

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“EFICACIA DE LA ANALGESIA POSOPERATORIA CON NALBUFINA EPIDURAL
EN COMPARACIÓN CON BUPRENORFINA EPIDURAL EN PACIENTES
SOMETIDAS A HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL BAJO ANESTESIA
REGIONAL EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2011 A 2013 EN EL HOSPITAL
GUSTAVO BAZ PRADA”**

HOSPITAL GENERAL DR. GUSTAVO BAZ PRADA

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

Presenta:
M.C. Guadalupe Estrada Osorio

Director de tesis:
Esp. en Anest. Enrique Albino Contreras León

- Revisores:**
- a) **Esp. en Anest. Juan Manuel Soto Carrillo**
 - b) **Esp. en Anest. Sergio Germán Pons Ramírez**
 - c) **Esp. en Anest. Juan Pablo Gómez Rojas**
 - d) **Esp. en Anest. José Fernando Fernández López**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2014

DEDICATORIA.

Este trabajo está dedicado muy especialmente a mi madre, a quién le debo lo que soy, en donde estoy, a mi esposo, quien me ha apoyado incondicionalmente en estos años de residencia que tan difíciles han sido para mí y a mi hijo, quien es el motor principal para seguir creciendo como persona y como profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros Anestesiólogos adscritos al Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada por los conocimientos que me transmitieron, el apoyo y las sugerencias para mi formación como especialista, así como su invaluable aportación en los procedimientos anestésico-quirúrgicos durante estos tres años y en particular al Dr. Marcos Pineda Espinoza por su invaluable apoyo en la terminación de mis estudios de investigación. Así como al resto de mis compañeras residentes por su apoyo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El dolor puede ser definido, como una sensación subjetiva desagradable, tanto física como emocional asociado a un daño tisular, real o potencial. La analgesia neuroaxial, es una técnica que consistía en la aplicación de un medicamento en cercanías al cordón espinal, dentro del espacio subaracnoideo o epidural en los tejidos grasos alrededor de la duramadre, por inyección o infusión a través de un catéter.

OBJETIVO: Evaluar la eficiencia de la nalbufina, administrada por vía epidural en la analgesia posoperatoria y con menores efectos secundarios en comparación con la buprenorfina administrada por vía epidural en pacientes pos operadas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, donde se incluyeron pacientes sometidas a histerectomía total abdominal y que reciban anestesia regional con edades entre 40 y 60 años, con ASA I y ASA II. Se formaron dos grupos mediante asignación aleatoria, Grupo 1 Nalbufina sp en dosis de 0.050 mg/kg aforado 5ml de solución fisiológica, Grupo 2 buprenorfina por vía epidural a 0.25mg/Kg aforado en 5ml de solución fisiológica

RESULTADOS: La evaluación del dolor se hizo con la escala verbal análoga, (EVA) que se realizó a los 30, 60, 90min, 12 y 24 hrs del procedimiento quirúrgico donde se observó que la buprenorfina tiene mejor efecto analgésico que la nalbufina, encontrándose que 12 de los pacientes manejados con buprenorfina estuvieron sin dolor, a diferencia de nalbufina que fueron 8 pacientes. Los efectos secundarios identificados en el presente estudio, fueron

en el Grupo 1, náusea y vómito y el Grupo 2, náusea, vómito y prurito (1 caso).

No hubo caso de depresión respiratoria en ambos Grupos, en lo que respectan las variantes hemodinámicas considerando FC y TAM la variación en ambos grupos fue menos del 5%.

CONCLUSIÓN: La buprenorfina fue más eficiente en el control del dolor post operatorio que con la nalbufina en las primeras 24 horas, presentándose EVA de 0 en la mayoría de los pacientes del Grupo 2. A dosis de 0.25mg/kg como analgesia post operatoria es más eficiente, aunque con mayor prevalencia de náusea y vómito, sin embargo estos efectos adversos pudieran presentarse en menor proporción con una medicación previa y constante de un antiemético.

GUIA DE CONTENIDO

1.-Dolor	8
1.1 Concepto	8
1.2 Tipos de dolor	8
1.3 Neurofisiología del dolor	10
1.4 Vía del dolor	15
1.5 Escalas de medición del dolor	20
2 Analgesia post operatoria	22
2.1 Tipos de administración de analgesia	24
2.1.1 Analgesia endovenosa	24
2.1.2 Analgesia Neuroaxial	24
3 Analgésicos	26
3.1 Analgésicos No Opioides	27
3.2 Analgésicos Opioides	30
3.2.1 Receptores	32
3.2.2 Clasificación de Opioides	34
4 Planteamiento del problema	39
5 Justificación	39
6 Hipótesis	40
7 Objetivos	40
7.1 Objetivo General	40
7.2 Objetivos Específicos	40
8 Material y Método	41
8.1 Tipo de Estudio	42

8.2 Universo	43
8.3 Tamaño de muestra	43
8.4 Criterios de inclusión	44
8.5 Criterios de exclusión	44
8.6 Variables	45
8.6.1 Variables independientes	45
8.6.2 Variables Dependientes	45
9 Resultados	48
10 Discusión	53
11 Conclusiones	56
12 Referencias bibliográficas	57
13 Anexos	61

MARCO TEORICO.

1.- DOLOR.

1.1. Concepto.

El dolor puede ser definido, como una sensación subjetiva desagradable tanto física como emocional asociado a un daño tisular, real o potencial. (1)

El cual es transmitido desde receptores nociceptivos, ubicados en casi todas las superficies de nuestro organismo y transmitidas hasta el asta dorsal de la médula, la cual modulara o transformará este impulso, bien sea, eliminándolo o amplificándolo, para después enviar este impulso a través de haces nociceptivo, como el espinotalámico, espinomesencefálico, sistema motor y simpático, hacia centros superiores del córtex donde tendrá lugar la percepción y localización exacta del dolor. (2)

1.2. Tipos de Dolor.

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se clasifica en base a los distintos mecanismos fisiopatológicos que los originan. El *dolor agudo* es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular somático o visceral, es auto limitado desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece

por una estimulación química, mecánica o térmica de receptores específicos.

(2)

El *dolor crónico* sin embargo, no posee una función protectora y más que un síntoma de una enfermedad, es en sí mismo una enfermedad. No es un proceso auto limitado, pudiendo persistir por tiempo prolongado después de la lesión inicial, incluso en ausencia lesión periférica. Además suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: ansiedad crónica, miedo, depresión, insomnio y alteraciones en las relaciones sociales. (3)

En función de los distintos mecanismos neurofisiológicos que los originan, se definen dos tipos distintos de dolor, el *nociceptivo* y el *neuropático*. (3)

El *dolor nociceptivo*, también denominado dolor normal, aparece en todos los individuos y se produce por un daño somático o visceral. El *dolor somático* se origina por una lesión a nivel de piel, músculo, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis). El *dolor visceral* afecta a órganos internos, aunque no todas las vísceras son sensibles al dolor. Se caracteriza por ser un dolor mal localizado que se extiende más allá del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de

pecho), es lo que se denomina dolor referido. Suele acompañarse con frecuencia de reacciones vegetativas. (4)

El *dolor neuropático*, llamado también anormal o patológico, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión o enfermedad del Sistema Nervioso Periférico o Central. El sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, existiendo una falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor.

Una de sus características más típica patognomónica, es la existencia de alodinia: aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (así el roce de las sábanas produce dolor sobre una zona con neuralgia post herpética). Son ejemplos de dolor neuropático el mono radiculopatías, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, el dolor de miembro fantasma, el síndrome de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se han de llevar a cabo son distintas, pero haciendo siempre un gran hincapié en la prevención de los cambios centrales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión periférica (4)

1.3. Neurofisiología del Dolor.

Desde el punto de vista neurofisiológico, las vías de conducción del dolor son las siguientes: (5)

- Sistema nociceptor periférico, fundamentalmente las terminaciones nerviosas libres A-delta y C, cuyo cuerpo neuronal se encuentra en la:

- Neurona del ganglio raquídeo (primera neurona).
 - Segunda neurona o neurona en la médula espinal, fundamentalmente a nivel de la sustancia gelatinosa en el asta dorsal medular.
- Sistema de conducción ascendente, fundamentalmente el haz espino talámico.
 - Neuronas de centros tronco encefálicos y corticales.
 - Sistemas de inhibición descendentes.

Los estímulos nociceptivos nacen de terminaciones nerviosas amielínicas, que están constituidas por arborizaciones plexiformes, ubicadas en superficies viscerales, articulares, cutáneas y musculares. Básicamente hay 3 tipos de receptores denominados como receptores de terminaciones libres o nociceptores los cuales están asociados a la fibras C amielínicas, los cuales responden únicamente al dolor. Los mecano receptores de umbral elevado transmitidos a través de fibras A-delta mielinizadas, los cuales responden al dolor agudo inicial, punzante o primer dolor. (5)

Los receptores polimodales en la piel los cuales responden a estímulos como calor, sustancia química y tacto superficial y corresponde en su mayoría a fibras C, son responsables de las disestesias ardiente consecutiva o segundo dolor. En conjunto estos tipos de receptores son también denominados como Neuronas de primer orden o primarias. La mayoría de los nociceptores tienen la capacidad de disminuir el umbral doloroso o aumentar su respuesta cuando son sometidos a estimulación repetida, proceso denominado Sensibilización Periférica, la cual es importante modular para evitar la aparición de dolor

crónico. Estas aferencias nociceptivas están integradas con el sistema somático, simpático y con fibras musculares de neuronas del asta anterior responsable de la actividad muscular releja asociada al dolor. La activación de estos nociceptores a nivel del asta dorsal produce potenciales de acción los cuales inducen la liberación de neurotransmisores de los cuales el más importante es el glutamato que dan lugar a potenciales sinápticos mediados por receptores AMPA y sustancia P. A nivel local esta activación libera sustancias excitatorias para los nociceptores dentro de las que se encuentran iones hidrogeno, potasio, bradiquininas, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, sustancia P, todas estas en conjunto llamada Sopa inflamatoria. La primera sinapsis de la vía nociceptiva se halla en el asta dorsal la cual consta según Rexed de 6 laminas denominadas de la I –VI que van desde la más superficial a la más profunda. Estas son las denominadas neuronas de segundo orden las cuales hacen sinapsis con fibras C, A β , A-delta. Al igual que los nociceptores periféricos estas neuronas también pueden aumentar su umbral y su capacidad de respuesta debido a estimulación repetida, fenómeno llamado “windup” mediados por receptores de glutamato NMDA, lo que se denomina Sensibilización Central. (5)

Esta neuronas de segundo orden se proyectan con los centro superiores a través de haces denominados, espinotalámicos, espinoreticular, cervicotalámico, espinomesencefálico y espinohipotálamico. La mayoría de estas fibras terminan en la porción ventral posterior de las masas nucleares del tálamo y a pesar de que la función del tálamo no está bien definida se sabe que este recibe información nociceptiva bien definida topográficamente y

además de que participa en la modulación afectiva del dolor. Con respecto del papel de la corteza cerebral se sabe que la corteza parietal somato sensorial (S1-S2) estaría relacionada con el componente de discriminación sensorial del dolor y la corteza del cíngulo con la respuesta afectivo-emocional del dolor (2).

