos un promedio de 7.3 ± 1.9 y en la segunda 5.6 ± 2.2 de acuerdo a una escala analógica del 0 al 10 en contraste con lo reportado previamente: analgesia excelente en el 86% y buena en el 13%.

En cuanto a la duración del efecto analgésico nosotros obtuvimos 65 ± 56 minutos en promedio con un máximo de 4 horas y mínimo de 10 minutos; contrario a lo reportado: Máximo de 6 horas 50 min, mínimo de 2 horas.

Hubo diferencias en cuanto a las dosis utilizadas, en el estudio en referencia se maneja a razón de 150 mcg por kilogramo, nuestras pacientes aproximadamente a .83 mcg. por kilogramo, los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que la analgesia registrada no fué satisfactoria, requiriéndose para esto probablemente de una dosis mayor.

Entre los efectos colaterales observamos somnolencia en el 85% de las pacientes, 69% náuseas y el 27,5 vómito, resultados que concuerdan con lo reportado por Maldonado: náusea 26.6%, somnolencia 96%.

En estudios de la farmacocinética de la Nalbufina en pacientes sanos se ha encontrado similitud en la administración intramuscular y subcutánea del fármaco en base a la concentración plasmática máxima del medicamento ².

Comparando la administración oral y la endovenosa, se obtuvo concentración máxima plasmática de 53 ng/ml posterior a la aplicación de 10 mg. endovenosos y 14.4 a 15.5 ng/ml posterior a la aplicación de 3 dosis orales de 45 mg. cada una, sin embargo la vida media por la vía oral (6.9 a 7.7 horas), (endovenosa 2.3 horas) aunque en promedio es mayor tiene menor biodisponibilidad ¹.

El empleo de la nalbufina por vía oral tiene un lento paso - hacia el metabolismo y hacia la circulación enterohepática ¹ de aquí se metaboliza en el citosol del hígado a partir de - dihidromorfina cetonarreductasas que son NADPH dependientes - de la droga, metabolizadas por enzimas hepáticas y en menor - grado en riñón y pulmón.²⁰

Mediante la absorción sublingual de las drogas, se evita la - inactivación por el hígado ya que el sistema venoso de la bo - ca drena en la vena cava superior.¹⁸

En conclusión la analgesia obtenida en nuestro estudio no - fué satisfactoria, puede ser que se hubiera afectado la absor - ción por la producción importante de salivación ya que la Nal - bufina utilizada es de sabor muy amargo, lo que también limi - ta la administración de dosis mayores así como el no contar - con la presentación adecuada. El empleo de la nalbufina sublin - gual por otra parte, solamente representa utilidad en aquellos casos en los que no pueden utilizarse la administración intrave - nosa o intramuscular del fármaco.

Nuestro compromiso de brindar al paciente confort en el perio - do postoperatorio nos obliga a buscar nuevas vías de adminis - tración de fármacos analgésicos.

RESUMEN

Se realizó un análisis de la nalbufina narcótico agonista-antagonista, por vía sublingual, como alternativa para aquellos pacientes en los que no es posible la administración intramuscular o endovenosa del fármaco para control del dolor postoperatorio. Se incluyeron 26 pacientes femeninas con estado físico 1 a 2, con promedio de edad de 30 ± 9 años, se utilizó una escala visual analógica del 0 al 10 para evaluar la intensidad del dolor, considerando al dolor inicial como muy severo.

Se aplicaron dos dosis de 2.5 mg cada una, el grado de intensidad del dolor, mostró un promedio de 5.6 ± 2.2 . La duración de la analgesia fué de 65 ± 56 min.

Como efectos colaterales: el 85% presentó somnolencia (Oa 4-) el 69% náuseas y el 27% vómito.

Se concluye que la analgesia obtenida no fué la esperada, probablemente se requiera de una mayor dosis y de la presentación adecuada para su empleo sublingual.

SUMMARY

Nalbuphine hydrochloride a synthetic agonist-antagonist analgesic was analyzed in postoperative pain control in 26 female patients after gynecobstetric surgery in a randomized study. Visual analogue score was using. The mean ages of the patient group was 30 ± 9 years old. Two pain intensity and visual analogue

logue would seem indicate that nalbuphine has mean analgesic-effect of 5.6 ± 2.2 , duration of analgesic action of 65 ± 56 minutes.

Adverse effects score was: nausea 69%, vomiting 27% and sedation 85%.

