

Efectividad y eficacia de Butorfanol NS *versus* Buprenorfina SL en el tratamiento del dolor postoperatorio

Uriah Guevara L*, José Mendoza Feria**, Edith Jiménez Martínez[‡], Noé Barroso Rodríguez[†]

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, para comparar la seguridad y eficacia de los tratamientos analgésicos de Butorfanol por vía intranasal (n=52) y Buprenorfina sublingual (n=48) en el manejo del dolor postoperatorio por un período de 72 horas. Se incluyeron en el estudio a pacientes hombres y mujeres de 18 a 60 años. El dolor se evaluó con escalas analógica visual y verbal, además se investigaron la escala de mejoría, los signos vitales, saturación de oxígeno por oximetría de pulso y la incidencia de eventos adversos. Ambos grupos tuvieron disminuciones importantes en las puntuaciones del dolor y tuvieron evoluciones similares. La puntuación en la escala de mejoría se incrementó en los dos grupos y también tuvo un desarrollo similar. La presión diastólica fue menor en el grupo de Butorfanol a lo largo del estudio mientras que el resto de los signos vitales fue similar en ambos grupos. Los pacientes en el grupo de Butorfanol tuvieron mayores niveles de saturación de oxígeno a lo largo del estudio. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de Butorfanol tuvo sedación a lo largo del estudio y el resto de los eventos adversos fue parecido en ambos grupos. Se concluye que Butorfanol por vía intranasal es una buena opción para el tratamiento del dolor postoperatorio (*Rev Mex Anest*, 1997;20:116-121).

Palabras Clave: Dolor, postoperatorio; opioides: butorfanol, buprenorfina, nasal, sublingual

ABSTRACT

Efficacy and Effectiveness of Butorphanol NS *versus* Buprenorphine SL in the Treatment of Acute Postoperative Pain. An open prospective clinical trial was conducted to compare the safety and efficacy of the analgesic treatments of intranasal Butorphanol (n=52) and sublingual Buprenorphine (n=48) in the pain control of the postsurgery period of 72 hours. Pain was evaluated by visual and verbal analog scales, beside improvement scale, vital signs, oxygen levels by pulse oxymetry and the incidence of adverse events. Both groups had important pain reductions and a similar evolution. The scores in the improvement scale were increased in the groups and the evolutions were similar too. Diastolic blood pressure was lower in the Butorphanol group throughout the study, while the rest of the vital signs were similar in both groups. Patients in the Butorphanol group had higher oxygen levels throughout the study. A higher number of patients in the Butorphanol group had sedation throughout the study while the incidence of other adverse events was similar. It is concluded that intranasal Butorphanol is a good choice for the treatment of the postsurgery pain (*Rev Mex Anest*, 1997;20:116-121).

Key Words: Pain; postoperative, opioids: butorphanol, buprenorphine, nasal, sublingual

*Servicio de Anestesiología. Hospital de Traumatología Magdalena de la Salinas Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Clínica del Dolor Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". **Servicio de Anestesiología. Hospital General de Tacuba SSA. †Servicio de Anestesiología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. ‡Jefe de la División de Medicina. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Correspondencia: Uriah Guevara López. Unidad de Medicina del Dolor y paliativa. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga No. 15. Tlalpan, México D.F.

EL DOLOR postoperatorio es un problema médico de importancia en un gran número de pacientes ya que debido a sus características e intensidad no se puede controlar empleando analgésicos convencionales por las vías más comunes de administración. Se ha descrito que un deficiente manejo del dolor postoperatorio produce cambios substanciales en diferentes aparatos y sistemas

que pueden ocasionar complicaciones que elevan la morbilidad.

El dolor agudo postoperatorio debido a su naturaleza obliga al médico tratante a considerar todos sus componentes. Así la International Association for the Study of the Pain (IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), define al dolor postoperatorio como a una desagradable y compleja constelación de experiencias sensoriales, perceptuales y emocionales, relacionadas con respuestas autonómicas producidas por daño a estructuras somáticas y/o viscerales¹.

