

ANALGESIA POSTOPERATORIA POR VÍA EPIDURAL. ESTUDIO DOBLE CIEGO ENTRE BUPRENORFINA Y MEPERIDINA.

**Ricardo Plancarte, *Alfonso Ramírez-Guerrero, **Emilio Mille, **Pierre Clemenceau, **Magdalena Salado,
*Jaime Burkle-Bonecchi

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, con el objetivo de comparar la analgesia y los efectos secundarios de la inyección epidural de buprenorfina (Bp) 300 cmg y la meperidina (Mp) 50 mg. Se incluyeron a 20 pacientes sometidos a cirugía de abdomen electiva, ASA I, II y III a quienes se les instaló un catéter epidural entre L1-2 ó L2-3 antes de iniciar la cirugía. En recuperación al referir dolor eran sorteados para recibir Bp 300 mcg o Mp 50 mg diluidos en 10 ml. de solución salina. Se evaluaron signos vitales, efectos adversos y escala visual análoga.

La calidad fue superior en quienes recibieron Bp, ya que 8 refirieron 0 de EVA en algún momento, mientras que esto ocurrió sólo en 4 con Mp. La duración fue estadísticamente superior con Bp: 774 ± 330 min, contra 324 ± 216 min de los que recibieron Mp ($p < 0.01$). La náusea fue más frecuente con Bp (4 casos) y no se presentaron otros efectos adversos ni cambios en los signos vitales.

La Bp a la dosis de 300 mcg ofrece una analgesia de mejor calidad y mayor duración que la Mp 50 mg. No hubo efectos adversos graves con ninguno de los dos medicamentos, aunque fue más frecuente la náusea con Bp.

Palabras clave: Analgesia: epidural postoperatoria; analgésicos: Buprenorfina, meperidina.

SUMMARY

POSTOPERATIVE EPIDURAL ANALGESIA DOUBLE BLIND STUDY BETWEEN BUPRENORPHINE AND MEPERIDINE

We conducted a prospective, randomized and double blind study to compare the analgesic and collateral effects of epidural buprenorphine (Bp) 300 mcg versus meperidine (Mp) 50 mg. Twenty patients ASA I to III scheduled for elective abdominal surgery were included. An epidural catheter between L1-2 or L2-3 was placed before the surgical procedure. In the postoperative period the patients were randomly allocated to receive Bp 300 mcg or Mp 50 mg diluted in 10 ml of isotonic saline through the epidural catheter. We evaluated the vital signs, collateral effects and the intensity of pain using an analog visual scale (AVS).

The quality of the analgesia was better with Bp, in this group 8 patients reach a value of 0 in the AVS, in comparison with only 4 patients in the Mp group. The analgesic effect lasts longer with Bp, 774 ± 330 min, than Mp 324 ± 216 min ($p < 0.01$). There were 4 patients with nausea in the Bp group. We found no other collateral effect. The vital signs showed no change before and after the administration of both drugs.

We concluded that a dose of 300 mcg of Bp offers a better and longer analgesia than Mp at a dose of 50 mg. There were not adverse effects and only 4 patients in the Bp group complained of nausea.

Key words: Analgesia: epidural, postoperative; analgesics: Buprenorphine, meperidine.

La buprenorfina (Bp) es un opioide del grupo agonista parcial-antagonista que se ha usado con éxito en Europa para el control del dolor por diferentes vías de administración desde finales de la década de los setentas.¹ Su uso por vía epidural para analgesia postoperatoria se ha reportado en cirugía abdominal,^{2-3a} torácica,^{3a} ortopédica de columna⁴ y de cadera.⁵⁻⁷

No hay en la literatura ningún estudio que compare los efectos de la Bp epidural con la meperidina (Mp) epidural,

* Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición.

** Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Alfonso Ramírez-Guerrero, Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F. Teléfono: 573-12-00, ext. 2140.

2 medicamentos que por sus características ofrecen ventajas sobre otros opioides al inyectarse por esta vía. Por esta razón realizamos este estudio prospectivo, doble ciego para comparar los efectos analgésicos e indeseables de estos dos opioides.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del hospital y a todos los pacientes se les pidió su autorización para participar. Se incluyeron a 20 pacientes ASA I, II y III sometidos a cirugía electiva abdominal mayor. A todos se les instaló un cateter epidural antes de iniciar la cirugía entre los espacios L2-3 ó L3-4 y se dejó inerte. La técnica anestésica fue elegida por cada anestesiólogo. Al pasar a recuperación los pacientes recibieron por sorteo los siguientes medicamentos en forma doble ciega:

Grupo 1: Mp 50 mg en 10 ml de solución salina (10 pacientes).