La inhibición de la nocicepción fue descrita inicialmente por Melzak y Wall en su teoría del “Control Gate”, esta teoría postulaba que la transmisión sináptica desde la primera neurona hasta la segunda, podría ser inhibida a través de unas neuronas inhibitorias la cual actuaba pre-sinápticamente. En condiciones normales en que “la puerta” queda abierta, la señal dolorosa inhibe a esta neurona inhibitoria. Sin embargo la entrada de señales dolorosas a través de extensos haces nerviosos puede activar a las inter neuronas cerrando la puerta e impidiendo que la señal dolorosa inicie el sistema sináptico entre la primera y segunda neurona. Las fibras aferentes mecanorreceptoras entran en el asta dorsal y se bifurcan en haces ascendentes y descendentes en la lámina III, contactando con neuronas en la lámina IV, V y II. Envían sus axones hacia el tracto de Lissauer donde ascenderán o descenderán para volver a la lámina I o II para sinaptar en las neuronas marginales y en las dendritas de las grandes neuronas. Estas son las neuronas inhibitorias que actúan post sinápticamente para modular la reactividad del impulso doloroso en el asta dorsal. Diversos neurotransmisores han sido encontrados en las raíces dorsales y en el asta dorsal. (6)

La sustancia P se encuentra en las raíces dorsales, en el ganglio de la raíz dorsal y en la lámina I a IV del asta dorsal, ha sido reconocido como el

neurotransmisor de las pequeñas fibras aferentes nociceptivas primarias. El GABA y la somatostatina son transmisores inhibitorios encontrados en las láminas I y II pueden ser los transmisores inhibitorios de las inter neuronas. Los opiáceos endógenos y las encefalinas, involucrados en el sistema de modulación descendente y local también están en la lámina I y II. Estructuras espinales como es la sustancia gris peri acueductal, la formación reticular y el núcleo magno del rafe son zonas donde se originan las vías descendentes. Es bien conocido que la estimulación de la sustancia gris peri- acueductal produce una analgesia extensa en humanos. Los axones de estos tractos actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y post sinápticamente en las neuronas de segundo orden o en las inter neuronas. (6)

Estas vías median su acción antinociceptiva por mecanismos α_2 - adrenérgicos, serotoninérgicos y mediante receptores opioides (μ , δ y κ). La acción de estos mediadores abre los canales del K^+ e inhibe los aumentos en la concentración del calcio intracelular. (6)

La norepinefrina media en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular. Las fibras serotoninérgicas producirán inhibición de las neuronas del asta dorsal mediante el cordón dorso lateral. (3) El sistema opiáceo endógeno actúa por medio de la encefalina metionina, de la encefalina leucina y de las – endorfinas, que se antagonizan por la naloxona. Actúan presinápticamente para hiperpolarizar las neuronas aferentes primarias e inhibir la sustancia P. También producen una inhibición postsináptica. En contraste con los opioides exógenos, actúan

postsinápticamente en las neuronas de 2º orden o en las interneuronas en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula. (6)

1.4. Vía del dolor.

El sistema somatosensorial, sirve en condiciones normales de funcionamiento para alertar al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica o nerviosa, con frecuencia se desarrolla un estado en el cual aparece una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia hacia tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). (7)

Todos estos procesos patológicos persisten después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen a las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor patológico después de curar la lesión tisular son debidos a cambios en la función del SNC, lo que se ha denominado *neuroplasticidad*.(7)

La plasticidad neuronal consiste en la capacidad de las neuronas para cambiar su función, su estructura o su perfil químico. Esto ocurre tanto a nivel de las neuronas primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior, pudiendo distinguirse tres fases o formas distintas de plasticidad: *activación, modulación y modificación*.(7)

Activación, en condiciones que podemos denominar fisiológicas, el dolor se inicia en las terminales periféricas (nociceptores) por la activación de los complejos formados por receptor-canal iónico, lo cual origina una corriente de despolarización en respuesta al estímulo nocivo, que puede ser químico, térmico o mecánico. Esta despolarización, si es lo suficientemente intensa, origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal.
(8)

Esta primera fase de plasticidad se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos. Esto ocurre a dos niveles:

- a) A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado hetero sensibilización).(8)
- b) A nivel del asta posterior de la médula espinal (“windup”): la activación de los nociceptores con estímulos de baja frecuencia origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos (en las neuronas del asta posterior), los cuales tienen como función señalar el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo. Mientras que estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neuromoduladores (como glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos de duración), los

cuales se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Por otra parte, esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción. El resultado final es una amplificación (“windup”) del potencial de acción.(8)

Modulación En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad de las aferencias periféricas y en las neuronas del asta posterior, por la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior. (8)

Modulación a nivel de los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por mediadores de la inflamación (PGE2, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inflamatorias. La modulación es el resultado de la activación de kinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa Ce (PKCe) por la proteína G de membrana unida a los receptores. Estas kinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de Na^{++} durante la despolarización. Se ha observado que mediadores diferentes actúan en distintos receptores periféricos produciendo el mismo resultado, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar de forma completa la sensibilización periférica. (8)

Modulación en asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y disminuyen los fenómenos inhibitorios. Esto no sólo ocurre en las sinapsis activadas (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y se produzca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la hipersensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada). (9)

Así, siempre que existe una activación continuada de nociceptores C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente de gran relevancia tanto en el dolor neuropático como en el inflamatorio. Esta implicación de los receptores NMDA es atribuible a dos mecanismos; en primer lugar a una despolarización mantenida por la sumación de potenciales lentos que llevan a la supresión del bloqueo por Mg^{++} de los canales asociados a receptores NMDA; y en segundo lugar la potenciación de la apertura de estos canales a través de la convergencia de distintas cascadas de la proteína G unida a los receptores (como receptores NK1, EP para prostanoídes, o mGlu (glutamato metabotrópicos). (9)

Un punto clave en la convergencia de la proteína G unida al receptor y la señal del receptor son las proteinkinásas que potencian las corrientes a través de los receptores NMDA, esto permite una mayor entrada de Ca^{++} , aumentando el Ca^{++} intracelular, lo cual a su vez incrementa aún más la actividad de las

proteinkininasas y activa a los receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback, de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales. (9)

Otro aspecto importante en esta fase, es la depresión de los mecanismos inhibitorios espinales. Esto ocurre principalmente a nivel de las sinapsis aferentes primarias en la sustancia gelatinosa. (10)

Modificaciones a nivel de la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal, su producción aumenta tras la inflamación y disminuye tras una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. (10)

Con la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad y por otra parte aumenta la síntesis de neuro moduladores como la sustancia P y factores neurotróficos cerebrales. Además de este incremento en la expresión genética, se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A (no nociceptivas) comienzan a producir sustancia P y factores neurotróficos tras inflamación. (11)

Tras una lesión nerviosa periférica algunos de los cambios que se producen son contrarios a los aparecidos tras inflamación, disminuyen sustancia P, CGRP y los receptores VR1 y SNS; otras modificaciones son similares, como el

aumento en factores neurotróficos cerebrales; y otras son específicas, como la disminución en receptores opiáceos. Además, las lesiones nerviosas producen una pérdida de neuronas sensoriales, siendo este fenómeno mucho más intensa para fibras C que para fibras A, dando lugar a una reorganización central de fibras A, que crecen desde láminas profundas del asta posterior hasta láminas más superficiales, donde terminan normalmente las fibras C, dando lugar a nuevas sinapsis, pudiendo ser estas nuevas conexiones una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean intratables. (11)

Modificaciones a nivel de las neuronas del asta posterior, tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios de transcripción en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) e inducción de la COX2 en estas neuronas. Se han observado dos patrones de modificaciones centrales, en uno se produce (tras inflamación periférica) un aumento en la expresión de receptores en las neuronas medulares para transmisores incrementados en las neuronas primarias, en el segundo se observa (tras lesión nerviosa) una reducción en la inhibición, por una reducción en los transmisores, en los receptores o por una disminución de neuronas inhibitorias. (12)

1.5. Escalas de evaluación del dolor.

En la cuantificación del dolor siempre hay que intentar utilizar escalas de medida, estas nos permiten hacer una valoración inicial y comprobar el efecto de los tratamientos administrados. Hay varios tipos: (12)

Escalas unidimensionales:

- a) Escala verbal simple: dolor ausente, moderado, intenso, intolerable.
- b) Escalas numéricas: de 0 a 10.
- c) Escala analógica visual.
- d) Escala de expresión facial.

La escala numérica verbal, consiste en interrogar al paciente acerca de su dolor diciéndole que si 0 es “no dolor” y 10 el “máximo dolor imaginable”, nos dé un número con el que relacione su intensidad. En la escala de graduación numérica, el paciente debe optar por un número entre el 0 y el 10 que refleje la intensidad de su dolor; todos los números aparecen encasillados, de manera que lo que deberá hacer es marcar con una “X” la casilla que contiene el número elegido.(12)

La escala analógica visual (VAS) consiste en línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable” que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10 respectivamente; el paciente marcará aquel punto de la línea que mejor refleje el dolor que padece.(12)

La escala de expresión facial muy usada en la edad pediátrica, se representan una serie de caras con diferentes expresiones que van desde la alegría, modificándose sucesivamente hacia la tristeza hasta llegar al llanto. A cada una de las caras se les asigna un número del 0 al 5 correspondiendo el 0=no dolor y 5=máximo dolor imaginable. (12)

Escalas multidimensionales.