Por lo anterior resulta indispensable atender de manera integral los aspectos neurofuncionales y psicoafectivos de los síndromes dolorosos. Lo anterior permitirá al médico tratante tener parámetros objetivos para no subestimar la intensidad del dolor y sus características y con ello lograr mayor eficiencia y eficacia en el alivio del mismo.

Recientemente se han desarrollado avances sustanciales en la investigación básica de las respuestas tisulares y neuroendocrinas al trauma²⁻⁴. Sin embargo este desarrollo no se ha acompañado de nuevos manejos terapéuticos del dolor que permitan que los pacientes se libren de este penoso síntoma^{5,6}.

Dentro del manejo de dolor postoperatorio es importante analizar el tipo y la extensión de la cirugía; la porción de estructuras dañadas o reparadas, ya que esto incidirá sobre el tipo de dolor y su intensidad. Por otra parte, la intensidad del dolor es mal estimada por no emplearse los instrumentos convenientes, ya que las escalas analógicas se emplean deficientemente.

Otro punto importante a considerar es que la vía de administración oral frecuentemente no se puede usar en los pacientes postoperados y que las vías parenterales implican molestias y riesgos.

Los dos aspectos anteriores nos llevan a un manejo racional y cuidadoso de los analgésicos individualizando los tratamientos de acuerdo a los antecedentes del paciente las características del dolor y la farmacología del analgésico seleccionado⁷⁻⁹. Dentro de este manejo son sumamente importantes los hábitos del equipo médico que atiende al paciente postoperado. Actualmente es frecuente que se utilicen vías de administración intramuscular o intravenosa en los adultos y rectal en los niños; estas formas de administración ocasionan molestias al paciente y llevan a la aversión y rechazo del tratamiento¹⁰.

En los años 90's, se ha generalizado el empleo de opiáceos administrados por vías de administración

alternas que ofrecen efectividad, seguridad y comodidad para los pacientes. En consecuencia es necesario comparar estas nuevas tendencias con las ya existentes con el propósito de encontrar la mejor opción terapéutica.

En el presente trabajo nos planteamos el objetivo de comparar la utilidad de dos rutas alternas para la administración de analgésicos opiáceos, a saber, tartrato de Butorfanol intranasal y el Clorhidrato de Buprenorfina sublingual para el control del dolor postoperatorio en pacientes de cirugía general o traumatológica.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron pacientes que iban a ser intervenidos en cirugía general o traumatológica en el Hospital de traumatología en Magdalena de las Salinas IMSS, Hospital General de Tacuba SSA y Hospital de Especialidades del CMN "La Raza" IMSS.

Los pacientes eran hombres y mujeres de 18 a 60 años y se clasificaron entre ASA I y II de acuerdo a los criterios de la American Society of Anesthesiologists.

No se incluyeron en el estudio a pacientes con hepatopatías, nefropatías, cardiopatías, diabéticos o hipertensos, así como aquellos con inestabilidad hemodinámica, con efectos clínicos de anestésicos generales y regionales, con trauma cráneo encefálico reciente o que requerían de psicofármacos. Todos los pacientes participantes otorgaron el consentimiento informado.

Los pacientes se dividieron al azar en dos grupos; el primer grupo (52 pacientes) fue tratado con Butorfanol y el segundo (48 pacientes) con Buprenorfina. No se administraron analgésicos opiáceos 30 minutos antes de terminar la cirugía.