Grupo 2: Bp 300 mcg en 10 ml de solución salina (10 pacientes).

Fueron evaluados antes y a los 15, 30, 60 minutos, 2, 4, 6 y 8 horas. Se evaluó el dolor mediante escala visual analógica (EVA) de 0 al 10, el grado de sedación (0: despierto, 1: somnoliento con respuesta a la orden verbal, 2: somnoliento con respuesta a la movilización y 3: dormido con respuesta al estímulo doloroso), los signos vitales y posibles efectos adversos. La duración del efecto analgésico fue considerado como el tiempo transcurrido entre la aplicación del medicamento y la aparición de dolor mayor al 50% del basal.

El análisis estadístico se hizo con t de student, chi cuadrada y ANOVA por método de Kruskall-Wallis, todo valor menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el Cuadro I se muestran las características generales de los pacientes, sin haber diferencias significativas entre los grupos.

CUADRO I CARACTERISTICAS GENERALES

| | GRUPO 1 Meperidina | GRUPO 2 Buprenorfina |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Número | 10 | 10 |
| Sexo Fem/Masc | 7/3 | 9/1 |
| Edad | 47 ± 10 | 45 ± 13 |
| Cirugías: | | |
| Histerectomía abdominal | 4 | 4 |
| Pancreatectomía distal | 2 | - |
| Colecistectomía | 3 | 2 |
| Hemicolectomía | - | 1 |
| Nefrectomía | 1 | 1 |
| Esplenectomía | - | 1 |
| Gastrectomía | - | 1 |

En la figura 1 se observa como en ambos grupos el valor de la EVA era elevado y muy similar antes de aplicar los medicamentos. Con ambos opioides hubo un descenso significativo en el dolor que fue máximo a los 60 minutos para la MP y a las 2 horas para la Bp. La calidad de la analgesia fue superior con la Bp ya que 8 de los 10 pacientes refirieron 0 de dolor en algún momento de la evaluación y esto ocurrió sólo en 4 de los que recibieron Mp.

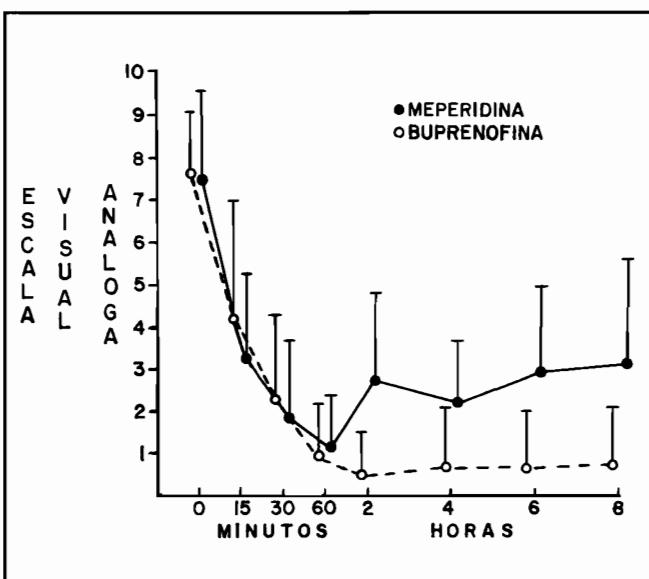


FIGURA 1: Nivel de dolor ($\bar{X} \pm D.E.$) después de la inyección epidural de buprenorfina y meperidina. Para el grupo de meperidina el descenso fue significativo desde los 15 minutos ($p < 0.01$) y máximo a los 60 minutos ($p < 0.001$). Con la buprenorfina también fue significativo desde los 15 minutos ($p < 0.02$) y máximo a las 2 horas ($p < 0.001$).

También la duración de la analgesia fue estadísticamente superior con la Bp (774 ± 330 minutos) que con la Mp (324 ± 216 minutos), $p < 0.01$ (Cuadro II). Por esta razón más pacientes del grupo de Mp eran excluidos en cada evaluación por analgesia inadecuada. A las 8 horas de aplicada la dosis epidural, sólo 2 pacientes que recibieron Mp tenían una analgesia satisfactoria, mientras que los 10 enfermos que recibieron Bp seguían con un grado óptimo de analgesia (EVA 0.7 ± 1).

CUADRO II.

