www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
1985; 8:195-199

CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON CLORHIDRATO DE NALBUFINA

*ROBERTO LOZANO-NORIEGA
**TANIA GUEL-GÓMEZ
**MARCO ANTONIO MORENO-ALATORRE
***JAVIER BAENA-RODRÍGUEZ

RESUMEN

Se realizó un análisis del clorhidrato de nalbufina, para control del dolor postoperatorio, en 36 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, por diversos padecimientos cardiovasculares.

El estudio se realizó en el servicio de terapia postquirúrgica del Hospital de Cardiología y Neumología, utilizando nalbufina a razón de 200 microgramos por kilogramo de peso, por vía intravenosa cada 6 horas, aplicando la primera dosis en el momento en que el paciente manifestó dolor. Diez y ocho pacientes estaban intubados y diez y ocho pacientes habían sido extubados. Se observó adecuada analgesia. Hubo sedación sin llegar a depresión respiratoria, no se presentaron cambios hemodinámicos significativos y los gases arteriales mostraron acidosis compensada. No se presentaron alteraciones psicomotoras colaterales.

Palabras clave: Cirugía de tórax: dolor postoperatorio, analgesia Clorhidrato de nalbufina.

SUMMARY

Nalbuphine hydrochloride was analyzed in postoperative pain control in 36 patients undergoing open heart surgery.

The trial vas performed at the postoperative intensive care unit, using nalbuphine hydrochloride in a dose of 200 microgrames por Kg., endovenous via, every six hours, the first dose was applied when the patient had pain. Eighteen patients were intubated and eighteen patients have been extubated. Analgesia was adequate, there was sedation without respiratory depression. There were not hemodynamic significative changes. Arterial blood gases showed tendency to compensate acidosis. No psychomotor disturbances were present.

Key words: Cardiac surgery: analgesia, postoperative pain nalbuphine hydrochloride.

El estado postoperatorio caracterizado por completa analgesia sin depresión respiratoria y equilibrio neurovegetativo, más ansiolísis y en ocasiones hipnosis, es deseable en pacientes que han sido sometidos a cirugía de alto riesgo, de gran extensión (tórax y/o abdomen), o en estado crítico. Para lograrlo se han ensayado diversas posibles soluciones, de las cuales las que parecen llenar al menos parcialmente los anteriores requisitos, son los analgésicos derivados de la morfina.[1-3]

Los morfinosímiles y la morfina misma, si bien producen una analgesia útil en el dolor postoperatorio, también poseen un efecto depresor respiratorio, que resulta riesgoso en pacientes sin soporte ventilatorio. Es bien conocido que los analgésicos narcóticos en la actualidad se dividen en agonistas (cuando sus propieda-

*Médico Jefe.
**Médico Anestesiólogo.
***Médico Residente.
Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Naciofnal. IMSS.
Recibido: 7 de mayo de 1985. Aceptado: 1 de julio de 1985.
Sobretiros: Roberto Lozano Noriega. Rancón del Convento 65. Col. Bosque Residencial del Sur. México, D.F.

des son semejantes a las de la morfina) y no agonistas (cuando carecen de propiedades morfínicas). Por otra parte son capaces de competir por su receptor y antagonizarse entre sí.[4-6]

Tomando en cuenta la anterior nomenclatura debemos decir que existen un analgésico narcótico agonista y capaz de antagonizar los efectos morfínicos de otro morfinosímil al desplazarlo del receptor opioide, el clorhidrato de nalbufina, que aunque la calidad de su analgesia es buena, no produce depresión respiratoria significativa.[6-11]

Ante esta situación y tomando en cuenta las necesidades postoperatorias que nuestros pacientes (cirugía de tórax) tienen, se decidió realizar una investigación clínica, que valorara al clorhidrato de nalbufina como analgésico para el control del dolor postquirúrgico.[12-14]

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron durante el postoperatorio inmediato, de marzo de 1983 a marzo de 1984 en la unidad de terapia postquirúrgica del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, a 36 pacientes que habían sido sometidos a cirugía de corazón abierto con circulación extracorpórea.

