

Analgesia postoperatoria y efectos colaterales de Buprenorfina Intravenosa en infantes sometidos a cirugía electiva

Anestesia en México 2013;25(1):11-17

Artículo Original

Resumen

Introducción.

La buprenorfina es un excelente analgésico para el tratamiento del dolor severo en el niño, aunque rara vez es usada por sus efectos secundarios. No hay suficientes estudios en donde se use buprenorfina endovenosa como analgesia postoperatoria en infantes.

Objetivo.

Evaluar la buprenorfina para dolor postoperatorio, en infusión.

Pacientes y métodos.

Se trata de un ensayo clínico, experimental, aleatorizado, no cegado, comparativo, en pacientes pediátricos entre 2 y 8 años de edad, ASA I, II y III, sometidos a cirugía electiva ortopédica y de cirugía de abdomen superior. Se comparó el efecto analgésico postoperatorio producido por la buprenorfina en infusión endovenosa continua, en dos grupos de pacientes de 20 cada uno. La buprenorfina se administró a 7 (G7) y 9 (G9) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente. La calidad de la analgesia se evaluó con

la escala FLACC. Se evaluaron los signos vitales, oximetría de pulso, efectos colaterales, sedación con escala de Ramsay, náusea y vómito. El tiempo de cada evaluación fue a los 30 min, 6, 12, 24 y 48 horas. Se administraron hasta 2 bolos de rescate con buprenorfina en dosis de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 48 horas cada uno. El análisis estadístico se realizó con χ^2 U de Mann Whitney y t de Student.

Resultados.

Se incluyeron 40 pacientes. Los promedios de la escala de FLACC registrados en los distintos momentos del estudio del grupo G9 fueron significativamente menores respecto a G7 ($p=0.043$). El valor FLACC máximo registrado en G7 fue de 4 mientras que en G9 fue de 2. El 50% de los pacientes de G7 requirieron bolos de rescate versus 15% del G9 ($p=0.047$). Se administraron 3 bolos de rescate para el grupo G9, y 13 bolos en 10 pacientes para G7. Los infantes en G9 tuvieron náusea en 20% versus 15% de G7 ($p=0.2$). Respecto a la sedación y la escala de Ramsay, se observó que en ambos grupos los resultados fueron similares, con valores entre 2 y 3 en promedio ($p=0.051$).

Dr. Tomás Félix
Maldonado-Morelos
Médico Anestesiólogo Pediatra. UMAE
Hospital de Gineco-Pediatría
No.48, IMSS. León, Guanajuato. México
Universidad de Guanajuato
mmtfmed@hotmail.com

Dr. Enrique Hernández-Cortez
Jefe del Hospital de Alta Especialidad
de Gineco-Pediatría No.48, IMSS.
León, Guanajuato. México
kikinhedz@gmail.com

Oximetría y frecuencia respiratoria fueron normales en ambos grupos.

Conclusión.

La administración de buprenorfina intravenosa continua de 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ fue mejor que la dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para la analgesia postquirúrgica, con mínimos efectos colaterales y menor necesidad de bolos de rescate.

Palabras clave: analgesia postoperatoria pediátrica, buprenorfina intravenosa.

Analgesia postoperatoria y efectos colaterales de Buprenorfina Intravenosa en infantes sometidos a cirugía electiva

Artículo Original

Abstract

Background.

Buprenorphine is an excellent analgesic to treat severe pain in children, although this drug is seldom used in pediatrics due to fear of side effects. There are not enough studies where intravenous buprenorphine is used as postoperative analgesia in children; therefore we decided to study this drug as a postoperative pain sole analgesic.

Objective.

To evaluate buprenorphine intravenous infusion for postoperative pediatric pain.

Patients and Methods.

This is a clinical study, experimental, randomized, blinded, and comparative in pediatric patients between 2 and 8 years old, ASA I II and III that were submitted to orthopedic elective, upper abdominal and urological surgical procedures. Buprenorphine was given as a continuous intravenous infusion 7 (G7) and 9 (G9) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. The

quality of analgesia was evaluated using the FLACC scale. We also evaluate vital signs, pulse oximetry, side effects, sedation, nausea and vomiting. Each evaluation was at minutes, 6, 12, 24 and 48 hours postoperatively. Up to 2 rescue boluses were administered of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 48 hours each, if necessary. The statistical analysis was made with U Mann Whitney's, X^2 and T of Student.

