

4  
11202<sup>ca</sup>



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Centro Médico 20 de Noviembre  
I. S. S. S. T. E.

COMPARACION DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA  
ANALGESICA ENTRE LA BUPRENORFINA Y LA  
NALBUPFINA EN EL CONTROL DEL DOLOR POST  
OPERATORIO EN CIRUGIA ABDOMINAL ALTA.

## TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
p r e s e n t a

DRA. GEORGINA BETANCOURT RAMIREZ



**ISSSTE**  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1993



## **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

	PAG.
I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCION .....	2
III. MATERIAL Y METODOS .....	7
IV. RESULTADOS .....	11
V. ANALISIS DE RESULTADOS .....	17
VI. CONCLUSIONES .....	17
VII. BIBLIOGRAFIA .....	18

## R E S U M E N

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, con el objetivo de comparar la analgesia y los efectos secundarios de Buprenorfina (300 mcg) y nubain (10 mg) por vía intravenosa. Se incluyeron a 40 pacientes ASA I y II sometidos a cirugía abdominal alta.

En recuperación al referir dolor eran sorteados al azar para recibir buprenorfina o nubain 300 mcg y 10 mg respectivamente diluidos en 10 ml. de solución salina. Se evaluaron signos vitales, efectos adversos y escala visual análoga.

La calidad de la analgesia fue superior para quienes recibieron buprenorfina, ya que 18 pacientes refirieron 0 de EVA en algún momento de la evaluación con referencia de 4 solamente del grupo de nubain.

La duración fue estadísticamente superior con buprenorfina de 6 horas contra 2 horas de nubain.

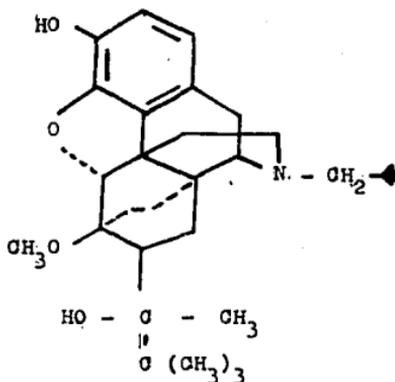
La náusea fue más frecuente con buprenorfina 7 pacientes, retención urinaria en 6 pacientes, no se presentaron otros efectos adversos ni cambios en los signos vitales o depresión respiratoria.

## I N T R O D U C C I O N

El tratar el dolor agudo postoperatorio es una situación común en nuestra práctica medica como anestesiólogos, ya que somos los primeros en tener contacto con el paciente que fue sometido a una intervención quirúrgica, y la orientación adecuada que se le de para su tratamiento evitara molestias innecesarias.

Actualmente en México se dispone de una gran variedad de analgesicos, el siguiente estudio compara la potencia analgesica y rango de seguridad entre la buprenorfina agonista parcial de los receptores  $\mu$  y en menor grado de los receptores kappa y la nalbufina, agonista antagonista que tiene como limitantes un efecto máximo de eficacia analgesica a el requerimiento de dosis altas. Estos dos medicamentos se describen a continua -- ción.

BUPRENORFINA



Clorhidrato de buprenorfina (Temgesic). Analgésico opiáceo, agostina parcial de los receptores mu y en menor grado de los receptores kappa.

Después de la administración de 0.3 mg IV se alcanza un pico sérico en 2 a 5 minutos y al cabo de 10 minutos - las concentraciones son similares por vía intramuscular (13, 14, 15).

Vida media plasmática. Posterior a su administración IV de 0.3 mg  $t_{1/2 \alpha} = 2$  minutos.  $t_{1/2 \beta} = 19$  minutos.  $t_{1/2 \gamma} = 184$  minutos.

Volumen de distribución. 188 litros. Liposolubilidad. La buprenorfina es el más soluble de los derivados de la oripavina, permitiendo atravesar la barrera hematoencefalica con inicio de acción vía IV de 10 a 15 minutos. (3, 4).

La mejoría del dolor en el 90% de los casos se logra, con una duración analgésica promedio de 5 a 8 horas - ya sea administrada por vía IM, IV o SC.

Equipotencia analgésica relativa : 0.3 mg de buprenorfina equivale a 0.1 mg de fentanyl, 0.3 mg de alfentanil, 10 mg de morfina, 10 mg de nalbufina, 100 mg de meperidina, 100 mg de tramadol y 8 mg de butorfanol.

