

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON BUPRENORFINA SUBLINGUAL

*Uriah Guevara-López, **Ramón de Lille-Fuentes, ***Leticia Roa-Aguirre

RESUMEN

Para evaluar la utilidad en el manejo del dolor postoperatorio con clorhidrato de buprenorfina sublingual, se llevó a cabo una investigación prospectiva con 50 pacientes de ambos sexos, ASA I-II, sometidos a cirugía bajo bloqueo peridural o anestesia mixta, divididos aleatoriamente en dos grupos de 25 sujetos cada uno; al grupo 1 se les suministró en el postoperatorio inmediato una tableta de 200 μ g. -sublingual- del fármaco; el grupo 2 se administraron 400 μ g. por la misma vía. Se estimó la intensidad del dolor mediante la Escala Visual Análoga (EVA), observando diferencias significativas entre ambos grupos; no se evidenció un efecto substancial sobre la TAS, TAD y FC en ambos grupos. Sin embargo, manifestaron una mayor frecuencia de náuseas, vómitos y sedación en el grupo 2. Concluimos que éste fármaco es útil en el control del dolor postoperatorio, por esta vía.

Palabras clave: Dolor: postoperatorio.
Analgésicos: opioides, buprenorfina.

Con frecuencia el control del dolor agudo postoperatorio se torna un problema para el grupo médico y sobre todo para el paciente, resultando poco efectivo el efecto de los analgésicos bloqueadores del Ácido Arquidónico (ABAA) por las vías usuales de prescripción.¹ Además, con frecuencia la vía oral está restringida y la administración parenteral a un gran número de pacientes les resulta molesta, y en pocos casos alivia efectivamente el dolor postoperatorio.

* Investigador asociado del Departamento de Medicina Crítica, Anestesia y Clínica del dolor del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán (INNSZ) Anestesiólogo del Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Médico Anestesiólogo, Subjefe de Anestesia y Jefe de la Clínica del Dolor del INNSZ.

*** Médico Anestesiólogo el Hospital de Zona de los Venados del IMSS.

Correspondencia: Uriah Guevara López. Departamento de Medicina Crítica, Anestesia y Clínica del Dolor. Instituto Nacional de la Nutrición. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección 16, Tlalpan 14000, México, D.F.

SUMMARY

POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH SUBLINGUAL SUBRENORPHINE

To evaluate the efficacy of sublingual buprenorphine in the management of postoperative pain, we conducted a prospective study in 50 patients, in physical state ASA 1 - 2, who underwent surgery under epidural or mixed anesthesia. They were randomly divided into two groups of 25 patients each. Group 1 patients received a sublingual tablet of 200 μ g of buprenorphine clorhidrate when the surgery was finished and recovery of consciousness and pain perception begun. In group 2 patients received 400 μ g sublingual buprenorphine under the same conditions.

Assessment of pain was performed by the visual analogue scale (VAS), and showed significative differences between the two groups. There were no important changes in SBP, DBP and HR in both groups. However, group 2 had a higher incidence of nausea, vomiting and sedation.

We conclude that sublingual buprenorphine is useful in pain control during the postoperative period.

Key Words: Pain: postoperative.
Analgésics: opioids, buprenorphine.

Una alternativa reciente es la administración de opiáceos por vía sublingual, como en el caso de la Buprenorfina; opiáceo de síntesis, derivado de las N-ciclopropil Orivapainas.²

Agonista parcial de los receptores μ y en menor grado antagonista de los receptores K, fármaco liposoluble con gran afinidad por los receptores mencionados.

Su potencia analgésica es entre quince y treinta veces mayor que el de la morfina,^{3,4} ya que 0.2 mg. de buprenorfina equivalen 15 mg. de Morfina I.M.⁵⁻⁷ Se ha reportado duración de la analgesia entre ocho y diez horas,^{7,8} iniciando su efecto entre cinco y quince minutos, observándose a los treinta una analgesia eficaz.