Results.

Forty patients were included. The average pain intensity in both groups was low, but lower in G9 ($p=0.043$). The maximum FLACC value registered in G7 was 4 and in G9 was 2, 50% of G7 patients required rescue boluses compared to 15% in G9 ($p=0.047$). Three rescue boluses were administered to G9 and 13 boluses in 10 patients of G7, 20% of children in G9 had nausea versus 15% in G7 ($p=0.051$). Sedation scale was similar, with values between 2 and 3 ($p=0.051$). Oximetry and respiratory frequency were normal in both groups.

Conclusion.

The continuous administration of intravenous buprenorphine at 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ is better than 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ for postoperative surgery analgesia, with minimal side effects and less need for rescue boluses in pediatric patients.

Keywords: analgesia, buprenorphine, pediatric pain, postoperative analgesia, intravenous infusion.

Introducción

Los pacientes pediátricos que padecen de enfermedades agudas o crónicas sufren de dolor causado por la enfermedad misma o por los numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los que están sometidos, y son susceptibles de experimentar ansiedad y sufrimiento causado por el dolor. Desde hace mucho tiempo se ha demostrado que los niños reciben menos analgésicos que los adultos, ante procedimientos quirúrgicos similares, y que los analgésicos son administrados en forma inadecuada, ya sea por tratamientos incompletos, terapia no multimodal, pobre uso de opioides en el postoperatorio, incluso cuando se realizan procedimientos dolorosos mayores.

La incapacidad de entender un lenguaje no verbal, la separación de figuras familiares paternas o maternas y un ambiente físico hostil, contribuyen a la irritabilidad del niño.^{1,9} Si bien el dolor es un componente casi constante de las enfermedades quirúrgicas y no quirúrgicas, su manejo apropiado ha permanecido secundario al diagnóstico y a las medidas de soporte vital.² Aún cuando el tratamiento del dolor es un derecho por naturaleza del ser humano, elemental y primario, todavía hay deficiencia primarias de atención. En el congreso mundial de dolor celebrado en Milán, Italia en 2012, de la *International Association for the Study of Pain* se mencionó a México como un país en donde se trata mal el dolor, y se le comparó con los países del continente Africano.^{3,9}

Las respuestas fisiológicas y metabólicas (incremento de gasto metabólico y consumo de oxígeno, secreción de catecolaminas, glucagón y corticoesteroides,

estado catabólico, retraso en la cicatrización) inducidas por el dolor agudo pueden ser más dañinas en lactantes y niños pequeños con enfermedades críticas, los cuales tienen tasas metabólicas más altas y menor reserva funcional que los adultos.⁴ Además se suman respuestas conductuales negativas como anorexia, con mal aporte nutricional, trastornos de la motilidad y del sueño, involución psicológica, irritabilidad y regresión del desarrollo.⁵ No se trata solamente de aliviar el sufrimiento, que es un deber básico del profesional de la salud, sino que hay que disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes.⁶

Los opioides son excelentes analgésicos para tratar diversos tipos de dolor moderado a intenso, tal es el caso de pacientes terminales, cuyo beneficio es superior al riesgo de la adicción. En niños estos medicamentos se utilizan rara vez como analgésicos postoperatorios, sobre todo por temor a las adicciones, y a los efectos secundarios graves, por lo que con frecuencia se pasa por alto el tratamiento del dolor postoperatorio en etapas tempranas de la vida.^{7,8} La buprenorfina es un opioide útil para controlar dolor intenso en niños, que desafortunadamente se utiliza poco por temor a los efectos colaterales.⁹