El cuestionario de McGill, consiste en presentar al paciente una serie de términos o palabras agrupadas que describen las dos dimensiones que integran la experiencia dolorosa (sensorial y emocional); pero además incluye una tercera dimensión que es la evaluativa. Cada una de estas dimensiones tienen asignado un número que permite obtener una puntuación de acuerdo a las palabras escogidas por el paciente; esta puntuación refleja el modo en que éste califica su propia experiencia dolorosa y, por consiguiente, permite valorar la influencia dolorosa que sobre esta experiencia ejercen los factores emocionales y sensoriales que la integran. Por su complejidad, este cuestionario es de poca utilidad en la valoración del dolor postoperatorio. (13)

Escalas "objetivas".

En esta forma de evaluación del dolor, es el propio observador quien va a inferir un valor a la intensidad de dolor que sufre el paciente. Se basa fundamentalmente en la observación del comportamiento o actitudes que adopta éste, como puede ser la expresión facial, el grado de movilidad, tensión muscular, postura corporal, TA, FC, etc. No es una escala muy fiable. (13)

2.1 Analgesia Postoperatoria.

El concepto de analgesia implica un adecuado control del dolor postoperatorio, que permita una recuperación temprana de las actividades normales del paciente, no se puede lograr con un simple fármaco, sino que es necesario la acción sinérgica de varios grupos de fármacos de modo que se reduzcan las

dosis totales de cada grupo y de esta forma disminuimos los efectos adversos de cada grupo de fármacos, es decir, implica la combinación de diferentes clases de analgésicos así como el uso de diferentes vías de administración de los analgésicos con el objetivo de lograr un adecuado control del dolor postoperatorio. (13)

El objetivo será conseguir, a través de la combinación o asociación de fármacos analgésicos, aumentar su poder o potencia analgésica, mejorar su biodisponibilidad y atenuar la intensidad de los efectos adversos y disminuir la frecuencia de su aparición. (13)

El actual conocimiento de la fisiopatología del dolor, nos lleva a la idea de que el alivio del dolor afectivo es poco probable, con la administración de una terapia unimodal con opioides, sino que se requiere una terapia multimodal mediante otros agentes no opioides, que afecten a la inflamación periférica (aínes), bloqueen la actividad nerviosa aferente (anestésicos locales) y modulen los procesos de dolor central (opioides, antagonistas de NMDA, agonistas alfa. (13)

La utilización de analgésicos de manera combinada para abordar el dolor agudo producido por la cirugía, no debe reducirse al postoperatorio, sino que debe abarcar todo el perioperatorio, desde el preoperatorio hasta alcanzar la recuperación funcional del paciente. (13).

2.1, Tipos de administración de analgesia post operatoria.

2.1.1 Analgesia Intravenosa.

La terapia intravenosa debe emplearse al menos en los tres primeros días luego de cirugía mayor, especialmente para la administración de los opioides, los cuales con frecuencia deben titularse y tienen un tiempo de respuesta más rápido por esta vía comparándolos con cualquier otro fármaco.(13)

Los fármacos con efectividad demostrada en analgesia POP intravenosa son los opioides, los antiinflamatorios no esteroides (AINES), el acetaminofen y otros adyuvantes como la ketamina, la gabapentina, entre otros. Los opioides son los fármacos más efectivos para el control del dolor POP moderado a severo en los primeros tres días posquirúrgicos. (13)

2.1.2 Analgesia Neuroaxial.

La analgesia neuroaxial, es una técnica que consistía en la aplicación de un medicamento en cercanías al cordón espinal, dentro del espacio subaracnoideo o epidural en los tejidos grasos alrededor de la duramadre, por inyección o infusión a través de un catéter. (14)

Esta técnica fue inicialmente desarrollada desde hace 100 años en la forma de anestesia espinal, desde entonces esta técnica es ahora empleada para administrar un gran número de medicamentos para proveer tanto anestesia, analgesia y tratamiento para la espasticidad en un gran número de enfermedades agudas y crónicas. Inicialmente solo los anestésicos locales

fueron utilizados por esta ruta, pero en el año 1900 fue introducida la morfina para el tratamiento de procesos dolorosos. Los efectos neuroaxiales de la administración de opioides es el resultado de la acción compuesta de efectos regionales directos sobre los receptores opioides cerebrales, del transporte cefálico vía el líquido cefalorraquídeo, y de los efectos centrales y periféricos de la absorción sistémica. (14)

Farmacocinética de la vía peridural.

Una sustancia administrada por vía peridural tiene varias posibilidades de difusión. Puede difundir sucesivamente a través de la duramadre al LCR para luego fijarse en sitios específicos (receptores opiáceos) y no específicos (fosfolípidos de membrana). Las otras vías son las siguientes: (15)

- La difusión hacia las estructuras subyacentes, movimientos del LCR.
- La reabsorción vascular por los vasos peridurales;
- La fijación a las grasas del espacio peridural.

Liposolubilidad e Hidrosolubilidad.

La importancia relativa de cada una de estas vías de difusión depende, en gran medida, de la liposolubilidad del opiáceo. Cuanto más liposoluble es el agente, más importante es su fijación a las grasas, además cuanto más liposoluble, más rápida es su resorción vascular. Estos dos factores contribuyen a la disminución de la cantidad de opiáceo capaz de atravesar las membranas meníngeas para actuar en la médula. Por último, se ha observado una relación bifásica entre la permeabilidad de las membranas meníngeas y la

liposolubilidad hasta un valor de coeficiente de partición octanol/ agua de, cualquier aumento de liposolubilidad se acompaña de un incremento de la permeabilidad. (15)

En cambio, para todo incremento de liposolubilidad por encima de valor disminuye la permeabilidad. Estos resultados reflejan la doble composición de la barrera hematomeníngea: acuosa (líquido extracelular) y lipídica (membrana celular). Para alcanzar las neuronas, el opiáceo debe difundir en estos medios, lo que explica que los opiáceos de liposolubilidad intermedia (alfentanilo, meperidina, hidromorfona) difunden con la misma facilidad en un medio acuoso como en uno lipídico, a diferencia de los opiáceos muy liposolubles (fentanilo, sufentanilo) y poco liposolubles (morfina). (15)

Cuanto más liposoluble es el opiáceo, más se acerca la dosis necesaria por vía peridural a la utilizada en administración por vía intravenosa y más los efectos analgésicos son de naturaleza sistémica, por lo que se requieren soluciones con adrenalina para disminuir la resorción vascular (16).

3.- Analgésicos.

Son fármacos que nos ayudan a disminuir la intensidad del dolor, habitualmente pueden agruparse por su mecanismo de acción, ruta de administración, su eficacia o la duración de su acción. Nosotros los clasificaremos a continuación fundamentalmente por su mecanismo de acción. (17).

3.1 Analgésicos No opioides.

Los AINES previenen la producción tisular de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte al ácido araquidónico en endoperoxidasas cíclicas inestables, que a continuación forman prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Su efecto analgésico se realiza por inhibición de la producción de prostaglandinas inflamatorias en el sitio lesionado, por inhibición de prostaglandinas centrales, o por otros efectos a nivel central (como sugieren estudios recientes). Todos los AINES tienen efectos analgésico, antiinflamatorios y antipiréticos (18).

La aparición de AINES inyectables ofreció el potencial de ofrecer analgesia perioperatoria sin efectos secundarios como los de los opioides. Se han demostrado altamente eficaces en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía ortopédica y ginecológica, así como para determinados tipos de dolor poco sensible a los opioides como el caso del dolor originado por metástasis óseas y dolores por espasmo en vesícula biliar y vías urinarias. (18) Los efectos adversos de este grupo de fármacos son: úlcera péptica (PG E2 y PG12 son esenciales para la producción de moco protector en la mucosa gástrica); disfunción renal. (18)

En 1991 se describe una forma inducida de ciclooxigenasa (COX-2). Esta enzima es inducida por diversos factores como el traumatismo quirúrgico, endotoxinas, interleucina-1 e hipoxia. Se cree que la ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) es la encargada de la producción fisiológica normal de

prostaglandinas, que son citoprotectoras de la mucosa gástrica y que participan en muchos aspectos de la función tubular renal. La aparición de nuevos AINES que inhiben la COX-2, es actuar en la lesión tisular, a la vez queda indemne la función de la COX-1 en otros tejidos, representa una mejora importante en el perfil de seguridad de estos agentes. (19)

Otro mecanismo es la inhibición de prostanoïdes en el que se está investigando, es en el desarrollo de agentes capaces de antagonizar el receptor selectivo de la prostaglandina E I. (19)

En resumen, los AINES tienen un valor importante como alternativa analgésica no opioide postoperatoria, y pueden utilizarse con seguridad si se respetan las contraindicaciones y se administran en dosis adecuada. (19)

El paracetamol o acetaminofén es un coadyuvante eficaz para la analgesia con opioides, disminuyendo las necesidades de estos últimos o las puntuaciones de dolor en 20 a 30%. Se considera que tiene efectos analgésicos y antipiréticos, pero no se les considera antiinflamatorio. (19)

Su mecanismo de acción es inhibir la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central, a la vez que deja relativamente indemne la producción periférica de prostaglandinas.

En comparación con las dosis efectivas de los aines probablemente tenga menor potencia analgésica, pero en combinación parece que incrementa el

efecto antinociceptivo. Estudios han demostrado que el propacetamol es eficaz no sólo para la analgesia postoperatoria, sino que tiene además más eficacia que el paracetamol. Una investigación demostró una reducción del 46% en las necesidades de opioides en pacientes ortopédicos que recibieron propacetamol. Paracetamol IV (perfalgan8) tiene un inicio de acción más rápido, mayor potencia analgésica y una duración de acción más prolongada que el paracetamol oral, sólo necesita 20 minutos para alcanzar concentraciones en líquido cefalorraquídeo, gracias a su capacidad para atravesar con la barrera hematoencefálica, lo que va a traducirse en un rápido inicio de su acción analgésica. Los efectos genotóxicos potenciales del paracetamol son fenómenos acompañantes sólo de las dosis hepatotóxicas.

En conclusión, el paracetamol es muy eficaz como analgésico postoperatorio, usado en combinación con aines, parece que proporciona analgesia adicional.