Después de la cirugía y una vez que el paciente estaba en la sala de recuperación se valoró su estado físico y signos vitales y se aplicaban las escalas visual análoga y verbal análoga para determinar la intensidad del dolor. En el momento en que el dolor tenía una intensidad de moderada a severa se administraban los medicamentos analgésicos; 2 mg de Butorfanol por aerosol nasal equivalentes a dos disparos o 5 µg/kg. de peso de Buprenorfina por vía sublingual, posteriormente los analgésicos se administraron cada 6 horas hasta completar 72 horas. El estudio se dio por terminado cuando el paciente no requería de otra dosis de analgésico, cuando el dolor aumentaba de intensidad o había desaparecido o bien al concluir el período del estudio de tres

Cuadro I. Características de los pacientes al inicio del estudio

	Butorfanol (grupo I)	Buprenorfina (Grupo II)
Edad (años)	35.33 ± 8.85	36.33 ± 8.58
Sexo (M/F)	18/34	18/30
Peso (kg)	65.72 ± 10.95	66.55 ± 9.67
Talla (cm)	162.28 ± 7.78	161.49 ± 6.22
Tipo de cirugía (%)		
Abdomen	28 (53.85%)	28 (58.33)
Traumatología	16 (30.77)	15 (31.25)
Otras	8 (15.38)	5 (10.42)

días. Si el analgésico fue ineficaz se administraron analgésicos convencionales.

Los registros de las variables del estudio se realizaron al inicio, a los 15, 30 y sesenta minutos y luego cada hora las primeras 12 horas y luego cada cuatro horas hasta completar 72 horas. Las variables del estudio fueron escala visual análoga del dolor, escala verbal análoga del dolor, sedación, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por oximetría de pulso, presencia de globo vesical, náusea, vértigo y prurito y escala de mejoría. Las variables continuas como las escalas de dolor y mejoría se analizaron por U de Mann-Whitney, t de student y análisis de varianza para medidas repetidas; las variables paramétricas como la frecuencia cardiaca, presión arterial y saturación de oxígeno por t de student y análisis de varianza para medidas repetidas. La presencia de sedación y de los eventos adversos se estudiaron por χ^2 .

RESULTADOS

En el Cuadro I, se resumen las características demográficas de los pacientes, ambos grupos fueron similares entre sí.

El dolor según las escalas análogas verbal y visual disminuyó a partir de los 15 minutos. Durante la primera hora el dolor fue menor en el grupo de Butorfanol ($p < 0.05$ por U de Mann-Whitney y t de Student en la escala verbal análoga a los 15 y 30 minutos). Mientras que a partir de la cuarta hora Buprenorfina fue ligeramente superior ($p < 0.05$ por U de Mann-Whitney y t de Student en la escala visual análoga en las horas 4, 5, 6, 10, 11, 28, 48, 56 y 60). Al considerar las interacciones de medicamento y repetición en el análisis de varianza para medidas repetidas se demuestra una disminución del dolor en ambos grupos, sin que se encuentren diferencias significativas entre los dos tratamientos (figuras 1 y 2).

En el caso de la escala de mejoría, los pacientes en el grupo de Butorfanol tuvieron puntuaciones ligeramente superiores durante las primeras dos horas sin lograr diferencias significativas, pero posteriormente los pacientes con Buprenorfina tuvieron puntuaciones mayores a las 3, 4 y 11 horas ($p < 0.05$ por U de Mann-Whitney y t de Student). Sin embargo en el análisis de varianza para medidas repetidas se demuestra que ambos fármacos inducen mejorías similares en los pacientes.

Respecto a los signos vitales, se encontró que la presión diastólica fue menor en los pacientes tratados con Butorfanol en la mayor parte del estudio. Esto fue corroborado en el análisis de varianza para medidas repetidas ($p < 0.05$). En cambio no se encontraron diferencias significativas en la evolución de la presión sistólica por el análisis de varianza para