Se conoce que el empleo de éste fármaco en Europa es frecuente, recomendando dosis de 400 μ g.⁹ Dada la introducción reciente a nuestro País, es conveniente en-

contrar la dosis apropiada para la población mexicana, por lo que el propósito de éste estudio es conocer la dosis analgésica óptima, en el manejo del dolor postoperatorio.

MATERIAL Y METODOS

Después de obtener el conocimiento informado y la aceptación de los sujetos, se eligieron 50 pacientes al azar que iban a ser sometidos a cirugía electiva o de urgencia en el hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en el Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ), con estado físico I a II, según la American Society of Anesthesiologists (ASA). Se incluyeron adultos con edades entre 20 y 60 años, sin selección por peso o sexo.

A todos los pacientes se les entrevistó en el preoperatorio para instruirlos sobre la identificación de la Escala Visual análoga (EVA).

A la totalidad de pacientes se les administraron 3 mgs. de Midazolam por vía intravenosa, 30 minutos antes de la inducción. Se excluyeron todos los pacientes portadores de neumopatías, hepatopatías, patologías renales, neurológicas, psiquiátricas o que estuvieran recibiendo, drogas depresoras o estimulantes del Sistema Nervioso Central, se descartaron a quienes en las últimas 24 horas hubieran recibido por cualquier causa analgésicos bloqueadores del ácido araquidónico.

Se dividieron en dos grupos de 25 pacientes cada uno, al azar. El grupo I, recibió Buprenorfina 0.2 mgs. y el grupo II Buprenorfina 0.4 mgs. por vía sublingual.

A la llegada de los pacientes a la sala de operaciones se efectuó monitorización básica de la Tensión Arterial Sistólica (TAS), Diastólica (TAD), Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR) y la estimación del dolor con la EVA; línea horizontal del cero al diez, mediciones consideradas como basales.

Posteriormente se les aplicó indistintamente bloqueo peridural o anestesia mixta, en todos los casos se les instaló un catéter peridural para manejo de dosis subsecuentes. El anestésico local empleado en todos los casos fue lidocaína al 2% simple, calculándose en forma convencional, m/s por metámera y en el caso de la anestesia mixta, ésta se maneja con BPD más isoflurano, previa inducción con Etomidato y relajación con atracurio a dosis habituales.

Durante la cirugía, se efectuaron mediciones de las variables TAS, TAD, FC y FR cada 10 minutos y al término de ésta, en la sala de recuperación durante 180 minutos, además de aplicar la escala de aldrete.

Se indicó la administración del analgésico hasta que el paciente refiriese dolor, y éste alcanzara una intensidad de 5 o mayor en la EVA. Una vez que se obtuvieron éstos valores se procedió a la administración de Buprenorfina, una o dos tabletas de acuerdo al grupo correspondiente en forma aleatoria.

A partir de éste momento se midieron la intensidad del dolor, TAS, TAD, FAC, FR y presencia de complicaciones

en los minutos 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 720 y 1080, respectivamente.

Se dedicó tomar el momento 15' como determinante para rescatar a los pacientes que refirieron dolor, a pesar de la administración del fármaco, independientemente del grupo de estudio a los cuales se les excluirá del estudio y se administraría 200 mcgs. de Buprenorfina intramuscular.

A los resultados obtenidos se les aplicó un tratamiento estadístico con medidas de tendencia central (X) y de dispersión (DEM), con la prueba de hipótesis t de student para el análisis de grupos individuales y la t pareada para comparación entre grupos.

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo constituido por un total de 50 pacientes, 19 del sexo femenino y 31 masculinos; la media de edad del grupo I fue de 38.6 ± 15.6 y del grupo 2 de 41.6 ± 15.2 años; el peso corporal fue para el grupo 1 de 59.8 ± 15.6 y para el grupo II de 61.6 ± 7.2 kilos. (Cuadro I).