Se dividieron en dos grupos; el grupo I constituido por 18 pacientes intubados y el grupo II por 18 pacientes extubados, con edades entre 18 a 60 años. Se les administró 200 microgramos por kilogramo por dosis, de clorhidrato de nalbufina, a las 0, 6, 12 y 18 horas por vía intravenosa. A todos los pacientes se les determinó previamente y 15 minutos después de la aplicación de nalbufina intravenosa, la sensibilidad al dolor se clasificó en forma subjetiva, con respuestas afirmativas o negativas, de la siguiente forma: O sin dolor, + leve, + + Moderado, + + + Intenso, + + + + Muy intenso. Se determinó la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, mediante un mango de presión y la presión arterial media a través de un catéter de polietileno, colocado por arterio-punción o disección, en la arteria radial y conectado a transductor electromecánico de presión. La frecuencia cardiaca se determinó mediante la auscultación directa, comparándola con el trazo electrocardiográfico del monitor. La frecuencia respiratoria se determinó contada por minuto. Los gases arteriales por muestreo tomado a través del cateter instalado previamente por arteriopunción. El método estadístico empleado fue la X^2.

RESULTADOS

En los pacientes del grupo I con dolor moderado (+ +) fue más notoria la analgesia posterior a la aplicación de nalbufina, ya que de 18 valoraciones, en tres de estos casos persistió el dolor moderado, después de la aplicación de nalbufina, lo que nos dió una $P > 0.05$.

Con respecto a los pacientes del mismo grupo que presentaron dolor intenso (+ + +), se observó como resultado de las valoraciones horarias efectuadas previas a la aplicación de nalbufina, que en las 22 valoraciones, el dolor intenso había desaparecido por efecto de la aplicación del medicamento con $P > 0.01$.

Esto mismo pudimos apreciar en las 9 valoraciones efectuadas en pacientes del mismo grupo, que presentaron dolor muy intenso (+ + + +) con $P < 0.05$.

No encontramos cambios significativos en aquellos pacientes del mismo grupo, que presentaron dolor leve (+); con $P > 0.01$ (Fig. 1).

18 horas después de la aplicación de la primera dosis de nalbufina, se encontraron sin dolor solamente 2 valoraciones del Grupo I previas a la aplicación de nalbufina, incrementándose a 50 el número de casos, posterior a la aplicación del medicamento con $P > 0.01$ (Fig. 1).

En los pacientes del grupo II, no se encontraron cambios significativos en los que presentaron dolor leve (19 antes y 12 después de la aplicación de nalbufina), con $P > 0.01$ (Fig. 2).

En aquellos que presentaban dolor moderado, del mismo grupo, el número de valoraciones se redujo de 16 previas a 3, posteriores a la aplicación de nalbufina con $P < 0.05$ (Fig. 2).

En lo que se refiere al dolor intenso en el mismo grupo, se obtuvo una reducción de 18 previas a la aplicación de nalbufina, a 0 posteriores dando una $P < 0.05$ (Fig. 2).

En el mismo grupo, se encontraron sin dolor antes de la aplicación, 14 valoraciones y posterior a ella, el número se incrementó a 57, con $P < 0.01$ (Fig. 2).