Unión a proteínas. El 95% de la buprenorfina se une - principalmente a las globulinas alfa y beta. (15).

Su unión a receptores es particularmente estable, un estudio comparativo entre buprenorfina y fentanyl demostró que la disociación buprenorfina/receptor es - muy lenta ( $t_{1/2} = 166$  minutos), fentanyl/receptor se efectúa rápidamente ( $t_{1/2} = 6.8$  minutos) y completamente 100% al cabo de 1 hora. (4, 13).

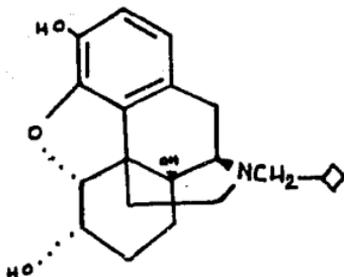
Su biotransformación se efectúa a nivel hepático vía N - dealkilación y una glucoronconjugación, se excreta esencialmente por la bilis y las evacuaciones. Después de su administración por vía intramuscular el 68% se elimina por heces en forma inalterada y el 27% -

en orina en forma de metabolitos glucoronoconjugados. Tiene un amplio coeficiente de seguridad reportandose sedación en el 20% de los casos, depresión respiratoria 1% ameritando reversión solo en el 0.5 %. (8, 10, 15).

Otros efectos colaterales son náusea y vómito. Con una duración analgésica de 5 a 8 horas.

Riesgo de dependencia. El desequilibrio bioquímico relacionado con la rapidez de disociación complejo morfínico-receptores es el responsable del síndrome de abstinencia, cosa que no ocurre con la buprenorfina ya que esta disociación es muy lenta. Siendo el potencial de dependencia física muy débil. casi nulo. ( 13 15).

## NALBUFINA



Analgésico opiáceo agonista-antagonista relacionado estructuralmente con la oximorfina. Tiene una potencia analgésica y duración similar a la morfina.

El efecto analgésico de la nalbufina se debe a la acción sobre los receptores opiáceos K. unión a receptores mu pero sin activarlos en la misma medida que la morfina. Puede antagonizar la depresión respiratoria asociada a la anestesia con opiáceos, con poco efecto sobre la analgesia y menos efectos colaterales.

Se metaboliza en hígado y su excreción por vía fecal. Su potencial de abuso y adicción es igual al de los demás opiáceos.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes ASA I y II, con una edad comprendida entre los 18 y 70 años sometidos a cirugía abdominal alta programada.

La premedicación se realizó a base de midazolam 0.75mg vía oral dos horas antes de la cirugía.

La técnica anestésica fue general inhalatoria. Como inductor tiopental a dosis de 5 mg/kg, halotano, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O al 50% y como relajante no despolarizante al atracurio evitando la administración de anticolinérgicos durante la cirugía.

Se tomo en cuenta los siguientes antecedentes : Ausencia del uso de analgésicos 12 horas previo a la cirugía y la utilización de narcóticos durante el transoperatorio. Sin historia de habituación o tolerancia a narcóticos, sin alteraciones del estado de conciencia o enfermedad mental. Se excluyeron a los pacientes que fueron intervenidos de urgencia, aquellos que presentaron dolor postoperatorio de 3 o en menor grado según E.V.A. Edades menores de 18 años o mayores de 70 años. Sin premedicación a base de midazolam o aquellos en los cuales la técnica anestésica no fue general inhalatoria. Cuando se utilizó anticolinérgicos o analgésicos, ASA III - V, mujeres embarazadas o lactando.

Pacientes con transtornos renales, hepaticos, respiratorios, cardiacos, metabolicos o endocrinos, hipertrofia prostatica.

Se eliminaron aquellos pacientes que presentaron complicaciones atribuibles a la cirugía en el postoperatorio inmediato que modificaron el estado de conciencia, estabilidad hemodinamica o respiratoria del paciente, rechazo o desacuerdo en continuar dentro del estudio.

Se dividieron los pacientes en dos grupos de 20 cada uno recibiendo al azar buprenorfina o nalbufina por vía intravenosa cuando presentaron dolor mayor de 3 a 4 según la escala visual analoga, con una segunda dosis de rescate - en caso de analgesia insatisfactoria.

INDEPENDIENTES. 1. Buprenorfina I.V. 0.3 mg. 2. Nalbufina I.V. 10 mg. DEPENDIENTES. 1. Dolor postquirurgico. Valora do su severidad y alivio mediante la escala visual analoga (E.V.A.) 2. Sedación. Clasificandose según la escala de Doundee.

