



## ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS ESQUEMAS ANALGÉSICOS, AINES VS AGONISTAS PARCIALES EN ANALGESIA ANTICIPATORIA

Dr. Jorge Cuenca Dardón,\* Dra. Iris Esperón Lorenzana\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia de dos esquemas analgésicos, uno con un producto Analgésico Central Derivado Opiode Agonista Parcial (ACDOAP) (Buprenorfina), administrado como analgesia anticipatoria y sedación, en la medicación preanestésica, más un AINES (Analgésico y antiinflamatorio no esteroideo) con esquema por horario, contra un esquema de AINES por horario más otro AINES por demanda de analgesia en el periodo postoperatorio, para ambos grupos, indicados por el servicio quirúrgico tratante en cirugía mayor electiva, de un hospital general y de trauma; esquemas utilizados para brindar analgesia postoperatoria. Al mismo tiempo comparando el costo de ambos esquemas. **Material y métodos:** Estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y aleatorio simple. Se incluyeron 40 pacientes aceptados por el servicio de cirugía general de un Hospital General y de Urgencias, programados con un estado físico ASA E-I-II B. Se formaron dos grupos. Grupo A: se administró Buprenorfina, 300 mcg IV 10 minutos antes del procedimiento anestésico-quirúrgico como dosis única, además de un esquema analgésico convencional indicado por el equipo quirúrgico tratante. En el grupo B, se administró metamizol 1 g 20 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico y posteriormente cada 8 horas. En ambos grupos se administró Ketorolaco 30 mg IV o Metamizol 1 g IV como rescate según requerimientos analgésicos del paciente indicados por el servicio tratante en el periodo postoperatorio. Se valoraron la frecuencia cardíaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por EVA (escala visual análoga), a las 4, 8, 24, 32 y 48 horas después de la cirugía, también se evaluó la sensación de alivio de dolor y monto económico del requerimiento analgésico global en cada grupo. **Resultados:** No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables poblacionales, hemodinámicas, frecuencia respiratoria y la puntuación de la escala visual análoga al dolor; sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que se sintieron aliviados de dolor quirúrgico a las 48 horas: en el grupo A 95% (19/20), y en el grupo B 50%, (10/20),  $p < 0.05$ . También se observaron diferencias significativas en cuanto al número de dosis de analgésicos demandadas por los pacientes en el periodo postoperatorio, siendo menor en el grupo A. El costo total del tratamiento analgésico en el grupo A fue de \$550.00, mientras que en el grupo B fue de \$1,270.00. **Conclusiones:** Aunque las dos opciones de tratamiento analgésico resuelven el dolor postoperatorio, la asociación de ACDOAP en la medicación preanestésica, más un esquema de AINES, determina un mayor número de pacientes con menor dolor, además sugiere un mayor beneficio económico tanto para el paciente como para la institución.

**Palabras clave:** Medicación preanestésica, analgésico derivado morfínico agonista parcial, analgesia postoperatoria, dolor postoperatorio.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the efficiency of two analgesic therapies, one of them based on central analgesic derivated opioid partial agonist (CADOPA) plus NSAID, (non-steroidal anti-inflammatory drug), administered as in-advance-analgesia at premeditation, versus an scheduled given NSAID scheme plus another NSAID in response to analgesic claim in the postoperative period, both being indicated by the surgical service from an emergency/general hospital. Besides, the economic cost of the two analgesic drug schemes used, was evaluated. **Material and methods:** It is a simple randomized, time-course followed, prospective and comparative study, of 40 patients that were accepted by the Surgery General Service from the Hospital, by abdominal surgery, which had an SA physical score E I and II B; distributed in two groups. Group A: 300 mcg IV of Buprenorphine was administered ten minutes previous to the beginning of the surgery Group B: Metamizol 1 g IV was administered 20 minutes before the surgical procedure was completed and then every 8 hrs. Ketorolaco 30 mg or Metamizol 1 g IV was administered in both groups according to patient's analgesic claims and indications of the surgical service in the postoperative period. Heart rate, mean blood pressure, respiratory rate and pain by VAS (Analog Visual Scale) were evaluated at 4, 8, 24, 32 and 48 hours after surgery; relief of pain sensibility and economic cost of whole analgesic requirement in each group were also evaluated. **Results:** The differences in the hemodynamic variables, respiratory rate and score from the VAS for the pain were not statistically significative between the two groups; nevertheless, statistical significant differences were observed in the number of patients that experienced relief of pain sensibility at 48 hours after the surgery: group A 95% (19/20), and in group B 50% (10/20),  $p < 0.05$ . Also, a significant difference was found regarding the number of analgesic doses claimed by the patients in the postoperative period, with lower number of doses in group A; furthermore, whole cost of the analgesic treatment in group A was \$550.00, while in group B was \$1,270.00. **Conclusion:** Although the two postoperative analgesic treatment alternatives are appropriate, the management with Buprenorphine at the preanesthetic medication results in more patients with less pain after surgery, which suggests a higher economic benefits either for the patient and for the hospital.