Resumiendo, los datos demostrados en los cuadros

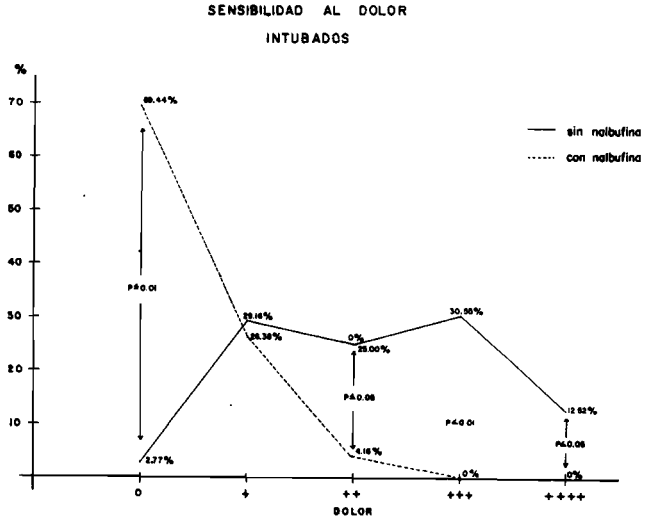

Figura 1

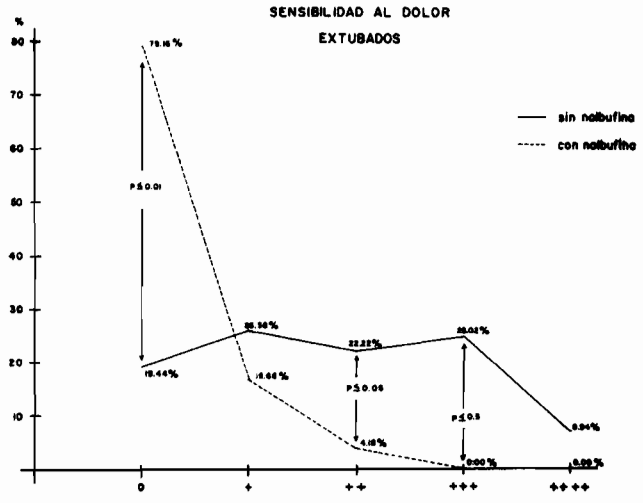

Figura 2

I y II en los que se observan cambios significativos, con respecto al dolor bajo la influencia de la nalbufina, aseveramos el efecto analgésico deseado en el postoperatorio, basándonos en los siguientes datos más representativos de ambos grupos: (Cuadros I y II).

PACIENTES EXTUBADOS

Dolor intenso antes de aplicar Nalbufina 25%
Sin dolor después de aplicar Nalbufina 79.16%

PACIENTES INTUBADOS

Dolor intenso antes de aplicar Nalbufina 30.55%
Sin dolor después de aplicar Nalbufina 69.44%

La sedación fue similar en ambos grupos, observándoe en un 100% en el grupo I y en un 94.44% en el grupo II, sin encontrarse depresión respiratoria.

La somnolencia se encontró en un 22.23% en el grupo II, en comparación con el grupo I que presentó un 38.89%.

El estado de alerta se valoró en el grupo II con un 77.77% en comparación al grupo I que presentó un 61.11%.

En ninguno de los dos grupos se observaron náuseas, vómitos o calosfríos. En la determinación de gases arteriales se pudo observar que en ambos grupos después de la aplicación de nalbufina, las concentraciones de PO_2 disminuían como se muestra: en el grupo I (100.78 45.24 a 78.62 14.66) con $P > 0.01$ (Fig. 3), similar al Grupo II (80.37 32.45 a 62.09 11.00) con $P > 0.01$ (Fig. 3), durante las primeras 6 horas, persistiendo hasta las 18 horas, llamando la atención, que no se encontraron cambios significativos en el intervalo de 6 a 18 horas. Notándose además una disminución en el bicarbonato con un exceso de base del grupo I, 5.12 3.72 y del grupo II, 5.77 3.71, sin cambios en el Ph.

La frecuencia cardiaca no presentó cambios significativos en ambos grupos.

Las presiones sistólicas, media y diastólica, se mantuvieron estables en los dos grupos (Figs. 4 y 5), sin cambios significativos.

La temperatura y presión venosa central, tampoco mostraron cambios significativos en ambos grupos.

CUADRO I. PACIENTES EXTUBADOS ANTES Y DESPUES DE APLICAR NALBUFINA

Dolor	HORAS 0		6		12		18		Total		%	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Sin	4	14	6	14	4	12	0	17	14	57	19.44	79.16
+	6	2	3	4	1	6	9	0	19	12	26.38	16.66
+ +	1	2	2	0	8	0	5	1	16	3	22.22	4.16
+ + +	5	0	6	0	3	0	4	0	18	0	25	0
+ + + +	2	0	1	0	2	0	0	0	5	0	6.94	0

+ Leve + + Moderado + + + Intenso + + + + Muy intenso

CUADRO II. PACIENTES INTUBADOS ANTES Y DESPUES DE APLICAR NALBUFINA

Dolor	HORAS 0		6		12		18		Total		%	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Sin	9	9	1	11	0	13	1	17	2	50	2.77	69.44
+	2	7	3	7	7	5	9	0	21	19	29.16	26.38
+ +	4	2	4	0	6	0	4	1	18	3	25	4.16
+ + +	6	0	9	0	3	0	4	0	22	0	30.55	0.00
+ + + +	6	0	1	0	2	0	0	0	9	0	12.50	0.00