(20)

Otro grupo farmacológico alternativo, es aquel que intenta atenuar el estímulo doloroso mediante la atenuación de la respuesta a nivel central y sobre todo espinal, a través del predominio de neurotransmisores inhibitorios. En este grupo destacan cuatro fármacos: α_2 - agonistas, los antagonistas del receptor NMDA (ketamina), la neostigmina y la amitriptilina. (20)

3.2 Analgésicos opioides.

El término opioide, se aplica a todos los componentes agonista y antagonistas de los receptores múltiples de opioides con actividad semejante a la morfina y a

los opiáceos Conocidos como "Narcóticos" (adormecimiento), se utilizan principalmente para combatir el dolor. Son legales para uso médico, por sus propiedades analgésicas. Son derivados preparados a partir de la Goma de Opio (*Papaver Somniferum*), misma que se obtiene a partir del jugo extraído de los bulbos de la amapola. (20)

Los receptores μ están presentes en gran cantidad, en la corteza cerebral el tálamo y la región gris periacueductal. También hay probablemente en menor cantidad en la médula espinal, y aparentemente parecen mediar los efectos conocidos tradicionales de los opioides, incluyendo analgesia, depresión respiratoria, euforia y capacidad para producir dependencia física. Los receptores κ están relacionados probablemente con la anestesia espinal, sedación y miosis. Existen pruebas de que los receptores κ no producen depresión respiratoria, median la taquipnea, taquicardia, midriasis y disforia. (20)

La disponibilidad de un opioide tras su administración perimedular, depende de la capacidad de distribución desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular, el cual está localizado en el asta posterior de la sustancia gris de la medula espinal la cual a su vez está rodeada de sustancia blanca. Un fármaco administrado por vía epidural tendrá que atravesar además de su contenido, las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras su colocación intradural estos tejidos se reducen. (21)

En cambio cuando estos medicamentos se administran endovenosamente el flujo sanguíneo lo depositara a una distancia de unas micras de su biofase

supra medular teniendo que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Estas diferencias en las distancias de difusión determinaran las potencias relativas diferentes de cada opioide según la vía de administración empleada.

“Cualquier droga depositada en el espacio epidural disminuirá su concentración en función de la redistribución a los tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá del volumen y de las propiedades fisicoquímicas relativas de dichos tejidos con relación a las del opioide en particular. Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofilicas) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofilicos como sufentanilo o fentanyl, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares”.

Por lo anteriormente expuesto, la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima determinara una mayor cantidad de droga disponible en la biofase medular, condición que cumplen en mayor parte los fármacos hidrofílicos. En resumen los opioides lipofilicos como el fentanyl tienen un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta que los opioides hidrofílicos como la morfina cuando son administrados epiduralmente o intratecalmente. Esta rápida y sostenida absorción sistémica también contribuye a los efectos analgésicos sistémicos y al aumento de los efectos adversos. Opiodes lipofilicos como la morfina penetran los tejidos neurales más lentamente a su vez de una eliminación más lenta lo que contribuye a una más amplia distribución en el liquido cefalorraquídeo. En el caso de la morfina su

acción ha podido ser prolongado hasta por 48 horas debido a una presentación de envoltura liposomal. Por consiguiente la analgesia puede ser conseguida a sitios distantes de la colocación de la droga, sin embargo la amplia distribución rostral a través del líquido cefalorraquídeo de la droga permite que esta alcance niveles cerebrales mayores aumentando el riesgo depresión respiratoria. Con respecto a la resistencia de las meninges a la difusibilidad a los opioides está dada en el 90% por la aracnoides y el resto por la duramadre. (21)

3.2.1 Receptores.

Los receptores opiáceos serían de tres tipos μ , δ y κ . A cada tipo de receptor corresponde una familia de endomorfina. Las endorfinas tienen una afinidad por los receptores μ , las encefalinas por los δ y las dinorfinas por los receptores κ . Por otro lado, estas tres familias principales de endomorfina derivan de tres péptidos diferentes. La proopiomelanocortina da origen a la β -endorfina, la proencefalina A, a las encefalinas, y la proencefalina B, o prodinorfina, a las dinorfinas. (21)

Al fijarse a los receptores opiáceos, los opiáceos producen efectos primarios sobre las membranas. Son principalmente inhibidores aunque también pueden ser excitadores. En realidad, los receptores opiáceos están acoplados a una proteína G que inhibe (G_i) o estimula (G_s) la adenilciclase. La principal acción de la activación de los receptores por los opiáceos es una inhibición, con la consiguiente disminución de la concentración intracelular de AMP cíclico (ácido adenosinmonofosfórico), lo que da lugar a la abertura de los canales de potasio y la hiperpolarización de las membranas. Dicha proteína G puede también

actuar independientemente del AMP cíclico en el canal del calcio. Esta interacción receptores-proteína G se atribuye a los receptores μ y δ . (21)

Los agonistas actuarían disminuyendo la conductancia cálcica por el cierre directo de los canales de calcio. De este modo, el AMP cíclico y el calcio intracelular desempeñan el papel de segundos mensajeros para los opiáceos, como también sucede con muchos otros ligandos. En particular, determinan la liberación de neurotransmisores. Estos efectos inhibitorios primarios pueden conducir a una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas que da lugar a la inhibición de la transmisión sináptica. (21)

Los receptores opiáceos medulares están situados principalmente en las láminas superficiales de la médula, I (zona marginal de Waldeyer) y II (sustancia gelatinosa), estando en menor número en las láminas más profundas. el 70 ó 90% de estos receptores son de tipo μ , el 5 y el 30 % son δ y entre el 5 y el 9 %, κ . (22)

Los receptores opiáceos se sitúan en el extremo de las fibras C y A δ (localización presináptica) y en las dendritas de las neuronas (localización postsináptica) correspondientes. Estas localizaciones respectivas, pre y post sinápticas, varían según el tipo de receptor. Se ha demostrado una acción presináptica para los receptores μ y δ pero no para receptores κ . (22)

A nivel supraespinal, los receptores opiáceos están presentes en numerosas estructuras. Los receptores μ se encuentran sobre todo en la sustancia

periacueductal, los núcleos dorsal y mediano del rafe, el estriado, el córtex (capas I y III), el hipocampo y el tálamo. Los receptores δ se localizan especialmente en el córtex (capas I, II y VI) y en el estriado (putamen, globus pallidus) y los receptores κ , en el núcleo accumbens, el hipocampo y el tálamo

3.2.2 Clasificación.

- **Agonistas puros o totales (μ): canales de κ .**

Morfina, oxicodona, metadona, fentanilo y análogos, (codeína y tramadol: fármacos peculiares)

- **Agonistas parciales (μ):**

Buprenorfina.

- **Agonistas (κ) / antagonistas (μ) mixtos: canales de Ca.**

Pentazocina, Nalbufina, Butorfanol, Dezocina

- **Antagonistas puros (μ , κ y δ):**

Naloxona y naltrexona

Efectos adversos de los opioides.

Al igual que con la administración sistémica la depresión respiratoria es el efecto adverso más importante y que potencialmente amenaza la vida. Este puede ocurrir por la absorción sistémica del medicamento y o por migración rostral dentro de líquido cefalorraquídeo. La morfina intratecal resulta en una depresión respiratoria de mayor duración que la ocasionada por dosis equivalentes de opioides intravenosos. Este efecto es dosis dependiente para el mismo opioide y para la misma ruta de administración, el prurito es un efecto adverso característico de la administración de opioides neuroaxiales y en

especial de la ruta intratecal, con una incidencia reportada del 30-100%. La fisiología del prurito inducido por opioides ha sido muy mal entendida, uno de las propuestas es la que implica vías neurales específicas. Dentro de las opciones para la prevención y tratamiento incluye la coadministración de pequeñas dosis del antagonista naloxona, antihistamínicos, antagonistas de los receptores del 5 HT3 de la serotonina, Náuseas y vómitos continúa siendo uno de los principales efectos adversos asociados al uso de opioides y las dosis requeridas para producirlos son mucho más bajas por vía intratecal que por vía sistémica. (23)

Por todo lo anterior podemos concluir que la analgesia postoperatoria es controversial y por ese motivo debe encontrarse una línea de manejo que resulte con el mínimo de efectos adversos para el paciente y con una buena calidad en el manejo del dolor. (23)

Nalbufina.

La nalbufina tiene una fórmula química parecida a la de la oximorfona.

Farmacocinética.

La nalbufina tiene una liposolubilidad elevada, lo cual explica su importante distribución tisular. Se absorbe rápidamente por vía intramuscular y los picos de concentración a los 30 minutos. Su aclaramiento plasmático es elevado, próximo al del flujo sanguíneo hepático, de manera que la biodisponibilidad de la vía oral es muy baja y su vida media de eliminación de 3 a 6 horas.

Atraviesa rápidamente y de forma considerable la placenta, siendo el índice fetomaterno de alrededor de 1. El metabolismo de la nalbufina es exclusivamente hepático. Una proporción muy grande es directamente glucuroconjugada y eliminada en orina. (24)

Farmacodinámica.

Los efectos farmacológicos de la nalbufina se caracterizan por sus propiedades agonistas de los receptores κ y sus propiedades antagonistas de los receptores μ .
Acciones agonistas Analgesia: el efecto máximo de la nalbufina sobre la analgesia aparece a partir de una dosis de entre 0,3 y 0,5 mg/kg, lo que corresponde a una dosis equivalente de morfina de entre 0,15 y 0,25 mg/kg (24).

