

Uso de Bupivacaína/Buprenorfina Intra-Articular, para Analgesia Post-Artroscopia

Enrique A. Lanza Valladares[§], Andrés Loaiza Montoya[†], César Zambada Z[‡], Marco Chavéz R^{*}, Hilario Genovés Gómez[¶].

RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio fue el de prevenir el dolor postoperatorio luego de cirugía artroscópica de rodilla mediante la administración local de Bupivacaína o Buprenorfina o mediante la combinación de ambos fármacos. Se realizó un estudio prospectivo en 30 pacientes tanto del sexo masculino (19), como femenino (11), con estado físico ASA I - II, y edades comprendidas entre los 15 y 65 años, sometidos a cirugía artroscópica de rodilla bajo anestesia general. Cinco minutos antes de retirar el torniquete, se aplicaron por vía intra-articular los fármacos diluidos en un volumen de 30 ml de solución salina, para el grupo I (n = 10), buprenorfina a dosis de 3 µg/kg, para el grupo II (n = 10) bupivacaína al 0.25% y para el grupo III (n = 10), bupivacaína al 0.25% y Buprenorfina 3 µg/kg en combinación. Se cuantificó el dolor mediante la escala visual análoga al dolor (EVA). En todos los casos se consideró como estadísticamente significativo una diferencia menor del 5% ($p < 0.05$). La intensidad del dolor medida por la EVA fue significativamente mayor en el grupo I, en comparación al grupo III, en casi todo el período de la valoración post-operatoria del dolor ($p < 0.001$), durante las 4 primeras horas y posteriormente con $p < 0.05$. Al compararse los grupos II y III no se encontró diferencia estadística en ningún momento de la valoración de la EVA. La administración intra-articular de buprenorfina y bupivacaína en combinación, después de cirugía artroscópica de rodilla mejora la analgesia post-operatoria y disminuye los requerimientos de analgésicos de rescate por vía sistémica.

Palabras Claves: Analgesia: postoperatoria; Analgésicos: opioides; Buprenorfina; Anestésicos: locales, Bupivacaína; artroscopia,

SUMMARY POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH INTRARTICULAR BUPIVACAINE/BUPRENORPHINE

The objective of the study was to determine the prevention of pain after knee arthroscopy with local administration of buprenorphine and bupivacaine or both. In a prospective study we included 30 patients, 19 males and 11 females, ASA I-II, and age between 15 to 65 years old, for elective knee arthroscopy under general anesthesia. Five minutes before release of tourniquet, the drugs was applied intraarticular, patients were randomly selected for one of the three groups. Patients in group I (n = 10) received buprenorphine 3 µg/ kg, whereas those in group II (n = 10) received 0.25% of bupivacaine and patients in group III (n = 10) received a combination of buprenorphine 3 µg/ kg and 0.25% of bupivacaine, in all groups the drugs was diluted to a total volume of 30 ml with saline solution. In the recovery room following emergence from anesthesia, the pain intensity measures was performed with the visual analogue scale (VAS). A p value of less than 5% was considered significant ($p < 0.05$). The VAS score was significantly higher in the group I than group III, in almost times ($p < 0.001$) during the first 4 hours and later with $p < 0.05$. There were no significant differences between group II and III in any moment of the VAS score. The intraarticular administration of a combination buprenorphine and 0.25% of bupivacaine after knee arthroscopy provide a superior postoperative analgesia and lowered the request of intravenous analgesics.

Key Words: Analgesia: postoperative; Analgesics: Opioids; buprenorphine; Anesthetics: local; bupivacaine; arthroscopy.

[§]Residente de III año de Anestesiología, [†]Residente de II año de Anestesiología, [‡]Residente de I año de Anestesiología, ^{*}Médico Anestesiólogo, [¶]Jefe del Servicio de Anestesiología, Hospital American British Cowdray. Correspondencia: Enrique A. Lanza Valladares. Servicio de Anestesiología, Hospital American British Cowdray. Sur 136 # 116, Col. Las Américas, Delegación. Alvaro Obregón, México D.F. C. P. 01120.

