

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

72  
207

DOSIS DE BUPRENORFINA FOR VIA  
SUBCUTANEA PARA ANALGESIA  
POSTOPERATORIA EN CIRUGIA  
ABDOMINAL



TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICO ANESTESIOLOGO  
P R E S E N T A :  
DR. JULIO CESAR LOPEZ GUERRERO BELTRAN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**DOSIS DE BUPRENORFINA POR VIA SUBCUTANEA**

**PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA**

**EN CIRUGIA ABDOMINAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE**

**MEDICO ANESTESIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**DR. JULIO CESAR LOPEZ GUERRERO BELTRAN.**

**MEXICO, D.F.**

**DOSIS DE BUPRENORFINA POR VIA SUBCUTANEA PARA  
ANALGESIA  
POSTOPERATORIA EN CIRUGIA ABDOMINAL**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

**DR. JULIO CESAR LOPEZ GUERRERO BELTRAN**

INVESTIGADOR RESPONSABLE

**DR. RAFAEL H. R. ZAMORA MERAZ**

INVESTIGADOR ASOCIADO

**DR. VICTOR M. ESQUIVEL RODRIGUEZ**

SEDE:

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**S.S.A.**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**



HOSPITAL GENERAL  
**DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

CALZ. DE TLALPAN 4800

MEXICO 14000 D.F.

TEL. 665-35-11

México, D.F., a 21 de agosto de 1992

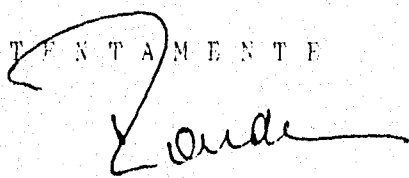
DR. JULIO CESAR LOPEZ GUERRERO  
PRESENTE

Por este conducto hago de su conocimiento que las Comisiones de Investigación y Etica, se reunieron el día de hoy con la finalidad de revisar su protocolo de investigación titulado:

**DOSIS DE BUPRENORFINA POR VIA SUBCUTANEA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN CIRUGIA ABDOMINAL**

Tengo el agrado de informarle que ambas Comisiones dictaminaron que el proyecto es adecuado para ser desarrollado en nuestro hospital.


ATENTAMENTE

  
DR. FEDERICO C. ROHDE  
DIRECTOR GENERAL

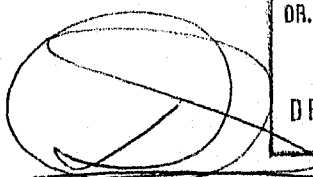
# INDICE


	Página.
INTRODUCCION .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
OBJETIVOS.....	24
HIPOTESIS .....	25
<b>MATERIAL Y METODOS:</b>	
Descripción del Método	
Captación de la Información	
Análisis Estadístico	
Consideraciones Éticas y Legales	
Hoja de Recolección de Datos y POMS (EAV).....	25
RESULTADOS.....	29
DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	42
CONCLUSIONES .....	45
PERSPECTIVAS.....	46
<b>ANEXO 1:</b>	
Descripción de las abreviaturas utilizadas.....	47
<b>ANEXO 2:</b>	
Estudio de Análisis de Varianza (SYSTAT).....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	66

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

  
Dr. CARLOS RIVERO LOPEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL "Dr. MANUEL GEA GONZALEZ".

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SUBDIRECCION  
DE INVESTIGACION

  
Dra. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL "Dr. MANUEL GEA GONZALEZ".

  
Dr. RAFAEL H. ROGERIO ZAMORA MERAZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL "Dr. MANUEL GEA GONZALEZ".

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
FEB. 13 1996 \*  
ANESTESIOLOGIA

**Padecí en manos de despóticos gobernantes;  
Padecí esclavo de insanos invasores;  
Padecí el hambre impuesta por los tiranos,  
Sin embargo, aún poseo un secreto poder  
Con el que lucho para saludar cada nuevo día.**

**CANTO DEL HOMBRE. (frag.)**

**G. Khalil Gibran.**



Quiero expresar en este apartado el profundo agradecimiento a mi inolvidable y querida arquitecta de mi persona y profesión Enf. Partera María Yolanda Artemisa Beltrán Escalona.

Con todo mi amor dedicación y respeto.  
G R A C I A S.

A mi mamá por su AMOR incondicional.  
Irma Beltrán Escalona.  
GRACIAS MAMA.

También mi agradecimiento y cariño para mis tios:

Rafael Cruz Sodi                      José A.López Guerrero García  
Lorenza Beltrán Escalona        Georgina Beltrán Escalona

y primos.

Por el apoyo, estímulo, ayuda y palabras de consuelo que siempre han tenido para mi.

Y con agradecimiento y gran cariño para mis amigos incondicionales.

Yolanda, M. Magdalena y Leticia Palmeros Gallardo.  
Nora Angélica G. Hernández García.  
Reyna Cruz Arredondo.  
Hugo Martínez Bernal.  
Luis Eduardo Galnares Gurza.

GRACIAS POR SU AMISTAD Y CARIÑO.

**Dedicatoria especial para mis Profesores.**

**Dra. Ella Echavarria.**

**Dra. María del Carmen Bori.**

**Dra. Alejandra Oriol L**

**Dra. Alma Arenas.**

**Dr. Jonhatan Mendoza.**

**Dr. Carlos C. Solis Pérez.**

**Dr. Otho Bauerlle.**

**Dr. Marco A. Arellano Ortiz.**

**Dr. José M. González Santillán.**

**MUY AGRADECIDO POR SU TOLERANCIA Y AMISTAD.**

## **INTRODUCCION.**

**El dolor es tan viejo, quizá, mas que la humanidad; ya que este es inherente a cualquier tipo de vida unida a la consciencia.**

**Ha sido de suma importancia, dentro de los lineamientos en la historia de la lucha contra el dolor, la utilización de medios naturales; es así que dentro de la cultura Inca se utilizó importantemente la cocaína por poseer efectos sistémicos y locales como analgésico-anestésico. De igual manera, ya desde el siglo II a.C., que se tiene conocimiento de los propiedades narcóticas y psicomiméticas del opio. Posteriormente, en 1803 la morfina fue aislada entre los más de 20 alcaloides del opio (2).**

**El dolor es una entidad clínica patológica que caracteriza por la transferencia de estímulos nocivos desde un tejido lesionado a través de vías nerviosas específicas, hasta la corteza cerebral. Los eventos importantes preexistentes referentes al adelanto de la medicina han favorecido el alivio del dolor. El hombre, para evitar la sensación de dolor ha utilizado desde hace siglos, métodos que incluyen:**

- a.-Ingestión de plantas con propiedad analgésica, sedantes o alucinógena.**
- b.-Bebidas alcohólicas.**
- c.-Pérdida de la conciencia mediante contusión cerebral, incluso (1) .**

Las múltiples repercusiones que origina el dolor no tratado, tiene como resultado efectos fisiológicos adversos bien documentados como son: hipoxia, atelectasia, hipercapnia, incapacidad para toser, colapso lobular y pneumonia; incremento de la actividad simpática, del trabajo miocárdico y consumo de oxígeno, isquemia miocárdica; estásis gástrica, activación de la respuesta neurohumoral con posible tardanza en la recuperación de la enfermedad y estancia hospitalaria prolongada; incremento en la agregación plaquetaria, disminución del flujo sanguíneo venoso e inmovilización debido al espasmo muscular, lo cual puede llevar a una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. (4)

Teóricamente el dolor es transmitido por impulsos nociceptivos al sistema nervioso central (snc), a través de fibras nerviosas de pequeño diámetro no mielinizadas (A y C), que nacen de pequeñas neuronas bipolares de los ganglios de las raíces dorsales.

La mayoría de estas neuronas existen en la periferia como terminaciones nerviosas libres. (Fig: 1) (3 y 5).

Dentro de la médula espinal, las pequeñas neuronas aferentes de los ganglios dorsales hacen sinápsis en las astas dorsales, especialmente en la sustancia gelatinosa (láminas I y II de Rexed).

Las vías del dolor que ascienden a la médula se clasifican en dos tipos: 1) oligosinápticas, son las que tienen distancias intersinápticas largas y pocas sinápsis, y; 2) polisinápticas, son aquellas en que las distancias intersinápticas son cortas y tienen muchas sinápsis.

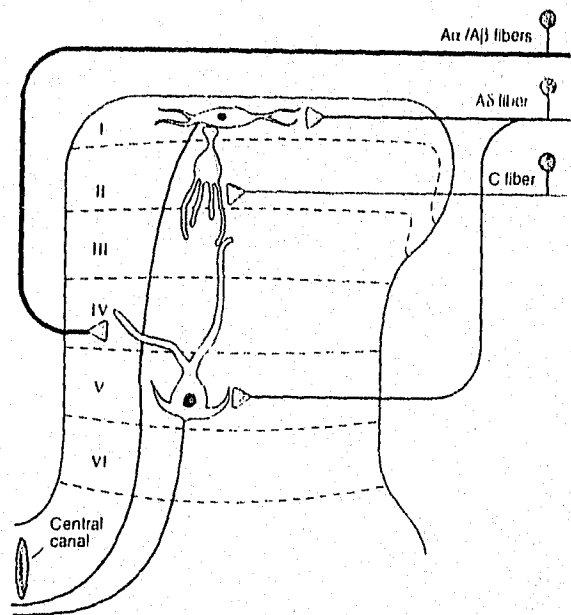
Las vías oligosinápticas son de conducción rápida, topográficamente están destinadas a una localización espacial exacta del dolor e incluyen el tracto espinotálamico lateral. Las vías polisinápticas transmiten la información en forma relativamente lenta y constituyen parte de la información reticular ascendente.

Los tractos oligosinápticos, se distribuyen somatotópicamente sobre los núcleos posteroventrales del tálamo y de aquí al córtex postcentral. Además, ramas de estos tractos pasan a los núcleos reticulares del tallo cerebral.(4).

La teoría del "puente control" introdujo la idea de que la percepción del dolor es sensitiva a niveles de actividad en ambas fibras aferentes, nociceptivas y no nociceptivas. También es importante resaltar que los signos nociceptivos, pueden ser también modulados por relevos sinápticos sucesivos a través de la vía central. Existen 5 líneas convergentes de investigación que proveen nueva información acerca de estos mecanismos centrales de control del dolor: 1) el descubrimiento de que la estimulación directa al cerebro puede suprimir la nocicepción; 2) el mapeo de las vías de control nociceptivas descendentes; 3) la localización de los sitios sensibles a morfina en el cerebro; 4) la caracterización de los receptores opioides, y; 5) el descubrimiento de péptidos opioides endógenos. (3).

**Fig. 1. LAS FIBRAS AFERENTES DE LAS TERMINACIONES NOCICEPTORAS SOBRE UNA PROYECCIÓN DE NEURONAS EN EL ASTA DORSAL DEL CORDON ESPINAL.**

La proyección de las neuronas en la lámina I recibe directamente fibras nociceptivas mielinizadas A $\delta$  e, indirectamente de fibras no mielinizadas nociceptivas tipo C; vía tallo de interneuronas en la lámina II. Las neuronas de la lámina V son predominantemente del tipo dinámico de alineación amplia. Reciben una entrada de umbral bajo las fibras mielinizadas de diámetro largo (A $\alpha$ ), de los mecanorreceptores, también como de ambas, directa o indirectamente de nociceptivos aferentes (A $\delta$  y C). En esta figura, la neurona de la lámina V envía una dendrita arriba a través de la lámina IV, donde se conecta con la terminal de una aferente primaria A $\alpha$ . Una dendrita de la lámina V en la lámina III es contactada por el axón terminal de una interneurona de la lámina II. (Adaptación de Fields, 1987). Tomada del libro PRINCIPLES OF NEURONAL SCIENCE. KANDEL, R E.



Los tractos polisinápticos continúan hacia adelante como sistema reticular activador del tallo cerebral y, después a los núcleos mediales e intralaminares del tálamo; de aquí difunden rápidamente a la corteza cerebral (con conexiones a hipotálamo) y, a los ganglios basales. La presencia de sustancias neuroquímicas en proximidad a las áreas del SNC sugieren su intervención en el proceso nociceptivo. (2).