Este efecto máximo limita considerablemente la eficacia analgésica de este fármaco en el alivio del dolor postoperatorio intenso. El efecto analgésico aparece a los 2 ó 3 minutos de su administración por vía intravenosa y a los 15 ó 20 minutos tras su inyección intramuscular o subcutánea. El pico del efecto se puede retrasar hasta 30 minutos tras su administración intravenosa. El efecto analgésico dura unas 4 horas en promedio. (24)

Acción sobre el sistema respiratorio: la acción analgésica de la nalbufina se acompaña de cierto grado de depresión respiratoria, observándose el efecto máximo a partir de una dosis de 0,3 a 0,5 mg/kg, en promedio, corresponde a una depresión del 50 % de la respuesta ventilatoria al CO₂. A diferencia de lo que se ha observado con buprenorfina, es capaz de antagonizar la acción de depresión respiratoria de la nalbufina. Acción sobre el sistema cardiovascular:

la nalbufina se caracteriza por la ausencia de alteraciones hemodinámicas. La nalbufina produce una sedación más marcada que los agonistas puros a dosis equiactivas. La frecuencia de estos efectos adversos es muy superior a la descrita para los opiáceos agonistas puros. Acciones digestivas: las náuseas y los vómitos son tan frecuentes como con la morfina, pudiendo aparecer tardíamente, 2 horas después de la inyección. El tracto intestinal está poco alterado y la presión en las vías biliares no aumenta de forma significativa. Sin embargo, la nalbufina produce el mismo retraso que la morfina en el vaciado gástrico mediante un aumento del tono pilórico. (24)

Buprenorfina.

La buprenorfina es un opiáceo semisintético derivado de la tebaína. Se caracteriza por poseer una actividad agonista parcial de los receptores μ .(24)

Farmacocinética.

La buprenorfina es una sustancia extremadamente liposoluble que se difunde rápidamente en el organismo, especialmente a través de la barrera hematoencefálica. La administración por vía intravenosa responde a un modelo de tres compartimentos, la vida media π es de 2 minutos, la vida media α de entre 10 y 20 minutos y la $t_{1/2\beta}$ de 310 minutos. Su duración de acción no está correlacionada con la vida media de eliminación; se explica por la vida media de disociación muy larga de este fármaco de los receptores opioides, por los que tiene gran afinidad. Por lo general es bien absorbida cuando se administra por vía sublingual. Una dosis de 0,4 mg por vía sublingual corresponde a 0,3 mg por vía intramuscular. (24)

Farmacodinámica

Acciones agonistas: produce analgesia cuya posología óptima es de entre 4 y 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que corresponde a una dosis equivalente de entre 0,1 y 0,2 mg/kg de morfina. Se alcanza el efecto máximo a los 30-60 minutos y el efecto analgésico dura de 6 a 8 horas. La utilización de dosis superiores se asocia a una somnolencia muy intensa, así como a una incidencia alta de náuseas y vómitos. La depresión respiratoria de la buprenorfina se ha evaluado mediante estudios de la regulación ventilatoria. Al igual que los otros agonistas-antagonistas, la buprenorfina produce, en dosis equiactivas, el mismo grado de depresión respiratoria que la morfina, este hecho es importante conocer cuanto que la naloxona no antagoniza la depresión respiratoria producida por buprenorfina. (24)

Los efectos hemodinámicos producidos por la buprenorfina son moderados. En cambio, existen otros efectos secundarios, que dependen de la dosis y que aparecen sobre todo al aumentar las dosis por encima de 3 ó 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Así, se han descrito: una acción sedante central con somnolencia, una acción euforizante observándose efectos psicomotores idénticos a los que se describen con los fármacos antagonistas-agonistas clásicos: disforia, alucinaciones, excitación, vértigo, sensación de ebriedad; náuseas y vómitos; reducción del vaciado gástrico y del tránsito intestinal aumenta la presión del colédoco. (24)

Efectos antagonistas la buprenorfina, es un fármaco con actividad antagonista. Su aparición con buprenorfina tarda más (1 hora después de su administración

por vía intramuscular), aunque dura más (su duración de acción es 9 veces mayor que la de la naloxona) (24)

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Qué eficiencia tiene, en la analgesia postoperatoria el uso de nalbufina administrada por vía epidural comparada con buprenorfina vía epidural en pacientes pos operadas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”?

III JUSTIFICACIÓN.

El mal manejo del dolor agudo postoperatorio es uno de los factores que en mayor medida generan insatisfacción en las usuarias de los servicios quirúrgicos y se refleja en los indicadores de calidad como factor de escogencia futura de un servicio quirúrgico.

El uso de diferentes opioides por vía peridural, ha demostrado buen control del dolor en el postoperatorio inmediato, de diferentes tipos de intervenciones, en cirugía mayor, y para el tratamiento de síndromes doloroso crónicos de origen no maligno y además duración del efecto analgésico, no obstante esto asociado a algunos efectos secundarios propios de estos fármacos.

Sin embargo, no hay comparación entre la analgesia dada por nalbufina o buprenorfina espinal frente a la vía endovenosa, en esta población especial de paciente en nuestro medio, y tampoco con el uso de fármacos no analgésicos sino los usados para manejo de los efectos adversos relacionados con los opioides.

Además de lo anteriormente expuesto, se ha demostrado que las pacientes en quienes se utiliza la analgesia espinal tienen una menor incidencia de

complicaciones trombo embolicas secundaria a un menor estado pro coagulable inducido por el procedimiento quirúrgico.

Por lo anteriormente expuesto, consideramos el grupo investigador principal y el grupo de anestesia de nuestra institución de esencial importancia avanzar en la investigación de nuevas y mejores estrategias de analgesia preventiva que nos permitan mejorar nuestros estándares.

Todo esto beneficiará a la población usuaria del Hospital General Gustavo Baz Prada sometida a este tipo de intervención quirúrgica, mejorando por tanto el desempeño de su propio cuidado en los primeros días de su postoperatorio, y a su vez podría llegar a ser implementado como técnica analgésica en otro grupo especial de interés que son nuestra población pediátrica y obstetrica.

Esto ayudará a estandarizar la práctica de manejo de dolor postoperatorio en nuestro Hospital beneficiándonos y disminuyendo la morbilidad. Por lo anteriormente expuesto consideramos válido y útil el desarrollo del presente proyecto de investigación.

IV HIPÓTESIS.

La nalbufina administrada por vía epidural es más eficaz en la analgesia posoperatoria y con menor efectos secundarios que la buprenorfina administrada por vía epidural en pacientes posoperadas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada.

V OBJETIVOS.

General.

Evaluar la eficiencia de la nalbufina administrada por vía epidural en la analgesia posoperatoria y con menores efectos secundarios en comparación con la buprenorfina administrada por vía epidural en pacientes pos operadas de

histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General Dr. Gustavo Baz Prada.

Específicos.

- Medir la intensidad del dolor postoperatorio en histerectomía abdominal utilizando la escala visual análoga y la escala numérica verbal bajo el esquema de tratamiento con nalbufina y buprenorfina peridural.
- Identificar los efectos secundarios más frecuentes con el uso de los opioides por vía peridural bajo el esquema de tratamiento con nalbufina y buprenorfina
- Evaluar la prevalencia de los efectos secundarios de las pacientes manejadas con nalbufina administrada por vía epidural para analgesia postoperatoria en comparación con las que recibirán buprenorfina administrada por vía epidural.
- Identificar los cambios hemodinámicos bajo el esquema de tratamiento con nalbufina y buprenorfina vía peridural.
- Identificar el esquema de tratamiento más eficiente con el uso de nalbufina y buprenorfina peridural en pacientes post operadas de histerectomía abdominal.

VI MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODO.

1.- Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.

2.- Universo de trabajo.

Pacientes sometidas a histerectomía total abdominal y que reciban anestesia regional en los quirófanos del Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada” de septiembre del 2012 febrero del 2013.

3.- Descripción de las variables.

a) Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medida	Escala
Analgésia postoperatoria	Esquemas farmacológicos administrados por diferentes vías de administración que tiene como objetivo controlar el dolor originado por una cirugía	La analgesia postoperatoria será controlada a través de la evaluación de la eficacia de dos esquemas farmacológicos epidurales: a) Nalbufina S.P b) Buprenorfina	Esquema A (Nalbufina) Esquema B (Buprenorfina)	Cualitativa Nominal

Variable dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medida	Escala
Dolor		La intensidad del dolor se realizará a través de la aplicación de la escala visual análoga, una escala numérica del 0 al 10 donde 0 es sin dolor y 10 el peor dolor en su vida se pedirá al paciente que refiera a un número de esta escala la intensidad de su dolor y posteriormente se categorizará. Las calificaciones menores o iguales a 3 será considerado como dolor controlado.	0 Sin dolor 1 – 3 Dolor leve 4 – 7 Dolor moderado > 7 Dolor intenso	Cualitativa nominal

Medicación de rescate	Administración de un fármaco a un paciente que tiene como objetivo el control del dolor que aún con el esquema primario no ha podido ser controlado.	Se realizará a través de la verificación de la hoja de control de enfermería de hospitalización si fue o no administrado un analgésico requerido por el paciente para el control del dolor.	Administración: 0 = No 1 = Si	Cualitativa nominal
Prevalencia de efectos secundarios	Presencia de otros efectos farmacológicos que no son referidos como su efecto principal pero que pueden afectar de manera variable la evolución de un individuo determinado.	Los efectos secundarios de los medicamentos opiáceos se valorarán como presencia o ausencia de la siguiente lista: -Mareo -Nausea -Vómito -Retención urinaria -Sedación -Otros	Presencia: 0 = No 1 = Si	Cualitativa nominal

4.- Selección de la muestra

Pacientes programadas para histerectomía total abdominal, con edades de entre 40 y 60 años, con ASA I y ASA II quienes no tengan contraindicaciones para la anestesia regional.

a) Tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra tomando en cuenta el porcentaje de pacientes con dolor controlado en cirugía de colecistectomía, el 60% con nalbufina (Torres-Hernández 2002) y el 88.5% con buprenorfina (Trujillo-Esteves 1995), tomando en cuenta una potencia del 80% y un valor alfa del 5%:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 pq}{\delta^2} \right]$$

Donde:

$$Z_{\alpha} = 1.96 (\alpha = .05)$$

$$Z_{\beta} = .8420 (\beta = .20)$$

Proporción del grupo₁ (Buprenorfina)= .885 $7.85 \times .1911 = 1.5 / 0.08 = 38$

Proporción del grupo₂= .60

$$p = (.885 + .60) / 2 = .7425$$

$$q = (1 - p) = (1 - .7425) = .2575$$

$$\delta = (p_1 - p_2) = (.885 - .60) = .285$$

Sustituyendo:

$$n = 2 \left[\frac{(1.96 + .8420)^2 (.7425 \times .2575)}{.285^2} \right]$$

Total de pacientes: 30 divididos en 2 grupos.

b) Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Firma de consentimiento informado
- Pacientes con estado físico ASA I y II
- Programados para histerectomía total abdominal electiva sin contraindicación de bloqueo peridural
- Pacientes entre 40 y 60 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cambio de técnica anestésica durante el procedimiento.
- Pacientes con complicación quirúrgica como choque hipovolemico y lesiones a otros órganos.
- Pacientes con complicaciones anestésicas durante el procedimiento anestésico.