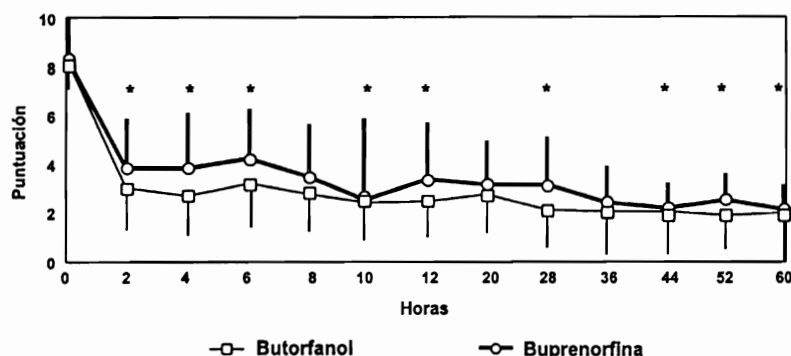
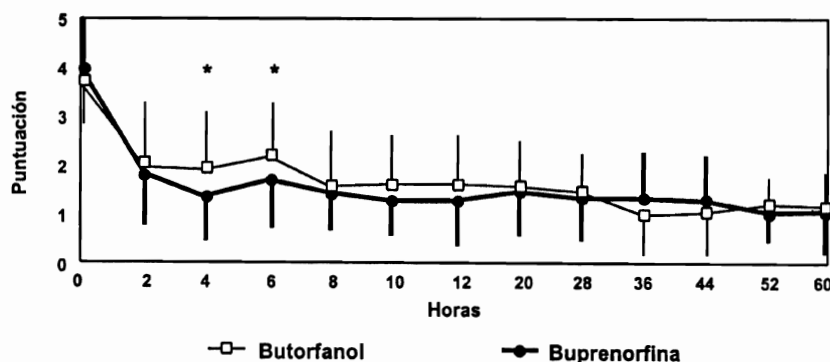


Figura 1. Escala Analógica Visual del Dolor. La gráfica muestra la evolución del dolor según la escala analógica visual; los asteriscos indican las diferencias significativas entre los valores de los dos grupos ($p < 0.05$ por U de Mann-Whitney).

Figura 2. Escala Analógica Verbal del Dolor. La gráfica muestra la evolución del dolor según la escala analógica verbal; los asteriscos indican las diferencias significativas entre los valores de los dos grupos ($p < 0.05$ por U de Mann-Whitney).



medidas repetidas. De la misma forma la evolución de la frecuencia cardiaca fue similar en ambos grupos. En cuanto a la frecuencia respiratoria las mediciones fueron parecidas a lo largo del estudio salvo a las 72 horas en que los pacientes tratados con Buprenorfina tuvieron un marcado descenso. Respecto a la saturación de oxígeno los pacientes en el grupo de Butorfanol tuvieron niveles ligeramente superiores a lo largo del estudio con diferencias significativas por t de student a las horas 8, 28, 32 y 40, aunque el análisis de varianza para medidas repetidas no encuentra diferencias en la evolución de ambos grupos (figura 3).

La incidencia de los efectos secundarios como globo vesical, náusea, vómito, vértigo y prurito fue muy parecida en los dos grupos. Sólo en el caso de la sedación los pacientes tratados con Butorfanol tuvieron mayor sedación, esto fue notable a los tiempos 0 min., 15 min., 30 min., 60 min., 11 hrs., 20 hrs., 24 hrs., 56 hrs. y 64 hrs (figura 4).

DISCUSION

Diversos autores han reportado las ventajas de procurar un esquema analgésico efectivo al paciente postoperado, se ha señalado insistentemente la conveniencia de la comodidad del enfermo y los

múltiples beneficios que esto le otorga²⁻⁵.

Con el propósito de encontrar el analgésico ideal y la mejor ruta de administración para el control del dolor agudo y crónico, se han estudiado analgésicos no opiáceos de diferente potencia y familia farmacológica, sin embargo en esta búsqueda se pueden incrementar los eventos adversos asociados^{6,7}.