Cada uno de los opioides endógenos se derivan de uno de los tres genes que enlazan la larga cadena de polipéptidos, precursores de los péptidos fisiológicamente activos. Estos tres genes son la proencefalina (POMC) y genes prodinorfina, cada uno de los cinco péptidos opioides enlistados (Tabla I), causa analgesia, además las encefalinas y  $\beta$ -endorfinas son mas potentes que la dinorfina.

La encefalina y la dinorfina están contenidas dentro de los cuerpos de células nerviosas y nervios terminales, encontrados en la materia gris periacueductal y médula rostroventral y en el asta dorsal del cordón espinal, particularmente en las láminas I y II. En contraste, la  $\beta$ -endorfina tiene una distribución más restringida, confinada primariamente a neuronas en el hipotálamo, con proyecciones a la región gris periacueductal y núcleo de noradrenalina en el tallo cerebral. (3).

Las sustancias P, la angiotensina II y la somatostatina se encuentran en los cuerpos celulares de los ganglios de las raíces dorsales, estas células se proyectan hacia el asta dorsal, principalmente en las láminas I y II de Rexed. Sólo en pocas de las células de los ganglios dorsales, pueden encontrarse también monoaminas y otros neuropéptidos como la dinorfina. (4).

TABLA I.- SECUENCIA DE AMINOACIDOS DE PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS.

NOMBRE	SECUENCIA DE AMINOACIDO
Leucin-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-OH
Metionin-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met-OH
$\beta$ -Endorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met-Thr-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Fe-Lis-Asn-Ala-Ile-Val-Lis-Asn-Ala-His-Li-Gli-Gln-OH
Dinorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln-OH
$\alpha$ -Neoendorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro-Lis

De Fields, 1987.

En la porción medular se ha encontrado además colecistocinina -8, neurotensina y opioides endógenos como encefalina y dinorfina. También se ha encontrado 5-hidroxitriptamina (5-HT) y, noradrenalina en todas las capas de la médula.

Todos estos neuropéptidos y aminos se encuentran también en las regiones supramedulares como asta dorsal, núcleos del rafe, sustancia gris periacueductal y amígdala; la  $\beta$ -endorfina se encuentra en el hipotálamo, hipófisis anterior, sustancia gris periacueductal y sistema límbico.

El sistema monoamino ejerce su acción nociceptiva a nivel medular, por medio de las vías ascendentes, los cuerpos serotoninérgicos del núcleo del raquí magno originan un tracto descendente en la sustancia blanca dorso-lateral de la médula; a partir de aquí los cuerpos terminales que contienen 5-HT se ramifican en las láminas de Rexed. La liberación de 5-HT inhibe las neuronas específicamente excitadas por los impulsos nociceptivos. (4 y 5).

Se han atribuido, también, propiedades antinociceptivas directas a la noradrenalina, la cual actúa como neurotransmisor endógeno.

En cuanto a la sustancia-P, se ha encontrado que su depleción aumenta el umbral al dolor por presión y sustancias químicas.

En el sistema opioide endógeno, las endorfinas se encuentran distribuidas en forma limitada en hipotálamo; en cambio, la encefalina y dinorfinas se distribuyen ampliamente por todo el SNC, tanto medular como a nivel supramedular.

En general aparecen en las mismas áreas, núcleo caudado, amígdala, sustancia gris periacueductal, locus coeruleus y médula espinal.(4).

De igual manera las vías descendentes moduladoras del dolor tienen 3 componentes mayores:

- 1). Las neuronas en la materia gris periventricular y periacueductal en el cerebro medio tiene conexiones excitatorias en la médula rostroventral, una región que incluye los núcleos serotoninérgicos del raquí magno y los núcleos reticulares adyacentes paragigantocelulares.

- 2). Neuronas en la médula rostroventral, tiene conexiones inhibitorias en las láminas I, II y V del asta dorsal. Estas astas son también los sitios de terminación de neuronas aferentes nociceptivas. La estimulación de estas neuronas medulares rostroventrales inhiben neuronas del asta dorsal, incluyendo neuronas del tracto espino-talámico que responden a estimulación nociva. Otros sistemas



de fibras descendentes que se originan en médula y puente también terminan en la superficie del asta dorsal y suprimen actividad en neuronas nociceptivas del asta dorsal.

3). Circuitos locales en el asta dorsal mediante la acción moduladora de las vías descendentes. (3) Fig. 2.

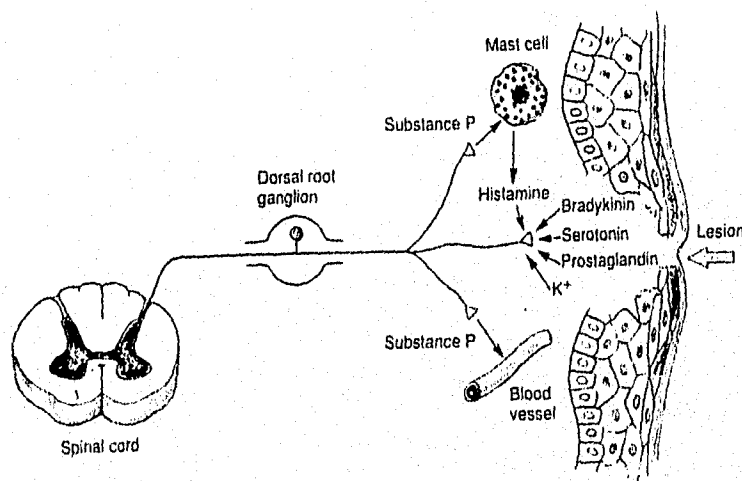


Fig. 2. MEDIADORES QUIMICOS EN LAS TERMINACIONES NOCICEPTIVAS.

Estos opioides endògenos se han implicado en la analgesia endògena. Así, los opioides endògenos han tomado un papel importante en la práctica anestésica (trans y postoperatorimente), la razón ha sido la introducción de nuevos y potentes agonistas, antagonistas y agonistas-antagonistas. (6).

**TABLA II. ALGUNOS AGENTES NATURALES QUE INCURREN SENSIBILIZANDO O ACTIVANDO NOCICEPTORES.**

SUBSTANCIA	ORIGEN	ENZIMAS INVOLUCRADAS EN LA SINTESIS.	EFFECTOS SOBRE FIBRAS AFERENTES PRIM.
Potasio	Daño celular		Activación
Serotonina	Plaquetas	Hidroxilasa triptofano	Activación
Bradícinina	Cinínògeno Plasmàt.	Calicreína	Activación
Histamina	Mastocitos		Activación
Prostaglandinas	Ac. Araq.-Daño cel.	Ciclo-oxigenasa	Sensibilización
Leucotrínas	Ac. Araq.-Daño cel.	5-Lipoxigenasa	Sensibilización
Substancia P	Aferentes Primarias		Sensibilización

( Modificada por Fields, 1987) Tomada del libro: **Principles of Neuronal Science. Kandel, R.E.**

Es por esta razón que la mayoría de los anestesiólogos están conscientes y familiarizados con la fisiología, farmacología y función del sistema nervioso central, como resultado de los avances en la fisiología de los receptores. (7).

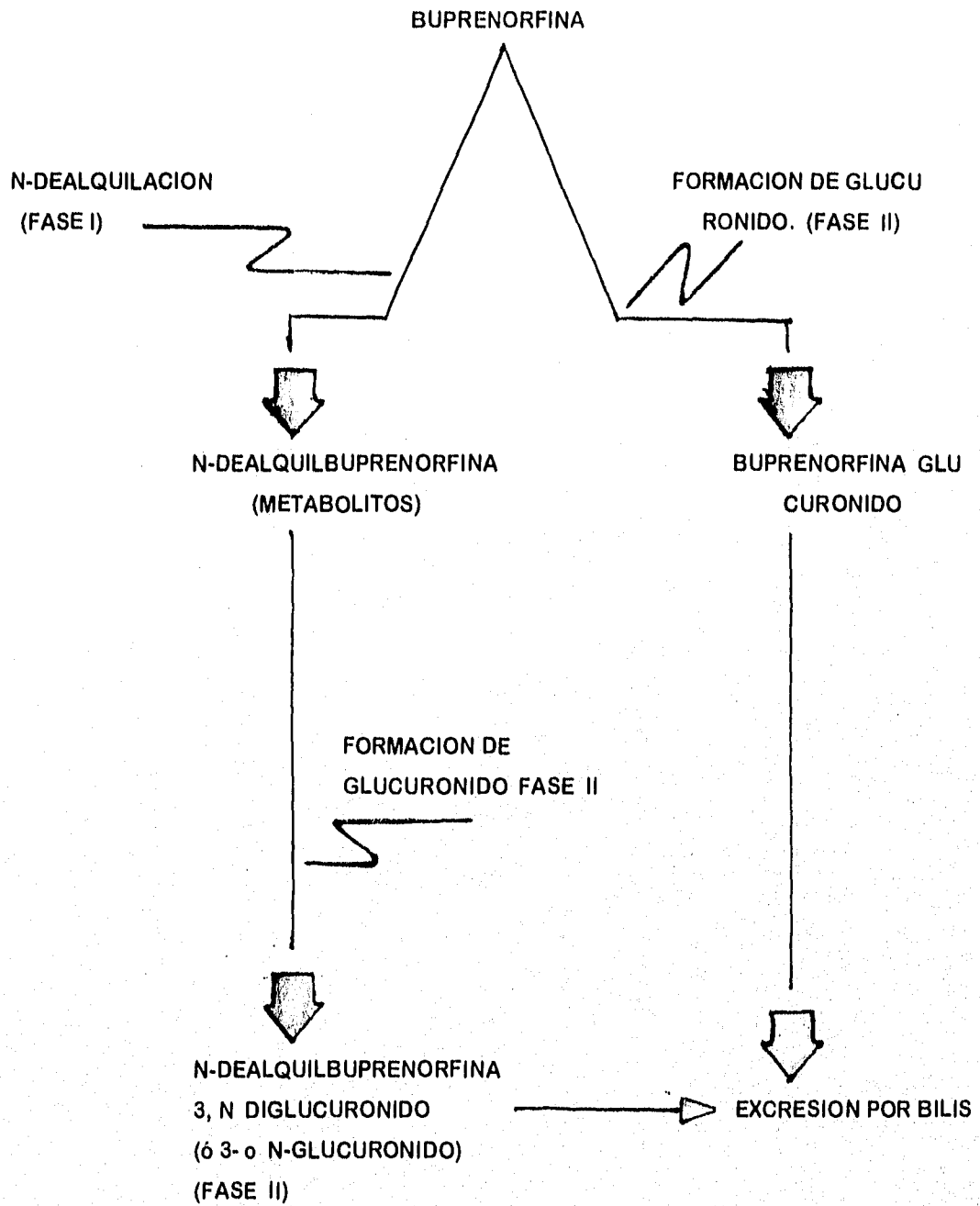
Un derivado de la oripavina, es la buprenorfina, clasificada como un fuerte agente analgésico opioide, con una larga duración de acción y una menor dependencia física.(5).

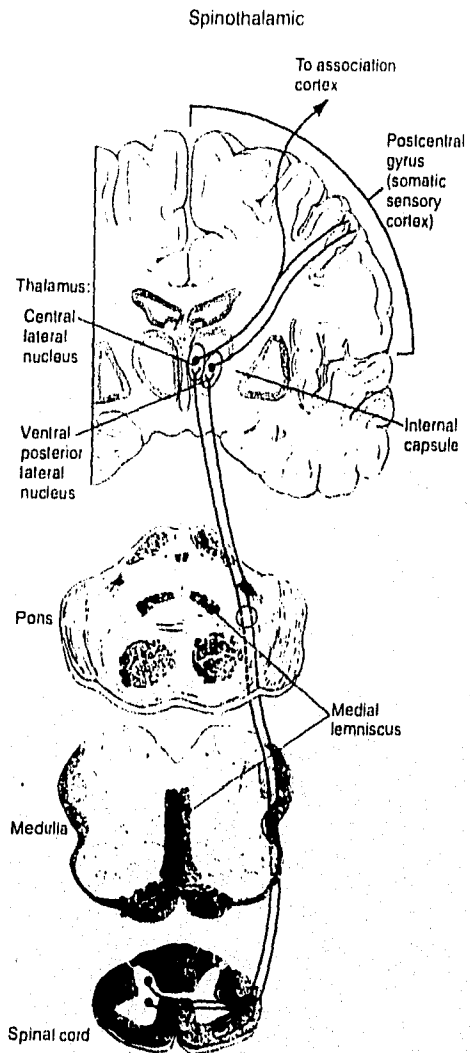
Farmacológicamente activo por vía parenteral, sublingual y oral con una extensa evaluación sobre animales, en humanos voluntarios y pacientes.(7).

