

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 46

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI"

2ej

SERVICIO DE ANESTESIA  
*CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON  
BUPRENORFINA ESTUDIO COMPARATIVO;  
VIA SUBLINGUAL US. VIA SUBCUTANEA*

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**A N E S T E S I O L O G O**

P R E S E N T A :

MA. SIRENIA MARTINEZ LUGO

ASESOR: DR. REYES MIRANDA HERNANDEZ

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

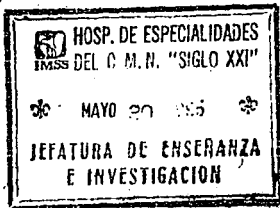
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

*B*

---

**DR. NIEL H. WACHER RODARTE**

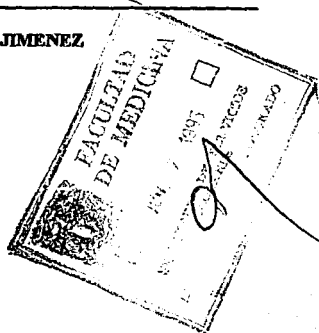


**JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

*Cristóbal S*

---

**DR. TOMAS L. DECTOR JIMENEZ**



## **AGRADECIMIENTO .**

**Con estas breves líneas quisiera expresar que al término de una etapa más en mi vida, siento alegría, nostalgia, tristeza y gran preocupación.**

**Alegría porque logré una meta que me propuse alcanzar.**

**Nostalgia por lo bueno y lo malo que me ha sucedido.**

**Tristeza por que dejo la convivencia y la enseñanza de mis maestros.**

**Gran preocupación por que inicio una etapa en mi vida profesional y personal.**

## **DEDICATORIAS**

**Gabriel por que no tengo otra forma de reconocer todo el amor, apoyo y  
compresión que me ha brindado.**

**A mi hija Carolina por con su inocencia y ternura me hizo no claudicar en mi  
objetivo .**

**A mi Madre que a sabido comprenderme y escucharme en los momentos mas  
dificiles de mi vida.**

**A mi sobrino Cristian con Carfio.**

**A mi hermana Graciela por todo el amor y apoyo.**

**A mis hermanos :**

**Cruz**

**Delfina**

**Federico**

**Sara Lidia**

**Graciela**

**Carmen**

**Vicente**

**Fabiana**

**Alfredo**

**Que lo sucedido en nuestras vidas sirva para ser cada día mejores.**

## INDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Summary .....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>Material y Método .....</b>	<b>9</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>10</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>12</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>13</b>
<b>Cuadro I .....</b>	<b>14</b>
<b>Cuadro II .....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 1 .....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 2 .....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 3 .....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 4 .....</b>	<b>19</b>
<b>Referencias Bibliograficas .....</b>	<b>20</b>

MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON BUPRENORFINA  
ESTUDIO COMPARATIVO: VIA SUBLINGUAL Vs. VIA  
SUBCUTANEA

\* DRA. MA. SIRENIA MARTINEZ LUGO

\*\* DR. REYES MIRANDA HERNANDEZ

\*\*\* DR. TOMAS L. DECTOR JIMENEZ

RESUMEN :

Se efectuó estudio para comparar efecto de latencia y duración de buprenorfina por vía sublingual Vs. vía subcutánea para el control del dolor postoperatorio, se estudiaron 20 pacientes distribuidos al azar en dos grupos de 10 pacientes cada uno, al grupo I se administró 4 mcgr/kg de clorhidrato de buprenorfina por vía subcutánea, al grupo II 4 mcgr/kg de clorhidrato de buprenorfina por vía sublingual. Todos los pacientes clasificados con estado físico ASA I, II, de ambos sexos sometidos a cirugía de abdomen electiva y de urgencia.

Resultados: No hubo diferencia significativa con respecto a edad, peso y talla. Se observó diferencia estadística significativa en ambos grupos, con respecto a la latencia el grupo I con  $7 \pm 3.3$  minutos y el grupo II  $5.9 \pm 1.5$  minutos con  $P < 0.05$ .

- \* Residente de 3 er. año de Anestesiología
- \*\* Médico adscrito al Servicio de Anestesiología.
- \*\*\* Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.