Es bien conocido que los opiodes producen sus acciones farmacológicas a través de receptores específicos que se encuentran localizados en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, se ha demostrado la existencia de receptores opiodes fuera del mismo. Así como, la presencia de sustancias opiodes endógenas en diferentes sitios fuera del sistema nervioso central (periféricos), como por ejemplo en el líquido sinovial en las articulaciones, en donde se han localizado varios péptidos opiodes (beta-endorfinas, met-enkefalinas y dinorfinas) que son, en general, representativos de tres familias, que derivan de tres genes diferentes: la pro-opiomelanocortina, pro-enkefalina y pro-dinorfina, siendo éstos los precursores respectivos de aquellos, aunque es posible que predominen los dos primeros péptidos, también es probable que estas sustancias sean sintetizadas en las neuronas nociceptivas periféricas¹. De hecho, se ha demostrado la presencia de opiodes endógenos en los ganglios sensoriales y en las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos^{2,3}. Uno de los factores fundamentales en la activación de los receptores opiodes periféricos, es la presencia de inflamación tisular, ya que éstos, no se han podido cuantificar en tejido no inflamado. En articulaciones inflamadas se han localizado ligandos endógenos para estos receptores, tanto en terminales sensoriales, como en las células del sistema inmunológico que infiltran al tejido inflamado, como los linfocitos T y B, macrófagos, y mastocitos³. La administración de opiodes exógenos intra-articulares produce analgesia, en especial cuando existe inflamación.

Existen muchos estudios, tanto en animales como en humanos, que han demostrado el efecto analgésico de la administración local de analgésicos opiodes (morfina, meperidina, buprenorfina, nalbufina, butorfanol, fentanyl, etc.). Las dosis utilizadas son en general menores que las comúnmente utilizadas para inducir analgesia. Por lo tanto, se reduce de una manera considerable los efectos colaterales que frecuentemente se asocian a el uso de estos fármacos cuando se administran por vía sistémica, tales como la náusea, el vómito, la sedación y la depresión respiratoria^{4,5}.

En los últimos años se ha tratado de demostrar ampliamente la eficacia de la utilización de analgésicos opiodes solos o en combinación con anestésicos locales aplicados localmente, sobretudo en cirugía ambulatoria. Tal es el caso de la cirugía artroscópica de rodilla, sin embargo, los resultados han sido controversiales, ya que algunos recomiendan su uso, mientras que otros no encuentran superior la eficacia

Cuadro I
Datos demográficos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Edad (años)	35.1 ± 13.3	28.7 ± 11.3	30.7 ± 11
Sexo (M/F)	6 / 4	7 / 3	6 / 4
Peso (kgs)	70.4 ± 11.6	64.3 ± 12.2	66.9 ± 8.0
Talla (cms)	167.2 ± 7.5	170.6 ± 7.0	169 ± 8.6

de los opiodes locales cuando se comparan con anestésicos locales y en algunos casos con placebo⁶⁻⁹. Es posible que muchos factores hayan contribuido a esta discrepancia como: las edades, dosis empleadas de los analgésicos opiodes, volumen total infiltrado, adición de epinefrina, la debridación de la cápsula articular, los diferentes métodos en la evaluación del dolor post-operatorio etc.¹⁰⁻¹². Dentro de las drogas más evaluadas en este sentido, se encuentran la Morfina y Bupivacaína, solos o en combinación, observándose, en general, la ausencia de efectos adversos, ya sean éstos de tipo sistémicos o locales¹³.