CUADRO I

CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS

	Grupo I (200 µg)	Grupo II (400 µg)
EDAD (años)	38.6 ± 15.6	41.5 ± 15.2
PESO (kgs.)	59.8 ± 9.4	61.6 ± 7.2
SEXO		
F	10	9
M	15	16

N=50

En relación al tipo de cirugía, técnica y tiempo de anestesia, fueron similares para ambos grupos, según se puede observar en el Cuadro II.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia analgésica de la Buprenorfina a dosis de 200 y 400 µgs, por vía sublingual. En el caso del grupo de 200 µg, con EVA inicial promedio de 7.8, a los 5 minutos había descendido a 6.3 y a los 15 minutos de 4.9 bajando como máximo a 2.3, después se observa un incremento del dolor al minuto 180 a 3.8, por lo cual se administró Buprenorfina 0.2 mg SL a 7 pacientes. (Figura 1).

En el Grupo II se observó que la EVA del dolor inicial promedio fue de 8.3 y descendió al minuto 5 a 4.7; para el minuto 30, estaba en 1.0; en los minutos posteriores la intensidad fue en todos los casos de 0.7 y 0.1, no requiriendo

do de dosis adicionales en ninguno de los casos, durante las siguientes doce horas de observación. (Fig. 1).

CUADRO II

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS A/Q

Cirugía	Grupo I	Grupo II
Abdominal	8	9
Traumatológica	11	11
Otros	6	5
T. Anestesia		
Regional	18	17
Mixta	7	8

N=50 Pacientes

CONTROL DEL DOLOR

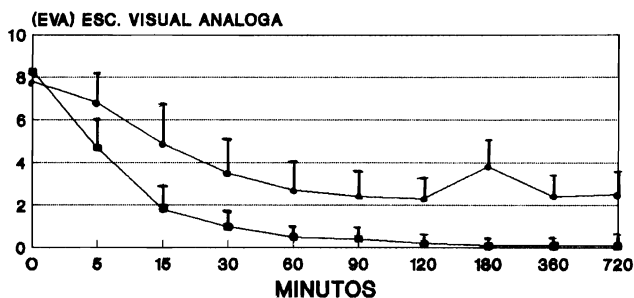


FIGURA 1.

BUPRENORFINA S.L.

- BUPRENORFINA 200 µg.
 - BUPRENORFINA 400 µg.
- ($\bar{X} \pm DEM$).

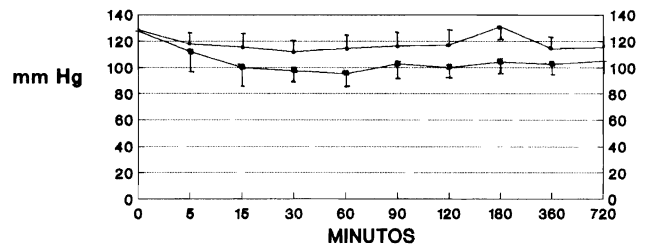
Al comparar la EVA en el grupo I, se observaron diferencias significativas entre el valor inicial y los valores obtenidos en los minutos 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 720 y 1080.

Por otro lado, al comparar los resultados obtenidos entre el grupo I y el II, la diferencia fue significativa con $p < 0.01$.

En relación a las variables hemodinámicas, la tensión arterial sistólica no varió importantemente en relación a la basal en el grupo I, ya que en ninguna de las determinaciones se modificó en más de 10 mmHg, con respecto a la basal y solo se presentó elevación alrededor del minuto 180, observándose en descenso en las posteriores determinaciones. El grupo II mostró un descenso de la TAS entre los minutos 30 y 60, sin exceder de 20 mmHg, con una tendencia al incremento en las determinaciones subsecuentes, sin encontrar una diferencia significativa entre las dos

dosis. (Fig. 2). La TAD en el grupo de 200 µg tuvo tendencia a disminuir con respecto al valor promedio basal, de 85.2 ± 8.1 mmHg, a 65.7 ± 9.3 mmHg, en el minuto 30; en el resto de determinaciones no hubo variación significativa. Fue notable el incremento observado alrededor del minuto

T.A. SISTOLICA



BUPRENORFINA S.L.