Sin duda en los años recientes, los avances en la fisiología del dolor y en el entendimiento de las múltiples respuestas metabólicas y neuroendocrinas al trauma quirúrgico han permitido tratar de manera más efectiva el dolor trans y postoperatorio; Weisman describe la serie de eventos secundarios al estrés quirúrgico y sus posibles implicaciones en la morbilidad de los pacientes, así como la serie de respuestas metabólicas inmediatas y mediatas a éste, su posible relación con la extensión y sitio del estímulo quirúrgico, analiza el efecto sobre el catabolismo protéico, el metabolismo de los carbohidratos y la retención de agua y sodio, ya que se favorece la glucogenólisis y la hiperglucemia por la resistencia a la insulina, lipogénesis disminuida, balance nitrogenado retardado y catabolismo protéico, secundarios a la lesión hística, lo que incide en la homeostasis del paciente^{2,3}.

Por otra parte, desde 1987 Chernow y su grupo relacionan la respuesta metabólica a la magnitud y

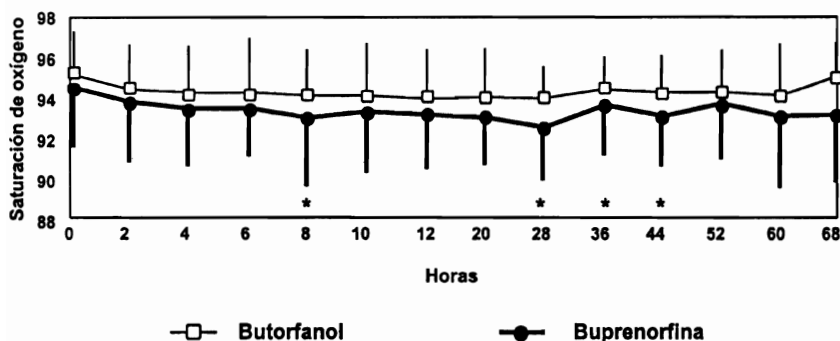
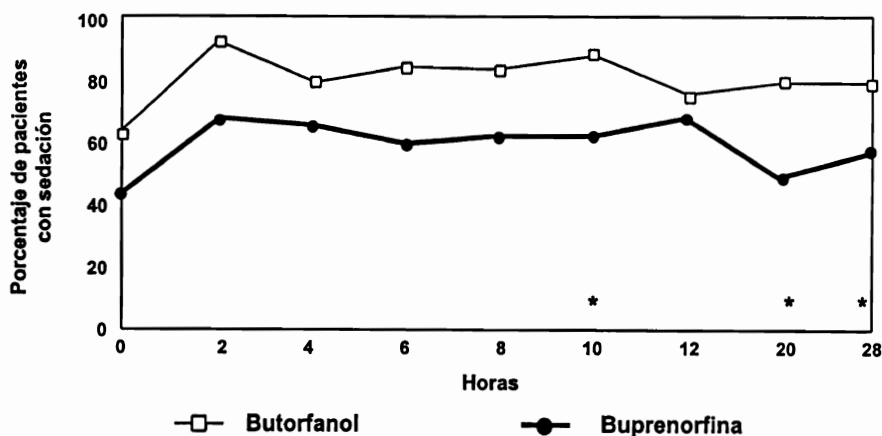


Figura 3. Saturación de Oxígeno por Oximetría de Pulso. La gráfica muestra la evolución de la saturación de oxígeno; los asteriscos indican las diferencias significativas entre los valores de los dos grupos ($p < 0.05$ por t de student).

Figura 4. Sedación. La gráfica muestra la evolución de los porcentajes de pacientes sin sedación; los asteriscos indican las diferencias significativas entre los valores de los dos grupos ($p < 0.05$ por chi cuadrada).



extensión del trauma quirúrgico, y describen las alteraciones metabólicas con relación a glucagon, insulina, cortisol y hormona del crecimiento. También se han reportado alteraciones en aldosterona, vasopresina, corticotropina, así como el papel del péptido vasoactivo intestinal, pro opiomelancortina y prolactina entre otros mediadores del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, además de la participación de la sustancia P, endopéptidos, endorfinas, dinorfinas y encefalinas, aminoácidos excitatorios como el glutamato, aspartato y kainato sobre los receptores NMDA y su posible interacción con los mediadores de vida media breve como el óxido nítrico y su posible repercusión en los sistemas de receptores como la proteína G y sus subunidades, cerbrosidos sulfatídicos^{3,4}.