El interés por la bupivacaína, como anestésico local, está en relación a su efecto analgésico prolongado, el cual es de 3 a 4 hrs en promedio. La Buprenorfina, es otro analgésico opioide de tipo agonista parcial, con una potencia de 20 a 30 veces más que la morfina, y con una eficacia analgésica similar o en algunos casos superior a ésta y se ha asociado a menos efectos secundarios, con una acción principal sobre receptores μ . Debido a que no activa los receptores σ , no causa disforia ni alucinaciones. Produce una analgesia de una duración aproximada de 8 hrs la cual puede persistir incluso hasta por espacio de 24 hrs¹⁴. Las implicaciones del uso local de este opioide solo o en combinación con Bupivacaína, todavía no han sido evaluadas.

El objetivo de nuestro estudio fue el de prevenir el dolor post-operatorio luego de cirugía artroscópica de rodilla mediante la administración local de Bupivacaína o Buprenorfina o mediante la combinación de ambos fármacos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó el estudio en 30 pacientes tanto del sexo masculino(19), como femenino(11), con estado físico ASA I-II, y edades comprendidas entre los 15 y 65 años, sometidos a cirugía artroscópica de rodilla bajo anestesia general. Se excluyeron aquellos pacientes con rechazo a la técnica anestésica, alergias,

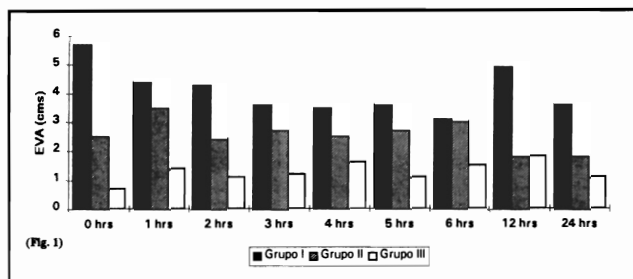


Figura 1. Escala visual análoga al dolor

debridación extensa, drenaje post-artroscopia, artrotomía y medicación previa con analgésicos de cualquier tipo. Fueron divididos en 3 grupos: Grupo I, con 10 pacientes a los cuales se les aplicó Buprenorfina intra-articular, Grupo II, 10 pacientes a los cuales se les aplicó Bupivacaína intra-articular al 0.25%, y el Grupo III, 10 pacientes a los cuales se les aplicó por la misma vía, Bupivacaína 0.25% y Buprenorfina en forma combinada. Todos los pacientes se medicaron con midazolam a 30 µg/kg de peso 1 hora antes de su llegada al quirófano. La monitorización anestésica incluyó estetoscopio precordial, medición de la tensión arterial en forma no invasiva y automática (Dinamap), oxímetro de pulso, capnografía y EKG de superficie en DII. La inducción se realizó con propofol 2.5 mgs/kg, fentanyl 1-3 µg/kg y vecuronio 80 - 100 µg/kg. Inmediatamente después se colocó un tubo dentro de la tráquea y se controló la ventilación pulmonar, tratando de mantener el CO₂ exhalado (ETCO₂) entre 30-35 mmHg, con un volumen corriente de 8-10 ml/kg y un circuito circular con absorbedor de CO₂. El mantenimiento de la anestesia se hizo con Isoflurano 1 - 2% y Oxígeno al 100%, así como con fentanyl en bolos a razón de 1µg/kg según el caso. Cinco minutos antes de retirar el torniquete y suturadas las incisiones de los trócares, se aplicaron los fármacos en un volumen de 30 ml: para el grupo I, buprenorfina a dosis de 3 µg/kg, para el grupo II, bupivacaína al 0.25% y para el grupo III, bupivacaína al 0.25% y buprenorfina 3 µg/kg en combinación, a cada una de estas soluciones se añadió epinefrina fresca 1:200,000, y como vehículo se utilizó solución salina normal. Se cuantificó el dolor mediante la escala visual análoga de 10 cm (EVA), siendo esto interpretado de la siguiente forma: 0 - 3 = sin dolor o muy leve; 3.1 - 6.6 = dolor moderado y de 6.7 - 10 = dolor severo, la cual fue preoperatoriamente explicada a cada paciente^{15,16}. La medición del dolor post-operatorio se realizó a las 0 (se tomó 0 minutos el momento de recuperación del paciente de la anestesia) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 y 24 hrs y esto se anotó directamente sobre un instrumento de