- BUPRENORFINA 200 mg.
 - BUPRENORFINA 400mg.
- ($\bar{X} \pm DEM$).

FIGURA 2.

180 a 89.2 ± 7.5 . En el grupo de 400 µg se observó un descenso entre los minutos 15 y 60, de 90.5 ± 9.6 a 63.2 ± 8.8 mmHg, siendo en el resto de determinaciones cercanas a la basal (Fig. 3).

T.A.DIASTOLICA

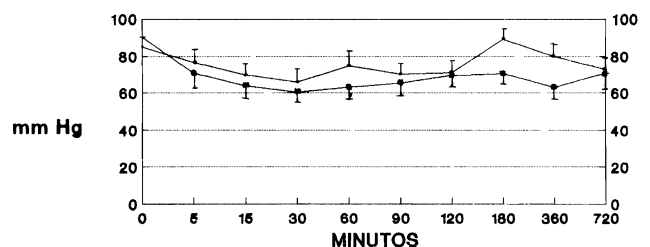


FIGURA 3.

BUPRENORFINA S.L.

- BUPRENORFINA 200 µg.
 - BUPRENORFINA 400 µg.
- ($\bar{X} \pm DEM$).

La frecuencia cardiaca no varió considerablemente en el grupo I, solo se observó descenso en las mediciones del minuto 15 al 90, hasta en 12 latidos por minuto, en el resto de las mediciones, las cifras se acercaron a la basal. En el grupo II se encontraron valores promedios basales de 86.7 ± 4.4 teniendo una disminución importante entre los minutos 30, 60 y 90 de 64.8 ± 5.9 , 65.7 ± 2.9 y 63.2

± 3.5 latidos por minuto respectivamente, lo cual comparado con el grupo I resultó significativo ($p < 0.05$).

En cuanto a la frecuencia respiratoria, los valores promedio por minuto variaron poco en el grupo I con respecto a la basal de 21.3 ± 2.6 observando en el minuto 90 descenso a 16.1 ± 1.0 y en el resto no se observaron descensos considerables. En el grupo II en el minuto 30, se observó un descenso con respecto a la basal de 24.8 ± 1.9 a 14.6 ± 0.7 , teniendo en el resto de las mediciones descensos entre 4 y 8 respiraciones de diferencia con respecto a la basal, con/sin significancia estadística.

COMPLICACIONES:

Se observaron más complicaciones en el grupo de 400 μg , (Cuadro III) en los pacientes que presentaron vómitos, se requirió de la administración de antieméticos y en el caso del paciente con retención urinaria la instalación de sonda vesical por 12 horas.

CUADRO III
COMPLICACIONES

	Grupo I 200 μg	Grupo II 400 μg
Vómito	2	3
Náuseas	2	4
Sedación	2	6
Ret. Urin.	0	1
Mareo	1	1
Dep. Resp.	0	0
Prurito	1	0

N=50

El resto de complicaciones cedieron espontáneamente, durante el periodo de observación de 12 horas.

DISCUSION

El clorhidrato de Buprenorfina ha sido ampliamente empleado para el control del dolor agudo o crónico, por sus características de analgésico potente.⁹⁻¹¹ Se ha administrado por diferentes vías: endovenosa, intramuscular,¹¹⁻¹³ y más recientemente la vía sublingual, la cual ofrece una alternativa útil, por la facilidad en la administración,¹⁴ además de suprimir el primer paso a través del hígado.

Se ha discutido si la dosis ideal por ésta vía es de 200 ó 400 μg , manifestando que a mayor concentración deben aparecer mayores efectos indeseables.

