



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Vol. 41, No. 2 Abril-Junio 2018

pp 83-87

Buprenorfina transdérmica en dolor postoperatorio. Ensayo clínico controlado

Dra. Ana Patricia Rivera-Ruiz,* Dra. Rosa María Villegas-Gómez,* Dr. Gabriel Enrique Mejía-Terrazas**

* Servicio de Anestesiología del Hospital General de Atizapán.

** Hospital Ángeles México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gabriel Enrique Mejía-Terrazas
Clínica del Dolor,
Hospital Ángeles México.
Agrarismo Núm. 208, Consultorio 555 Torre B,
Col. Escandón,
Deleg. Miguel Hidalgo, 11800, Ciudad de México.
Tel: 4336 0868 y 4336 0869
E-mail: gisibyg@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 15-11-2017

Aceptado para publicación: 08-02-2018

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Antecedentes: La administración transdérmica de analgésico es un método no invasivo de administración de fármacos. Aunque la indicación para su utilización es dolor crónico su utilización en dolor agudo postoperatorio puede ser una buena opción por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de dosis específicas en histerectomía abdominal, así como los potenciales efectos adversos. **Material y métodos:** Ensayo clínico controlado donde se administró buprenorfina transdérmica de 10 mg, 15 mg y 20 mg, comparado con placebo. Se evaluó la intensidad del dolor a los 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 24 horas en reposo y al movimiento. **Ánalisis estadístico:** Se utilizó Chi cuadrada (χ^2) para variables cualitativas, un análisis de varianza (ANOVA) para comparar los grupos así como pruebas *post hoc* por el método de Turkey, se consideró significancia estadística si $p < 0.05$. **Resultados:** La media de dolor en movimiento en el grupo 1 fue 2.07 ± 1.08 , para el grupo 1.5 de 2.0 ± 1 , para el grupo 2 de 1.87 ± 1.02 , para el grupo P fue de 3.3 ± 1.98 . La EVA en reposo para todos los grupos fue de 1.0 ± 0 ; a excepción del control que fue de 2.8 ± 1.02 . Las reacciones adversas fueron en el grupo 1 de 53.6% náusea en 11.25%, somnolencia en 42.35%. En el grupo 1.5, 67.73% presentó somnolencia siendo el único evento encontrado. Para el grupo 2 el 82.79% presentó eventos adversos, de estos el 5.42% presentó náusea y 77.37% somnolencia. **Conclusión:** Es una alternativa eficaz y segura para el manejo del dolor postoperatorio.

Palabras clave: Buprenorfina transdérmica, parches de buprenorfina, buprenorfina, dolor postoperatorio, histerectomía, cirugía mayor abdominal.

SUMMARY

Background: The transdermal administration of analgesic is a noninvasive method of drug administration. Although the indication for its use is chronic pain, its use in post-operative acute pain can be a good option reason why the objective of this study was to evaluate the effectiveness of specific doses in abdominal hysterectomy, as well as the potential adverse effects. **Material and methods:** Controlled Clinical Trial Administer transdermal buprenorphine of 10 mg, 15 mg and 20 mg, compared with placebo. The intensity of the pain to 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 4 hours, 8 hours, 12 hours, 16 hours, 20 hours and 24 hours, in rest and to the movement was evaluated. **Statistic analysis:** Chi square (χ^2) was used for qualitative variables, an analysis of variance (ANOVA) to compare the groups as well as post hoc tests by the Turkey method, statistical significance was considered if $p < 0.05$. **Results:** The mean of pain in movement in group 1 was 2.07 ± 1.08 for group 1.5 from 2.0 ± 1 for group 2 of 1.87 ± 1.02 , for group P was 3.3 ± 1.98 The VAS at rest for all groups was 1.0 ± 0 ; except for the

control that was 2.8 ± 1.02 . Adverse reactions were in group 1 of 53.6% nausea in 11.25%, drowsiness in 42.35%. Group 1.5 67.73% presented, being only drowsiness the event found. For group 2, 82.79% presented adverse events, of these 5.42% presented nausea and 77.37% somnolence. **Conclusion:** It is an effective and safe alternative for the management of the post-operative pain.