Los estudios farmacológicos detallados han demostrado que la buprenorfina combina con una alta afinidad a los receptores opiáceos con una menor actividad intrínseca. Estas dos propiedades hacen de la buprenorfina, una profilaxis farmacológica dual, teniendo ambas actividades narcótica, agonista y antagonista parcial y, puede ser usada como un analgésico potente o agente revertidor de narcótico.(8).

La buprenorfina se une a proteínas en un 96%, metabolizándose a través de enzimas microsomales hepáticas. Sin embargo, estudios realizados en animales han mostrado que causa alguna reducción en la actividad enzimática microsomal hepática y del citocromo P-450 y en los niveles de b5.(7)

Su metabolización de tipo mixta (hidrólisis y conjugación), obliga a una excreción del narcótico a través de la bilis (N-dealquilación y glucuronido-conjugación por la pared intestinal e hígado y, sus metabolitos se excretan por la bilis a través del tracto gastrointestinal ), pasando por la Fase I y Fase II de la metabolización (biotransformación y síntesis, respectivamente).





**Fig. 3. INFORMACION DE LA TRANSMISION NOCIEPTIVA POR LA VIA ASCENDENTE DE LA ESPINA DORSAL DEL CORDON ESPINAL A LOS CENTROS SUPERIORES.**  
 Tomada de: PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE. KANDEL, R.E. (Adaptación de Fields, 1987).

Ya desde 1895 Leonard Corning, experimentando en perros y, posteriormente en un paciente con síndrome doloroso raquídeo, produjo anestesia al inyectar cocaína; pero, no es hasta 1973, que la existencia y función de receptores específicos a opiáceos es demostrada por Snyder.(1).

Actualmente los opioides son, aún, el principal recurso para el alivio del dolor postoperatorio.

Las investigaciones en este campo en años recientes están dirigidas a dos puntos: 1) desarrollo de nuevas formas de administración ya conocidos, basándose en principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y; 2) desarrollo de fármacos totalmente nuevos con menor incidencia de efectos colaterales.(11).

El propósito del presente estudio es detectar e intentar mejorar las condiciones del paciente postoperado con dolor, utilizando medicamentos nuevos de origen opioide que brinden una analgesia adecuada, por tiempo mas prolongado, sin impedir la movilización temprana para evitar las complicaciones antes mencionadas.

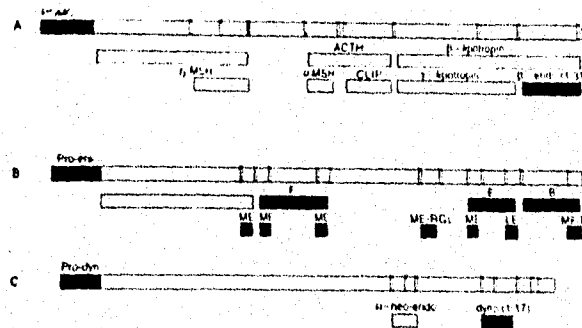


Fig. - 4. LAS TRES FAMILIAS DE PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS:

- A.- Precursor de la familia pro-enkefalina (Pro-enk), es llamado así porque tiende a elevar la β-endorfina (β-endo), la hormona estimuladora de melanocitos (MSH), la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y, un péptido del lóbulo intermedio con corticotropina (CLIP).
- B.- Las pro-enkefalinas (pro-enk), elevan múltiples copias de met-enkefalina (ME), una leuc-enkefalina (LE) y, varias enkefalinas extensas incluyendo ME-Arg-Gly-Phe (ME-RF), ME-Arg-Phe (ME-RF1) y, péptidos E, F y B. El péptido E está además relacionado al grupo de una familia larga de enkefalinas, que parecen ser los fragmentos analgésicos más potentes derivados de estas pro-enkefalinas.
- C.- Pro-dinorfina (pro-dyn), elevan la dinorfina (dyno), la cual contiene la secuencia LE y, remorfinina (o-oro-rank). (De Fields, 1987).

## AVANCES CIENTIFICOS SOBRE LA BUPRENORFINA.

Dos avances incrementan grandemente nuestro entendimiento del papel del sistema opioide en la modulación de la percepción nociceptiva y al dolor.

Primero que la demostración por Salomon Snyder y Caudace Pert e, independientemente por Lars Terenius y Eric Simon, que la morfina y alcaloides relacionados exortan sus acciones fisiológicas por unión a receptores específicos de membrana.

Segundo, John Hughes y Hans Kosterlitz encontraron que el cerebro contiene péptidos opioides endógenos, siendo de tres clases:

La 1era/. identificada por Hughes y Kosterlitz, encefalinas; dos pequeños péptidos aislados del cerebro de cerdo.

La 2da/. descubierta por Derek, Smythe y Chao Ho Li, perteneciente a la familia de la proopiomelanocortina (POMC). la POMC precursora se excreta en la pituitaria y, los productos péptidos se apoyan dentro del torrente sanguíneo en respuesta al "stress".

La 3era/. descubierta por Avram Goldstein y colegas, pertenece a la familia de la dinorfina.

Muchos otros péptidos con actividad opioide han sido descubiertas, virtualmente de los cuales todos contienen una secuencia: Tir-Gli-Gli-Fen.(3) fig. 4.

Las formulaciones de la buprenorfina parenteral y sublingual han seguido una evaluación clínica extensa en la mayoría de los países del mundo. Una serie de estudios clínicos usando la vía oral, ha sido también conducida en Gran Bretaña.

Los datos clínicos de 26 000 pacientes que recibieron tratamiento por vía parenteral; 10 mil sublingual, y ; 500 tratados con la vía oral: el rango de edad ha sido de 6 a 90 años, la mayoría de 20 años. El rango de dosis para la vía parenteral es de .5 mg - 7 mg y entre .2 mg y .6 mg. , pero en algunas las dosis múltiples fraccionadas, el total diario fue de un máximo de 4.8 mg (.8 mg cada cuatro horas). (7).

Los estudios demostraron que la buprenorfina es un potente analgésico en pacientes que sufren de dolor postoperatorio y particularmente dolor crónico de origen maligno. (16).

Iwamoto y Martin en 1981 designaron a los receptores como  $\mu$  (prototipo agonista, morfina),  $\kappa$  (ketociclozocina) y,  $\delta$  (n-allylnormetazocina, SKF 10,047). (13).

Martin y Sloan en 1977 realizaron experimentos sobre desarrollo de tolerancia a la morfina. Lewis y cols., en 1983 desarrollaron estudios sobre la tolerancia a la buprenorfina observando frecuentemente sobredosis crónicas en animales. (10).

Cowan y cols., en 1977, administraron buprenorfina (0.9 mg/kg subcutánea 2 veces al día) o, morfina (56 mg/kg subcutánea 2 veces al día), a grupos de ratones por 7 días. 18 horas después de la última inyección, los animales fueron puestos a prueba con una u otra, buprenorfina/morfina y, el VED-50 para fenilbenzoquinona se comparó por escritura. (8).

Deen y cols., 1981 usando una prueba de vocalización modificada en ratas demostraron tolerancia y tolerancia cruzada a buprenorfina y morfina seguido de tratamiento con buprenorfina (0.5 mg/kg subcutánea 2 veces al día) o, morfina (10 mg/kg subcutánea 2 veces al día), por 4 días. (12).

Los datos relacionados al desarrollo de tolerancia a buprenorfina en el hombre fueron proveídos por Jasinski y cols. (1978), usando los parámetros sobre "preferencia crónica". Voluntarios exadictos recibieron buprenorfina subcutánea con incremento diario de la dosis por 14 días, siendo mantenidos entonces sobre 8 mg/día por 16 días. La cuenta media diaria "preferida" para buprenorfina no disminuye sobre el período, pero después de esto fue igualmente para un grupo finalmente mantenido sobre 240 mg/día, de morfina (una dosis simple potencia adjuntamente el equivalente a 8 mg de buprenorfina); por consiguiente el resultado de tolerancia a buprenorfina en este modelo permanece equivoco. (15).

Ouellette investigó la eficacia de la buprenorfina y morfina para el dolor postoperatorio sin encontrar diferencias significativas en el alivio del dolor, intensidad y duración del mismo; pero sí en los efectos adversos con buprenorfina. (16).

Bradley comparó la analgesia con buprenorfina y morfina después de la cirugía abdominal alcanzando una significación estadística en todos los intervalos de una a siete horas después de la administración, sin embargo los vómitos fueron más frecuentes con buprenorfina y los principales índices respiratorios ligeramente menores que con morfina. (17).

Porter, Storey y cols., 1989 realizaron un estudio con infusión subcutánea para control del dolor con metadona, morfina, butarfanol, metidrina y occidodona así como hidromorfona. Encontrando concluyentemente que el número de pacientes con enfermedades terminales aumenta y profundiza los escasos cuidados para la salud, la necesidad para el costo efectivo del cuidado paliativo el cual aumenta.

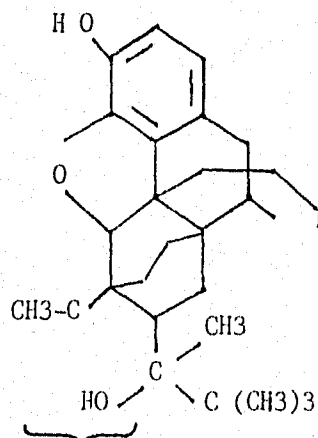


Las infusiones subcutaneas continuas ofrecen una alternativa de costo efectivo, seguro y simple para las inyecciones intravenosas o intramusculares cuando los medicamentos por vía oral no pueden ser utilizados. son muy útiles para los pacientes con cáncer que sufren de dolor, náusea, convulsiones y otros síntomas. Si la dosis de droga y la irritación de la piel son monitorizadas, estas pueden ser utilizadas con seguridad en forma ambulatoria y en casa. (18).

Noda y cols., 1989, realizaron un estudio sobre infusión continua subcutánea de buprenorfina para control del dolor por cáncer. Encontrando que la frecuencia de la infusión subcutánea de buprenorfina, es una nueva aproximación a la realidad del fuerte dolor del cáncer, usándose mediante una bomba de infusión portátil. La eficacia de este método se examinó en 30 pacientes por medio de una escala analoga visual.

Una tasa de infusión de 4 mcg/kg/d., seguida de una administración intramuscular de 0.004 mcg/kg., da un alivio del dolor satisfactorio sin serias complicaciones. La concentración mínima efectiva de sangre no fue detectada por cromatografía de alta fidelidad. Las ventajas de esta terapia son la simplicidad y aplicabilidad en muchos tipos de cáncer. (19).

Melo y Mendelson (1980), en su trabajo administraron dosis diarias de buprenorfina, 8 mg/14 días, manteniéndola por diez días en 10 adictos voluntarios. No hubo signos de abstinencia sobre la suspensión de la droga. En este estudio los sujetos reportaron que la buprenorfina tiene efectos subjetivos como opioide pero, en contraste con los asociados a la heroína; reportándose un sentimiento generalizado de alegría. Consiste esto, con la disminución inicial de acción de la buprenorfina y, pudiera ser un factor significativo limitante al mal uso. (20)



Confiere propiedades Agonistas.

FORMULA ESTRUCTURAL DE LA BUPRENORFINA.

Confiere propiedades Antagonistas.

Tomada del: Brochure for investigators  
Reckiet and Colman. Pharmace  
utical Division. 1985.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es la dosis de buprenorfina (Temgesic\*), por vía subcutánea para lograr analgesia postoperatoria adecuada en cirugía abdominal?.