- Pacientes que después de haber aceptado y firmado la hoja de consentimiento informado desistan de participar en el presente estudio
- Pacientes con PAD

5.- Procedimientos

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada” y firma del consentimiento informado (Anexo 1) se procederá a asignar aleatoriamente a los pacientes, por medio de una tómbola que contenga dos papeles numerados del 1 al 2, en cada uno de los dos grupos y recibir ya sea por vía epidural Nalbufina sp (Grupo 1) o buprenorfina por vía epidural (Grupo 2). Una vez asignados los pacientes serán monitoreadas no invasivamente, generando cada 5 minutos signos vitales como son: tensión arterial, frecuencia cardíaca por medio de electrocardiógrafo continuo de 5 derivaciones, oximetría de pulso continuo. Posterior al monitoreo se administrará una carga de solución Hartmann de 500ml previo a la administración de la dosis del bloqueo epidural. Dicha técnica de anestesia regional será aplicada a la técnica con forme domine el anesthesiólogo. La dosis de anestésico local será estandarizada y determinada como sigue: Lidocaína con epinefrina: 6mg/kg, se procederá a dar la latencia para iniciar el procedimiento anestésico.

Una vez terminado el acto quirúrgico, las soluciones analgésicas se prepararán como sigue: para las pacientes seleccionadas para el grupo 1 la dosis de nalbufina sp se calculará a 0.050 mg/kg aforado 5ml de solución fisiológica. Para el grupo 2 la buprenorfina se calculará a 0.25mg/Kg aforado en 5ml de solución fisiológica. La administración del fármaco se incitara cuando las pacientes presente dolor con un EVA mayor a 4 y que no tenga efectos de bloqueo motor o sensitivo. La eficacia de los efectos analgésicos entre ambos grupos serán llevados en los siguientes tiempos: en UCPA, a los 30, 60, 90, 12 y 24 horas. La escala de valoración de la analgesia postoperatoria será la escala visual análoga del 0 al 10, categorizando el dolor en: Sin dolor (0), Leve

(1-4), Moderado (5-7), Severo (8-10), los analgésico de rescate se administraran cuando tengan un EVA mayor a 4 posterior a la administración de nalbufina o buprenorfina peridural, se evaluaran los efectos secundarios, en caso que se presente sedación se valorara con la escala de Ramsay si es menor a 3 se estimulara a la paciente Todas las observaciones serán registradas en la hoja de recolección de datos del (anexo 2).

6.- Análisis estadístico

a) Recolección de datos

Los datos se recabarán en la hoja de información de datos del anexo No. 2

b) Organización de datos

Los datos serán vaciados a una hoja de Microsoft Excel 2003 para el análisis exploratorio de los mismos.

c) Presentación de datos

La presentación de los datos se realizará de acuerdo al tipo de variable: para las variables cuantitativas su estadística descriptiva se realizará por media y desviación estándar, y mostradas según corresponda por medio de histogramas con barras de error o por medio de tablas. La estadística descriptiva de las variables cualitativas nominales se realizará por medio de frecuencia y porcentajes, mostrada a través, según sea el caso, por gráficos de sectores o por tablas. Para las cualitativas ordinales por medio de rangos y graficados por barras con barras de error.

d) Análisis de la información

La inferencia estadística se realizará según corresponda al tipo de variable: para las variables cuantitativas realizará primero un análisis exploratorio de datos a través de pruebas de normalidad, encontrar datos atípicos, y darles tratamiento a través de transformaciones de datos, las pruebas de normalidad serán Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks, si son normales el análisis será a base de un ANOVA de un factor con prueba Tukey y en caso de no ser

normales se transformarán los datos, si aún así no se normalizan se realizarán pruebas no paramétricas a través de ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para las variables cualitativas nominales se realizará a través de prueba de Chi cuadrada de tendencia lineal. Para variables cualitativas ordinales a través de ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis.

e) Interpretación de datos

La diferencia será significativa cuando el valor p sea menor a .05

VII.- CONSIDERACIONES ETICAS.

El estudio contará con la aprobación del comité local de investigación, consentimiento informado del paciente además de tomar en consideración la Declaración de Helsinki con su última enmienda en Corea del Sur en el 2008, el Código de Nuremberg, el Reporte de Belmont, además de las instancias legales mexicanas: La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, La Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud y la Norma que Establece las Disposiciones para la Investigación en el Instituto de Salud del Estado de México.

VIII.- RESULTADOS.

Se tomó información de 30 mujeres programadas para histerectomía total abdominal del cual se obtuvo en el grupo 1 (nalbufina) un peso promedio de 69,6 kilos (± 6.4 DE), talla de 1.61 Metros. ($\pm 0,6$ DE), IMC 27.04 (± 3.9 DE). En el Grupo 2 (buprenorfina) se obtuvo un peso 72.0 kilos (± 7.5 DE), Talla de 1.5 metros ($\pm 0,4$ DE) e IMC 29.06 (± 3.2 DE) por lo cual no se observó diferencia significativa. (cuadro 1)

Cuadro 1. Estadística demográfica de ambos grupos			
	Nalbufina	Buprenorfina	P
Peso	69.6 ± 6.4	72.0 ± 7.5	NS
Talla	1.61 ± .06	1.5 ± .04	NS
IMC	27.04 ± 3.9	29.06 ± 3.2	NS
Datos mostrados en media y desviación estándar ($\mu \pm sd$) Prueba T de Student no pareada. Sign p < .05			

La evaluación del dolor se hizo con la escala verbal análoga (EVA) que se realizó a los 30, 60, 90min, 12 y 24 hrs del procedimiento quirúrgico donde se observó que la buprenorfina tiene mejor efecto analgésico que la nalbufina encontrándose que 12 de los pacientes manejados con buprenorfina estuvieron sin dolor a diferencia de nalbufina que fueron 8 (Cuadro 2).

Cuadro 2. EVA a los 30 min.

GRUPO	EVA		Total
	0	1	
NALBUFINA	7	8	15
BUPRENORFINA	3	12	15
Total	10	20	30

Se volvió a valorar a los 60 minutos y se encontró que permanecía la diferencia estadística a favor de un menor dolor en los pacientes manejados con buprenorfina. El descenso en grado leve se debió a un rango más estrecho de los valores de la escala de dolor que se encontró (Cuadro 3).

Cuadro 3. EVA a los 60 min

GRUPO	EVA		Total
	0	1	
NALBUFINA	9	6	15
BUPRENORFINA	13	2	15
Total	22	8	30

A los 90 min 12 y 24 hrs horas se volvió a preguntar con la Escala del dolor, en ese momento el rango de los datos se mantuvieron sin dolor en ambos grupos (Cuadro 4 y 5).

Cuadro 4. EVA a los 90 min

GRUPO	EVA		Total
	0	1	
NALBUFINA	14	1	15
BUPRENORFINA	14	1	15
Total	28	2	30

Cuadro 5. EVA a las 12 y 24 hrs.

GRUPO	EVA	Total
	0	
NALBUFINA	15	15
BUPRENORFINA	15	15
Total	30	30

La toma de los signos vitales se realizaron a los 30, 60, 90, min 12 y 24 hrs sin haber algún cambios significativo en ello, hemodinamicamente se mantuvieron

estables ambos grupos y con similitud en las presiones arteriales, frecuencia cardiaca y respiratoria (figura1).