**Key words:** Premedication, Buprenorphine, analgesic opioid derivated partial agonist, postoperative analgesia, postoperative pain.

\* Médico Anestesiólogo, Profesor Titular del Curso de Especialización para Médicos Especialistas en Anestesia en Paciente con Trauma, del Hospital General y de Urgencias "Xoco", del ISSDF.

\*\* Médico Cirujano, Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital General y de Urgencias "Xoco", ISSDF.

## INTRODUCCIÓN

La respuesta al trauma, estrés quirúrgico y dolor, comparten algunos mediadores y moduladores, que pueden modificarse desde antes de iniciar el procedimiento quirúrgico, bien en el periodo transoperatorio mediante la aplicación de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y de analgésico derivados opioides agonistas parciales, ya sea como medicación preanestésica, con el inicio de la anestesia o antes de concluir el procedimiento quirúrgico como analgesia anticipatoria, amén del manejo farmacológico anestésico; al modificar el dolor como componente de la respuesta sistémica al trauma en el periodo perioperatorio se pueden disminuir los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio.<sup>1,2</sup>

Se han utilizado medicamentos AINES para controlar el dolor en el periodo perioperatorio, así como analgésicos centrales derivados de opioides agonistas parciales (ACDOAP).

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos manejados desde el transoperatorio representan una buena alternativa analgésica; sin embargo, su dosificación alta puede tener efecto sobre coagulación, así mismo puede inducir respuesta gástrica por pérdida de la citoprotección generada por la prostaglandina E<sub>2</sub>,<sup>3</sup> el empleo de ACDOAP además de un efecto sedante es útil, evitando la posibilidad de desarrollo de enfermedad ácido-péptica en estómago y/o sangrados desde duodeno hasta colon, disminuyendo los requerimientos de AINES, así como un costo menor del manejo analgésico utilizado en esquemas hospitalarios dictados por los servicios quirúrgicos.<sup>4-7</sup>

Recientemente se ha reportado el empleo de ACDOAP por vías peridurales y orales, los cuales han mostrado eficacia en el dolor agudo y crónico.<sup>17</sup> Específicamente buprenorfina, ofrece buena analgesia en dolor moderado a severo con administración oral de 200 a 400 mg cada 8 a 12 hs, con efectos analgésicos comparables a los de los más potentes AINES, pero sin efectos gastrointestinales adversos, aunque ACDOAP llegan a producir en algunos pacientes constipación, este fenómeno puede ser mejorado o resuelto con metoclorpramida, que se manejaría sólo dado el caso.<sup>6,8,9,18</sup>

Actualmente, se ha adoptado la tendencia de establecer un manejo del dolor a través de analgésicos un mecanismo mixto; es decir, con ACDOAP, asociados a AINES, con el fin de lograr potenciación así mismo reduciendo los requerimientos de ambos, evitando la modificación potente de la COX-I previniendo así los efectos indeseables ocasionados por los AINES no selectivos; sin embargo, siempre se observan algunos efectos adversos sobre la hemodinamia como en el caso de metamizol como hipotensión, fenómenos alérgicos,

modificación del comportamiento plaquetario que son independientes a la velocidad de administración,<sup>5,10,11</sup> así como los efectos parasimpaticomiméticos frecuentes que se hacen evidentes al empleo generoso de ACDOAP.<sup>19</sup>