Buprenorfina es un opioide semisintético altamente lipofílico derivado de la tebaína, con potencia 25 a 50 veces superior a la morfina, que se caracteriza por ser agonista antagonista de receptor μ , con disociación lenta de los receptores y antagonista kappa predominante. Se puede utilizar por diferentes vías de administración, obteniendo así variaciones en su farmacocinética.¹⁰ Su efecto analgésico se debe a su

actividad de agonista parcial en los receptores opioides μ . En los adultos es común utilizarla por vía intravenosa o subcutánea, pero en pacientes pediátricos su uso es muy limitado.¹¹ Tiene efecto techo con respecto a la analgesia y al efecto depresor respiratorio. El perfil de efectos colaterales de la buprenorfina se caracteriza por sedación y náusea, con o sin vómito y depresión respiratoria, esto debido a su efecto morfínomimético. Algunas veces el vómito llega a ser de gran intensidad y por tiempo prolongado, particularmente en los adultos ambulatorios, sin protección contra náusea y vómito.^{11,12}

En un estudio de farmacocinética en niños de 5 a 7 años, a los que se les administró 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de buprenorfina, se encontró que la depuración del medicamento es más alta en niños que en adultos.¹³

Habitualmente la administración de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$, cada 6 horas (rango de 6 a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). En este amplio margen de dosis se pueden observar los diferentes efectos colaterales importantes, los que están muy relacionados con la edad.¹⁴ El efecto más temido es la depresión respiratoria, la cual es rara y está relacionada con la dosis en la mayoría de los casos.¹⁵

Hay pocos estudios con buprenorfina intravenosa en pacientes pediátricos, para la analgesia postoperatoria. En este protocolo se usó buprenorfina intravenosa en dosis de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en pacientes de 2 a 8 años, con dolor postquirúrgico leve a moderado y se evaluaron su eficacia analgésica y efectos colaterales.¹⁵

Material y Métodos

Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado que fue autorizado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores. Aquellos niños que fueron sensibles a la buprenorfina fueron excluidos del estudio. Se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos, de 2 a 8 años de edad, ASA 1 a 3, programados para cirugía electiva de ortopedia y traumatología, cirugía abdominal general y urológica. Se formaron dos grupos aleatorizados de 20 pacientes cada uno; grupo (G9) se les administraron 9µg/kg/día de buprenorfina. Grupo G7 recibieron 7µg/kg/día del mismo medicamento.

Se registró la intensidad del dolor con la escala FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability), cuya equivalencia es 0-3 dolor leve, 4-7 dolor moderado y 7-10 dolor severo. El grado de sedación con la escala de Ramsay. Presencia de náusea y vómito, signos vitales y oximetría de pulso. El cegamiento fue simple y se realizó con un anestesiólogo que no participó en las evaluaciones y el cual preparó el medicamento. La analgesia se inició en el quirófano, mediante un bolo endovenoso de 2 µg/kg, como dosis de impregnación. Después se preparó un infusor elastomérico de 2 mL/h, con buprenorfina y solución salina al 0.9%. Las evaluaciones se realizaron a los 30 minutos, 6, 12, 24, y 48 horas. Los bolos de rescate

fueron con buprenorfina 0.5µg/kg. No se valoró retención urinaria ya que algunos infantes tenían sonda vesical. Estadísticamente se utilizaron medidas de tendencia central. Las variables continuas se compararon mediante la T de Student. Las variables discretas se compararon con χ^2 . Todos los valores menores de 0.05 se consideraron significativos, mediante el programa estadístico SPSS.

Tabla1. Datos demográficos y clínicos

	Grupo G7	Grupo G9	P valor
Edad (años)	4.5	4.2	NS
Niños/Niñas	13/7	12/8	NS
Duración de la cirugía (min)	2.8 ± 67	2.4 ± 55	NS
Procedimientos quirúrgicos			
U *	30%	45%	NS
T/O*	55%	55%	NS
CP*	15%	15%	NS
Bolos de rescate (pacientes)	10 (50%)	3 (15%)	0.047
Náusea (n/%)	3 (15%)	4 (20%)	NS
Vómito (n/%)	3 (15%)	4 (20%)	NS