Para conocer la eficacia y el índice de complicaciones de éste fármaco, por vía sublingual, en el manejo del dolor

agudo, se diseñó éste estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, encontrándose que la primer dificultad es la estimación del dolor ya que, o se minimiza o sobrestima la queja del paciente postoperado, sobre todo si no se escoge una herramienta útil y lo más objetiva posible. Ya que la escala comúnmente empleada de leve, moderado, intenso e insoportable, da valores cuantitativos poco precisos y no permite cuantificar con mayor exactitud éste síntoma, que por sí mismo resulta subjetivo y difícil de medir.^{2,4}

La escala visual análoga del 0 al 10, ha sido ampliamente empleada por los Algólogos y validada en múltiples estudios, permite efectuar una valoración lo más objetiva posible, por lo cual fue empleada en éste estudio, encontrando en los resultados que la dosis de 200 μg . no siempre es suficiente para controlar totalmente el dolor postoperatorio; ya que es hasta después del minuto 30 que baja substancialmente la intensidad del dolor, permaneciendo el resto en cifras mayores a 2 en la EVA, sin llegar a 0. Así se observó elevación del dolor en éste grupo, 6 a 8 horas después, procediendo a administrar una dosis subsecuente. Cuando se emplearon 2 tabletas de 0.200 mgs. (400 μg .), el dolor disminuyó notablemente de 8.3 ± 0.7 a 1.8, llegando a 0 en el minuto 30 y permaneciendo así durante las 10 a 12 horas de observación, sin requerir una nueva dosis del fármaco; mostrando que hay diferencias clínicas significativas entre las dos concentraciones. Sin embargo, observamos como una dificultad la concentración fina de la tableta de 200 μg . del fármaco, la cual no es posible fraccionar, quedando como una duda de que una dosis intermedia de 300 μg . podría ser mejor para el manejo de éste tipo de dolor, a través de la vía sublingual.

En cuanto a las variables hemodinámicas: TAS y FC, no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos y tampoco en los valores promedio de cada grupo; en el caso de la TAD ésta se observó más afectada en el grupo II poniéndose de manifiesto lo que otros investigadores han comunicado, que la Buprenorfina produce pocos efectos cardiovasculares en los pacientes.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo con la administración de 400 μg . se observó una disminución proporcionalmente mayor, con respecto al grupo I.

La frecuencia respiratoria no se afectó substancialmente con 200 μg ., sin embargo con la administración de 400 μg . se observó que, en los 90 minutos que siguieron a la aplicación sublingual, disminuyó hasta a 9 respiraciones por minuto, y que en individuos con E.F. ASA I y II, sin otras patologías, como es ésta serie, no tuvo mayor repercusión. No así en individuos con un estado físico comprometido.¹⁸⁻¹⁹

Mucho se ha temido a las posibles complicaciones con el empleo de narcóticos en el postanestésico; mayores, en cuanto mayor es la potencia analgésica de fármaco. De ellas, la depresión respiratoria es la más temida; lo es más en el caso del fármaco en cuestión, por no antagonizarse con naloxona a dosis convencionales. Sin embargo, en la presente muestra no se observó ningún caso de ésta complicación en ninguno de los dos grupos.¹⁹⁻²²

La complicación más evidente (cuadro III) fue sedación en dos de los 25 pacientes con 200 μg . y seis de los 25 pacientes con 400 μg . y creemos que en éstos casos resulta una situación deseable, ya que la sedación es parte del descanso de los pacientes en el periodo perioperatorio.

La calificamos como grado II-III, según la escala de Dundee. La complicación que ameritó un tratamiento rápido y efectivo, por las molestias que ocasiona al paciente y al personal que lo cuida, fueron náuseas y vómitos, las cuales se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de 400 μg .

Para tratar éstas se administraron antieméticos por vía oral y en un caso se requirió por vía parenteral (IM).

La retención urinaria es una complicación frecuente con el empleo de opiodes,^{12,13} en ésta serie estudiada, se encontró en un caso, al que se había administrado 400 μg .; sin embargo, la técnica anestésica regional llevada a cabo en éstos pacientes, también puede ser el factor etiológico implicado en ésta complicación,²⁴ prurito solo se encontró en un caso de la serie de 200 μg , cediendo espontáneamente.