Sobre la base de la complejidad de la respuesta al estrés y trauma existen nuevos intentos de suprimir los eventos relacionados con la fisiología del dolor como los analgésicos bloqueadores del ácido araquidónico, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), bloqueadores de los radicales superóxido o bien con opiáceos. Estos últimos han probado su eficacia en el dolor postoperatorio⁶⁻⁸, solos o en combinación con los AINES, en forma preventiva o con el método de analgesia controlada por el paciente, sin embargo ninguno ha probado su eficiencia total.

En nuestro país la reciente inclusión de nuevos opiáceos con diferentes principios activos y vías de administración, obliga a los médicos a explorar nuevas alternativas terapéuticas para aliviar el dolor de los pacientes¹⁰⁻¹³.

En este contexto el presente trabajo se abocó a explorar el efecto de dos compuestos opiáceos uno administrado por vía nasal en forma de aerosol y otro por vía sublingual. En el estudio se incluyó a un mayor número de mujeres que hombres como reflejo de la mayor incidencia de padecimientos quirúrgicos en

este sexo. Por otra parte las cirugías aunque diversas sometieron a los pacientes a traumas quirúrgicos semejantes que indujeron a dolor postoperatorio semejante en tipo e intensidad.

Aunque el efecto analgésico global fue similar en ambos grupos cabe destacar que los pacientes en el grupo de Butorfanol tuvieron una mejor respuesta en las dos primeras horas del postoperatorio, pero después los pacientes con Buprenorfina tuvieron mejores puntuaciones. Las fluctuaciones en las puntuaciones en las escalas del dolor de grupo I, reflejan el tiempo de acción de Butorfanol ya que las puntuaciones menores coinciden con la administración intranasal del fármaco, en cambio las puntuaciones en el grupo de Buprenorfina muestran menos variaciones.

Aunque las puntuaciones en las escalas del dolor analógica visual y verbal son muy similares hubo algunas diferencias en los diferentes tiempos del estudio lo que apoya la conveniencia de aplicar más de una escala para la evaluación del síndrome doloroso.

Es importante señalar que no debe confundirse la analgesia con el bienestar del paciente, evaluado con la escala de mejoría, ya que el dolor es sólo uno de los síntomas desagradables que afectan el bienestar del paciente. En cuanto al bienestar del paciente ambos fármacos mostraron una eficacia comparable y no existieron diferencias en la evolución de la mejoría en forma global.

Por otra parte la sedación del paciente posquirúrgico es deseable en la mayoría de los casos ya que contribuye al bienestar del paciente.

Respecto a los signos vitales, la presión arterial postoperatoria disminuyó a niveles normales en ambos grupos, aunque cabe destacar que los pacientes del grupo de Butorfanol tuvieron presiones diastólicas menores a lo largo del estudio. La fre-

cuencia cardiaca no tuvo cambios significativos en ninguno de los dos grupos probablemente por el escaso efecto simpaticomimético de ambos medicamentos, lo que permitirá considerar su empleo en pacientes con afecciones cardiacas. Así mismo no se observaron variaciones importantes en la frecuencia respiratoria de los grupos de tratamiento, salvo en el grupo de Buprenorfina en la quinta hora del postoperatorio. Esto es indicativo de que estos medicamentos pese a su potencia analgésica no inducen depresión respiratoria⁹. Sin embargo la saturación de oxígeno medida a través de la oximetría de pulso reveló que los pacientes en el grupo de Butorfanol tuvieron niveles mayores de oxígeno que el grupo de Buprenorfina probablemente por las alteraciones en la homeostasis inducidas por esta última¹⁴.