Key words: Transdermal buprenorphine, patch buprenorphine, buprenorphine, postoperative pain, hysterectomy, major abdominal surgery.

ANTECEDENTES

El control satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes que permanecen sin resolver en el ámbito quirúrgico, lo que tiene un fuerte impacto en los pacientes y en el sistema sanitario en su conjunto⁽¹⁾. Una gran proporción de pacientes que se someten a una intervención quirúrgica padecen dolor en un grado variable⁽²⁾. Además el control inadecuado del dolor incrementa notablemente el riesgo de que aparezcan complicaciones postoperatorias^(3,4). Hasta el momento la administración de analgésico opioides por vía transdérmica podría ser un método alternativo⁽⁵⁾. Aunque su utilización en dolor agudo postoperatorio sólo se ha probado en pocos reportes⁽⁶⁻⁹⁾. Esto debido a que la buprenorfina transdérmica no tiene como indicación el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, debido a que su efecto no es rápido, una vez colocado los niveles se incrementan continuamente hasta alcanzar la concentración mínima efectiva, esto en aproximadamente 12 a 18 horas^(10,11) y permanece útil dentro de las siguientes 72 horas⁽¹²⁾. Otra razón es que los niveles de analgesia no pueden adaptarse a la demanda de forma lo suficientemente flexible, pero en los estudios donde se ha utilizado la administración preoperatoria consigue una reducción de los requerimientos de analgesia de rescate y mejora la evolución del dolor postoperatorio^(8,9). Por lo que nos preguntamos si la utilización de buprenorfina por vía transdérmica puede producir un control adecuado del dolor postoperatorio, por lo tanto el objetivo de este estudio es determinar si la buprenorfina transdérmica es adecuada para brindar analgesia en pacientes postoperadas de hysterectomía abdominal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Atizapán, se inició un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.

Reclutamiento: se incluyeron pacientes femeninos del Servicio de Ginecología y Obstetricia, programadas para hysterectomía total abdominal extrafascial, las cuales fueron seleccionadas en la visita preanestésica, donde se les explicaba la naturaleza del estudio y si aceptaban par-

ticipar firmaban consentimiento informado. Se incluyeron pacientes entre 25 y 60 años de edad, programadas de forma electiva, un estado físico I de acuerdo a la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), que no tuvieran uso crónico de fármacos analgésicos, ni antecedentes de farmacodependencia.

Aleatorización: una vez reclutadas se realizó su aleatorización a través de la generación de números aleatorios, por parte de un investigador para asignarlas a uno de cuatro grupos, otro investigador realizaba el procedimiento anestésico y un tercero realizó las evaluaciones postoperatorias.

Grupo 1 a éste se le colocó medio parche de 20 mg (Transtec 20 mg Grünenthal, Alemania), para administrar una dosis de 10 mg (17.5 µg/h) de buprenorfina.

Grupo 1.5 se le aplicó 3/4 partes del parche para administrar 15 mg (26.25 µg/h).

Grupo 2 se le colocó un parche completo con lo que se administraron 20 mg (35 µg/h).

Grupo P fue el grupo placebo donde se les colocó un parche completo sin medicamento. Todos los parches se colocaron 24 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Técnica anestésica: todas las pacientes se premedicaron en el Área de Preamestesia con ondansetron a dosis de 100 µg/kg, ranitidina a dosis de 1 mg/kg los cuales se continuaron con dosis horarias durante todo el tiempo del estudio. La anestesia utilizada fue bloqueo mixto con bupivacaína hiperbárica subaracnoidea a 0.2 mg/kg y catéter epidural inerte. Alcanzando un nivel analgésico en T10, Como medicación de rescate para todos los grupos se utilizó una dosis de ketorolaco 0.5 mg/kg cada 8 horas, esto cuando la escala visual análoga fuera mayor de cuatro puntos y si no le lograba esto, se agregó una dosis de buprenorfina intravenosa de 0.3 mg hasta cada 8 horas.