## **OBJETIVOS.**

Determinar la dosis de buprenorfina, por vía subcutánea, que proporcione un efecto analgésico satisfactorio o adecuado, con la menor repercusión fisiológica adversa.

El control del dolor postoperatorio sigue siendo un problema trascendental por las múltiples repercusiones que éste origina al no ser tratado, dando como resultado efectos adversos fisiológicos bien documentados sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y pulmonar y hematológico; así como, su repercusión en la enfermedad y estancia intrahospitalaria.

Siendo actualmente el anestesiólogo el profesional que domina lo referente a la farmacología de narcóticos, anestésicos locales; y tanto la anatomía y fisiología del dolor. Lo acreditan como el especialista para el manejo del dolor trans y post-operatorio en forma satisfactoria.

La utilización de la buprenorfina (Temgesic\*), se ha establecido en una población concretamente ajena a la nuestra, y preferentemente por vía parenteral (a no ser por medio de bomba de infusión continua y en forma ambulatoria, para pacientes con dolor por cáncer terminal concretamente) y, debido a que bibliográficamente no se encuentra una gran documentación al respecto.

Se pretende realizar el siguiente para establecer la dosis de narcótico más benéfica para el control del dolor postoperatorio, con la subsecuente disminución de efectos adversos fisiológicos, por la vía de administración más segura para ello; disminuyendo así, su estancia intrahospitalaria y costo del mismo.

## HIPOTESIS.

Si durante el período postoperatorio se requieren analgésicos potentes para el control del dolor; y, la buprenorfina (narcótico agonista - antagonista parcial), administrado por vía subcutánea, la cual farmacológicamente nos proporciona una absorción lenta con igual distribución contra otra vía, lo que resulta con un mayor período de latencia y una duración analgésica prolongada, produciendo menores efectos colaterales al paciente. Entonces, la buprenorfina por vía subcutánea será un fármaco útil para el control del dolor postoperatorio

## MATERIAL Y METODOS.

Esta investigación se diseñó para que el estudio sea comparativo, abierto, experimental, clínico, prospectivo y longitudinal. Integrándose aleatoriamente 3 grupos de 10 pacientes cada uno, de ambos sexos, entre 20 y 70 años de edad, programados para cirugía abdominal. Los pacientes se clasificaron con estado físico de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), I y II, presencia de dolor sintomático y signos presentes por dolor no referido.

En la dosis de analgésico narcótico para control del dolor (Buprenorfina, Temgesic\*), se utilizaron 4 mcg (pacientes del grupo 1); 2 mcg (grupo 2) y, 1 mcg/kg (grupo 3).

Se determinaron los criterios de exclusión para pacientes menores de 10 años y mayores de 80 años, postoperados de cirugía abdominal menor u oncológica con metástasis; pacientes clasificados con estado físico ASA III a V, pacientes hipersensibles al fármaco o toxicómanos de narcóticos y, también las pacientes embarazadas.

Las pacientes que se eliminaron del proyecto fueron aquellas que no se valoraron por encontrarse bajo los efectos anestésicos o por no poder comunicarse, así como los pacientes cuyo comportamiento farmacológico fue diferente al analgésico. Y pacientes que fallecieron.

Las variables dependientes que se consideraron fueron el grado de dolor, la dosis administrada, el estado físico postoperatorio (Clasificación de Aldrete), tiempo y tipo de cirugía; independientemente del sexo, edad, actividad física, nivel socio-económico y carácter ocupacional.

### **DESCRIPCION DEL METODO.**

A cada uno de los pacientes se les cuantificó su Frecuencia Cardiaca (FC) y Tensión Arterial (TA) basal, al término de la cirugía se administró una dosis, elegida de acuerdo al grupo ingresado por kg de peso. En la sala de recuperación se tomaron nuevamente signos vitales (FC, TA) y, se vigiló su Frecuencia Respiratoria (FR). En aquellos pacientes que se encontraron datos físicos y clínicos de dolor se les administró otra dosis. Durante el Postoperatorio inmediato y el mediato temprano se estuvieron cuantificando la FC y su TA. De igual manera se tomo el tiempo de analgesia en cada uno de los pacientes y, también por grupo.

### **CAPTACION DE LA INFORMACION.**

Para este procedimiento se elaboró una hoja de recolección de datos, los correspondientes a la FC y TA y, se tomaron algunos parámetros para la clasificación del dolor de la Escala Analoga Visual, así como de otros del cuestionario breve (POMS), para conocer se estado de ánimo postaplicación del medicamento. Se valoró su estado analgésico y se informaron en la hoja elaborada los efectos secundarios por la aplicación del mismo.

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

Para los resultados del cuestionario hecho a cada paciente se utilizó una escala nominal para efectos adversos centrales.

Una escala ordinal para frecuencia cardíaca y tensión arterial y los resultados se analizaron por medio de la prueba de Análisis de Varianza (SYSTAT), seguidas de las pruebas de Bartlett y Tukey para comparación de cada grupo y por grupos.

Se aceptaron como validas aquellas diferencias en las que la probabilidad fue menor o igual al cinco por ciento (5%).

### **CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES.**

Todos los procedimientos estuvieron apegados de acuerdo a las disposiciones contenidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigaciones para la salud; Título segundo, capítulo I, Art. 17, fracción II: Investigación con riesgo mínimo. Título tercero, capítulo II, Art. 66: Investigación farmacológica, fracción IV.



## BREVE POMS

Esta lista describe distintos estados de ánimo. Le rogamos leer cada una de estas descripciones cuidadosamente y enseguida haga un círculo alrededor del número a la derecha que mejor describe su estado de ánimo durante la última semana, incluyendo el día de hoy.

Los números se refieren a las siguientes descripciones:

- 0 = NADA EN ABSOLUTO
- 1 = UN POCO
- 2 = MODERADAMENTE
- 3 = BASTANTE
- 4 = EXTREMADAMENTE

- |  |   |
|--|---|
| 1. Tenso(a) ..... 0 1 2 3 4                  | 19. Molesto(a) ..... 0 1 2 3 4            |
| 2. Enojada(a) ..... 0 1 2 3 4                | 20. Desanimado(a) ..... 0 1 2 3 4         |
| 3. Agotado(a) ..... 0 1 2 3 4                | 21. Resentido(a) ..... 0 1 2 3 4          |
| 4. Infeliz ..... 0 1 2 3 4                   | 22. Nervioso(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 5. Vivaz ..... 0 1 2 3 4                     | 23. Miserable ..... 0 1 2 3 4             |
| 6. Confuso(a) ..... 0 1 2 3 4                | 24. Alegre ..... 0 1 2 3 4                |
| 7. Irritable ..... 0 1 2 3 4                 | 25. Disgustado(a) ..... 0 1 2 3 4         |
| 8. Triste ..... 0 1 2 3 4                    | 26. Exhausto(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 9. Activo(a) ..... 0 1 2 3 4                 | 27. Ansioso(a) ..... 0 1 2 3 4            |
| 10. Impaciente ..... 0 1 2 3 4               | 28. Desvalido(a) ..... 0 1 2 3 4          |
| 11. Malhumorado(a) ..... 0 1 2 3 4           | 29. Cansado(a) ..... 0 1 2 3 4            |
| 12. Melancólico(a) ..... 0 1 2 3 4           | 30. Perplejo(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 13. Enérgico(a) ..... 0 1 2 3 4              | 31. Furioso(a) ..... 0 1 2 3 4            |
| 14. Desesperanzado(a) ..... 0 1 2 3 4        | 32. Pleno(a) de energía ..... 0 1 2 3 4   |
| 15. Inquieto(a) ..... 0 1 2 3 4              | 33. Inútil ..... 0 1 2 3 4                |
| 16. Intranquilo(a) ..... 0 1 2 3 4           | 34. Olvidadizo(a) ..... 0 1 2 3 4         |
| 17. Incapaz de concentración ..... 0 1 2 3 4 | 35. Vigoroso(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 18. Fatigado(a) ..... 0 1 2 3 4              | 36. Inseguro(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 37. Extenuado(a) ..... 0 1 2 3 4             | 52. Listo(a, para pelear) ..... 0 1 2 3 4 |
| 38. Amistoso(a) ..... 0 1 2 3 4              | 53. Generoso(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 39. Racional ..... 0 1 2 3 4                 | 54. Desalentado(a) ..... 0 1 2 3 4        |
| 40. Con remordimientos ..... 0 1 2 3 4       | 55. Desesperado(a) ..... 0 1 2 3 4        |
| 41. Tembloroso(a) ..... 0 1 2 3 4            | 56. Lento(a) ..... 0 1 2 3 4              |
| 42. Apático(a) ..... 0 1 2 3 4               | 57. Rebelde ..... 0 1 2 3 4               |
| 43. Atento(a) ..... 0 1 2 3 4                | 58. Alerta ..... 0 1 2 3 4                |
| 44. Con pánico ..... 0 1 2 3 4               | 59. Engañado(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 45. Relajado(a) ..... 0 1 2 3 4              | 60. Eficiente ..... 0 1 2 3 4             |
| 46. Sin mérito ..... 0 1 2 3 4               | 61. Confiado(a) ..... 0 1 2 3 4           |
| 47. Rencoroso ..... 0 1 2 3 4                | 62. De mal genio ..... 0 1 2 3 4          |
| 48. Compasivo(a) ..... 0 1 2 3 4             | 63. Indiferente ..... 0 1 2 3 4           |
| 49. Util ..... 0 1 2 3 4                     | 64. Aterrorizado(a) ..... 0 1 2 3 4       |
| 50. Solitario(a) ..... 0 1 2 3 4             | 65. Culpable ..... 0 1 2 3 4              |
| 51. Confundido(a) ..... 0 1 2 3 4            |   |

GRACIAS POR SU COOPERACION

## RESULTADOS.

En este estudio prospectivo se tomaron aleatoriamente 3 grupos de 10 personas cada uno de ambos sexos para administrarse postoperatoriamente un analgésico narcótico del tipo de buprenorfina (Temgesic\*), por vía subcutánea de la siguiente: Grupo 1: 4 mcg/kg; Grupo 2: 2 mcg/kg; Grupo 3: 1 mcg/kg.

La oscilación de edad del primer grupo fue de 21-57 años con un promedio de  $36.3 \pm 3.7$  años. En el segundo grupo sus edades comprendieron entre 18-73 años, con un promedio=  $43 \pm 6.2$  años; y, en el grupo tres el promedio fue de  $34.4 \pm 4.9$  años (14-64 años).

El peso de cada paciente por grupo no fue diferente ni significativo, con un promedio de  $66.65 \pm 2.99$  kg para el primer grupo, el segundo fue de  $65.44 \pm 4.72$  kg, y; el tercer grupo:  $61.65 \pm 3.62$  kg.

En el transcurso de su recuperación en la sala de despertar se vigilaron los siguientes parámetros frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA), frecuencia respiratoria (FR), estado de consciencia y/o presencia de dolor.

Los pacientes que presentaron dolor en la sala de recuperación fue necesario administrar otra dosis de analgésico narcótico por misma vía (no se utilizó bomba de infusión continua), de acuerdo al peso y grupo al que hubiera ingresado. Así, en el primer grupo se administró una dosis promedio=  $7.19 \pm 0.7$  mcg/kg; en el segundo=  $4.59 \pm 0.52$  mcg/kg; al tercer=  $2.51 \pm 0.17$  mcg/kg.

En el tercer grupo fue inadecuada la dosis, por lo que fue necesaria analgesia complementaria con medicamento no esteroideo (AINS), por vía endovenosa del tipo de dipirona, con un efecto satisfactorio al dolor que se presentó en estos pacientes.

Las cirugías abdominales de este estudio fueron en su mayoría Gineco-obstétricas, las cuales transcurrieron sin complicaciones ni incidentes, con un tiempo promedio de 2.5 hrs. (170 min).