EXCLUSION POR ANALGESIA INADECUADA

| | Tiempo (Horas) | | | | | |
|--------------|----------------|----|----|----|----|----|
| | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| Grupo 1 | | | | | | |
| Meperidina | -- | -- | 3 | 5 | 7 | 8 |
| Grupo 2 | | | | | | |
| Buprenorfina | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

No hubo cambios ni clínica ni estadísticamente significativos en los signos vitales (Cuadro III). En ningún caso la frecuencia respiratoria fue menor a 15 por minuto y no hubo casos de depresión respiratoria. El nivel de sedación (figura 2) fue mínimo en ambos grupos, aunque algo más prolongado en quienes recibieron Bp. Ningún paciente refirió prurito. En 4 de los que recibieron Bp hubo náusea y en 2 de estos hubo vómito que se pudo controlar con antieméticos de uso convencional.

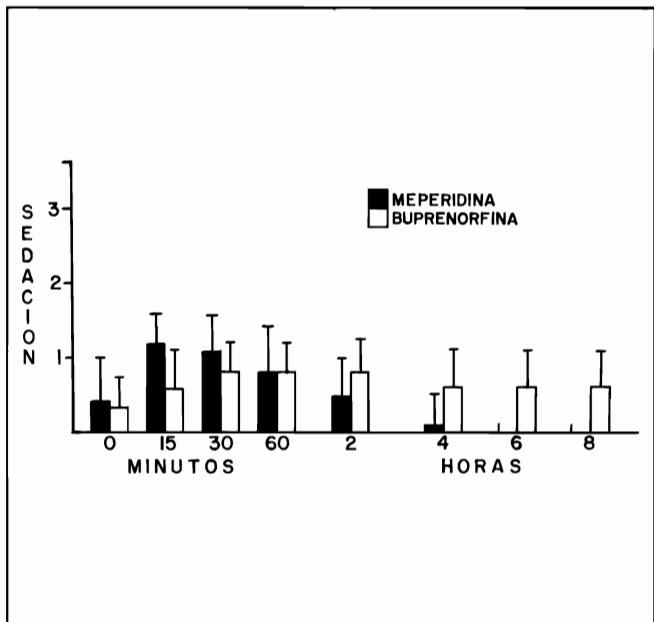


FIGURA 2: Nivel de sedación después de la inyección epidural de buprenorfina y meperidina. Con ambos la sedación fue mínima.

DISCUSION

El dolor postoperatorio agudo es un problema muy importante en nuestro medio⁸ que probablemente deriva de un inadecuado conocimiento por parte de médicos y enfermeras sobre la fisiopatología y formas de tratamiento. Al contar con un analgésico potente y de larga duración se tiene una gran ventaja pues se reduce considerablemente el número de aplicaciones necesarias para aliviar el dolor porque es bien conocido que el tiempo transcurrido entre que el paciente solicita más analgesia y esta se administra puede ser prolongado.⁹

Con la inyección de opioides en el espacio epidural se obtiene una analgesia potente, duradera y selectiva.¹⁰ Las propiedades fisicoquímicas explican las diferencias farmacocinéticas de cada medicamento. Aunque no existe aún un fármaco ideal para su uso por vía epidural, se ha propuesto que debe reunir las siguientes características: -no ser neurotóxica, -tener una alta liposolubilidad, -debe tener un PM elevado, -su unión al receptor debe ser prolongada, y -debe tener una actividad intrínseca potente y prolongada.

La Bp reune varias de estas características: en estudios experimentales se ha demostrado la ausencia de

neurotoxicidad, pues su presentación para uso parenteral esta libre de preservativos.¹¹

La liposolubilidad de la Bp es de la más elevadas. Mientras que el coeficiente de partición octanol-agua para la morfina es de 1.4, para la Bp es de 2320.¹⁰ Otros opioides disponibles para su uso epidural tienen un coeficiente también elevado, aunque no como la Bp: Mp 39, metadona 116, alfentanil 129, fentanil 155¹⁰ y lofentanil 1450.⁷ Esta propiedad promueve un inicio rápido de acción ya que como hemos visto en la figura 1, los pacientes tuvieron una disminución en el dolor desde los 15 minutos de aplicada la dosis, tiempo de latencia muy parecido al reportado por Bilsbak.⁷ La absorción en el espacio epidural de los opioides liposolubles es muy similar a la de los anestésicos locales con lo que se obtiene un efecto analgésico segmentario rápido. Esto evita concentraciones elevadas del fármaco en el líquido cefalorraquídeo que puedan ascender hacia el cerebro.¹⁰ Pero su alta liposolubilidad también los hace accesibles a una rápida reabsorción a través de las granulaciones aracnoideas hacia los senos venosos y canales linfáticos por lo que su efecto analgésico es corto¹⁰ como observamos con la meperidina. Sin embargo, cabe señalar que aun se carecen de estudios sobre la farmacocinética espinal de la Bp que confirmen este concepto. Lo que sí es un hecho, es que la Bp por tener una gran afinidad por los receptores u no es removido tan fácilmente¹² y da lugar a un efecto analgésico prolongado. La diferencia en el efecto analgésico que observamos entre estos dos opioides liposolubles, que fue clínica y estadísticamente significativa, tiene entonces más una explicación farmacodinámica y no farmacocinética.