recolección de datos diseñado para tal fin, y que contenía además el registro completo de los datos generales del paciente y aquellos específicos para el estudio. Se recabaron los efectos secundarios como náusea, vómito, prurito y sedación durante la valoración y las dosis de anestésicos por vía intravenosa requeridos en las primeras 24 hrs. Los resultados se presentan en forma de cuadros y gráficos, representando con asteriscos las diferencias estadísticas. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y los contrastes múltiples mediante las pruebas de Student-Newman-Keuls y Dun. Las diferencias a lo largo del tiempo entre un mismo grupo se evaluaron mediante la prueba de Friedman. En todos los casos se consideró como estadísticamente significativo una diferencia menor del 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

No hubo diferencia estadística en cuanto edad, sexo, peso y talla. El tiempo en minutos, que los pacientes mantuvieron durante cirugía el torniquete, fue para el grupo I, de 90.2 ± 14.0 , en el grupo II, de 88.2 ± 25.8 y en el grupo III, de 89.7 ± 14.3 , ($p > 0.1$, estadísticamente no significativo entre los grupos.) (Cuadro I).

La intensidad del dolor medida por la EVA fue significativamente mayor en el grupo I, en comparación al grupo III, en casi todo el período de la valoración post-operatoria del dolor ($p < 0.001$), durante las 4 primeras horas y posteriormente ($p < 0.05$), excepto a las 6 hrs en donde no se observó diferencia. Se observó que entre el grupo I y el grupo II hubo diferencia significativa, únicamente a las 0 hrs del post-operatorio con 5.7 ± 2.4 y 2.5 ± 2.9 ($p < 0.02$), a las 2 hrs con 4.3 ± 2.1 y 2.4 ± 1.7 ($p < 0.04$) y a las 12 hrs con 4.9 ± 2.7 y 1.8 ± 1.9 ($p < 0.001$). Al compararse los grupos II y III no se encontró diferencia estadística en ningún momento de la valoración de la EVA. (cuadro II)

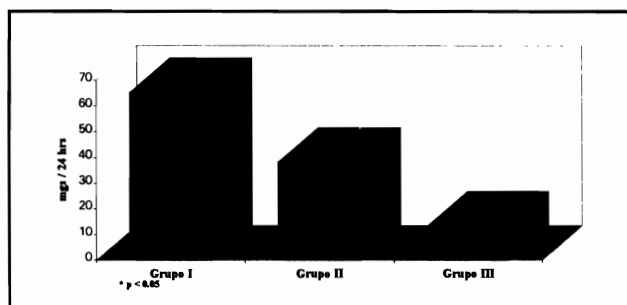


Figura 2. Dosis total de AINES

Cuadro II
Escala Visual Análoga al dolor

(EVA)	Grupo I *	Grupo II *	Grupo III *
0 hrs	5.7 ± 2.4	2.5 ± 2.9	0.7 ± 1.4
1 hrs	4.4 ± 2.4	3.5 ± 3.3	1.4 ± 1.4
2 hrs	4.3 ± 2.1	2.4 ± 1.7	1.1 ± 0.9
3 hrs	3.6 ± 1.8	2.7 ± 2.1	1.2 ± 1.2
4 hrs	3.5 ± 1.9	2.5 ± 1.8	1.6 ± 1.8
5 hrs	3.6 ± 2.3	2.7 ± 2.0	1.1 ± 2.0
6 hrs	3.1 ± 1.9	3.0 ± 2.6	1.5 ± 1.6
12 hrs	4.9 ± 2.7	1.8 ± 1.9	1.8 ± 2.4
24 hrs	3.6 ± 2.2	1.8 ± 2.2	1.1 ± 1.9

*p < 0.05 grupo I vs grupo II vs grupo III

A pesar de no existir diferencia estadística entre el grupo II y III con las pruebas señaladas anteriormente, se pudo observar al realizar un análisis de varianza para bloques aleatorios completos, una diferencia significativa entre estos dos grupos (p < 0.001, figura 1).