Con respecto a la duración el grupo I con  $320 \pm 33$  minutos, el grupo II con  $303 \pm 32$  minutos con  $P < 0.05$ . La dosis promedio de  $275 \pm 40$  mcgr en el grupo I y  $280 \pm 60$  mcgr en el grupo II sin diferencia estadística.

Con efectos adversos mínimos, no se reportó ningún caso de depresión respiratoria. Concluyendo que el clorhidrato de buprenorfina por vía subcutánea y vía sublingual es un fármaco seguro y efectivo para el control del dolor postoperatorio y por vía sublingual proporciona menor latencia con duración menor de 17 minutos en relación a la vía subcutánea.

Palabras claves : Analgesia postoperatoria, Control del dolor postoperatorio.

## SUMMARY

A study to compare the affect on latency and duration of buprenorphine sublingual vs. subcutaneous via to control postoperative pain was made.

20 patients at random distributed into two groups of 10 patients each, were studied. Group I was administered buprenorphine chorhydrate 4 mcgr/kg subcutaneously, and group II was administered buprenorphine chorhydrate 4 mcgr/kg sublingually. All patients were classified ASA I and II, both sexes and underwent elective and urgent abdominal surgery.

**RESULTS :** There was no significant differences related to age, weigh and size. There was statistically significant differences in both grups with respect to latency in group I with  $7 \pm 3.3$  minutes and group II with  $5.9 \pm 1.5$  minutes (  $P < 0.05$  ). As for duration in group I there was  $320 \pm 33$  minutes , group II with  $303 \pm 32$  minutes (  $P < 0.05$  ). Average dose was  $275 \pm 40$  mcgr in group I and  $280 \pm 60$  mcgr in group II with no statistical difference. There was no case of respiratory depression and only minimal adverse effects.

It is concluded that buprenorphine chlorhydrate subcutaneously or sublingually is a secure and effective drug for controlling postoperative pain and in a sublingual via it provides less latency with a duration of less than 17 minutes compared with subcutaneous via.

**Key word :** Postoperative analgesia, Postoperative pain control.

## INTRODUCCION :

El control del dolor postoperatorio ha sido objeto de mayor estudio en las últimas décadas, debido a su importancia tanto en disminuir el sufrimiento del paciente como una mejor evolución en el periodo postoperatorio, de ahí la importancia de un buen control antiálgico para obtener una recuperación satisfactoria con los menores efectos colaterales y disminuyendo la estancia hospitalaria de los pacientes.(1)

El dolor postoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, este va ha estar constituidos por una serie de experiencias emocionales y perceptuales displacenteras, asociadas a respuestas reflejas autónomas y psicológicas, así como a reacciones que involucran a la conducta; el dolor y las respuestas asociadas están provocadas por un estímulo que daña a los tejidos. Por lo que se deduce que el dolor postoperatorio puede ser deletéreo para el organismo si no se ejerce un control adecuado, ya que no solo es una sensación desagradable para el paciente, si no que puede despertar respuestas reflejas autónomas y psicológicas, aumentando la morbimortalidad postoperatoria.(1,2)

Teniendo el conocimiento que el dolor es la transmisión de impulsos nociceptivos de la periferia transportados en su mayoría por fibras mielínicas A delta (estas constituyen relevos para el envío de estímulos mecánicos y térmicos) y por fibras amielínicas C (estas constituyen un relevo de estímulos químicos). Estas células se encuentran unidas a las células de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal el estímulo doloroso es transportado por los fascículos espinotálamicos hasta el tálamo y posteriormente a la corteza cerebral.(3)

En la búsqueda de vías alternas para la administración de fármacos potentes que permitan un control adecuado del dolor postoperatorio se han ensayado las tradicionales vías intramuscular e intravenosa recientemente la vía epidural, sublingual, subcutánea entre otras.(4)

En 1979, Russel describió un método para la administración subcutánea de morfina a pacientes con enfermedad avanzada, desde entonces un gran número de estudios han proclamado esta vía como alterna y efectiva en relación a la administración oral con opioides. (5)