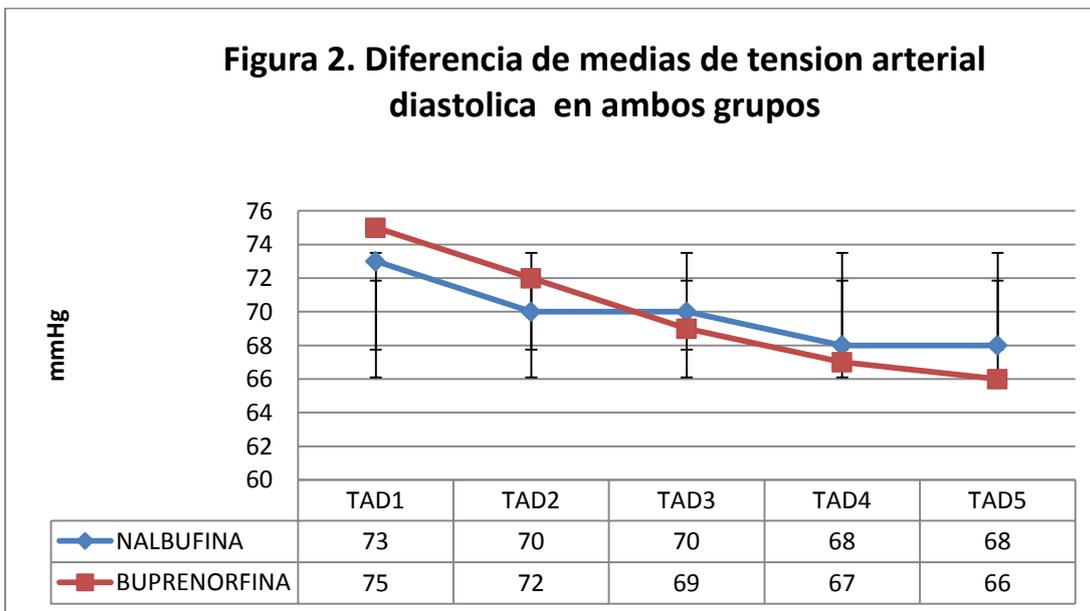
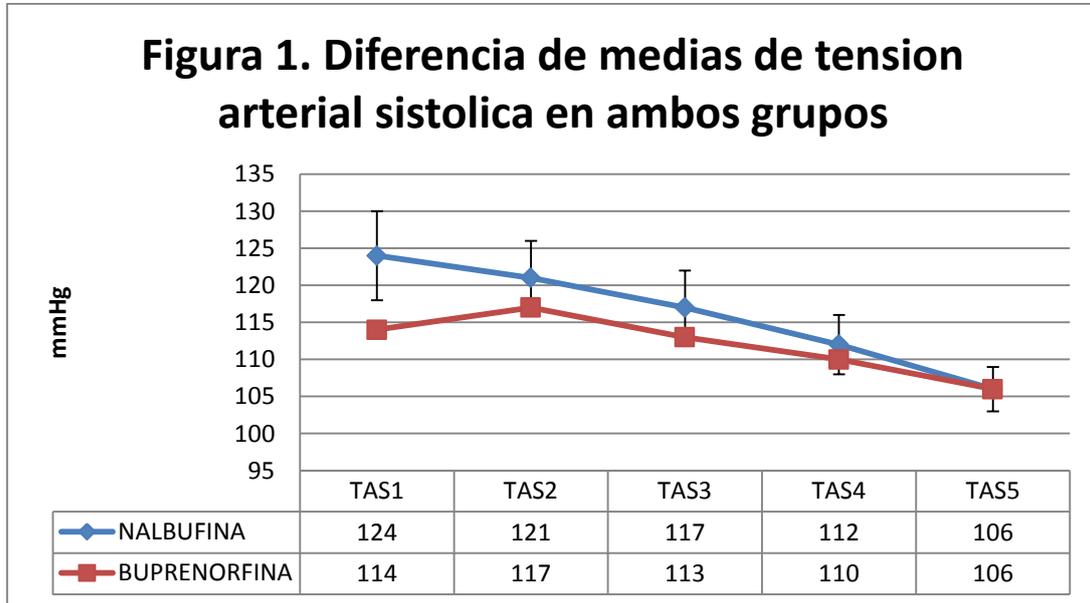
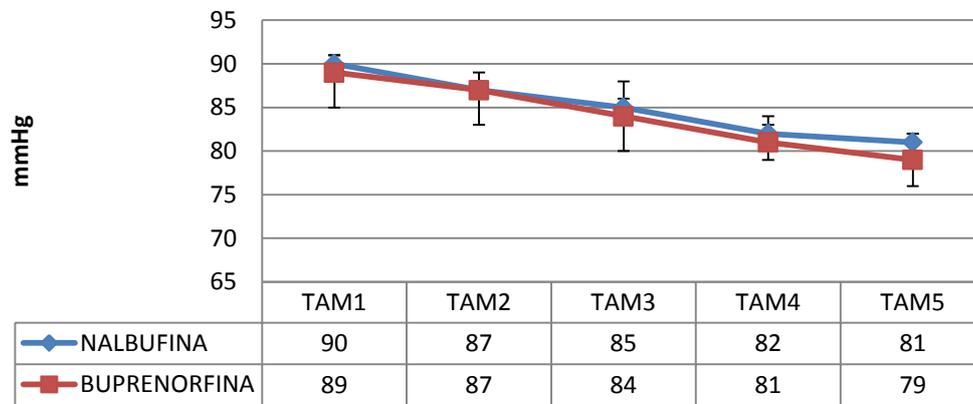
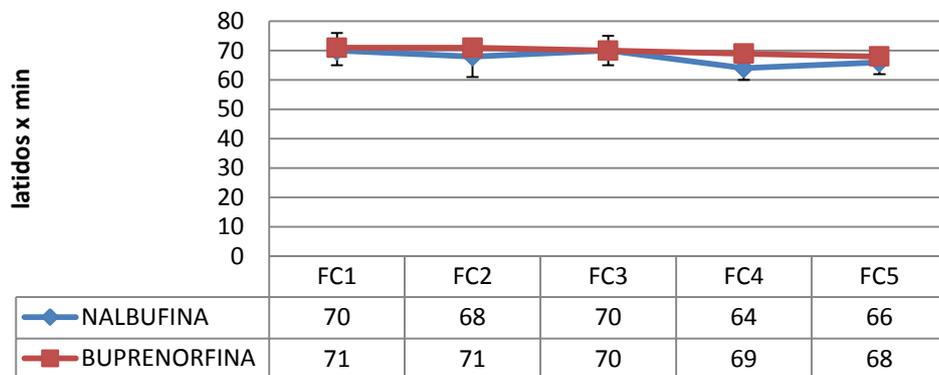


Figura 3. Diferencia de medias de tension arterial media en ambos grupos



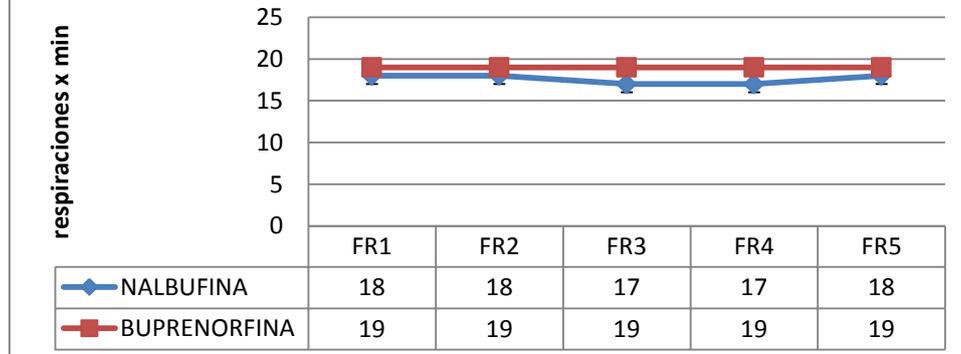
TAM1=30MIN, TAM2=60MIN, TAM3=90MIN, TAM4=12HRS, TAM5=24HRS

Figura 4. Diferencia de frecuencia cardiaca en ambos grupos



FC1=30MIN, FC2=60MIN, FC3=90MIN, FC4=12HRS, FC5=24HRS

Figura 5. Diferencia de frecuencia respiratoria en ambos grupos



FR1=30MIN, FR2=60MIN, FR3=90MIN, FR4=12HRS, FR5=24HRS

El uso de analgésicos de rescate se observó más con la nalbufina que con la buprenorfina al igual que el uso de antiemético. (Cuadro 6)

Cuadro 6. Pacientes que requirieron dosis de rescate

GRUPO	MEDICAMENTOS DE RESCATE		
	NINGUNO	ANALGESICO	TOTAL
NALBUFINA	11	4	15
BUPRENORFINA	13	2	15
TOTAL	24	6	30

Cuadro 7. Pacientes que requirieron antiemético.

GRUPO	MEDICAMENTOS DE RESCATE		
	NINGUNO	ANTIEMETICO	TOTAL
NALBUFINA	10	5	15
BUPRENORFINA	14	1	15
TOTAL	24	6	30

Los efectos adversos más frecuentes fueron la náusea, vomito y prurito solo se presentaron 2 casos de sedación con el uso de la buprenorfina, sin llegar a la depresión respiratoria, con la valoración del Ramsay. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Efectos secundarios.

	EFFECT OS SECUNDARIOS					Total
	NINGUNO	NAUSEA	VOMITO	PRURITO	SEDACION	
NALBUFINA	9	3	2	1		15
BUPRENORFINA	11		1	1	2	15
Total	20	3	3	2	2	30

IX.- DISCUSION.

Los procedimientos quirúrgicos son, eventos que generan dolor intenso, e incapacítate y difícil de controlar en el ser humano. Actualmente se considera un problema de Salud Publica. El 80 % de los pacientes presenta un EVA mayor de 4 y el 35% un EVA mayor a 7. Incrementa la morbi-mortalidad postoperatoria.

En la actualidad el control del dolor postoperatorio, es un reto para el anestesiólogo. El bloqueo peridural, es una técnica efectiva, que nos permite brindarle a las pacientes condiciones óptimas en el postoperatorio, Cousing en 1984 reportó estudios sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los narcóticos por vía peridural. Los estudios más recientes reportados son a base de Fentanyl más lidocaína al 2% mejorando la calidad de la analgesia posterior a una histerectomía. González y Cols reportan una analgesia postoperatoria utilizando Buprenorfina vs Fentanyl con una duración de 8 a 12 hrs. Tanto la Nalbufina como la buprenorfina comparten en mayor o menor grado, propiedades farmacológicas y efectos indeseables, sin embargo las asociaciones medicamentosas que utilizamos permiten disminuir las dosis

totales de los fármacos y por ende los efectos colaterales. (Analgésia multimodal).

En el presente estudio, encontramos que las características analgésicas de ambos grupos, son adecuadas, se presentaron niveles de dolor EVA menor a 4, una gran proporción de pacientes, con mayor calidad de analgesia, en el Grupo II. Esto es debido a que la distribución de los receptores mu en el humano es 70% a nivel de médula espinal, y sólo un porcentaje menor de receptores delta 24%, y kappa 6%; por lo que al utilizar un agonista parcial como lo es la Buprenorfina, obtendremos una mejor analgesia.

Nava L.E. y cols. Demostraron que la buprenorfina por vía epidural no tiene efecto significativo sobre la presión sistólica y diastólica, lo cual se corroboró en este presente estudio. Sobre la incidencia de efectos secundarios se presentó sólo el más comúnmente reportado tras la administración del fármaco por vía epidural, es decir náusea y vómito pero sin que existiere severidad de estos en comparación con los estudios de Nava Jova y cols.

La frecuencia respiratoria es otro de los parámetros de suma importancia ya que con la administración de los opioides, un efecto indeseable es la depresión respiratoria; en nuestro estudio, no se observa disminución de la frecuencia respiratoria, pero se observa sedación sin llegar a la depresión, dado a que la Buprenorfina es un agonista parcial selectivo.

En cuanto a las variables hemodinámicas en el presente estudio no se observó deterioro significativo, lo que hace confiable el uso de la Buprenorfina; lo que se le atribuyó a su acción sobre la zona quimiorreceptora en cuanto a las complicaciones como fueron náuseas y vómito, fueron debidamente controladas con la administración de antieméticos, durante estos eventos no se encontraron alteraciones hemodinámicas.

En síntesis, la Buprenorfina en comparación con la nalbufina controla el dolor de manera más eficiente, con mayor duración del efecto analgésico (en las primeras 24 horas). En nuestro estudio la incidencia de náusea y vómito es ligeramente mayor con la nalbufina que con que con buprenorfina, no se observó depresión respiratoria.

Observamos una de ambulación más temprana, así como una recuperación rápida y por ende un menor costo intrahospitalario. La Buprenorfina es el analgésico apto para la utilización por vía peridural, en razón de sus propiedades físico-químicas particularmente su elevada liposolubilidad, por su fácil acceso a la barrera hematomeníngea, y su unión prolongada en los receptores medulares.