Los requerimientos de analgésicos por vía intravenosa en 24 hrs fueron menores en el grupo III, que en los grupos I y II, con p < 0.05, siendo de 65 ± 27.5 y 13 ± 9.4 mgs respectivamente. (figura 2)

También se analizó el tiempo en que se requirió la primera dosis de analgésico por vía sistémica entre los grupos. El 90% de los pacientes del grupo I requirió la primera dosis inmediatamente después de recuperarse de la anestesia (0 hrs).

El 60% de los pacientes del grupo II antes de las 4 hrs post-operatorias y el 50% de los pacientes del grupo III después de las 6 hrs de cirugía, del 50% restante, el 20% no requirió analgésicos durante 24 hrs. No se presentó en ninguno de los grupos efectos adversos como náusea, vómito, prurito o sedación, relacionado a la aplicación intra-articular de los analgésicos.

DISCUSION

La cirugía artroscópica de rodilla induce, después de la recuperación de la anestesia general, un dolor de moderado a severo⁸. La administración intra-articular de buprenorfina produce analgesia en los pacientes sometidos a cirugía artroscópica de rodilla. Sin embargo, llama la atención que el efecto analgésico de este opioide no aumente a lo largo del tiempo y que disminuya su efecto analgésico entre las

6 y 24 horas. Es posible que esta disminución en su eficacia analgésica sea el resultado de una reducción en la concentración local o sistémica de este fármaco. De hecho, la evidencia del presente trabajo señala que la disminución de los niveles locales de buprenorfina pueden ser responsables de la desaparición del efecto analgésico, ya que no se presentan efectos adversos a lo largo del estudio.

La administración de bupivacaína o de la mezcla de bupivacaína-buprenorfina produce un efecto analgésico mayor, llevando casi a niveles de 1 - 2 el EVA, sin embargo, existe una diferencia significativa entre el grupo I y el III, lo que sugiere que la bupivacaína aumenta el efecto analgésico de la buprenorfina.

La aplicación local de bupivacaína fue más efectiva como analgésico que la buprenorfina, esto se demuestra por las diferencias estadísticamente significativas de las comparaciones entre los diferentes grupos mediante un análisis de varianza para bloques aleatorizados completos. Asimismo, esta diferencia se observa entre el grupo I y el III y además entre el grupo I y el II. Lo anterior señala que la bupivacaína produce un efecto analgésico más importante que el observado con la dosis probada de buprenorfina, lo cual implica que la mezcla de ambos medicamentos es sinérgica y el efecto no es mayor que la suma de ambos efectos por separado. Esto sugiere que la mezcla de buprenorfina más bupivacaína produce un efecto aditivo, ya que los mecanismos de acción por los cuales producen el efecto analgésico son diferentes¹⁴.

Este estudio, apoya las observaciones de la existencia de receptores opioides en articulaciones inflamadas, y señala una vez más que en humanos este fármaco administrado localmente produce analgesia. Esto probablemente implica que los receptores involucrados en este fenómeno sean los μ . El efecto analgésico que se presentó a la dosis utilizada, empieza a desaparecer entre las 6 y 24 horas, lo que va de acuerdo con su farmacocinética. Sin embargo, se necesita realizar otros estudios para establecer la duración del efecto farmacológico, ya que posiblemente sea el resultado de los cambios del pH local que se inducen por la cirugía¹⁷. La administración simultánea de ambos fármacos produce un efecto sinérgico, que probablemente es aditivo. Se hace necesario explorar varias dosis para establecer con certeza esta acción farmacológica. Otro hecho que apoya el efecto analgésico de la administración local de los fármacos probados, es la latencia de tiempo para la administración de analgésicos de rescate y las dosis de los mismos. En todos los casos se administró