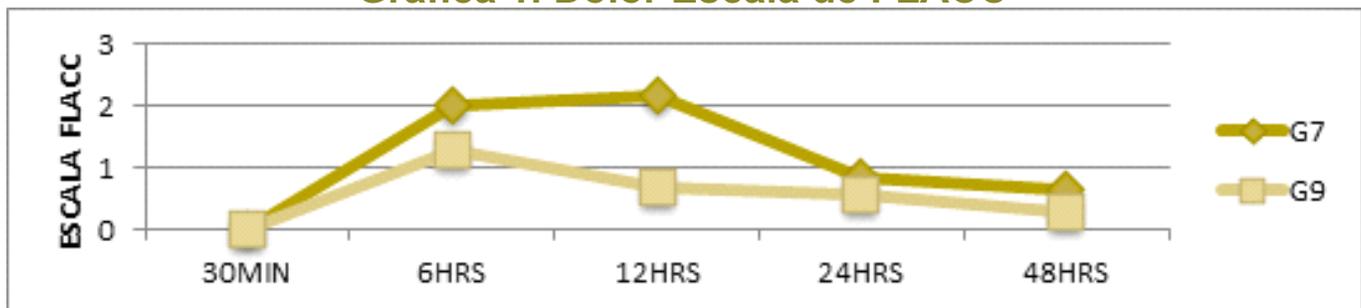
Resultados

Todos los pacientes completaron el estudio. El valor máximo registrado de dolor en el grupo G9 fue de 2, mientras que en el grupo G7 fue de cuatro puntos. En las primeras 12 horas del postoperatorio la intensidad máxima de dolor fue leve en el primer grupo y moderada en el segundo grupo. Después de este tiempo la intensidad máxima de dolor en ambos grupos fue de 2 ($p=0.043$) (gráfica 1). El 15% de los

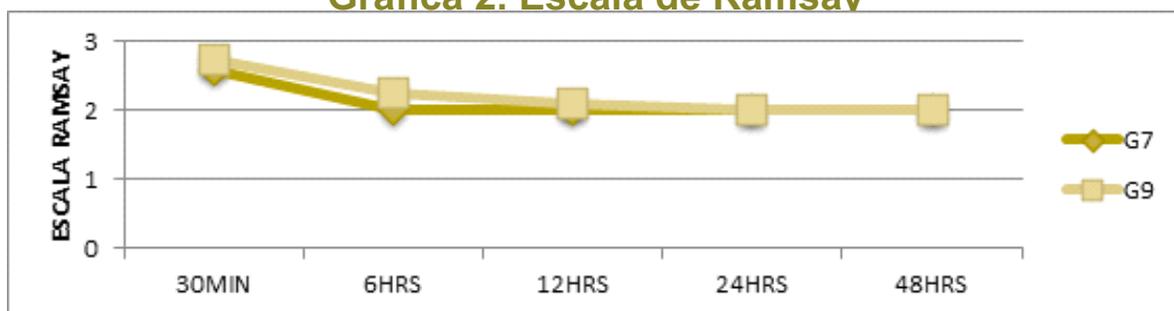
pacientes del G9, requirieron dosis de rescate, tres bolos en tres pacientes, con promedio de un bolo por paciente. En el grupo G7, el 50% de los pacientes requirieron medicamento de rescate. Se administraron 13 bolos en 10 pacientes, con un promedio de 1.3 bolos por paciente, ($p=0.047$). En el grupo G9 el 20% de los infantes tuvieron náuseas versus 15% en el grupo G7 ($p=0.2$). En el 96% de los

pacientes la frecuencia respiratoria se mantuvo en 20-24 respiraciones por minuto, el 4% restante permaneció en 18-14, el grupo más afectado fue G9. En ninguno de los dos grupos existió depresión respiratoria manifestada por hipoventilación que afectará el patrón ventilatorio significativo ($p=0.035$) (gráfica 2).

Gráfica 1. Dolor Escala de FLACC



Gráfica 2. Escala de Ramsay



Analgesia postoperatoria y efectos colaterales de Buprenorfina Intravenosa en infantes sometidos a cirugía electiva

Dr. Tomás Félix Maldonado-Morelos
Dr. Enrique Hernández-Cortéz

Artículo Original

En los últimos años los anestesiólogos, las enfermeras y los cirujanos hemos aprendido mucho sobre cómo tratar el dolor, sin bien es cierto que las opciones analgésicas en el niño representan un reto terapéutico, desafío que es más acentuado en el niño pequeño.