Evaluaciones: intensidad del dolor: ésta se midió con una escala visual análoga de 0 a 10 puntos donde cero es sin dolor y 10 es el dolor más intenso que haya percibido el paciente, se llevó a cabo a las ocho, 16 y 24 horas tanto en reposo como al movimiento. Efectos adversos así como frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno.

Análisis estadístico: inicialmente se valoró normalidad con la prueba Kolmogorov-Smirnov, media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para las variables cuantita-

tiva, prueba de Chi cuadrada (χ^2) para variables cualitativas, análisis de varianza (ANOVA) para comparar los grupos así como pruebas *post hoc* por el método de Turkey, se consideró significancia estadística si $p < 0.05$. Éste se realizó en el programa estadístico SPSS versión 20 para Windows.

RESULTADOS

Cada grupo incluyó 15 pacientes con un total de 60 pacientes, en la figura 1 se observa el flujoograma de los mismos, las características demográficas se observan en el cuadro I, no se presenta diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a sus características demográficas por lo que se consideraron grupos similares. La intensidad del dolor se observa en el cuadro II. Para comparar los grupos en los diferentes tiempos se realizó un análisis de varianza (ANOVA) donde se contrasta la intensidad del dolor entre grupos tanto en movimiento como en reposo: para el dolor en movimiento se obtuvo que no hay diferencia en la intensidad tanto intragrupo como entre grupos en los tres horarios, no así cuando se agrega el grupo control donde sí se observa diferencia estadísticamente significativa, ya que la intensidad en este grupo fue lo suficientemente alta para producir esta diferencia. Para la intensidad del dolor en reposo no hay diferencia entre

los tres grupos en los tres horarios pero sí hay diferencia al contrastar contra el grupo control (Cuadro II). Con respecto a la presencia de reacciones adversas, se presentan en el cuadro III. En ninguno de los grupos de estudio se reportaron reacciones locales a la colocación del parche ni durante el tiempo que estuvo colocado. Al comparar los grupos se presenta diferencia en cuanto a la presencia o no de efectos adversos $p < 0.001$, en la presencia de náuseas también se presenta diferencia en el grupo de placebo y el grupo 1.5 $p < 0.001$, en cuanto a la somnolencia hay diferencia estadísticamente al comparar el grupo 1 con el 1.5 y 2 $p < 0.001$, así el grupo control con los tres grupos de estudio $p < 0.001$ (Cuadro III). La frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno medias reportaron que en el grupo 1 fue de 18.14 ± 0.76 por minuto y $96.47 \pm 0.70\%$, en el grupo 1.5 fue de 19.01 ± 1.01 por minuto y $96.87 \pm 0.40\%$ y en el grupo 2 fue de 19.27 ± 1.01 por minuto y $95.77\% \pm 0.90$ y en grupo P fue de 18.13 ± 0.91 por minuto y $95.27\% \pm 0.80\%$. Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al realizar el análisis de varianza.

DISCUSIÓN

La administración de fármacos a través de la piel para que tengan efectos sistémicos ha sido considerada desde tiempo atrás