REFERENCIAS

1. Edge WG, Cooper GM., Morgan M. Analgesic effects of sublingual buprenorphine. *Anaesthesia* 1979; 34:463-467.
2. Cowan A, Doxey JC, Harry EJR. The animal pharmacology of buprenorphine an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol.* 1977; 60:547-554.
3. Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: a new potent long acting synthetic analgesic. *Anaesth.* 1977; 49:251-255.
4. Dobking AB. Buprenorphine hydrochloride: determination of analgesic potency. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24:186-194.
5. Rigolot JC, Vergnes Y, Bouket JL, Guathierlafaye P. Etude sur l'efficacité analgésique de la buprenorphine. *Anesth Analg Rean* 1979; 36:317-321.
6. Maunuksella EL, Korpela R, Okkikola KT. Double blind multiple dose comparison of buprenorphine and morphine in post-operative pain of children. *Br J Anaesth* 1988; 60:48-55.
7. Kay BA. Double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation. *Br J Anaesth* 1978; 50:605-609.
8. Hovell BC, Ward AE. Pain relief in the post-operative period: a comparative trial of morphine and a new analgesic buprenorphine. *J Int Med Res* 1977; 5:417-421.
9. Rolly G, Versichelen L. Buprenorphine as postoperative analgesic. *Acta Anaesthesiol* 1976; 27:183-186.
10. Dobkin AB, Esposito B, Philbin C. Double blind evaluation of buprenorphine hydrochloride for postoperative pain. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24:195-202.
11. Hovell BC. Comparison buprenorphine, Pethidine and pentazocine for the relief of pain after operation. *Br J Anaesth.* 1977; 49:913-916.
12. Marcus AH, Ward AE, Smith WD. Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients. *Anaesthesia* 1980; 35:382-386.
13. Kamel MM, Geddes IC. A comparison of buprenorphine and pethidine for immediate postoperative pain relief by the iv route. *Br J Anaesth.* 1978; 50:599-603.
14. Fry EN. Relief of pain after surgery. A comparison of sublingual buprenorphine and intramuscular papaveratum. *Anaesthesia* 1979; 34:549-551.
15. Melon E, Lienhart A, Viars P. La buprenorphine. Etude hemodinamique. *Anesth Analg Rean* 1980; 37:121-125.
16. Mok MS, Lippman M, Steen SN. Evaluation of multiple intramuscular doses of buprenorphine and morphine in patients with acute post-operative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:272.
17. Watson PJQ, Mcquay HJ, Bullingham RES, Allen MC, Moore RA. Single-dose comparison: clinical effects and plasma concentrations. *Br J Anaesth* 1982; 54:37-43.
18. Baños JE, Bosh F, Ortega F, Bassols A, Cañellas M. Análisis del tratamiento del dolor postoperatorio en tres hospitales. *La Revista Clínica Española.* 1989; 184:177-181.
19. Kosten TR, Krystal JH, Charney DS, Lawrence HP, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonism challenges in buprenorphine maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence.* 1990; 25:73-78.
20. Payne KA, Murray WB, Barrett H. Intramuscular buprenorphine compared with morphine for postoperative analgesia. *South AMJ* 1978; 71:359-361.
21. Veding AE, Gibbs JM, Rutten AJ, Ilsley AH. The effect of buprenorphine on the analgesic and respiratory depressant effects of pethidine: a preliminary study. *Pain.* 1988; 34:253-259.
22. Lehmann KA, Reichling U, Wirtz R. Influence of Naloxone on the postoperative analgesic and respiratory effects of buprenorphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 34:343-352.
23. Shah MV, Jones DI, Rosen M. Patient demand postoperative analgesia with buprenorphine. *Br J Anaesth.* 1986; 58:508-511.
24. Collins UJ: ANESTESIOLOGIA. 2a, Ed. Interamericana México-Argentina, 1980 pp 535.