En comparación, la morfina por ser menos liposoluble tiene un inicio más lento por permanecer más tiempo libre en el líquido cefalorraquídeo lo que favorece su migración ascendente hacia estructuras supraespinales.¹⁰

Cuando comparamos la duración del efecto analgésico que observamos con 300 mcg por vía epidural, esta es muy superior a la reportada con la misma dosis por vía parenteral (IV ó IM) que en promedio es de 8.39 horas¹³ lo que confirma su acción selectiva a nivel espinal. Con dosis menores por vía epidural de 60 mcg se ha logrado un efecto analgésico adecuado, sin embargo, con una gran variabilidad entre cada paciente.²⁻⁴ Esto ha sido refutado por otros autores¹⁴ que para el mismo tipo de cirugías obtuvieron un grado de analgesia menor y por esta razón sugieren la dosis que empleamos en este estudio. La duración y la calidad de la analgesia que observamos son muy similares a las reportadas por este autor.¹⁴ Para analgesia postcésarea se ha usado dosis de 90 y 180 mcg.³ Con 90 mcg el dolor fue controlado adecuadamente sólo en 40% de las pacientes después de 6 horas y necesitaron más analgesia suplementaria. Con 180 mcg, el 60% tuvieron un buen efecto analgésico durante 6 horas. Gundersen^{3a} no obtuvo beneficios mayores al aumentar la dosis de 300 a 900 mcg y si observó un caso de depresión respiratoria en el grupo de pacientes tratados con 900 mcg.

CUADRO III
SIGNOS VITALES ($\bar{X} \pm DE$)

Grupo 1 Meperidina

Grupo 2 Buprenorfina

| | F.C. | F.R. | T.A.M. | F.C. | F.R. | T.A.M. |
|----|---------|--------|---------|---------|--------|---------|
| 0 | 84 ± 7 | 20 ± 3 | 92 ± 15 | 91 ± 13 | 22 ± 5 | 91 ± 8 |
| 15 | 84 ± 7 | 20 ± 1 | 88 ± 15 | 89 ± 12 | 20 ± 3 | 90 ± 9 |
| 30 | 82 ± 13 | 20 ± 2 | 86 ± 11 | 86 ± 13 | 20 ± 3 | 90 ± 6 |
| 60 | 88 ± 10 | 20 ± 4 | 85 ± 9 | 86 ± 13 | 21 ± 5 | 92 ± 11 |
| 2h | 86 ± 12 | 19 ± 2 | 90 ± 9 | 89 ± 13 | 21 ± 4 | 89 ± 12 |
| 4h | 88 ± 7 | 20 ± 2 | 87 ± 11 | 86 ± 10 | 20 ± 3 | 87 ± 8 |
| 6h | 87 ± 8 | 20 ± 3 | 84 ± 7 | 85 ± 8 | 20 ± 3 | 90 ± 10 |
| 8h | 93 ± 9 | 21 ± 3 | 88 ± 7 | 86 ± 9 | 21 ± 5 | 87 ± 11 |

Los efectos indeseables fueron mínimos y solo en 4 pacientes hubo náusea que se controló con antieméticos. La única serie que compara diversos opioides por vía epidural muestra que la náusea y vómito se presentan casi con la misma frecuencia con Bp (12%) que con fentanil, alfentanil y metadona (15%) y sólo en 4% con morfina.¹⁵ Pero otros como prurito, retención urinaria, hipotensión, sedación y dolor al momento de inyectarse no se presentaron con la Bp en la serie de Chribasik,¹⁵ al igual que en nuestro estudio.

De los efectos indeseables el más temido es la depresión respiratoria. La frecuencia con que esta se reporta depende de la sensibilidad del método empleado para diagnosticarla. Con su uso parenteral¹³ su frecuencia es menor al 1%, definida como una frecuencia respiratoria menor a 10 por minuto (96 de 8187 casos). Sólo en 0.5% necesitaron antagonistas y sólo 1 requirió ventilación mecánica. También con su uso IV Watson¹⁶ observó un incremento promedio máximo de la PaCO₂ de 56 mm Hg con 600 mcg y de 53 mm Hg con 300 mcg.