+ Leve + + Moderado + + + Intenso + + + + Muy intenso

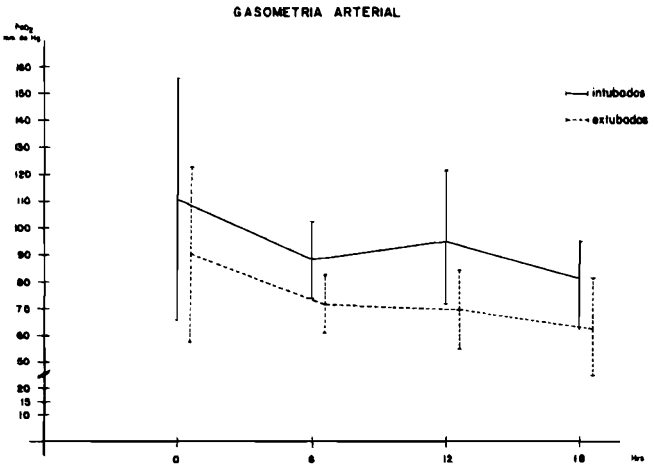

Figura 3

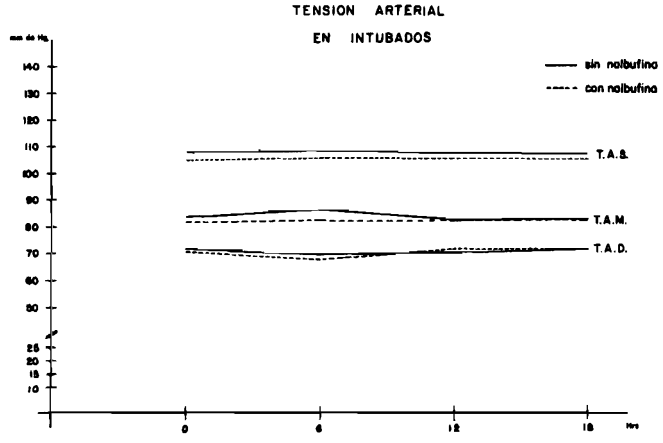

Figura 4

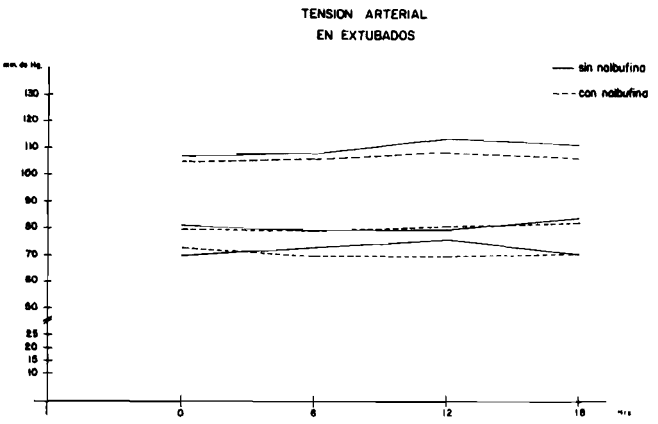

Figura5

DISCUSION

Es conocida la utilidad de los analgésicos durante el periodo postoperatorio, ya que modifican la percepción del dolor. Por otra parte cierto tipo de intervenciones quirúrgicas, requieren la administración en el periodo mencionado, de analgésicos de gran potencia como son los narcóticos. Recientemente la investigación clínica ha dirigido su atención hacia los analgésicos morfínicos agonistas —antagonistas, buscando su efecto analgésico potente y la nula o poca presencia de efectos colaterales.[1, 2] De acuerdo a lo anterior se han desarrollado estudios comparativos de los diferentes narcóticos agonistas puros y agonistas-antagonistas.[2, 3]