Nuestro propósito es el análisis comparativo de la eficacia y demanda analgésica postoperatoria, además de la reducción clara de requerimientos analgésicos con mínimas repercusiones hemodinámicas o de efectos parasimpaticomiméticos al reducir las dosis de ambos fármacos, así como la reducción del costo económico de dos esquemas de analgésicos: Buprenorfina IV 300 mcg como medicación preanestésica además de esquema de AINES más dosis rescate vs esquemas analgésicos propuestos por servicios quirúrgicos hospitalarios a base de Metamizol 1 g IV 20 minutos antes de concluir la cirugía, además de las dosis de analgésicos indicadas en ambos grupos, por horario y por rescate por el servicio quirúrgico tratante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Prevía autorización del Comité de Bioética del Hospital, se llevó a cabo un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal y aleatorio simple, en el cual se incluyeron 40 pacientes aceptados por el servicio de cirugía general del hospital y que presentaban un estado físico ASA I-II durante el periodo comprendido entre los meses de marzo a junio de 2002.

El diseño del estudio fue aleatorio, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto, siguiendo las recomendaciones del Comité de Bioética del Hospital, por convenir así a los pacientes.

Los pacientes se distribuyeron en ambos grupos en forma aleatoria simple (utilizando un sistema de aleatorización asistido por computadora); en dos grupos de 20 pacientes cada uno, acreedores a cirugía electiva con estado físico ASA I-II B, Grupo A: se administró Buprenorfina a razón de 4-5 mcg/kg IV 10 minutos previos al procedimiento quirúrgico como dosis única de ACDOAP. En el grupo B se administró metamizol 1 g IV 20 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico y posteriormente cada 8 horas para los dos grupos. En ambos grupos se administró ketorolaco 30 mg y/o metamizol 1 g por vía parenteral de acuerdo a los requerimientos analgésicos postoperatorios de cada paciente como esquema de rescate esta dosis se decidió tomando en cuenta la equivalencia analgésica de Ketorolaco/ Metamizol probados en el servicio quirúrgico tratante.<sup>6,8</sup> Se eliminaron en el estudio todos los fármacos que asociados o sumados pudieran modificar el curso clínico del dolor en el periodo perioperatorio. Se evaluó como requerimiento de dosis accesoria de rescate al dolor una puntuación objetiva de 6 para la

escala de EVA utilizada. Decidiéndose la evaluación continua de 48 h para alivio del dolor solamente postoperatorio y no otras causas inherentes a dolor, así como para no interferir con el protocolo de egreso dictado por la norma hospitalaria, la cual indica la vía de administración parenteral de los fármacos en el postoperatorio. Posteriormente, se determinaron las siguientes variables: frecuencia cardíaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por EVA (escala visual análoga 0-10 de Lasagna y Mehta)<sup>10</sup> a las 4, 8, 24, 32 y 48 horas después de la cirugía, y también se evaluó la sensación de alivio del dolor y costo económico del requerimiento analgésico global para cada grupo.

Las diferencias entre las variables de frecuencia cardíaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y puntuación de escala visual análoga para dolor fueron analizadas por la prueba de t de Student para comparación de promedios con variables heterogéneas, y la variable de sensación de alivio fue analizada mediante la prueba de  $\chi^2$ . Los resultados de estas pruebas se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Cuarenta pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se distribuyeron aleatoriamente en los grupos A ( $n = 20$ ) y B ( $n = 20$ ). La descripción demográfica fue similar para ambos grupos.

La edad promedio de los pacientes fue de  $29 \pm 3.6$  años (grupo A), y  $28 \pm 3.6$  años (grupo B). En cuanto al sexo se encontró la siguiente distribución, grupo A: 12 hombres y 8 mujeres; grupo B: 6 hombres y 4 mujeres. El peso promedio en cada grupo fue de  $61 \pm 3.4$  kg para el grupo A, y  $69 \pm 5$  kg en el grupo B.

El estado físico de acuerdo a la clasificación de ASA fue de 70% ASA I (14/20) y 30% ASA II (6/20) en cada uno de los grupos.

El comportamiento de las variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial media) se muestran en el cuadro I.