Our data have not the analgesic effects we expected, probably a greater dosis is needed and a suitable presentation for sublingual administration.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Lo M.W. Schary W, Whitney C. The disposition and bioavailability of intravenous and oral nalbuphine in healthy volunteers. *J. Clin Pharmacol* 1987; 27 (11): 866-73
- 2 Lo M.W. Lee F, Schary W. The pharmacokinetics of intravenously, intramuscularly and subcutaneously administered nalbuphine in healthy subjects. *Am. J. Clin Pharmacol* 1987; 33 (3): 287-301.
- 3 Jain A.K. Ryan J., Ma Mahon F. Comparison of oral nalbuphine, acetaminophen, and their combination in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39 (3): 295-9
- 4 Brock J.G., Ritchie P., Downing J.W. A comparison of nalbuphine and pethidine for postoperative pain relief after orthopaedic surgery. *A. Afr. Med. J.* 1985; 68:391-393
- 5 Risbo A., Chraemer B., Kolby P. Sublingual buprenorphine - for premedication and postoperative pain relief in orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 180-82.
- 6 Villarejo D.M., Luján E.M. Nalbufina en dosis única como analgésico de base en anestesia general con enflurano y halotano. *Rev Méx Anest.* 1985; 8:137-141.
- 7 Lozano Noriega R. Control del dolor postoperatorio con clorhidrato de nalbufina. *Rev. Méx Anest.* 1985; 8:195-199
- 8 Duthie D.J.R. Nimmo W.S. Adverse effects of opioid analge

sic drugs. Br J. Anaesth 1987; 59:61-77

- 9 Thorniley A. Comparison of nalbuphine and petidina for relief of pain after caesarean section. S.A.M.J. 1986 ; 69:682-683
- 10 Maldonado Ernesto. Nalbufina sublingual para el control del dolor postoperatorio.
- 11 Walton R.P. Sublingual administration of drugs. Jama 19-44: 124-138
- 12 Aldrete J.A. Kroulik D. A Postanesthetic recovery score. Anaesth Analg 1970 19: 924-934
- 13 Villarejo D.M. Receptores opiáceos y peptidos opioides.- Primera parte. Rev Méx Anest 1982; 5: 97-106
- 14 Villarejo D.M. Receptores opiáceos y peptidos opioides.- Segunda parte. Rev Méx Anest 1982; 5:165-171
- 15 Butrón L.F. Estudio comparativo entre la nalbufina y la meperidina por vía intramuscular para la analgesia en el trabajo de parto. Rev. Méx Anest 1982;5:145-148.
- 16 Pugh G.C., Drummond G.B. A dose-response study with nalbuphine hydrochloride for pain in patients after upper abdominal surgery.
- 17 Hew E, Foster K, Gordon R. A comparison of nalbuphine and meperidine in treatment of postoperative pain. Can - J. Anaesth 1987 Sep 34 (5): 462-5
- 18 A Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1986; 23.

- 19 Beaver W.T. Feise G.A. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. J Pharmacol Exp Ther 1978;-204: 487-96
- 20 Pollock S. H. Dihidromorphinone ketone reductases. Life-Sci 1975: 17: 465-476.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL ESCALA VISUAL ANALOGA

- 0 SIN DOLOR
- 1 - 2 SIN DOLOR EN REPOSO
LEVE CON MOVIMIENTO
- 3 - 4 DOLOR LEVE EN REPOSO
MODERADO CON MOVIMIENTO
- 5 - 6 DOLOR MODERADO EN REPOSO
SEVERO CON MOVIMIENTO
- 7 - 8 DOLOR SEVERO EN REPOSO
- 9 -10 DOLOR INTENSO