La nalbufina o N-CYCLOBUTYLMETHYL-7-8 DIHYDRO-14 -HYDROXYNORMORPHINE HCL (EN 2234 A), se obtiene de un alcaloide, la Thebaine y puede ser sintetizada de tres maneras diferentes a partir del 14-HYDROXYDIHYDRONORMOPHINONE (4, 5, 6). Por condensación de ésta con cloruro de CYCLOBUTANECARBOXYL que por tener trietilamina en CH_2CL_2 da un derivado bis- CYCLOBUTYLCARBONYL, el cual se reduce e hidroliza con $LiAlH_4$ en THF. Por condensación de éste con $NABH_4$, dando antes 14 hidroxidihidronormorfina el cual, es alcalinizado con bromuro de ciclobutilmetil como en la vía anterior.[7]

Su peso molecular es de 357.22, en forma de cristales y su acción farmacológica se relaciona estructuralmente a la potencia analgésica de la oximorfona y la acción antagonista de la naloxona. La capacidad para desplazar la H-dihidromorfina de las membranas sinápticas, está bien determinada por su acción antagonista en el íleo del cerdo de Guinea.[7]

Se metaboliza a partir de dihidromorfina cetonarreductasas que son nuevas NADPH dependientes de la droga, metabolizando enzimas, lo cual ocurre principalmente en el cistotol del hígado y en menor grado en riñón y pulmón (8).

Clínicamente no se observan cambios importantes hemodinámicos ni electrocardiográficos, habiendo sedación sin llegar a la depresión respiratoria, con tendencia a la acidosis metabólica compensatoria.[9, 10, 12]

En conclusión se puede decir que la analgesia proporcionada por la nalbufina fue adecuada, que no hubo cambios significativos hemodinámicos atribuibles a la aplicación de este analgésico, que se observó sedación y que no se presentó depresión respiratoria. Los gases en sangre arterial mostraron acidosis compensada y no hubo alteraciones psicomotoras colaterales.

REFERENCIAS

1. Houde R W, Wallenstein S L, Rogers A: *Clinical assessment of narcotic agonist-antagonist analgesics.* Ed by J.J. Bonica, Raven Press, 1976; 647-651.

2. Bikhazi G B: *Comparison of morphine and nalbuphine in postoperative pediatric patients.* Anesthesiology 1978; 7:34-36.

3. Beaver W T, Feise G A: *A comparison of analgesic effect of in-*

tramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. J Pharm Exp Ther 1978; 204:487-496.

4. Elliot H W, Navarro G, Nomof N: *A double blind controlled study of the pharmacologic effects of nalbuphine.* J Med 1970; I: 74-89.

5. Pachter I J: *Synthetic 14-hydroxymorphinan narcotic antagonists.* Narcotic antagonists. ed. by M.C. Braude, L.S. Harris and J.E. Villareal. Adv. in Bioch. pscihofarm, Raven Press. 1974; 8:57-62.

6. Olofson R A, Pepe J P: *An efficient synthesis of N-Cyclobutylmethylnoroxymorphone from thebaine* Tetrahedron letters. 1977; 18:1575-1578.

7. Castaner J, Roberts P J: *Nalbuphine, analgesic narcotic antagonist.* Drugs of the future. 1977; 9:613-615.

8. Pollock S H: *Dihydromorphinone ketone reductases* Life Sci. 1975; 17:465-476.

9. Fahmy N R: *Nalbuphine in balanced anesthesia.* Anesthesiology 1980; 53:66.

10. Fragen R J, Caldwell N: *Acute intravenous premedication with nalbuphine.* Anesth Analg 1977; 56:808-812.

11. Weinstein S H, Alteras M, Gaylord J: *Quantitative determination of nalbuphine in plasma using electron-capture detection.* J Pharm Sci 1978; 67:547-548.

12. Magruder M R, Christofforeli: *Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride.* Anesthesiology 1980; 9:25-29.

13. Gorodetzky Ch W: *Assays of antagonistic activity of narcotic antagonists in man.* Narcotic Antagonists. Ed. by. M.C. Braude, L.S., Harris, E.L., et al., Adv. in Bioch. Psichofarm. Raven Press. 1974: 8:291-297.

14. Houde R W, Wallenstein S L, Rogers A: *Analgesic studies in cancer patients.* Proceedings of the 37 th., Annual Scientific meeting committee on problems of drug dependence. 1976; 149-168.