Las cifras para frecuencia cardiaca arrojadas, basal y postaplicación de buprenorfina, son las siguientes; Primer grupo: FC basal=  $81.6 \pm 3.7$  x'; FCPOi=  $90.5 \pm 4.9$  x'; FCPOmt=  $90.4 \pm 4.4$  x'. Segundo: FCb=  $81.4 \pm 6.82$  x'; FCPOi=  $85.8 \pm 5.1$  x'; FCPOmt=  $79 \pm 2.3$  x'. Tercer grupo: FCb=  $77.2 \pm 4.2$  x'; FCPOi=  $90.2 \pm 4.0$  x'; FCPOmt=  $79 \pm 4.2$ . Primer grupo para tensión arterial: T. sistólica basal=  $120 \pm 3.5$  mm de Hg, diastólica=  $80 \pm 2$  mm de Hg; TPOi=  $116 \pm 3$ ,  $76 \pm 2.2$ ; TPOmt=  $123 \pm 4.7$ ,  $76 \pm 2.2$ . Segundo grupo: T. sistólica basal=  $125 \pm 7$ , diastólica=  $70 \pm 2.9$ ; TPOi=  $117 \pm 5.4$ ,  $75 \pm 3.4$ ; TPOmt=  $117 \pm 3$ ,  $71 \pm 1.8$ .

En el tercer fueron: T. sistólica basal=  $120 \pm 3.9$ , diastólica=  $77 \pm 3.3$  mm de Hg; TPOi=  $128 \pm 3.6$ ,  $87 \pm 2.6$ ; TPOmt=  $115 \pm 2.6$ ,  $78 \pm 2$  mm de Hg.

Se encontro una diferencia significativa en el parámetro de FC en el postoperatorio mediato temprano, con respecto a cada grupo ( $p < 0.01$ ) y, en la tensión arterial diastólica en el postoperatorio inmediato ( $p < 0.005$ ).

En este mismo contexto de comparación el resultado obtenido en el tiempo promedio de analgesia con respecto del tercer grupo con los grupos 1 y 2 , es altamente significativa ( $p < 0.00$ ), a la aplicación subcutánea de buprenorfina (Temgesic\*), durante el postoperatorio; ya que como se ha comentado anteriormente en este grupo investigado fue necesaria la aplicación endovenosa de un analgésico no esteroideo para su alivio del dolor postoperatorio, como resultado de una dosis de narcótico no efectiva.



Los porcentajes de efectos centrales encontrados postaplicación de buprenorfina (Temgesic\*), en cada grupo fue el siguiente:

El 60% de los pacientes en el grupo 1 presentaron náusea, 20% tuvieron vómito, 10% tuvieron mareo, 70% sedación y 30% somnolencia.

En el grupo 2: 70% tuvieron náusea, 10% presentaron vómito, 70% tuvieron sedación y 20% somnolencia.

Para el grupo 3 los resultados fueron: náusea en un 80%, vómito 30%, sedación 10% y un 40% con somnolencia.

Para los datos que se registraron con la ayuda de algunos parámetros de la escala analoga-visual\*. Se encontro que en el grupo 1, el 80% de los pacientes tuvieron un poco de inquietud, el 100% se encontraban extremadamente amistosos asi como bastante relajados. En el grupo 2, solamente el 10% se encontraba bastante inquieto con un 30% moderadamente ansioso, 50% se encontro bastante amistoso con 70% igual de relajado. el 30% se encontraba extremadamente desesperado y bastante tenso. En el grupo 3, los registros fueron de un 80% de los pacientes bastante tensos con un 100% igual desesperados y, el 90% de ellos un poco ansioso.

---

\*. Los parámetros obtenidos en está prueba se eligieron del cuestionario breve POMS (estados de ánimo), los que van de 0= nada en absoluto hasta 4= extremadamente; en forma descriptiva. Los estados de ánimo con mayor frecuencia referidos fueron: TENSO, INQUIETO, ANSIOSO, AMISTOSO, RELAJADO Y DESESPERADO; referidos en las gráficas correspondientes.

GRUPO No.1      GRUPO No.2      GRUPO No. 3      S Y S T A T

PARAMETROS

(P <)

EDAD	21 a 57 años	18 a 73 años	14 a 64 años	-
MEDIA DE EDAD	36.6 ± 3.7	43 ± 6.2	34.4 ± 4.9	-
PESO	66.65 ± 2.99 kg	65.44 ± 4.72 kg	61.65 ± 3.63 kg	-
DOSIS	4 µg/kg de peso	2 µg/kg de peso	1 µg/kg de peso	-
FcB	81.6 ± 3.7 x'	81.4 ± 6.82 x'	77.2 ± 4.2 x'	-
FcPOi	90.5 ± 4.9 x'	85.8 ± 5.1 x'	90.2 ± 4.0 x'	-
FcPOmt	90.4 ± 4.4 x'	79.0 ± 2.3 x'	79.0 ± 4.2 x'	0.01
TsB	120 ± 3.5 mmHg	125 ± 7 mmHg	120 ± 3.9 mmHg	-
TsPOi	116 ± 3.0 mmHg	117 ± 5.4 mmHg	128 ± 3.6 mmHg	-
TsPOmt	123 ± 4.7 mmHg	117 ± 3 mmHg	115 ± 2.6 mmHg	-
TdB	80 ± 2 mmHg	70 ± 2.9 mmHg	77 ± 3.3 mmHg	-
TdPOi	76 ± 2.2 mmHg	75 ± 3.4 mmHg	87 ± 2.6 mmHg	-
TdPOmt	76 ± 2.2 mmHg	71 ± 1.8 mmHg	71 ± 1.8 mmHg	0.005

	GRUPO No.1	GRUPO No.2	GRUPO No.3	S Y S T A T
PARAMETROS	( P )			
DOSIS PROMEDIO	7.19 ± 0.7 µg/kg	4.59 ± 0.52 µg/kg	2.51 ± 0.17 µg/kg	-
TIEMPO ANESTESICO	7 hrs.	5 hrs	sin analgesia	0.00
AINS	N O	N O	S I	-
	%	%	%	
NAUSEA	60 %	70 %	80 %	
VOMITO	20	10	30	
MAREO	10	—	—	
SEDACION	70	70	10	
SOMNOLENCIA	30	20	40	

E S T A D O   D E   A N I M O

---

I N Q U I E T O   A M I S T O S O   A N S I O S O   R E L A J A D O   T E N S O   D E S E S P E R A D O

---

G R U P O	No. 1	80 %	100 %	-	100 %	-	-
G R U P O	No. 2	10 %	50 %	30 %	70 %	30 %	30 %
G R U P O	NO. 3	-	-	90 %	-	80 %	100 %

---

## **GRAFICAS.**

**I. COMPORTAMIENTO CARDIACO A LA ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA SUBCUTANEA EN LOS GRUPOS 1, 2 Y 3. DURANTE TRES TIEMPOS : a) FC basal; b) FC en el POSTOPERATORIO INMEDIATO , Y ; 3) FC en el POSTOPERATORIO MEDIATO TEMPRANO.**

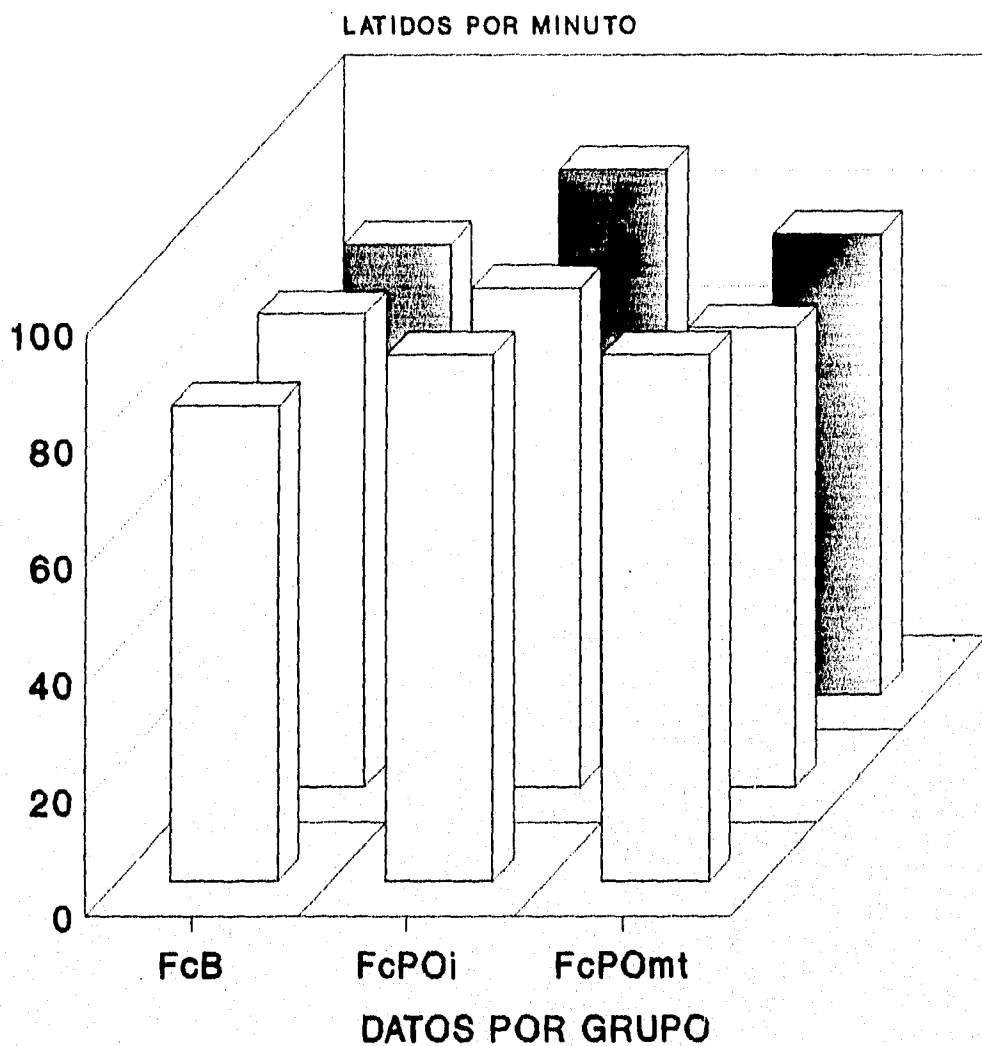
**II. EFECTO POSTOPERATORIO EN LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN LOS TRES GRUPOS A DIFERENTES TIEMPOS: a) Tensión arterial basal; b) Tensión arterial en el POSTOPERATORIO INMEDIATO, Y; 3) Tensión arterial en el POSTOPERATORIO MEDIATO TEMPRANO.**

**III. EFECTO ANALGESICO. DURACION PROMEDIO DE ANALGESIA EN LOS DIVERSOS GRUPOS (1, 2 Y 3), CON RESPECTO A LA DOSIS PROMEDIO ADMINISTRADA EN CADA GRUPO (4, 2 Y 1  $\mu$ /KG DE PESO).**

**IV, V Y VI. EFECTO EN EL ESTADO DE ANIMO DE CADA GRUPO DESPUES DE ADMINISTRAR BUPRENORFINA SUBCUTANEA Y EN BASE A ALGUNOS PARAMETROS DE LA PRUEBA ANALOGA VISUAL (POMS), DESCRITA.**