La vía subcutánea se utiliza en la actualidad para proporcionar analgesia a largo plazo .Los opiáceos se administran concentrados en poco volumen para evitar daño tisular, generalmente se escoge un lugar de la superficie corporal que no interfiera con los movimientos del cuerpo ( tórax o abdomen).(1,4)

Los niveles sanguíneos de opioides durante la administración subcutánea es comparable a aquellos que se obtienen durante la administración intravenosa .La infusión subcutánea puede ser utilizada durante 7 días aproximadamente y puede ser también empleada para analgesia controlada por el paciente (PCAA) utilizando sistemas portátiles programados (bombas de infusión).

La administración subcutánea de opioides de vida media corta tales como la morfina, hidromorfina, diamorfina alcanzan niveles en plasma adecuados en forma rápida.Por el contrario opioides con vida media larga como la metadona son menos efectivas y conllevará el riesgo de una toxicidad retardada aún después de retirada la infusión, siendo un riesgo potencial para pacientes de edad avanzada.(5)

La administración subcutánea de opioides puede realizarse en forma intermitente es una técnica simple; sin embargo, se requiere que el paciente y la familia sean entrenados y sean capaces de administrar la dosis exacta subcutánea a través de una jeringa hacia la mariposa. Finalmente la manera más usual de administrar opioides por vía subcutánea es utilizando " bombas programables". (5)

La vía sublingual existen muy pocos reportes sobre los efectos clínicos que produce la utilización sublingual de morfina. La mayoría de estos reportes son estudios simples o experiencias anecdóticas. Whitman y Cola, reportaron que del 70% al 80 % de un total de 150 pacientes con cáncer obtuvieron un adecuado control del dolor. Pasutti, trató 28 pacientes con dolor por cáncer con gotas de morfina sublingual cada 4 horas con un promedio de 5 semanas. Fry 1979, mostró que la administración sublingual de buprenorfina fue efectiva en pacientes de cirugía de abdomen bajo. (5,6)

La administración sublingual de narcótico es un método que se ha desarrollado recientemente, evita el paso del fármaco por el hígado, la buprenorfina es uno de los narcóticos que mejores resultados ha dado al administrarlo por esta vía esto se debe ha su alto grado de liposolubilidad y biodisponibilidad; la buprenorfina carece de mal sabor y no irrita la mucosa; por lo que puede ser una buena opción para controlar el dolor postoperatorio, se han reportado menos efectos colaterales con el uso de buprenorfina sublingual. (1)

Los narcóticos son derivados del opio, las propiedades analgésicas y euforizantes del opio se conocen desde hace más de 5 mil años, en el control del dolor postoperatorio ocupan un papel muy importante. (1)

La Buprenorfina: es un analgésico opiáceo semisintético, de la serie oripavina derivado de la tabafina. Agonista parcial con gran afinidad por los receptores Mu y a un grado menor una cierta afinidad por receptores Kappa como antagonista.

Muy utilizado en la actualidad por sus propiedades analgésicas, es de 25 a 50 veces más potente que la morfina. Tiene en su estructura seis anillos de la oripavina, con un radical ciclopropilmetilo sobre el nitrógeno de la piperidina, es altamente liposoluble y forma un complejo muy estable y firme con el receptor específico, traduciéndose clínicamente en efecto analgésico eficaz y de inicio rápido, tiene un período de latencia aproximado de 15 a 30 minutos, su vida media plásmatica alfa de 2 minutos y beta de 19 minutos, un volumen de distribución de 188 litros, con una liposolubilidad mayor de todos los derivados de la oripavina, lo que permite un paso rápido de la barrera hematomeníngea, se une 96% principalmente a las globulinas alfa y beta en el plasma humano a 37 grados centígrados y PH de 4.

La biotransformación de la buprenorfina se efectúa a nivel hepático vía N-dealkilación y una glucoronoconjugación con una eliminación lenta de 3 horas, el aclaramiento total después de la aplicación intravenosa se aproxima al flujo sanguíneo hepático (18 a 19 ml/kg/minuto). La excreción se realiza por bilis en 65%, orina 27% como metabolito N-desalkilados y conjugados, pero la mayor parte de la droga se excreta inalterada por las heces.