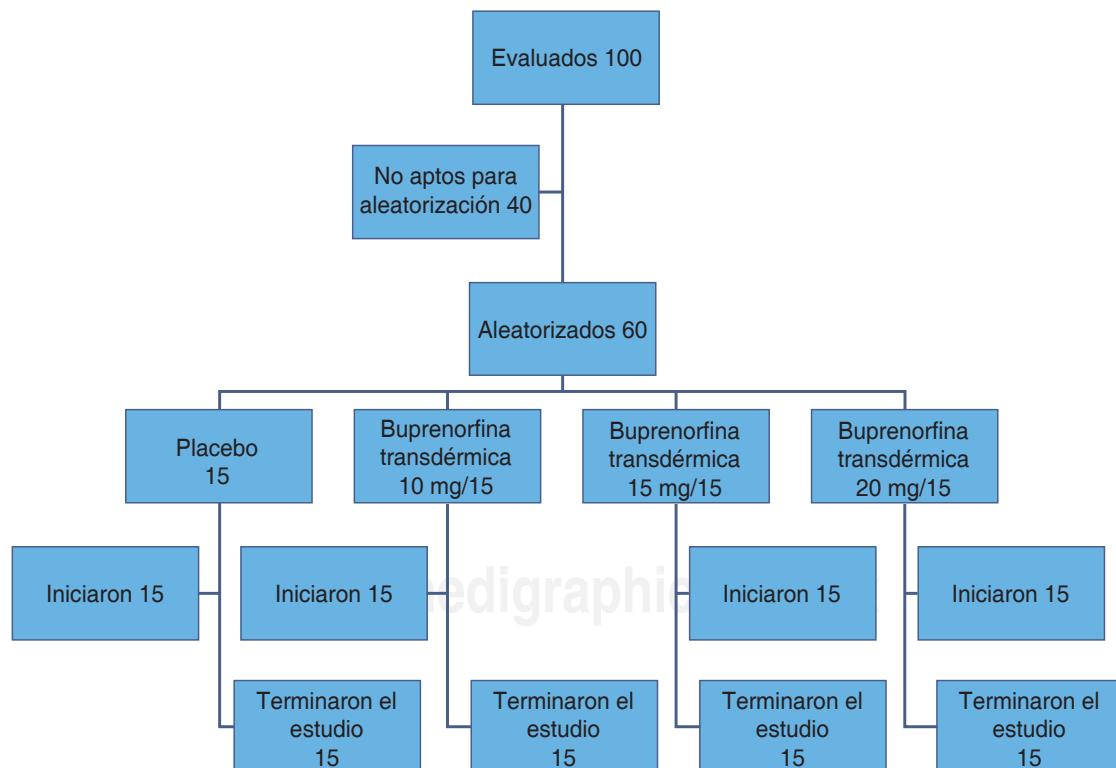


Figura 1. Flujoograma de pacientes.

Cuadro I. Datos demográficos.

	Grupo 1	Grupo 1.5	Grupo 2	Grupo P	p
Edad	43.4 ± 6	44.4 ± 7.3	42.2 ± 7.2	36.0 ± 2.5	NS
Peso	68.6 ± 8.2	66.3 ± 10.9	70.4 ± 12.2	68.9 ± 12.2	NS
Talla	1.62 ± 0.5	1.62 ± 0.4	1.62 ± 0.7	1.61 ± 0.6	NS
IMC	26 ± 3.4	25.1 ± 3.1	26.5 ± 3.5	26.9 ± 5	NS
Diagnósticos					NS
Miomatosis uterina	86%	86%	86%	86%	
Prolapso uterino	7%	7%	7%	-	
NIC I	7%	7%	-	7%	
Endometriosis	-	-	7%	7%	
Estado físico I	100%	100%	100%	100%	NS

Cuadro II. Intensidad del dolor en movimiento y reposo.

	Grupo 1	Grupo 1.5	Grupo 2	Grupo P	p
Movimiento					
8 horas	1.8 ± 2.4	0.6 ± 0.5	0.6 ± 1.3	6 ± 3	0.021
16 horas	2.6 ± 2.9	0.2 ± 0.4	0	6.2 ± 3	0.012
24 horas	1.2 ± 1.6	0.2 ± 0.4	0.6 ± 1	4.3 ± 3.1	0.01
Reposo					
8 horas	0	0	0	5.2 ± 3.3	0.014
16 horas	0	0	0	5.2 ± 3.3	0.01
24 horas	0	0	0	3.8 ± 2.7	0.015

Cuadro III. Efectos adversos presentados.