por vía sistémica ketorolaco, siendo las dosis estadísticamente significativas entre los tres grupos, requiriendo una dosis mayor los pacientes del grupo I, así como un menor tiempo de latencia, a diferencia de los pacientes de los grupos II y III, que requirieron un mayor tiempo de latencia y una menor dosis. Algunos estudios que evalúan la efectividad del ketorolaco administrado por vía sistémica durante el transoperatorio no han demostrado la superioridad de éste en relación a la bupivacaína intra-articular, pero sí en la disminución de los analgésicos de rescate durante el post-operatorio inmediato cuando se combinan⁹. En nuestro estudio el ketorolaco sirvió como parámetro para evaluar la intensidad del dolor post-operatorio y no para comparar la efectividad del ketorolaco en la analgesia post-artroscopia.

CONCLUSION

La administración intra-articular de buprenorfina y bupivacaína en combinación, después de cirugía artroscópica de rodilla mejora la analgesia post-operatoria y disminuye los requerimientos de analgésicos de rescate por vía sistémica. Esto es independiente del tiempo de isquemia producido por la aplicación del torniquete durante la cirugía. La adición de un analgésico opioide a un anestésico local, es sinérgico en la producción de analgesia e implica la presencia de receptores opioides periféricos a este nivel.

REFERENCIAS

1. Stein C. Peripheral Mechanisms of Opioid Analgesia. *Anesth Analg* 1993;76:182-191.
2. Pleuvry BJ. Pleury Opioid Receptors and Their Relevance to

Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:119-126.

3. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous peptides. *Lancet* 1993;342:7, 321-324.
4. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P. Intraarticular Analgesia Following Knee Arthroscopy. *Anesth Analg* 1993;76:333-336.
5. Raja SN, Dickstein RE, Johnson CA. Comparison of Postoperative Analgesic Effects of Intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 1992;77:1143-1147.
6. Joshi GP, McCarroll SM, Brady OH, and Walsh G. Intra-Articular Morphine for Pain relief after Anterior Cruciate Ligament Repair. *Br J Anaesth* 1993;70:87-88.
7. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, and Peter K. Analgesic Effect of Intraarticular Morphine After Arthroscopic Knee Surgery. *N Engl J Med* 1991;325:16,1123-1126.
8. Heard SO, Edwards TW, Ferrari D, Hana D, Wong PD, Liland A, Willock MM. Analgesic Effect of intraarticular Bupivacaine or Morphine after Arthroscopic Knee Surgery: A Randomized, Prospective, Double-Blind Study. *Anesth Analg* 1992;74:822-826.
9. Smith I, Shively RA, and White P. Effect of Ketorolac and Bupivacaine on Recovery After Outpatient Arthroscopy. *Anesth Analg* 1992;75:208-212.
10. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C. Intraarticular Morphine, Bupivacaine and Morphine/Bupivacaine for Pain Control after Knee Videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992;77:263-266.
11. Mays KS, Lipman JJ, Schnap P. Local Analgesia without Anesthesia using Peripheral Perineural Morphine Injections. *Anesth Analg* 1987;66:417-420.
12. Bullingham R, O'Sullivan G, McQuay H, Poppleton P, Rolfe M, Evans P, and Moore A. Perineural Injection of Morphine Fails to Relieve Postoperative Pain in Humans. *Anesth Analg* 1983;62:164-167.
13. Allen GC, St. Amand MA, Lui ACP, Johnson DH, Lindsay P. Postarthroscopy Analgesia with Intraarticular Bupivacaine/Morphine. *Anesthesiology* 1993;79:475-480.
14. Wood M and Wood AJJ. *Drugs and Anesthesia Textbook* Second Edition 1990; 166 -167.
15. Jensen MP, Karoly P and Braver S. The Measurement of Clinical Pain Intensity: a Comparison of Six Methods. *Pain* 1986;27:117-126.
16. Huskisson EC. Measurement of Pain. *Lancet* 1974;9:1127-1131.
17. Richmond CE. Alkalinization of local anesthetic for intra-articular instillation during arthroscopy. *Br J Anaesth* 1994;73:190-193.