Grado I. Ninguna somnolencia. Grado II. Somnolencia ligera. Despierto habla con normalidad. Grado III. Somnolencia moderada. Despierto habla con dificultad. Grado IV. Somnolencia fuerte. Dormido trata de contestar preguntas. Grado V. Somnolencia severa. Dormido no coopera.

3. Alteración hemodinamica. Cualquier alteración de los - parametros indirectos de la estabilidad hemodinamica del paciente. Tomando en cuenta: Presión arterial sistémica - PAS 120 a 160 mmHg. PAD 60 a 90 mmHg. Frecuencia cardiaca 60 a 100 latidos por minuto.

4. Depresión respiratoria. Una frecuencia respiratoria - por debajo de 10 ventilaciones por minuto con o sin retención de  $CO_2$ . Gasometrias seriadas antes y después de la - administración del medicamento. 5. Retención urinaria.

El seguimiento del estudio fue de 10 horas posterior a la aplicación del medicamento, la valoración de las variables dependientes fue a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos posteriormente cada hora hasta completar 10 horas. una vez completado el período de vigilancia se dio por terminado el estudio, posteriormente se le paso una visita a la mañana siguiente interrogando al paciente sobre como calificaba al medicamento bueno, regular o malo.

En el analisis de datos se utilizaron los siguientes - metodos matematicos:

Paired T Test. Para la evaluación de la eficacia analgesica. Prueba de WILCOXON. Evaluación de la sedación en muestras preadas. CHI-SQUARE y FISHER'S EXACT TEST para la retención urinaria, náusea y vómito.

La valoración de las variables se llevo a cabo en el - area de recuperación, contando con equipo de asistencia respiratoria y cardiaca además con la disponibilidad de naloxona en caso de ser necesario una reversión por depresión respiratoria.

## R E S U L T A D O S

Los datos obtenidos fueron los siguientes :

Un total de 40 pacientes. 34 (85%) fueron del sexo femenino, y 16 (15%) del sexo masculino. La edad promedio de 45 años y un peso de 67 kilos.

El tiempo quirurgico promedio fue de 45 minutos, el tipo de cirugía realizada fue.

- Colectectomia simple	22 (55%)
- Colectectomia más piloroplastia	1 (2.5%)
- Colectectomia más hernioplastia	3 (7.5%)
- Colectectomia más EVB	14 (35%)

Todos estos datos se encuentran recabados en la tabla no. 1. sin diferencias significativas en ambos grupos. Después de aplicada la primera dosis en cada grupo en un lapso de 15 a 20 minutos de terminada la cirugía - ningún paciente requirió de analgesia suplementaria - hasta el final del estudio.

T A B L A I

CARACTERISTICAS	GENERALES	
	GRUPO 1 BUPRENORFINA	GRUPO 2 NALBUFINA
Número	20	20
Sexo Fem/Masc	18 / 2	16 / 4
Edad	45 ± 10	45 ± 13
Cirugías :		
Colecistectomia simple	10	12
Colecistectomia + pila roplastia.	1	0
Colecistectomia + hernio plastia.	1	2
Colecistectomia + explo ración de vías biliares.	8	6

La evaluación del dolor se puede apreciar en la figura 1. donde en ambos grupos el valor de EVA era elevado y muy similar antes de la aplicación del medicamento, observandose un descenso significativo a los 30 minutos en ambos grupos.

La calidad de la analgesia fue muy superior para la buprenorfina ya que 18 pacientes de los 20 refirieron 0 de dolor en algún momento de la evaluación con referencia al grupo de la nalbufina de 4 pacientes solamente. La duración de la analgesia fue similar en ambos grupos teniendo diferencia solamente en la calidad de la analgesia como ya se comento para la buprenorfina pero sin rebasar el valor considerado como satisfactorio, - EVA menor de 3 en el grupo de la nalbufina.

No se presento depresión respiratoria en los 40 pacientes incluidos en el estudio al igual que no se presentaron cambios clínicos o hemodinamicos de los signos vitales.

El nivel de sedación fue mínimo en ambos grupos solamente que fue mayor duración para el grupo de la buprenorfina. Fig. 2.

Dentro de los efectos secundarios estan ejemplificados en la figura no. 3 sin asociación estadística significativa.