Tiene un efecto analgésico superior a 6-8 horas, su absorción es buena por vía oral, parenteral, intramuscular, sublingual y subcutánea.(2,7,8)

Por su alta solubilidad ( 5 veces mayor que la morfina ) y su gran afinidad por los

receptores opioides son atributos que sugiere mayor ventaja pero haciendolo resistente al antagonismo con naloxona siendo necesarias dosis mayores para antagonizar este efecto o la utilización de un analeptico tipo DOXOPAM ( para revertirlo respetando la acción analgésica ).(2,9)

Los efectos colaterales de la buprenorfina incluyen: vértigo, náusea, vómito, sedación, retención urinaria, prurito, depresión ventilatoria temprana o tardía. (1,4,7)

El presente estudio tiene como objetivo demostrar que las vías alternas sublingual y subcutánea controlan en forma efectiva el dolor postoperatorio, y que la vía sublingual es mejor que la vía subcutánea.

## MATERIAL Y METODOS.

Después de obtener la autorización por escrito de los pacientes en estudio, se eligieron al azar 20 pacientes sometidos a cirugía electiva y de urgencia de abdomen en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Pacientes con estado físico ASA I,II, adultos con edades entre 18 y 65 años, ambos sexos.

Se excluyeron pacientes con neumoopatías, hepatopatías, patología renal, neurológica o psicológica y a pacientes que por cualquier causa estuvieran recibiendo analgésicos, hipnóticos o bloqueadores del ácido araquidónico.

Los pacientes a su ingreso a recuperación fueron divididos al azar en dos grupos, al momento de expresar dolor se administró al grupo I 4 mcgr/ kg de clorhidrato de buprenorfina por vía subcutánea en cara anterior de tórax, región pectoral en dosis única. Al grupo II se administró 4 mcgr /kg de clorhidrato de buprenorfina por vía sublingual en dosis única, observando la latencia y duración del analgésico por interrogatorio directo.



## RESULTADOS.

Se estudiaron 20 casos divididos al azar en dos grupos de 10 pacientes cada uno.

El cuadro No. I muestra las medias aritméticas y desviación estándar de edad, peso y talla de ambos grupos.

Con respecto a la edad el grupo I con media de  $42.2 \pm 13.8$  años y el grupo II con edad media de  $46 \pm 11.7$  y una  $P < 0.05$  con diferencia estadística.

El peso en el grupo I con media de  $64.6 \pm 8.4$  kilogramos y el grupo II con peso de  $64.2 \pm 11.9$  con  $P < 0.05$  existiendo significancia estadística.

La talla en el grupo I fue de  $1.56 \pm 0.6$  centímetros y en el grupo II de  $2.58 \pm 9$  centímetros con  $P > 0.01$  no existiendo diferencia estadística.

En el cuadro No. II se muestra la media aritmética, desviación estándar de la dosis, latencia y duración.

Con respecto a la dosis del grupo I con media de  $275 \pm 40$  microgramos y en el grupo II con dosis media de  $280 \pm 60$  microgramos con  $P > 0.05$  no existiendo diferencia estadística.

La latencia en el grupo I con una media de  $7 \pm 3.3$  minutos el grupo II con media de  $5.9 \pm 1.5$  minutos con  $P < 0.05$  con significancia estadística.

Con respecto a la duración el grupo I con media de  $320 \pm 33.4$  minutos el grupo II con  $303 \pm 32$  minutos con  $P < 0.05$  con diferencia estadística.

Con dosis promedio de 275 microgramos por la vía subcutánea y 280 microgramos por la vía sublingual.

No se reportaron efectos colaterales indeseables ni depresión respiratoria.

## DISCUSION

En la última década ha cobrado importancia fundamental el estudio y control del dolor agudo, tanto que mereció la atención de gran número de investigadores.

El propósito del presente estudio fué la búsqueda de vías alternas, para la administración de opiáceos potentes, que aprovechando sus características y comportamiento farmacocinético puedan resultar útiles para el control del dolor postoperatorio.