A diferencia de estas alteraciones gasométricas con su uso parenteral, con su aplicación epidural a la dosis de 300 mcg la elevación promedio máxima de la PaCO₂ fue de 44 mm Hg y la frecuencia respiratoria promedio fue de 14 a 16 por minuto.⁶ Esta menor depresión respiratoria con una misma dosis sugiere que su absorción sistémica posiblemente da lugar a concentraciones plasmáticas menores que al inyectarse IV ó IM, y que su liposolubilidad impide que migre rostralmente. Hay que mencionar que hasta el momento sólo hay el reporte de 2 casos de depresión respiratoria temprana¹⁷ (a diferencia de la observada con morfina que es tardía) y este patrón sugiere que tal vez se haya debido a una absorción sistémica y no por migración ascendente. En ambos casos se les había aplicado 5 minutos antes una dosis anestésica de lidocaina¹⁷ y ya que el dolor aumenta, el estímulo respiratorio^{18,19} tal vez al quedar sin oposición el efecto opioide a nivel central haya desencadenado la depresión respiratoria, que además cuando se presenta, puede ser rebelde al antagonismo con naloxona por su fuerte unión al receptor.¹⁷

Podemos concluir que la Bp epidural a la dosis de 300 mcg produce un efecto analgésico más potente y duradero que la meperidina epidural. sus efectos indeseables fueron mínimos, aunque el número de casos estudiados fueron pocos, pero basados en la revisión de la literatura, estos efectos son menos frecuentes que con otros opioides. Sin embargo, hay que señalar que aún se carece de estudios sobre la farmacocinética espinal de la Bp y se desconoce la dosis óptima con la cual la analgésica sea adecuada y los efectos secundarios sean mínimos.

REFERENCIAS

- Rolly G, Versichelen L: Buprenorphine as a postoperative analgesic. *Acta Anaesthesiol Belg* 1976; 27:183-186.
- Cahill J, Murphy D, O'Brien D, et al.: Epidural buprenorphine for pain after major abdominal surgery. *Anaesth* 1983; 38:760-764.
- Simpson KH, Madej TH, McDowell JM, et al.: Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after caesarean section. *Br J Anaesth* 1988; 60:627-631.
- a. Gundersen RY, Andersen R, Narverud G: Postoperative pain relief with high-dose epidural buprenorphine: a double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:664-667.
- Murphy DF, MacEvilly M: Pain relief with epidural buprenorphine after spinal infusion: a comparison with intramuscular morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:144-146.
- Murphy DF, MacGrath P, Stretton M, et al.: Postoperative analgesia in hip surgery. A controlled comparison of epidural buprenorphine with intramuscular morphine. *Anaesth* 1984; 39:181-183.
- Lanz E, Simko G, Theiss D, et al.: Epidural buprenorphine. A double-blind study of postoperative analgesia and side effects. *Anesth Analg* 1984; 63:593-598.
- Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O: Efficacy of extradural administration of lofentanil, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain. A double-blind study. *Br J Anaesth* 1985; 57:943-948.
- Ramírez-Guerrero A, Burkle-Bonechchi J: Dolor agudo postoperatorio. Su frecuencia y manejo. *Rev Mex Anest* 1992; 15:14-17.
- Weis OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Weintraub M, Lasagna L.: Attitudes of patients, housestaff and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth Analg* 1983; 62:70-74
- Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiol* 1984; 61:276-310.

11. Edwards WT, Xiao CS, DeGirolami U, et al.: Pharmacology and histopathologic evidence of safety of epidural buprenorphine in guinea pigs. *Pain* 40 1990; 40(5) 126.
12. Boas RA, Villiger JW: Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth* 1985; 57:192-196.
13. Harcus AH: Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients. *Anaesth* 1980; 35:382-386.
14. Lanz E, Theiss D: Epidural buprenorphine for postoperative pain relief. *Anesth Analg* 1985; 64:457 (letter)
15. Chrubasik J, Magora F: Relative epidural analgesic potencies of opiates in treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1990; 70: S 60.
16. Watson PJQ, McQuay HJ, Bullingham SER, et al.: Singledose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6 mg I.V. given after operation: clinical effects and plasma concentrations. *Br J Anaesth* 1982; 54:37-43.
17. Knape JT, Early respiratory depression resistant to naloxone following epidural buprenorphine. *Anesthesiol* 1986; 64: 382-384.
18. Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW: Unexpected complications of successful nerveblock. *Anaesth* 1981; 36:37-39.
19. Glynn CJ, Lloyd JW: Biochemical changes associated with intractable pain. *Br Med J* 1978; 1:280-281.