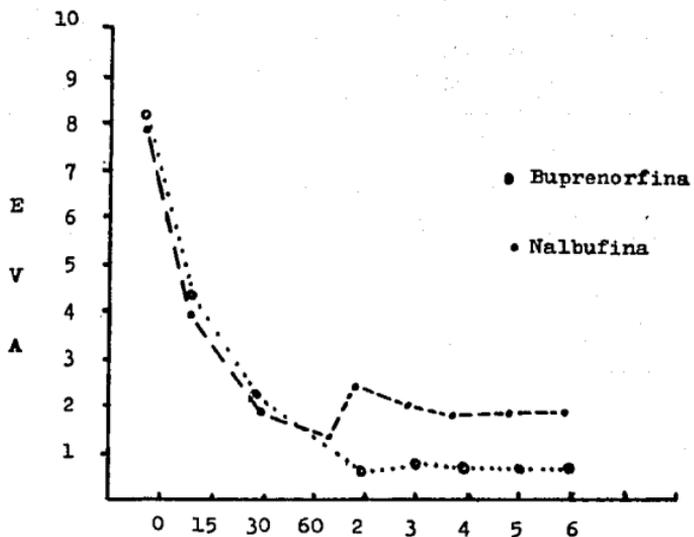


FIGURA 1. Nivel del dolor.

El descenso del dolor fue significativo desde los 15 minutos para ambos medicamentos.

Nalbufina ( $p < 0.01$ ) máximo 30 minutos.

( $p < 0.001$ ).

Buprenorfina ( $p < 0.02$ ) máximo 90 minutos.

( $p < 0.001$ ).

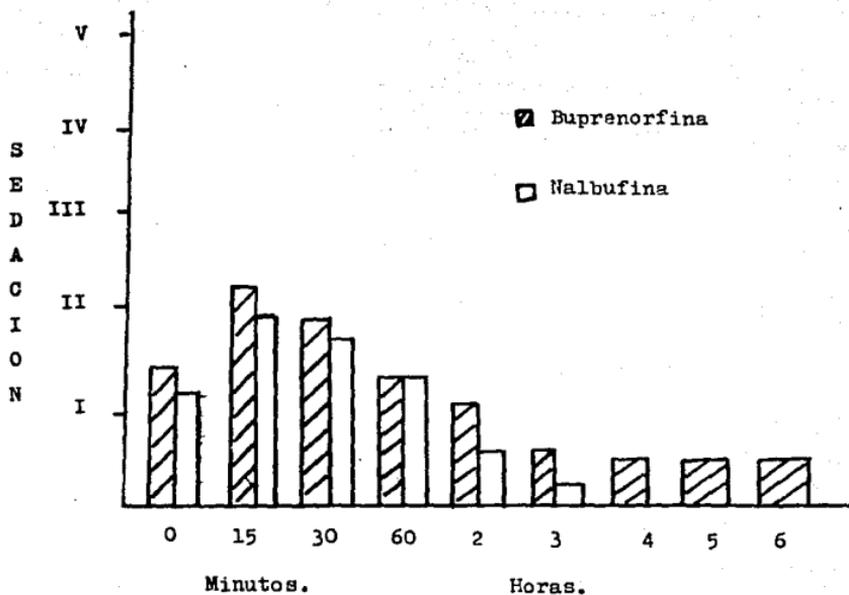


FIGURA 2. Nivel de sedación.

Nalbufina ( $p < 0.07$ ).

Buprenorfina ( $p < 0.005$ ).

Con diferencia estadística solamente en la duración, siendo mayor para el grupo de la buprenorfina.

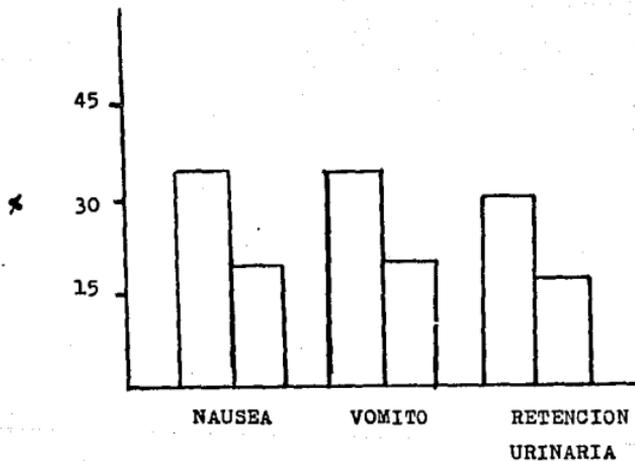


FIGURA 3. Efectos secundarios.