En estudios previos D. Carrol y Cols comparó buprenorfina sublingual 2 mcgr/kg vs buprenorfina 4 mcgr/kg por vía sublingual demostrando mejor control del dolor con mayor dosis.

En el estudio refieren control adecuado por el dolor hasta por 4 horas en pacientes postoperados de cirugía ortopedica. (10)

En nuestro estudio el tiempo máximo reportado fué de 6 horas por vía subcutánea y 5 hrs 40 minutos por vía sublingual y en promedio 310 minutos tomando desde la administración de la dosis hasta que refiere dolor por primera vez.

En este trabajo se pudo demostrar las ventajas que tiene la vía sublingual sobre la vía subcutánea en relación a latencia, sin embargo; la duración es menor.

La vía subcutánea proporciona mayor tiempo de duración por lo cual es una vía alterna adecuada para control del dolor postoperatorio.

Por lo anterior consideramos estas vías de administración una alternativa útil para el manejo del fármaco como el clorhidrato de buprenorfina para el control del dolor postoperatorio por la analgesia obtenida y escasos efectos indeseables, además de resultar cómoda y segura.

**CONCLUSIONES :**

**1.- El uso de buprenorfina por vía subcutánea y vía sublingual tiene un alto grado de efectividad en el control del dolor postoperatorio.**

**2.- La vía sublingual presenta ventajas sobre la vía subcutánea en relación a latencia pero con menor duración.**

**3.- Con dosis de 275 mcgr por vía subcutánea y 280 mcgr por vía sublingual se consiguió analgesia satisfactoria por periodos de 5-6 hrs.**

**4.- La buprenorfina por vía sublingual y vía subcutánea no se relaciono con efectos indeseables.**

### ANALISIS DE VARIABLES

	GRUPO I	GRUPO II	P
EDAD	42.2 ± 13.8	46 ± 11.7	< 0.05
PESO	64.6 ± 8.4	64.2 ± 11.9	< 0.05
TALLA	1.56 ± .06	1.58 ± 9	> 0.01

CUADRO No I

**ANALISIS DE VARIABLES**

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>P</b>
<b>DOSIS</b>	<b>275 ± 40</b>	<b>280 ± 60</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>LATENCIA</b>	<b>7 ± 3.3</b>	<b>5.9 ± 1.5</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>DURACION</b>	<b>320 ± 33</b>	<b>303 ± 32</b>	<b>&lt; 0.05</b>