CUADRO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL INCIDENCIA DE EFECTOS COLATERALES

NAUSEA	69 %
VOMITO	27 %
SOMNOLENCIA	85 % (0 a 4 +)
SIALORREA Y SABOR AMARGO	100 %

CUADRO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL TIPO DE CIRUGIA

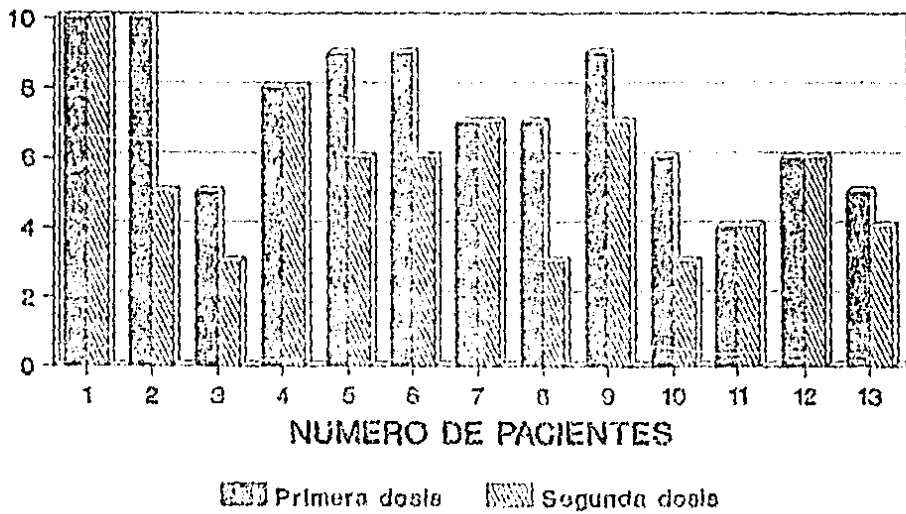
- 15 OPERACION CESAREA
- 4 HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL
- 4 LAPAROTOMIA EXPLORADORA
- 3 SALPINGOOVARIOLISIS

CUADRO 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL (COMPARACION DE LA 1a Y 2a DOSIS)

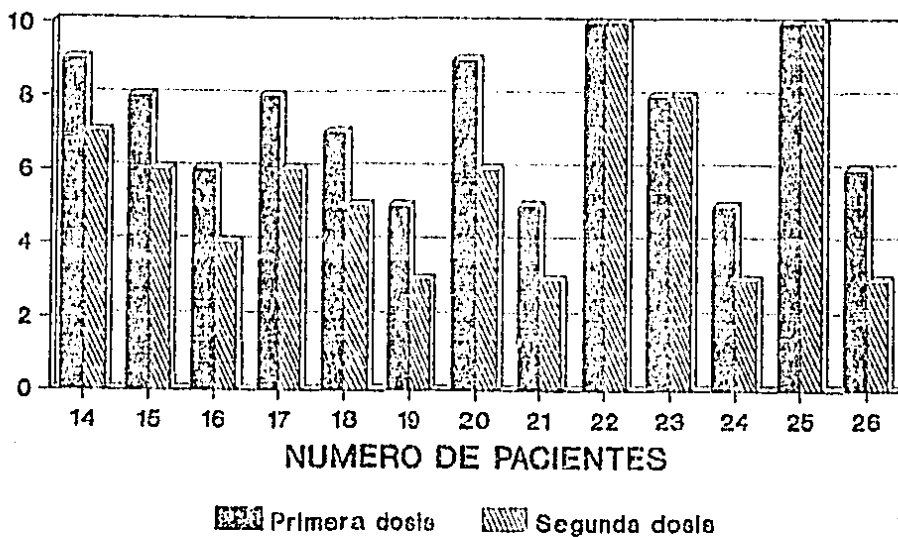


GRAFICA 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL (COMPARACION DE LA 1a Y 2a DOSIS)

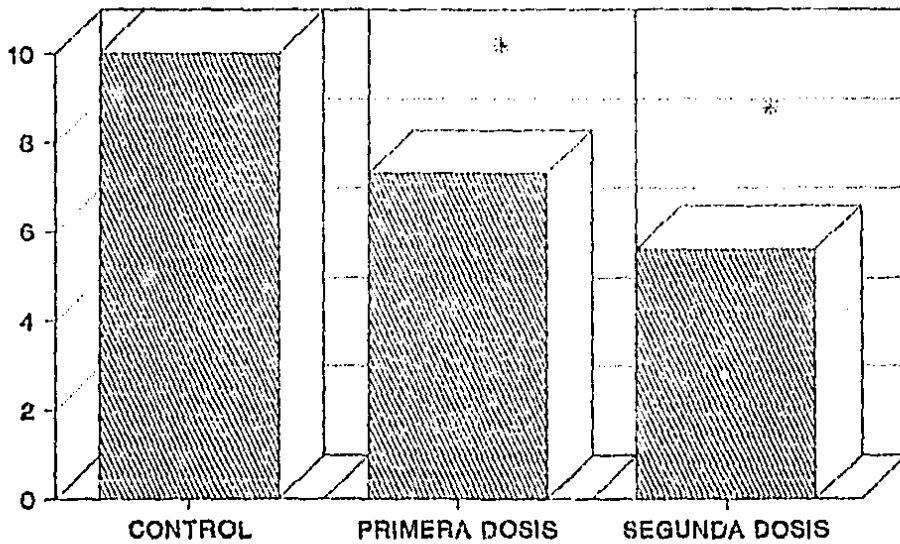


GRAFICA 1 (cont)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NALBUFINA SUBLINGUAL (PROMEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR)



GRAFICA 2