# COMPORTAMIENTO CARDIACO

## ADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Sc

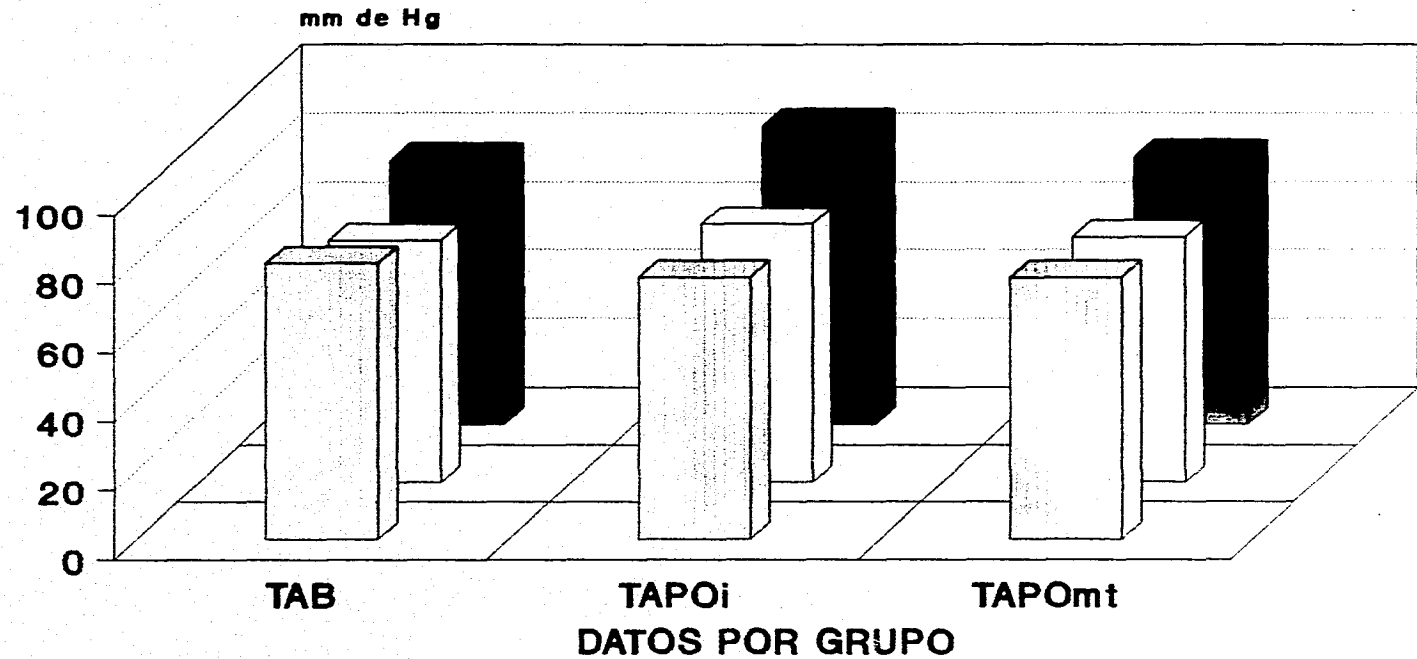


Dosis Administrada

4 µg    2 µg    1 µg

FcB:Basal; FcPOi:Inmed.; FcPOmt:Med.Tep

# BUPRENORFINA: EFECTO POSTOPERAT. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA



Dosis Aplicada

4 µg

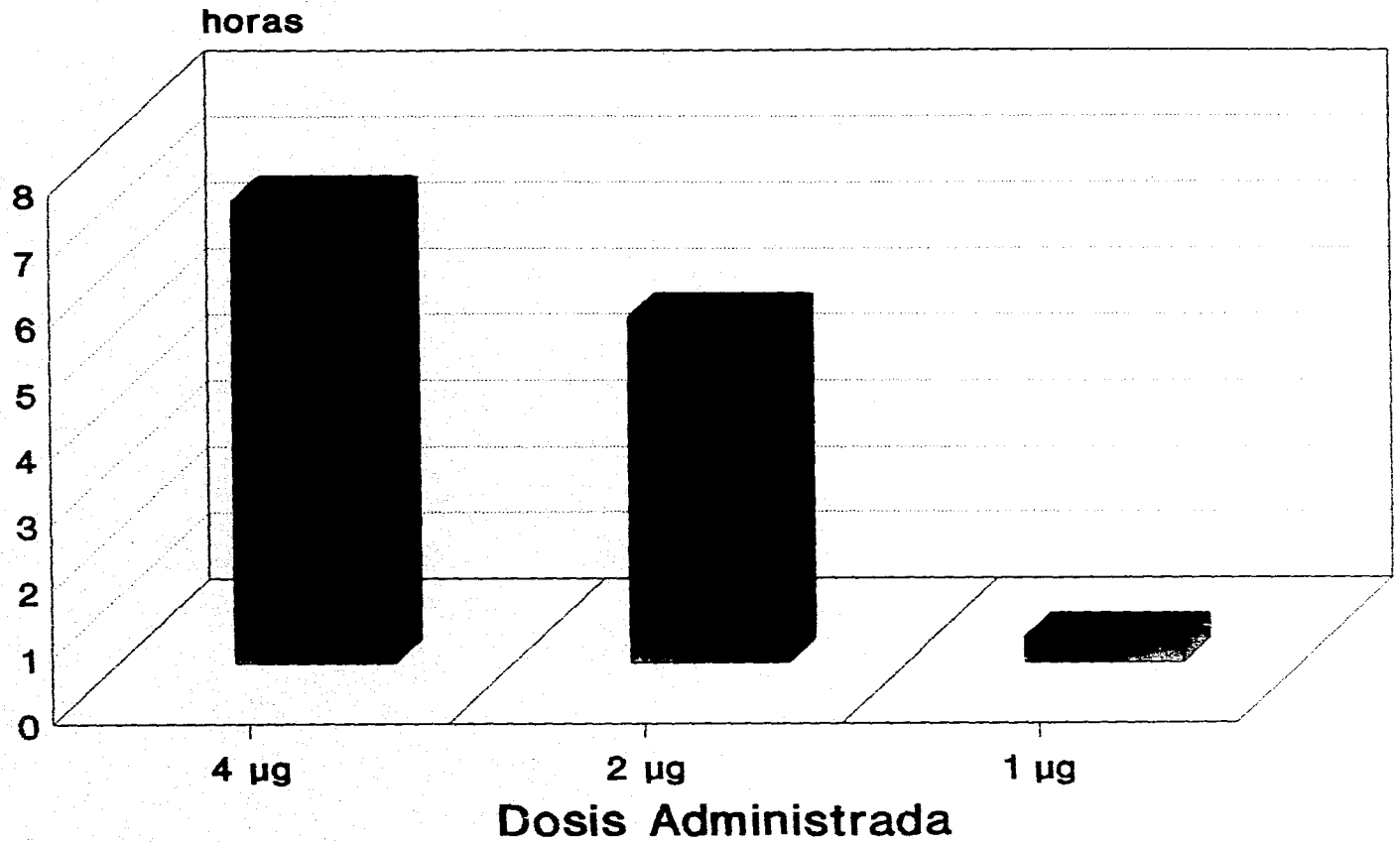
2 µg

1 µg

TAB:Basal; TAPOi:Inmed.; TAPOmt:Med.Temp

# EFEECTO ANALGESICO

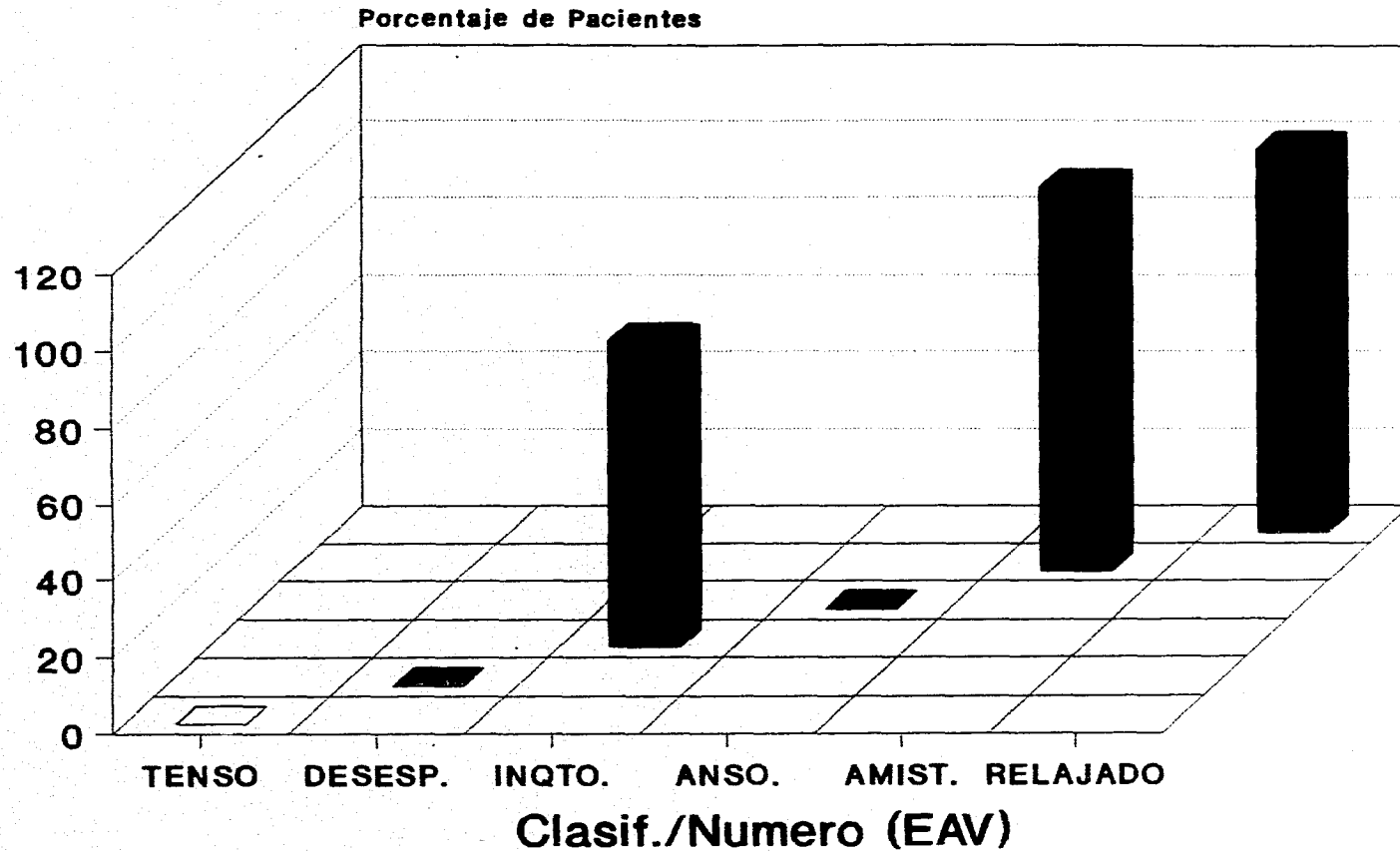
## TIEMPO PROMEDIO



DATOS POR GRUPO

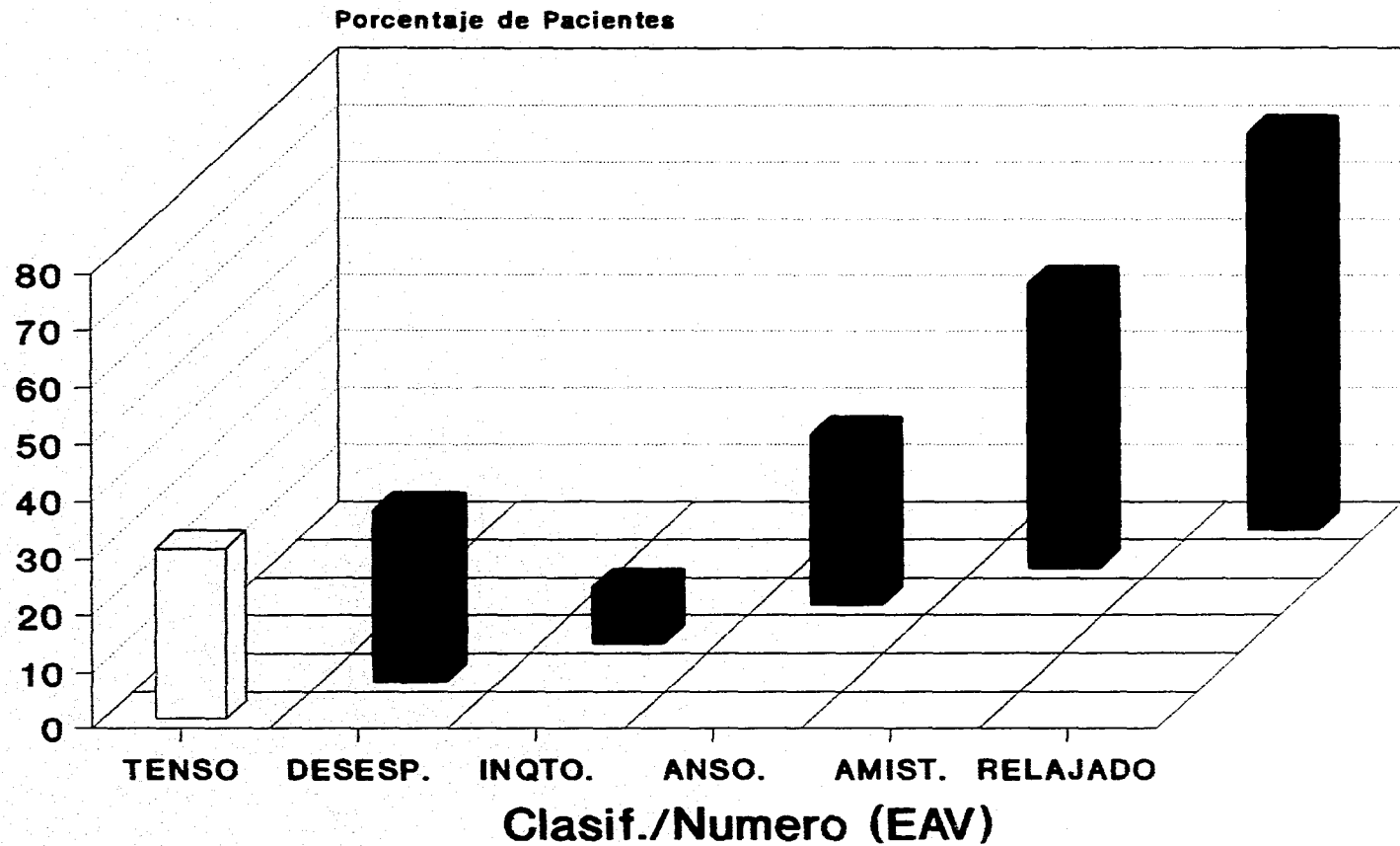


# ESTADO DE ANIMO: EFECTOS POSTADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Sc



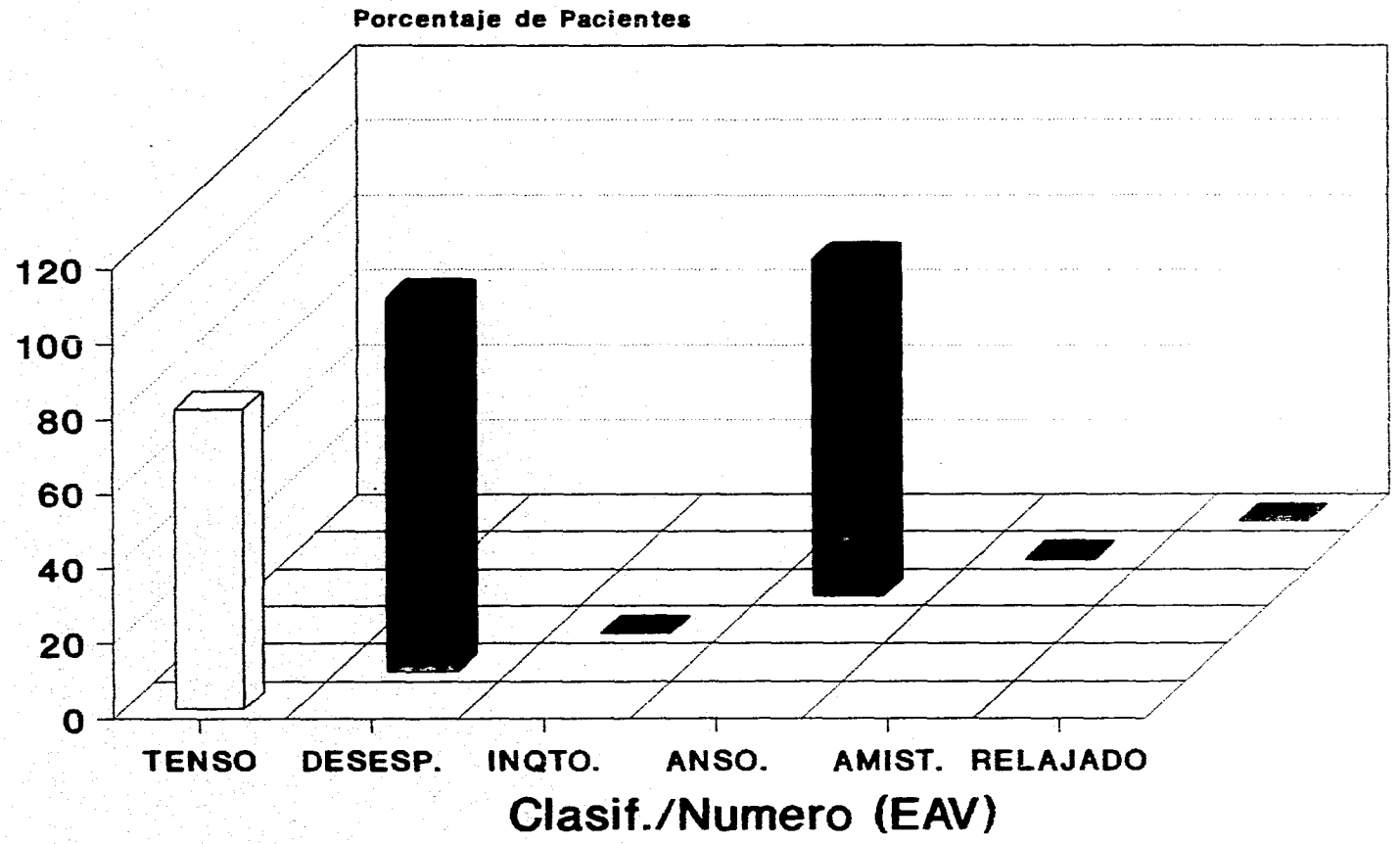
GRUPO 1: 4 µg/kg de peso

# ESTADO DE ANIMO: EFECTOS POSTADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Sc



GRUPO 2: 2 µg/kg de peso

# ESTADO DE ANIMO: EFECTOS POSTADMINISTRACION DE BUPRENORFINA Sc



GRUPO 3: 1 µg/kg de peso

## DISCUSION.

Los resultados en este estudio nos muestran que los receptores opioides en el ser humano (cuando están intactos), son utilizados por los analgésicos narcóticos para modular satisfactoriamente la percepción al dolor, ya que estos pueden ser como los designaron en 1981 Iwamoto y Martin en  $\mu$ , kappa y delta.

La buprenorfina (Temgesic\*), es un analgésico de tipo narcótico con opciones a utilizarse para el control del dolor postoperatorio como se ha demostrado en este estudio y que también utiliza los receptores  $\mu$ , kappa o delta ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ), con relativa afinidad no selectiva. (7 y 8).

Desde que se iniciaron los estudios de los narcóticos como analgésicos se demostró que a dosis bajas o inferiores a la analgésica puede ser inefectiva o incluso sensibilizar receptores nociceptivos con el efecto contrario. Esto se demostró con el grupo No. 3, el cual recibió una dosis promedio de 2.5 mcg /kg de peso, la que fue insuficiente para proporcionar analgesia postoperatoria.

Esto nos lleva a consentir que las dosis mayores a aquellas son las ideales para un buen manejo del dolor. La dosis que se encontró como suficiente y satisfactoria para el control del dolor postcirugía osciló entre 4-8 mcg/kg de peso; dosis que podemos nominar estándar para pacientes jóvenes y sin otro padecimiento que no sea por su intervención quirúrgica. Esto mismo lo podemos encontrar en el estudio realizado por Bradley al comparar el efecto analgésico entre la buprenorfina y la morfina después de cirugía abdominal.

Aún en pacientes obesos la vía subcutánea es eficiente ya que la hipotensión que se presenta no es grave ( $p < 0.005$ ) y, se compensa satisfactoriamente con el aumento de la frecuencia cardíaca ( $p < 0.01$ ), lo que favorece una perfusión tisular aceptable, y; sobretodo porque los parámetros respiratorios (en este estudio