También se determinó la frecuencia respiratoria a las 4, 8, 24, 32 y 48 hrs del periodo postoperatorio, encontrando en el grupo A 18.05, 18.2, 20.8, 21.2 y 18.8 respiraciones por minuto, respectivamente; mientras que en el grupo B se encontró 17.8, 18.7, 22.7, 22.5, y 21.5 respiraciones por minuto respectivamente.

Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas  $p > 0.05$ .

Por otro lado, se evaluó el dolor postoperatorio por medio de una escala visual análoga (EVA), los resultados se muestran en el cuadro II.

Las diferencias encontradas entre los grupos A y B respecto a las variables antes mencionadas fue-

**Cuadro I.** Variables hemodinámicas en el perioperatorio.

GRUPO	FRECUENCIA CARDIACA (LATIDOS/MIN)						T.A.M (mmHg)			
	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs	4 hrs	8 hrs	24 hrs	32 hrs	48 hrs
A	78.5	80.2	81.6	81.5	77.1	81.8	80.6	84.4	84.6	79.7
B	78.6	78.4	88.1	88.2	67	85.8	87.5	91.1	88.2	85.7
VALOR DE T	-0.109	0.196	-0.86	-0.83	1.16	-0.38	-0.84	-1.04	-0.48	-1.1

T.A.M. = Tensión arterial media

$p > 0.05$

**Cuadro II.** Evaluación del dolor postoperatorio (EVA).

GRUPO	KETOROLACO		METAMIZOL				BUPRENORFINA	
	30 mg	60 mg	1 mg	2 mg	3 mg	5 mg	300 mg	600 mg
A	5	0	5	0	0	0	20	0
B	4	5	0	0	0	20	0	0

ron estadísticamente no significativas; sin embargo, la diferencia en cuanto al número de pacientes que sintieron alivio de dolor en el periodo postoperatorio durante 48 horas sí resultó estadísticamente significativa. En el grupo A se encontró 95% (19/20) de pacientes que manifestaron sentirse aliviados del dolor y 5% (1/20) que no sintieron alivio satisfactorio del dolor por lo que requirieron algunas dosis de rescate con analgésico; mientras que en el grupo B 50% (10/20) se sintieron aliviados del dolor y el otro 50% (10/20) no sintió alivio del dolor por lo que requirieron mayor número de dosis de rescate postoperatorio  $p < 0.05$ .

En cuanto al costo de cada esquema de tratamiento analgésico, se encontró una diferencia importante entre el grupo A y el grupo B; el esquema de utilización de cada medicamento se muestra en el cuadro III.

El costo de cada medicamento de acuerdo a la forma de adquisición es el siguiente: Ketorolaco (caja con 3 ampollitas de 30 mg) \$150.00; Metamizol (caja con 5 ampollitas de 1 g) \$40.00; y Buprenorfina 300 mcg IV (ampolleta) \$78.00. De tal manera que el costo de acuerdo a la demanda analgésica utilizada en este estudio fue de \$550.00 para el grupo A, y \$1,270.00 en el grupo B.

## DISCUSIÓN

En los últimos años se han establecido manejos analgésicos con ACDOAP para dolor crónico y agudo de moderado a severo,<sup>12</sup> demostrándose su eficacia y buena tolerabilidad, siendo comparados con los analgésicos que se utilizan en esquemas hospitalarios en el sector privado como en el Sector Salud Institucional pero evitando los efectos nocivos sobre el tracto gastrointestinal;<sup>3,8,12,14</sup> sin embargo, no

**Cuadro III.** Esquema de utilización de fármacos analgésicos durante el estudio.

GRUPO	KETOROLACO		METAMIZOL				BUPRENORFINA	
	30 mg	60 mg	1 mg	2 mg	3 mg	5 mg	300 mg	600 mg
A	5	0	5	0	0	0	20	0
B	4	5	0	0	0	20	0	0

queda libre en su empleo continuo de efectos parasimpaticomiméticos. La asociación de un ACDOAP en la analgesia anticipatoria reduce los requerimientos analgésicos de los AINES, bloqueando el fenómeno de alodinea y/o dolor primario amplificado, por lo cual se reducen los efectos indeseables, manteniendo eficacia analgésica y reduciendo los costos y riesgos del empleo de dosis generosas de AINES en el tratamiento.