La Sedación se presentó con mayor frecuencia en el grupo de Butorfanol lo que coincide con otros reportes^{11,16}, aunque cabe destacar que la sedación resulta conveniente en las primeras horas del postoperatorio.

El resto de los eventos adversos (náuseas, vómito, vértigo y prurito) se presentaron de forma similar en ambos grupos. Cabe destacar que en el estudio no se administró ningún medicamento antiemético de manera profiláctica, aunque los pacientes en el grupo de Buprenorfina requirieron con mayor frecuencia su administración posterior.

El presente estudio demostró las bondades de la administración de opiáceos por vías alternas con molestias mínimas para los pacientes a más de eficacia y seguridad. La administración de opiáceos en las mucosas resulta conveniente por ser accesible, con una gran superficie de absorción y con una buena irrigación y gasto sanguíneo alto, en contra punto es importante cerciorarse que las mucosas este intactas ya que una solución de continuidad, infección o proceso inflamatorio podría modificar la absorción y dar resultados inciertos o no deseables. Es importante señalar que en el caso de la vía intranasal es de vital importancia contar con frascos dosificadores exactos ya que Butorfanol es 10 veces más potente que la morfina.

CONCLUSIONES

Finalmente puede concluirse, que el Butorfanol es útil, eficaz, cómodo y seguro para el alivio del dolor postoperatorio de fácil administración y que resulta comparable a otro opiáceo de mayor potencia analgésica tanto en el alivio del dolor como en la seguridad, por lo que su empleo como analgésico postoperatorio puede considerarse como una alternativa valiosa.

REFERENCIAS

1. IASP sub committee on taxonomi classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; (Suppl 3): 217
2. Donovan BD. Patient Atitudes to postoperative pain relief. *AnaesthIntens Care* 1983;11:125-128.
3. Weissman CH. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-327.
4. Chernow B, Alexander HR, Smalridge RC, Thomson WR, Cook D, Beardsley P, Fink MP, Lak R, Flecher JR. Hormonal Responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-1277.
5. Timothy G, Bushnell M, Justins M. Choosing the right Analgesic a guide to selection. *Drugs* 1993;46:394-408.
6. Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991;41:326-344.
7. Irwin JP, Ronald PE. Butorphanol. *Drugs and Alcohol Dependence* 1985;14:325-338.
8. Edge WG, Cooper GM, Morgan M. Analgesic effects of sublingual Buprenorphine. *Anesthesia* 1979;34:463-467.
9. Cowan A, Doxey SC, Harry EU. The animal pharmacology of buprenorphine an orivapaine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 1977;60:547-554.
10. Guevara U, De Lille R, Roa L. Analgesia postoperatoria con buprenorfina sublingual. *Rev Mex Anest* 1992;15:108-112.
11. Aboud TK. Efficacy and safety of butorfanol nasal spray for the relief of posepisiotomy pain. *Curr Ther Res* 1994;55:500-509.
12. Wetchler BV. Trasnasal Butorphanol tartrate for pain contrl following ambulatory surgery. *Curr Ther Res* 1992;52:571-580.
13. Scott JL. Effectiveness of trasnasal Butorfanol for the treatment of Musculoskeletal pain. *Am J Emer Med* 1994;12:469-471.
14. Shyu WC, Morgenthien, Pittman A. The effects of age and sex on the systemic availability and pharmacokinetics of trasnasal Butorphanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1994 47:57-60.
15. Shyu WC, Mayol RF, Pfeffer M. Biopharmaceutical evaluation of trasnasal, sublingual and bucal disk dosage forms of butorphanol. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1993;14:371-379.
16. Schwesinger WH, Reynolds JC, Harsdhaw DH. Trasnasal butorphanol and intramuscular meperidine in the treatment of posoperative pain. *Advances in Therapy*. 1992;9:123-129.