solamente se observó la frecuencia respiratoria), no son alterados perniciosamente. Demostrándose lo anterior en el estudio hecho por el mismo Bradley , el cual además encontro que los efectos adversos de la buprenorfina como el vómito, son mayores que con morfina. A diferencia de éste los resultados encontrados en este estudio demostraron que solamente un 20% de los pacientes presentaron vómito como efecto secundario a la administración de buprenorfina subcutánea, lo que hace suponer que la vía de administración elegida en el estudio no obliga a presentar efectos adversos centrales con mayor frecuencia, debido a que su absorción lenta favorece la acción directa en forma paulatina. No así, con la presencia de náusea la que se presento con mayor frecuencia (70%), sin que este efecto no fuera controlado con la aplicación intravenosa de metoclopramida (Primperam\*), a dosis de 20 mg, como dosis total.

Un estudio similar hecho por Porter, Storey y colaboradores demostraron la utilidad de la vía subcutánea cuando la vía oral no era posible para el control del dolor y, que puede ser segura tanto en forma ambulatoria como en casa.

En este estudio no podemos demostrar que se presentará tolerancia a la administración crónica de buprenorfina, como lo intento Lewis y cols., en 1983, o; la ineficiente demostración que hizo Jasinski y cols., en 1978 a su "preferencia crónica" en pacientes exadictos con buprenorfina subcutánea, aún con 8 mg/día por 16 días. Pero si debemos considerar la utilización de este medicamento con aquellos pacientes en edad senil, cuyas dosis farmacológicas-analgésicas deben disminuirse por causas obvias a su fisiología, la que debe su importancia en el manejo del dolor con analgésicos narcóticos como es el de la buprenorfina. Como se pudo corroborar con lo sucedido en una paciente , la cual ingreso al grupo al que se le administro 1 mcg/kg de peso y, cuya dosis fue farmacológicamente equipotente a la de los grupos en los que se administró 2 y 4 mcg/kg de peso; con las características ya mencionadas en el control del dolor postoperatorio. Con lo anterior se demuestra lo que ya se ha escrito en otros estudios y es, que las dosis farmacológicas en la edad senil deben disminuirse hasta en un 60%.

Desde otro punto de demostración, el estudio mostró que existe una relajación afectiva en los pacientes postaplicación del fármaco, lo que fue un motivo más de ayuda para comprobar y utilizar la buprenorfina subcutáneamente y, con antelara conocimiento de que los pacientes no presentaban ninguna alteración psiquiátrica o psicológica. Por lo consiguiente, no podemos afirmar que la causa de la relajación afectiva sea un efecto de una dosis "mal utilizada", como mencionan Melo y Mendelson en su estudio sobre abstinencia con pacientes adictos (1980); la cual supone obliga a un sentimiento de alegría asociada a la disminución inicial de acción de la buprenorfina. Lo que en este estudio investigado no fue corroborado, ya que el efecto analgésico de la buprenorfina se encontraba activo en el momento de cuestionarse a los pacientes y, el promedio analgésico encontrado oscilo entre 5 a 7 horas (p 0.00).

Finalmente, podemos decir que el estudio demostró que la buprenorfina es un analgésico narcótico potente útil para el control del dolor y que la vía de administración elegida es eficiente y segura para el paciente, como lo demostró el estudio hecho por Ouellette y Porter, Storey y cols. sin que con ello no se extremen las precauciones que en todo medicamento deben tenerse.