Aunque se han reportado efectos adversos mediante el uso de Buprenorfina, náusea y vómito, como lo reporta el Dr. Armando Romero al realizar un estudio comparativo Nalbufina vs Buprenorfina para manejo del dolor postoperatorio encontrando un 5% de incidencia para Nalbufina y 15% para Buprenorfina,<sup>18</sup> en nuestro estudio no encontramos ninguno de estos u otros efectos adversos y/o complicaciones, probablemente en relación a protección neurovegetativa mediante la aplicación de atropina en la medicación preanestésica, además de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, encontrando analgesia adecuada sin modificación de las variables de frecuencia cardíaca, tensión arterial media, frecuencia respiratoria y dolor por escala visual análoga.

Por otro lado, las diferencias en cuanto al número de pacientes que manifestaron sentir alivio en el periodo postoperatorio sí fue estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo A. Esto está de acuerdo a lo reportado en la literatura revisada en esta ocasión.

Además, las diferencias observadas en cuanto al número de dosis analgésicas demandadas por los pacientes en el periodo postoperatorio, también fueron estadísticamente significativas. Observándose una menor demanda de dosis analgésicas en el grupo A; y por lo tanto, el costo total del tratamiento analgésico en el grupo A fue más económico, resultando en una diferencia de hasta \$720.00 con respecto al grupo B, traduciéndose en ahorro de recursos y beneficio en la economía tanto del paciente, al disminuir los riesgos con mayor número de dosis de AINES, finalmente como repercusión a la institución de salud.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se llevó a cabo un análisis comparativo de la eficacia y requerimientos analgésicos postoperatorios, así como el costo económico de un esquema que con un derivado opioide semisintético agonista parcial (Buprenorfina IV 300 mcg). Como dosis única en la técnica de analgesia anticipatoria, contra otro que no lo incluía. De acuerdo a las variables de edad, género, peso y clasificación de ASA se obtuvo una distribución homogénea en cada uno de los grupos.

Estos resultados nos permiten concluir que ambas opciones de manejo analgésico resuelven el dolor postoperatorio; sin embargo, el uso de Buprenorfina tiene una mayor eficacia analgésica en la técnica de analgesia anticipatoria en la medicación preanestésica, basándonos en el número de pacientes con alivio del dolor y la demanda de analgésicos en el postoperatorio.

## REFERENCIAS

- Ramírez A, Burkle J. Dolor agudo postoperatorio, su frecuencia y su manejo. *Rev Mex Anest* 1992;15:14-17.
- Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. In: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger 1990:457-472.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-1233.
- Sinatra RS, Hord AH. Neurochemistry modulation of pain. In: Ginsberg B, Preble LM, editor. *Acute Pain: Mechanisms and Management*. Mosby year book ST Louis 1992:32-43.
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-314.
- Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999;58:499-507.
- Oden RV. Acute postoperative pain: Incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anaesth Clin N Am* 1989;7:101-132.
- Sriwantakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim J, Weis O, Mehta G. Studies with of different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:234-239.
- Management of Acute Pain: A practical guide. International Association for the Study of Pain. IASP publications. Seattle 1992:1-10.
- Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim J, Weis O, Mehta G. Studies with different types of visual analogous scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:234-239.
- Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-290.
- Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, Wittreich J, Seibold JR, De Schepper P, Mehlich DR, Gertz BJ. Characterizations of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:336-347.
- Pairet M, Netter P. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: importance and limitations. *Therapie* 1999; 54:433-45.
- Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999;21:1653-1663.

15. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1999;21:943-953.
16. Celebioglu B, et al. Extradural buprenorfine and breast feeding after caesarian, section. *Br J Anaesth* 1998;80:271-274.
17. Lille-Fuentes R. Analgesia postoperatoria con Buprenorfina sublingual. *Rev Mex Anest* 1990;5:108-111.
18. Romero GA. Estudio comparativo Nalbufina vs Buprenorfina para control del dolor postoperatorio y efectos colaterales. *Rev Mex Anest* 1998;5:151-155.
19. Guevara U, De Lille FR, Roa AL. Buprenorfina IM para el control del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest* 1992;15:151-155.