X.- CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados obtenidos, se llegó a la conclusión:

1.- La buprenorfina fue más eficiente en el control del dolor post operatorio que con la nalbufina en las primeras 24 horas, presentándose EVA de 0 en la mayoría de los pacientes del Grupo 2.

- 2.- Los efectos secundarios identificados en el presente estudio fueron en el Grupo 1 náusea y vómito; y el Grupo 2 náusea y vómito y prurito (1 caso). No hubo caso de depresión respiratoria en ambos Grupos.
- 3.- En el presente estudio en el Grupo 1 se presentaron un caso de náusea, 1 caso de prurito, y vómito en 5 pacientes. En el grupo Grupo 2
- 4.- En lo que respecta las variantes hemodinámicas considerando FC, y TAM la variación en ambos Grupos fue menos del 5%.
- 5.- El uso de buprenorfina peridural a dosis de 0.25mg/kg como analgesia post operatoria es mas eficiente, aunque con mayor prevalencia de náusea y vómito, sin embargo estos efectos adversos pudieran presentarse en menor proporción con una medicación previa y constante de un antiemético.

XI.- BIBLIOGRAFÍA

1. Espíritu MS, Cordero D. Nalbufina Epidural en dolor postoperatorio, Rev. Mex Anest 2011; VOL. 18: 204-207;
2. Camann WR, Hurley RH, Gilbertson LL, Long MI. Epidural nalbuphine for analgesia following caesarean delivery: dose-response and effect of local anaesthetic choice, CAN J ANAESTH 2011; 38: 728-32.
3. Yasuko M, Yonemura E, Fukushima K. Epidural administered buprenorphine in the perioperative period, CAN J ANAESTH 2010; 43:907-13
4. Lam E., Simko G, Theiss D, Epidural Buprenorphine-A Double-Blind Study of Postoperative Analgesia and Side Effects, the International Anesthesia Research Society 2009: 703-10
5. Massicotte, I. A comparison of spinal anesthesia with general anesthesia on morphine requirement after abdominal hysterectomy. Acta anesthesiologica scandinavica, 53(5):641-647.
6. Practice guidelines for prevention, detection and management of respiratory depression associated with neuroaxial opioide administration. anesthesiology 2009;110: 218-30
7. Santana H. A, Cruz G. H, Rojas P. E, Eficacia de la analgesia epidural posoperatoria con fentanil y bupivacaína en comparación con buprenorfina y bupivacaína en pacientes sometidos a artroplastia de

- cadera , Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010;15(4):204-210
8. Torres HR, Buprenorfina vs fentanyl peridural en cirugía electiva en pacientes con cancer Cerviño uterino, , Rev.Mex.Anest .2009;3: 80-85
 9. Pascal G. G, Espinosa R. E, López M. C, Díaz H. E, Martínez T. R, Evaluación de analgesia obstétrica con nalbufina SP administrada por vía epidural, An Med Asoc Med Hosp ABC 2009; 49 (1): 19-23
 - 10.Dra. Templos E. E, Dra. Delgado C. E, Comparación entre buprenorfina y morfina peridural para manejo de dolor postoperatorio en paciente sometida a cesárea, , Revista Mexicana de Anestesiología 2008;3:172-78
 - 11.Cortes BE, Segura LF, Alba VH, Analgesia Post Cesárea con Morfina Intratecal: 100 µg versus 200 µg, Anestesia en México. 2008;3: 112- 16
 - 12.Torres HV , Vázquez RE, Nalbufina SP peridural vs Nalbufina SP IV, en dolor postoperatorio en cirugía de cadera bajo anestesia regional , Rev.Mex.Anest. 2008; 35: 243-46
 - 13.Martínez AR, Gonzalo BF, Mendoza FJ, Juárez AH, Bupivacaína-Buprenorfina peridural en analgesia postoperatoria. Rev Mex Anest, 2007; 3 : 76-79

14. Goyag T. Oral clonidine premedication enhance the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth-Analg* 1996;82:1192-6. 240-44
15. Rawal, r. Postoperative pain relief using regional anesthesia. *current anesthesia & critical care*, 2007. 18,145-148
16. Gorrina L.. Manejo espinal de la analgesia postoperatoria. *Rev Mex Anest*. 2007; 30 (1): s246-s248
17. Gómez MJ, González GM. Eficacia y seguridad de la buprenorfina en anestesia espinal en cirugía ortopédica, *Rev Mex Anest* 2007; 2: 81-85
18. Perena M.J. Neuroanatomía del dolor. *Rev Esp Anes*. 2007; 2: 5-10.
19. Gómez MJ, Godínez PH, "Analgésia perioperatoria peridural, infusión vs analgesia única en el perioperatorio de operación cesárea, *Rev. Mex. Anest*. 2006; 26 (4): 753-58
20. Rojas JR. Mendoza HM, Gutiérrez SM, Velasco PR, Buprenorfina epidural vs. Bupivacaína al 0.125% para el manejo del dolor en el paciente Post-operada de cesárea. *Rev Mex Anest* 2006; 4: 298-303
21. Zaldívar RV, Ríos BM, Buprenorfina en el periodo postoperatorio vía peridural y sublingual: analgesia y efectos colaterales, *Rev Mex Anest* 2006; 26 (3): 61-77

22. Zela HV, Ramírez JH, Butrón LH. Estudio comparativo de Nubain sin parabenos contra lidocaína al 1% con epinefrina para analgesia Obstétrica. Rev Mex Anest 2006; 1 (1): 228-35
23. Lavand H. P. Perioperative pain. Current opinion anesthesiology 19:556-561. 2006. Intratecal morphine for analgesia after hysterectomy: a dose response study. regional anesthesia and pain medicine. 2006; 24(3): 148-55
24. Mugabure b. Fisiología y farmacología clínica de los opiodes intratecales y epidurales. Revista de la sociedad española de dolor. 2005;12:33-45

XIV.- Anexos

ANEXO 1 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL “DR. GUSTAVO BAZ PRADA”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha:

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

“EFICACIA DE LA ANALGESIA POSOPERATORIA CON NALBUFINA EPIDURAL EN COMPARACION CON BUPRENORFINA EPIDURAL EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL BAJO ANESTESIA REGIONAL EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2011 A 2014 EN EL HOSPITAL GUSTAVO BAZ PRADA”

El objetivo del estudio es: **“Evaluar la eficacia de la nalbufina administrada por vía epidural en la analgesia posoperatoria y con menor efectos secundarios en comparación con la buprenorfina administrada por vía epidural en pacientes posoperadas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”**

PROCEDIMIENTOS: Si estoy de acuerdo en participar, en las siguientes cosas que sucederán:

- Responderé a preguntas acerca de historia médica.
- Se me realizara un examen físico y se me tomaran signos vitales (Presión arterial, Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria para detectar cualquier anomalía).
- Antes del procedimiento quirúrgico se me administraran vía venosa, soluciones (líquidos) y medicamentos.
- Se registrara en forma continua la actividad de mi corazón a través del electrocardiograma, frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno por medio de la oximetría de pulso. Todos estos procedimientos no son invasivos (no producen molestias) y se utilizan para brindar una mayor seguridad durante el procedimiento.

- Posterior al procedimiento quirúrgico se administrara dosis analgésica de nalbufina o buprenorfina por el catéter peridural y será monitorizada constantemente en la UCPA
- Se valorara el estado de analgesia postoperatoria con la escala análoga de 0 a 10
- Después de haberme realizado el estudio un médico anestesiólogo estará al pendiente de mi estado y me proporcionara los medios necesarios para mantenerme lo más confortable posible.

BENEFICIOS: No obtendré beneficio económico, sin embargo, si acepto o no, se me proporcionara la misma calidad de atención como si hubiera participado, analgesia y menor día de estancia intrahospitalaria

RIESGOS: La probabilidad de que se presente alguna complicación importante está presente pero es muy pequeña. Estos medicamentos han sido utilizados durante muchos años en forma rutinaria en pacientes sometidos a cirugía con anestesia regional y la probabilidad de complicaciones cuando son administrados por un anestesiólogo con experiencia es mínima. Sin embargo, como cualquier otro procedimiento anestésico siempre existe un riesgo, en este caso en particular el de dejar de respirar de forma transitoria (depresión respiratoria). Cefalea, mareo, nausea vomito etc. Sin embargo será vigilado constantemente y cualquier problema será manejado de manera oportuna.

CONFIDENCIALIDAD: La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores. Excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación y publicación.

PREGUNTAS: El investigador _____ ha discutido conmigo la información y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

DERECHO A RETIRARSE O REHUSAR: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se brinde.

CONSENTIMIENTO: Estoy de acuerdo en participar en el estudio se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

FIRMA DEL PACIENTE _____

FIRMA DEL INVESTIGADOR _____

FIRMA DEL TESTIGO _____

ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____
 Nombre: _____
 Número de Expediente _____
 Edad: _____(años)
 ASA: _____
 Peso: _____(Kg)
 Procedimiento quirúrgico _____

GRUPOS DE ESTUDIO

- Nalbufina sp. Dosis 0.050mg kg (Grupo 1)
- Buprenorfina epidural. Dosis 0.25mg/kg (Grupo 2)

“GRUPO DE ESTUDIO”

# PACIENTES	GRUPO 1	GRUPO 2

“ESCALA VISUAL ANALOGA”

Tiempo	Sin dolor (0)	Leve (1-4)	Moderado (5-7)	Severo (8-10)
30 min.				
60 min.				
90 min.				
12 hrs.				
24 hrs.				

“MONITOREO DE SIGNOS VITALES “

Tiempo	TA	FC	FR	SPO2
30 min.				
60 min.				
90 min.				
12 hrs.				
24 hrs.				

“MEDICAMENTOS DE RESCATE “

Medicamentos	SI	NO
<i>Analgésicos</i>		
<i>Antieméticos</i>		
<i>Antihistamínicos</i>		

“EFECTOS SECUNDARIOS “

<i>EFFECTO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>
<i>Depresión respiratoria</i>		
<i>Nausea</i>		
<i>Vomito</i>		
<i>Mareo</i>		
<i>Prurito</i>		
<i>Sedición</i>		