	Grupo 1	Grupo 1.5	Grupo 2	Grupo P	p
Sin efecto adverso	46.4	32.27	17.21	100	0.001
Náuseas	11.25	0	5.42	0	0.001
Somnolencia	42.35	67.73	77.37	0	0.001
Dérmiticos	0	0	0	0	

como una opción viable. La administración por esta vía tiene ventajas sobre la oral en que evita el primer paso hepático, el poder administrar fármacos por largos períodos de tiempo sin requerir de la integridad de la vía oral, se cuenta con una amplia zona de aplicación, potencial para que el paciente sea el encargado de administrarse el fármaco. La utilización de buprenorfina transdérmica para manejo de dolor postoperatorio sólo ha sido reportada en cinco estudios. En uno se utilizó en pacientes de cirugía ortopédica⁽⁶⁾ de húmero, utilizando una dosis de 35 µg/h el dolor se mantuvo con un EVA entre 2 y 3, durante las primeras 24 horas y a las 48 horas reportaron una EVA de 1, no se presentaron efectos respiratorios ni efectos adversos no esperados por lo que concluyen los autores que es una alternativa adecuada de manejo, ya que

el 75% de los pacientes la consideraron una técnica satisfactoria. En el segundo⁽⁷⁾ valoraron la efectividad en pacientes seniles postoperados de cirugía ortopédica de fémur con una analgesia adecuada durante las 48 horas que duró el seguimiento, por lo que concluyen que es una técnica segura y efectiva en esta población de pacientes. Durante todo el estudio el dolor se reportó como dolor leve (EVA entre 1 y 2) independientemente de la dosis utilizada, tanto en movimiento como en reposo. En el tercero se sometieron a artroplastía total de rodilla, la dosis utilizada fue de 20 mg y se colocó preoperatoriamente, el 81% de los pacientes tuvo dolor de leve a moderado en las primeras seis horas, pero de las 24 a 72 horas el dolor fue leve y no se exacerbó con la rehabilitación, los efectos adversos presentados fueron náusea y vómito en el 20% de los pacientes. Una diferencia importante con nuestro estudio es que las pacientes fueron sometidas a procedimientos abdominales que de acuerdo a Ekstein⁽¹³⁾ es una cirugía de menor dolor que la ortopédica. Los reportes en cirugía abdominal son dos, en el primero se evaluaron dosis de 10, 20 y 30 mg de buprenorfina transdérmica, el parche se colocó 12 horas antes de la cirugía, con el cual se reporta un mayor dolor en las primeras horas postoperatorias pero conforme fue pasando el tiempo hubo una correlación negativa entre la intensidad del dolor y los requerimientos analgésicos de morfina y ketorolaco esto

debido al aumento de la concentración plasmática de la buprenorfina, no se presentaron efectos adversos graves. En el segundo se comparó contra tramadol intravenoso para el manejo del dolor en cirugía abdominal ginecológica donde se concluye que es más efectiva la buprenorfina para el manejo del dolor, aunque la presencia de efectos adversos también fue mayor en dicho grupo, a pesar de esto los autores concluyen que es una buena opción para el manejo del dolor postoperatorio. En nuestro estudio el control del dolor en todos los grupos en reposo se mantuvo en leve, lo cual nos habla de que las pacientes no percibían ninguna molestia, no así en el grupo control donde la intensidad del dolor fue moderado en todos los tiempos. En la evaluación del dolor en movimiento se mantiene en dolor leve en los grupos de estudio y de moderado a severo en el grupo control. Nosotros consideramos que este dispositivo se puede utilizar en una etapa inicial del dolor y con ello brindar una opción más en el tratamiento y manejo del dolor postoperatorio. También podemos observar que a dosis de 10 mg se presenta una analgesia adecuada. Con lo que respecta a los efectos adversos, en nuestro estudio hay una relación entre la dosis y la presencia de los efectos adversos el principalmente encontrado fue la somnolencia. Lo que sí podemos considerar es que a mayor cantidad de dosis mayor frecuencia en la presentación de la somnolencia esto debido a que con dosis de 10 mg casi el 50% de los sujetos presentaba la somnolencia, mientras que en el grupo de 20 mg aproximadamente llegaba al 80% de presentación, con