**CUADRO No. II**

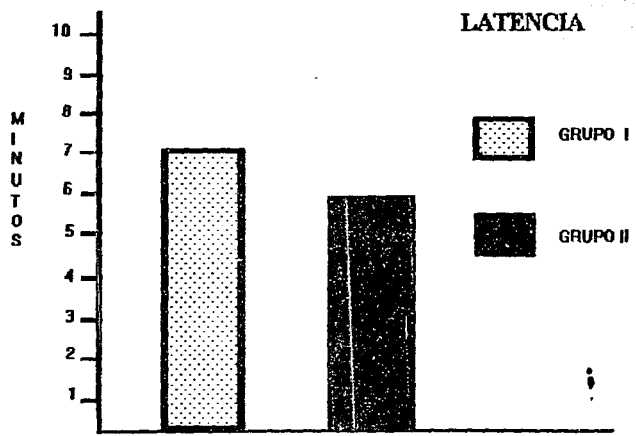


FIGURA 1

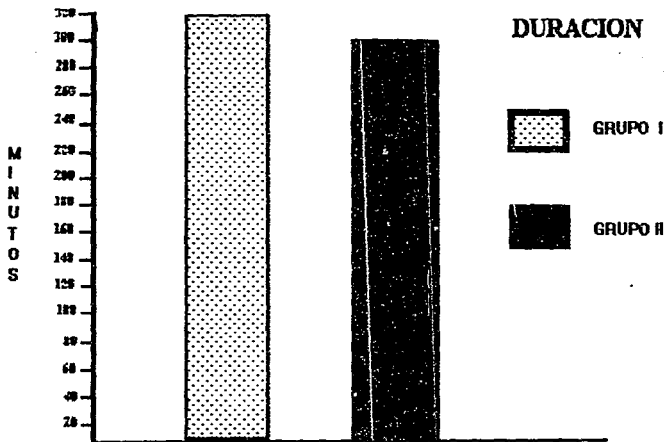
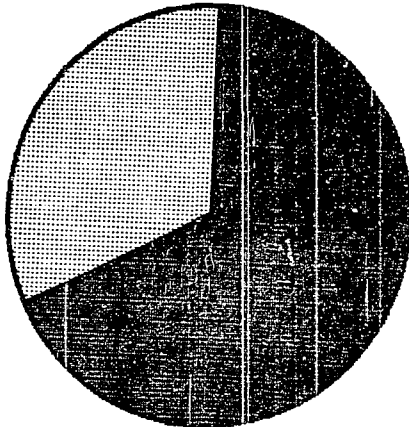


FIGURA 2



FALLA DE ORIGEN

18



GRUPO I



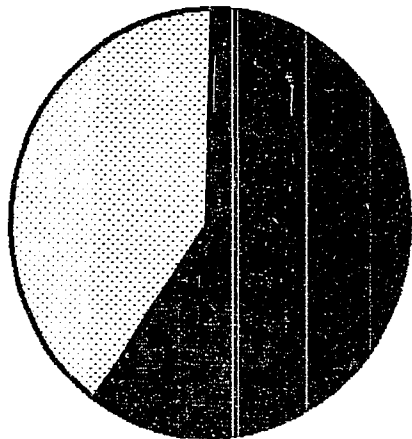
HOMBRES  
30%



MUJERES  
70%

FIGURA 3

**GRUPO II**



**HOMBRES**  
40 %



**MUJERES**  
60 %

**FIGURA 4**

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Walter Fugarolas G, Arnulfo Benito Carballar L, Fernando Prado P., Fernando Cano O., Alberto Odor G., CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO. Rev. Mex. Anest. 1990;13;79-100
- 2.- R.W.D. Mitchell and G.Smith THE CONTROL OF ACUTE POSTOPERATIVE PAIN. Br.J: Anesth.1989.63;147-158
- 3.- Goodman and Gilman Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1980:501-506 Séptima Edición.
- 4.- Uriah M. Guevara López, Ramón de Lille Fuentes, Leticia Roa Aguirre. CLORHIDRATO DE BUPRENORFINA SUBCUTANEA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTQUIRURGICO. REV. MEX. ANEST.1993;16;226-229
- 5.- Bruera, E. VIAS DE ADMINISTRACION ALTERNAS EN LA TERAPIA CON OPIOIDES. Rev. PAIN Clinical updates L.A.S.P. Vol., 2a. EDICIÓN pag. 1-4 July 1993
- 6.- R. Ellis, D. Haines, R. Shah, B. Cotton and Smith. PAIN RELIEF ABDOMINAL SUGERY - A COMPARISON OF I.M. MORPHINE, SUBLINGUAL BUPRENORPHINE AND SELF ADMINISTERED I.V. PETHIDINE. Br.J: Anaesth.1982;54;421-427
- 7.- Sánchez Plancarte Ricardo, Mille L E, González M, Ramírez G, Alcorta G. BUPRENORFINA SUBLINGUAL EN EL ALIVIO DEL DOLOR DE ORIGEN ONCOLOGICO. XVI Jornadas Nacionales de Cancerología : Trabajos Libres. Cancerología 1991;37(4)1453-1454
- 8.- Goodman and Gilman Bases Farmacológicas de la Terapéutica 1990:505-506 Décima Edición.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 9.- T.J: Gal, M.D: NALOXONE REVERSAL OF BUPRENORPHINE-INDUCED  
RESPIRATORY DEPRESSION. *Anesthesiology* 1988 V. 69, No. 3A, Sept.
- 10.- D:Carroll, T. Frankland, C. Nagle and H: McQuay. ORAL BROMFENAC 10  
AND 25 MG COMPARED WITH SUBLINGUAL BUPRENORPHINE 0.2 AND 0.4  
MG FOR POSTOPERATIVE PAIN RELIEF. *Br.J. Anesth.* 1993;71:814-817