Los pacientes estudiados en esta investigación no fueron del todo homogéneos como se observa en los datos demográficos de la tabla 1. Sin embargo, estas diferencias etarias tienen características de farmacocinética muy similares que seguramente no interfirieron con los resultados obtenidos. Evaluar la intensidad del dolor es muy complicado, y más aun en el paciente pediátrico. Por tal razón se utilizan una gran variedad de escalas, que tienen como meta determinar cuando un infante tiene dolor, su intensidad y efectos secundarios. Algunas de estas mediciones ayudan a separar el dolor de otras molestias que también se acompañan de llanto, incomodidad, disforia, o de alteraciones secundarias a estados hiperdrenérgicos no debidas a dolor agudo postoperatorio. Todas las escalas tienen problemas para filtrar las molestias no relacionadas al dolor, por eso la validación y confiabilidad de una escala es muy importante. La escala de FLACC¹⁹ cumple con tal propósito y se ha probado con eficacia en dolor postoperatorio en pediatría. La analgesia fue mejor en el grupo que recibió buprenorfina 9 µg/kg/día (G9) mostrando solamente dolor leve, FLACC máxima de 2 versus FLACC de 4 en el G7 (p=0.043). Los pacientes del grupo G7 recibieron más dosis de rescate (p=0.047). La baja intensidad de dolor en

ambos grupos la atribuimos a la técnica de administración de la buprenorfina, ya que la infusión intravenosa continua evita picos y valles característicos de la administración en bolos, ya sean parenterales u orales. El mantenimiento constante de niveles séricos favorece mejor analgesia postoperatoria, disminución de las dosis de rescate y es probable que también sea un factor para disminuir los efectos colaterales, como se observó en ambos grupos estudiados. Desafortunadamente, en este estudio no se midieron los niveles séricos de buprenorfina, por lo que no se puede evidenciar la correlación entre analgesia y concentración en sangre del opioide estudiado. Los estudios de Yassen y colaboradores, realizados en adultos, encontraron que con la administración de 0.6 mg/kg de buprenorfina, predicen un máximo de 70% de receptores ocupados, y 1.4 ng/mL en sangre son requeridos para llevar a cabo una ocupación máxima de receptores y buen control del estímulo doloroso nociceptivo.²⁰

La seguridad del medicamento es prioritaria y relevante en niños. La depresión respiratoria es un fantasma temido por los cirujanos y anestesiólogos cuando se utilizan opioides para analgesia postoperatoria, muy en especial en los pacientes pediátricos y en los enfermos vírgenes a estas drogas. Hay reportes de que 6 µg/kg de buprenorfina en bolo, disminuyen gradualmente el ritmo respiratorio de 22 a 12 respiraciones/minuto, principalmente en las primeras dos horas después de su administración. La administración de buprenorfina intravenosa en forma continua evita esta bradipnea al mantener niveles en sangre menores y constantes.¹³

Buprenorfina demostró ser un opioide seguro en este estudio ya que no se encontraron efectos sobre la respiración. La oximetría de pulso y la frecuencia respiratoria, no se modificaron significativamente. Aunque ambos parámetros no predicen la posibilidad de depresión respiratoria aguda, se requiere de la medición en sangre arterial del paCO₂. El peligro de depresión respiratoria tardía con buprenorfina parenteral se ha reportado en niños, por su larga duración de acción sobre el receptor µ del SNC.¹⁴ No hubo modificaciones respiratorias en este ensayo clínico.

La emesis postoperatoria (náusea y vómito) es un efecto secundario multifactorial^{15,16,17} que no solo puede ser atribuido a la buprenorfina utilizada en este estudio. Se sabe que los preescolares y adolescentes femeninos están predispuestos a emesis cuando se les compara con otros grupos etarios. Aunque fue más frecuente en los infantes con dosis más elevadas del opioide, las cifras no tuvieron diferencia estadística significativa. La incidencia de vómito secundario a buprenorfina puede alcanzar cifras tan elevadas como el 52%.¹⁸ Nuestros resultados mostraron una posible correlación directa entre dosis de medicamento y frecuencia de náusea y vómito (p=0.2).