## **CONCLUSIONES.**

- 1. La dosis promedio efectiva para los pacientes adultos es de 4-8 mcg/ kg., Para obtener un tiempo analgésico prolongado.**
- 2. En pacientes seniles la dosis debe disminuirse en un 60% (concretamente 1 mcg/kg).**
- 3. La buprenorfina (Temgesic\*), utilizada por vía subcutánea disminuye considerablemente los efectos adversos centrales ocasionados a la administración de esta por otras vías parenterales.**

## **PERPECTIVAS.**

**1. La buprenorfina (Temgesic\*), debe utilizarse para pacientes postquirúrgicos por lapso corto en el postoperatorio inmediato y no como control postoperatorio tardío, ya que los efectos de sedación ocasionados por el narcótico podrían ser una causa de proscripción en pacientes "normales", que no cursen con alteraciones celulares (Cáncer).**

**2. La buprenorfina (Temgesic\*), es un medicamento con efecto a nivel del aparato psíquico, que favorece una relajación afectiva en los pacientes proporcionándonos así un mejor control y manejo del dolor en pacientes postquirúrgicos, por lo que su uso es aconsejable siempre y cuando el paciente no presente alteraciones mayores de su estado de ánimo ni psíquico.**



**ANEXO No.1**

**DESCRIPCION DE ABREVIATURAS UTILIZADAS  
EN LOS RESULTADOS Y GRAFICAS**

<b>FcB:</b>	<b>Frecuencia cardiaca basal</b>
<b>FcPOi:</b>	<b>Frecuencia cardiaca postoperatoria inmediata</b>
<b>FcPOmt:</b>	<b>Frecuencia cardiaca postoperatoria mediata temprana</b>
<b>TsB:</b>	<b>Tensión sistólica basal</b>
<b>TsPOi:</b>	<b>Tensión sistólica postoperatoria inmediata</b>
<b>TsPOmt:</b>	<b>Tensión sistólica postoperatoria mediata temprana</b>
<b>TdB:</b>	<b>Tensión diastólica basal</b>
<b>TdPOi:</b>	<b>Tensión diastólica postoperatoria inmediata</b>
<b>TdPOmt:</b>	<b>Tensión diastólica postoperatoria mediata temprana</b>
<b>TA:</b>	<b>Tiempo analgésico</b>

**ANEXO No. 2**

**ESTUDIO DE ANALISIS DE VARIANZA SYSTAT,  
CON PRUEBAS DE BARTLETT Y TUKEY, PARA  
COMPARAR DATOS OBTENIDOS ENTRE CADA  
UNO DE ELLOS Y POR CADA GRUPO.**

G R U P O      1

MUESTRA TOTAL=      10

	FcB	FcPOi	FcPOmt	TsB	TsPOi	TsPOmt	TdB	TdPOi	TdPOmt
No. de Casos	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M E D I A :	83.000	90.500	90.400	122.000	120.000	123.000	78.000	76.700	76.000
DESVIAC.ESTANDAR	15.442	15.771	14.199	11.353	14.142	14.944	6.325	7.573	6.992
ERROR ESTANDAR	4.883	4.987	4.490	3.590	4.472	4.726	2.000	2.395	2.211

	TA
No. de Casos	10
MEDIA	7.015
DESVIAC.ESTANDAR	2.195
ERROR EESTANDAR	0.694

G R U P O      2

MUESTRA TOTAL=            9

	FcB	FcPOi	FcPOmt	TsB	TsPOi	TsPOmt	TdB	TdPOi	TdPOmt
No. de Casos.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
M E D I A	81.556	83.111	77.556	124.444	115.556	116.667	68.889	73.333	71.111
DESVIAC. ESTANDAR	22.859	14.870	6.307	23.511	17.401	10.000	9.280	10.000	6.009
ERROR ESTANDAR	7.620	4.957	2.102	7.837	5.800	3.333	3.093	3.333	2.003

	TA
No. de Casos	9
MEDIA	4.822
DESVIAC. ESTANDAR	2.200
ERROR ESTANDAR	0.733

GRUPO 3

MUESTRA TOTAL=	10								
	FcB	FcPOi	FcPOmt	TsB	TsPOi	TsPOmt	TdB	TdPOi	TdPOmt
No. de Casos	10	10	10	10	10	10	10	10	10
MEDIA	77.200	90.200	79.000	120.000	128.000	115.000	77.000	87.000	78.000
DESVIAC. ESTANDAR.	13.506	12.805	8.014	12.472	11.353	8.498	10.593	8.233	6.325
ERROR ESTANDAR.	4.271	4.049	2.534	3.944	3.590	2.687	3.350	2.603	2.000

TA

No. de Casos	10
MEDIA	0.350
DESVIAC. ESTANDAR.	0.105
ERROR ESTANDAR.	0.033

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      F c B

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (2.659)

APROXIMACION F= 1.265      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.283

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	181.350	2	90.675	0.296	0.746
CON LOS GRUPOS.	7967.822	26	306.455	-	-

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      F<sub>c</sub>P<sub>Oi</sub>  
 PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (0.401)

APROXIMACION F= 0.191      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.826

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	325.701	2	162.850	0.772	0.472
CON LOS GRUPOS.	5482.989	26	210.884	-	-



R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      FcPOmt

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (6.134)

APROXIMACION F= 2.924      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.054

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	966.619	2	483.310	4.636	<u>0.019</u>
CON LOS GRUPOS.	2710.622	26	104.255	-	-

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      T d B

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (2.338)

APROXIMACION F= 1.112      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.329

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	465.249	2	232.625	2.938	0.071
CON LOS GRUPOS.	2058.889	26	79.188	-	-

R E S U M E N    E S T A D I S T I C O    P A R A    TdPoi

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (0.705)

APROXIMACION F= 0.335      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.715

A N A L I S I S    D E    V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	980.659	2	490.329	6.619	<u>0.005</u>
CON LOS GRUPOS.	1926.100	26	74.081	-	-

COMPARACIONES MULTIPLES DE TUKEY (HSD)

CUADRO DE COMPARACION DE PROBABILIDADES

	1	2	3
1	1.000		
2	0.675	1.000	
3	0.033	<u>0.005</u>	1.000

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      TdPO<sub>mt</sub>

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (0.207)

APROXIMACION F= 0.098      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.907

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	235.249	2	117.625	2.809	0.079
CON LOS GRUPOS.	1088.889	26	41.880	-	-

C O M P A R A C I O N E S      M U L T I P L E S      D E      T U K E Y      (HSD)

CUADRO DE COMPARACION DE PROBABILIDADES

	1	2	3
1	1.000		
2	0.029	1.000	
3	0.049	0.949	1.000

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      T s B

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (5.745)

APROXIMACION F= 2.739      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.065

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	93.640	2	46.820	0.174	0.841
CON LOS GRUPOS.	6982.222	26	268.547	-	-

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      T<sub>s</sub>P<sub>0i</sub>

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (1.532)

APROXIMACION F = 0.728      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.483

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	762.605	2	381.303	1.842	0.179
CON LOS GRUPOS.	5382.222	26	207.009	-	-



R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      T<sub>s</sub>POmt

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (3.127)

APROXIMACION F= 1.488      DF = 2.1510      PROBABILIDAD= 0.226

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	353.793	2	176.897	1.329	0.282
CON LOS GRUPOS.	3460.000	26	133.077	-	-

R E S U M E N      E S T A D I S T I C O      P A R A      T A

PRUEBA DE BARTLETT PARA HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS DE GRUPOS (43.657)

APROXIMACION F= 21.319      DF= 2.1510      PROBABILIDAD= 0.000

A N A L I S I S      D E      V A R I A N Z A

F U E N T E.	SUMA DE CUADRADOS	DF	MEDIA DE LOS CUADRADOS	F	PROBABILIDAD
ENTRE GRUPOS.	230.174	2	115.087	36.397	<u>0.000</u>
CON LOS GRUPOS.	82.211	26	3.162	-	-

COMPARACIONES MULTIPLES DE TUKEY (HSD)

CUADRO DE COMPARACION DE PROBABILIDADES

	1	2	3
1	1.000		
2	0.032	1.000	
3	<u>0.000</u>	<u>0.000</u>	1.000

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. ALDRETE, J.A. (1990) HISTORIA DE LA ANESTESIA. Texto de Anestesiología Teórico-Práctico. Ed: Salvat. Tomo: I, pp: 3-21.
  
2. JAFFE JH, MARTIN WR. OPIOID ANALGESIC AND ANTAGONIST. IN: GILMAN AG, GOODMAN LS, GILMAN A, eds. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 6th ed. NEW YORK: MACMILLAN PUBLISHING Co., Inc. 1980: 494-534.
  
3. KANDEL, RE. SHWARTZ, HT. Pain and Analgesia. PRINCIPLES OF NEURONAL SCIENCE. ed. 3era/. ELSEVIER. NEW YORK, N.Y. 1991 p.p: 385-398.
  
4. BULLINGHAM, R.E. (1987). MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL DOLOR. DOLOR AGUDO. Ed: Salvat. pp: 1-19.
  
5. BARR, ML. KIERMAN, JA. (1983). EL SISTEMA NERVIOSO HUMANO Ed. HARPER AND ROW. ed. 4ta/ MEX.
  
6. JAFFE, et.al. (1990). ANALGESICOS Y ANTAGONISTAS OPIACEOS. EN: LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. Ed: Panamericana. pp: 502.
  
7. RECKITT AND COLMAN (1985). BUPRENORPHINE. BROCHURE FOR INVESTIGATORS. Pharmaceutical Division. Dansom Lane. HULL HU8 7DS. UNITED KINGDOM. pp: 1-3; 49-184.

8. COWAN, A. et al. (1977). AGONIST AND ANTAGONIST PROPERTIES OF BUPRENORPHINE, A NEW ANTICEPTIVE AGENT. *Br.J.Pharmacol.* 60(537).
9. SWAIN, H.H. AND SEEVARS, M.H. (1975). EVALUATION OF NEW COMPOUNDS FOR MORPHINE-LIKE PHYSICAL DEPENDENCE IN THE RHESUS MONKEY. *Proc. Committee on Problems of Drug Dependence.* p: 420.
10. MARTIN, W.R. AND SLOAN, J.W. (1977). NEUROPHARMACOLOGY AND NEUROCHEMISTRY OF SUBJECTIVE EFFECTS, ANALGESIA, TOLERANCE AND DEPENDENCE PRODUCED BY NARCOTIC ANALGESICS. IN: *Drug Addiction* vol: 1. Springer, Verlag. Berlin. p: 43.
11. MARTIN, W.R. (1979). HISTORY AND DEVELOPMENT OF MIXED OPIOID AGONIST PARTIAL, AGONIST-ANTAGONISTS. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 7 (Suppl 3).
12. DUM, J. et al. (1981). BUPRENORPHINE: DEMONSTRATION OF PHYSICAL DEPENDENCE LIABILITY. *J. Pharmacol. Ther.* 70, 293.
13. IWAMOTO, E.T. AND MARTIN, W.R. (1981). MULTIPLE OPIOID RECEPTORS. *Med. Res. Rev.* 1, 411.
14. JASINSKI, D.R. AND MANSKY, P.A. (1972). EVALUATION OF NALBUPHINE FOR ABUSE POTENTIAL. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13, 78.
15. JASINSKI, D.R. et al. (1978). HUMAN PHARMACOLOGY AND ABUSE POTENTIAL OF THE ANALGESIC BUPRENORPHINE. *Arch. Can. Psychiatry.*, 35, 501.

16. OUELLETTE, R.D. BUPRENORPHINE AND MORPHINE EFFICACY IN POSTOPERATIVE PAIN: A DOUBLE-BLIND MULTIPLE-DOSE STUDY SELECCION BIBLIOGRAFICA TEMGESIC, 10, 17.
  
17. BRADLEY, J.P. A COMPARISON OF MORPHINE AND BUPRENORPHINE FOR ANALGESIA AFTER ABDOMINAL SURGERY. SELECCION BIBLIOGRAFICA TEMGESIC, 20, 27.
  
18. PORTER STOREY, et al. (1989). SUBCUTANEOUS INFUSIONS FOR CONTROL OF CANCER SYMPTOMS. J. PAIN. SYMPT. MANAG. VOL. 5 (1), P.P. 32, 41.
  
19. NODA, et al. (1989). CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF BUPRENORPHINE FOR CANCER PAIN CONTROL. CLIN. J. PAIN. VOL. 5 (2), P.P. 147, 152.
  
20. MELLO, N.K. and MENDELSON, J.H. (1980). BUPRENORPHINE SUPPRESSES HEROIN USE BY HEROIN ADDICTS. SCIENCE; 207, 657.
  
21. MARQUES DE CANTU, M.J. (1988). PROBABILIDAD Y ESTADISTICA PARA CIENCIAS BIOLÓGICAS. Estadística Descriptiva. UNAM; p.p: 74-217