lo que al limitar la dosis se puede mejorar esta situación sin sacrificar la analgésica. Esta somnolencia no produjo disminución de la frecuencia respiratoria ni de la saturación de oxígeno que es común con otros opioides por lo que no representa un peligro de depresión respiratoria. Cabe hacer notar que no se presentaron efectos adversos locales⁽¹⁴⁾, esto se debió probablemente al corto período de tiempo en que se usó. También observamos que utilizar fracciones del parche produce una adecuada analgesia, ya que esto no está avalado en la información para prescribir, pero es una práctica clínica común por lo cual requería verificación. Reconocemos que esta forma de administración de opioides tiene utilidad en contextos muy específicos ya que no fueron creados para dolor postoperatorio, pero en centros donde no hay disponibilidad de opioides intravenosos y están disponibles los transdérmicos podrían ser una alternativa.

CONCLUSIÓN

La aplicación de buprenorfina transdérmica es mejor que el placebo para el control del dolor, a una dosis de 10 mg es más adecuada para manejar el dolor postoperatorio de histerectomía abdominal, debido a que permite un balance adecuado entre analgesia y efectos adversos. Además de que el uso de este tipo de terapéutica no invasiva permite una mejor aceptación por parte de los pacientes. Por lo tanto puede ser una alternativa en pacientes seleccionados para el manejo del dolor postoperatorio.

REFERENCIAS

1. López-Guzmán J, Pazos-Alvarado RE, Moyao-García D, Galicia-Núñez A. Prevalencia e incidencia del dolor en los pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» en un período de seis meses. *Rev Mex Anest.* 2013;36:93-97.
2. Sada-Ovalle T, Delgado-Hernández E, Castellanos-Olivares A. Prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía electiva de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;2:91-97.
3. Wang ZQ, Zhan SY, Fransen M, Lin JH. Clinical attitudes towards pain treatment post-orthopedic surgery: a multicenter study in Beijing. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:2499-2504.
4. Pergolizzi JV, Taylor R, Plancarte R, Bashkansky D, Muñiz E. ¿Es la buprenorfina una buena opción en el manejo de dolor postoperatorio? *Rev Soc Esp Dolor.* 2012;19:281-292.
5. Heit HA, Gourlay DL. Buprenorphine: new tricks with an old molecule for pain management. *Clin J Pain.* 2008;24:93-97.
6. Privitera C, Guzzetta G, Ferarotto V, Bambino S. Postoperative pain management in shoulder surgery with transdermal buprenorphine patches. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:184.
7. Privitera C, Guzzetta G, Ferrarotto E, Bambino S. Transdermal buprenorphine patches for postoperative pain management in orthopaedic surgery in the elderly. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:187.
8. Cerruela G, Fernandez A, Baez ME. Eficacia del parche transdermico de buprenorfina en el tratamiento del dolor postoperatorio. [Internet] Cartel presentado en VIII congreso centroamericano y del Caribe de anestesiología y reanimación 21 al 24 de octubre 2008 La Habana Cuba. Disponible en: <http://www.fesac2008.sld.cu/Members/gcerruela/eficacia-del-parche-transdermico-de-buprenorfina-en-el-tratamiento-del-dolor-postoperatorio/>
9. Setti T, Sanfilippo F, Leykin Y. Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: a prospective randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1597-1608.
10. Goicoechea C, Martín MI. Buprenorfina en el dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor.* 2012;19:279-280.
11. Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system a new option. *Clin Rheumatol.* 2002;21:s13-16.
12. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs.* 2003;63:1999-2010.
13. Ekstein MP, Weinbroum AA. Immediate Postoperative pain in orthopedic patients is more intense and requires more analgesia than in post-laparotomy patients. *Pain Med.* 2011;12:308-313.
14. Vander K, Parera E, Jacobs C, Dewulf V, Baeck M, Pujol RM, et al. Allergic contact dermatitis from transdermal buprenorphine. *Contact Dermatitis.* 2008;59:366-369.