Finalmente, es prudente recordar que ningún medicamento elimina por completo el dolor, especialmente el dolor postoperatorio, para eso es necesario utilizar analgesia multimodal con combinaciones varios analgésicos y drogas coadyuvantes que favorecen mejor analgesia y menos efectos secundarios, lo cual se traduce en un postoperatorio óptimo.

Conclusión

En conclusión, la buprenorfina en infusión intravenosa continua es una excelente opción analgésica para el manejo del dolor postoperatorio moderado y severo de infantes sometidos a cirugías de abdomen, ortopédicas y urológicas. Dosis de 7 µg/kg/día intravenosa puede presentar algunas crisis de dolor moderado, disminuyendo el confort del paciente, los cuales remiten a bolos de rescate. Con la dosis de 9 µg/kg/día se obtuvo analgesia efectiva postoperatoria, con menor necesidad de dosis de rescate, pero con mayor presencia de náusea y vómito.

Buprenorfina es un medicamento seguro en niños en las dosis estudiadas.

Referencias

1. Gringauz M, Rabinowitz R, Stav A, Tolerance to the analgesic effect of buprenorphine, butorphanol, nalbuphine, and cyclorphan, and cross-tolerance to morphine. *J Anesth* 2001;15:204–209.
2. Kawamata T, Sato Y, Niiyama Y, Pain management after lumbar spinal fusion surgery using continuous subcutaneous infusion of buprenorphine. *J Anesth* 2005;19:199–203.
3. Terai T, Yukioka H, Morimot O. Lumbar epidural buprenorphine for postoperative pain relief following hepatectomy. *J Anesth* 1994;8:410-414.
4. Arendt-Nielsen L, Andresen T, A Double-blind, placebo-controlled study on the effect of buprenorphine and fentanyl on descending pain modulation, *Clin J Pain* 2011;01:34–38.
5. Brown S, Holtzman M, Kim T. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology* 2011;15:106-111.
6. Bravo C, Flores R. Analgesia en cirugía pediátrica con buprenorfina. *Archivos de Investigación Pediátrica de México* 2002;05:120-126.
7. Inagaki Y, Kuzukawa A. Effects of epidural and Intravenous buprenorphine on halothane minimum alveolar anesthetic concentration and hemodynamic responses. *Anesth Analg* 1997;84:100-105.
8. Carl P, Crawford M, Madsen N. Pain relief after major abdominal surgery: A double-blind controlled comparison of sublingual buprenorphine, intramuscular buprenorphine, and intramuscular meperidina. *Anesth Analg*, 1987;66:142-146.
9. Hernández-Cortez E, Lopez E. Bupivacaína buprenorfina vs bupivacaína por vía caudal para analgesia postoperatoria en niños. *Anestesia en México* 2004;16:5-10.
10. Dagtekin O, Gerbershagen H. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *International Anesthesia Research Society*, 2007;105:67-72.
11. Loyd TAR. Pain management in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1990;64:85-104.
12. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine 3-glucuronide and norbuprenorphine 3 glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology* 2011;115:1251–1260.
13. Maunuksela EL, Korpela R, Olkkola KT. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Aanesth Analg* 1988;67:233-239.
14. Gibbs JM, Johnson HD, Davis FM. Patients administration of I.V, buprenorphine for postoperative pain relief using the "cardiff" demand analgesia apparatus. *Br J Anesth* 1982;54:279-284.
15. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in pediatric patients. *Br. J. Anaesth* 1999;83:104-107.
16. Buttner M, Walder B, Elm EV, Tramer MR, Phil D. Is Low-dose haloperidol a useful antiemetic?. A meta-analysis of published and unpublished randomized trial. *Anesthesiology* 2004;101:1451-1463.
17. How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children?. *Anesthesiology* 2008;109:1023-1035.
18. May AE, Wandless J, James RH. Analgesia for circumcision in children: a comparison of caudal bupivacaína and intramuscular buprenorphine. *Acta Anesthesiol Scand* 1982; 26:331-333.
19. Merkel S, Voepel-Lewis T. Pain assessment in infants and young children: The FLACC scale. *Am J of Nursing* 2002;102:55-65.