Náusea y vómito. Buprenorfina 7 (35%)

Nalbufina 5 (25%)

CHI-SQUARE TEST  $p < 1$

FISHER'S EXACT TEST  $p < 0.5$

Retención urinaria. Buprenorfina 6 (30%)

Nalbufina 4 (20%)

CHI-SQUARE TEST  $p < .65$

FISHER'S EXACT TEST  $p < 0.32$

## ANALISIS DE RESULTADOS

El estudio comprendió una comparación entre la buprenorfina y la nalbufina con respecto a su potencia analgésica y rango de seguridad.

El alivio del dolor fue similar en ambos grupos a las 2 horas, posteriormente la calidad de la analgesia fue mayor para la buprenorfina así como su duración con una media de 8 hrs. No se presentó depresión respiratoria ni cambios hemodinámicos, la sedación fue más prolongada en el grupo de la buprenorfina, los efectos colaterales no tuvieron significancia estadística.

## CONCLUSIONES

1. La buprenorfina posee mayor eficacia analgésica y duración de la misma.
2. El rango de seguridad es semejante en ambos grupos.
3. El grado de somnolencia es mayor con buprenorfina en relación con nalbufina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bahar M; Rosen M; Vikers MD.  
Self administration of nalbuphine, morphine and pe  
thidine.  
Anaesthesia.  
1978; 40: 529 - 532.
2. Bradley J.P.  
A comparison of morphine and buprenorphine for anal  
gesia after abdominal surgery.  
Intens Care.  
1984; 12: 303.
3. Dobkin A.B.  
Buprenorphine a hidrochloride, determination of anal  
gesic potency.  
Can Anaesth Soc J.  
1977; 24: 186 - 194.
4. Downing J.W. Learly WP. White ES.  
Buprenorphine : a new potent long acting syntetic  
analgesic. Comparison with morphine.  
Br. J. Anaesth.  
1977; 49 251 - 256.

5. Fee J.P.H. Brady M.N. Furnees G. Chambers M.  
Analgesia after surgery : comparison of nalbuphine  
with morphine.  
Br. J. Anaesth.  
1989; 63: 756 - 758.
6. Grill S. Lasalle C. Gousin M.T.  
The use of buprenorphine in the postoperative perior  
in the Heart surgery. Evaluation of efficacy and to-  
lerance.  
Can Anesthesiol.  
1989; 37: 89 - 93.
7. Marcus AH; Waardae; Smith DW.  
Buprenorphine in postoperative pain : results in 7500  
patients.  
Anaesth.  
1980; 35: 382 - 386.
8. Kay B.  
A double blind comparison of morphine and buprenorphi  
ne in the prevention of pain after operation.  
Br. J. Anaesth.  
1978; 50 : 605 - 608.
9. Melen E; Lienhart Z; Viars P.  
Buprenorphine. Evaluation hemodinamic.  
Anaesth Analg.  
1980; 37 121 - 125.

10. Pugh G.C. Drumon G.B. Elton R.A. Macintyre G.A.  
Constant I.V. infusions of nalbuphine or buprenor  
phine for pain after abdominal surgery.  
Br. J. Anaesth.  
1987; 59 : 1364 - 1374.
11. Robert D. Oullette.  
Buprenorphine and morphine efficacy in postopera  
tive pain: A double blind multiple dose study.  
Anaesthesia.  
1983; 38 : 760 - 764.
12. Rally G; Versichelin L.  
The buprenorphine with analgesic postoperative.  
Acta Anaesth Belg.  
1976; 27: 183 - 186.
13. Spierdijk.  
Comparison of the analgesic effect of intramuscular  
buprenorphine and intramuscular morphine in severe  
postoperative pain.  
Documenths Reckitl & Colmen.
14. Stephen. G.W.  
Comparison of two doses of buprenorphine given intra  
muscularly to patients suffering moderate to severe  
postoperative pain.  
Documenths Reckilt & Colmen.  
1979; 4 : 292 - 294.

15. Watson, McQuay, Bullingham, Allen Mc.

Single dose comparasion of buprenorphine 0.3 and  
0.6 mg IV given after operation: Clinical effects  
and plasma concentrations.

Br. J. Anaesth.

1982; 54 : 37 - 43.