



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD

HOSPITAL ISSSTEP

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA BUPRENORFINA VIA SUBCUTANEA
VS VIA SUBARACNOIDEA, EN PACIENTES SOMETIDOS A HISTERECTOMIA TO-
TAL ABDOMINAL”**

**TESIS
POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. JULIA BEATRIZ AGUILERA GUEVARA

ASESOR EXPERTO:

DRA. LUZ ADRIANA FLORES PALAFOX

MEDICO ANESTESIOLOGO HOSPITAL ISSSTEP

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JORGE ROMERO HERNANDEZ

PUEBLA, PUEBLA. FEBRERO 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. ANTECEDENTES GENERALES	4
2.1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA DE LA COLUMNA VERTEBRAL	4
2.1.2. EVALUACION DEL DOLOR	10
2.1.3. FARMACOLOGIA DE LA BUPRENORFINA	12
2.2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5. HIPÓTESIS	19
5.1. HIPOTESIS ALTERNA	19
5.2. HIPOTESIS NULA	19
6. OBJETIVOS	20
6.1. OBJETIVO GENERAL	20
6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
7. MATERIAL Y METODOS	21
7.1.DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION	22
7.2. METODO DE RECOLECCION DE DATOS	25
7.3. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS	25
7.4. ANALISIS DE DATOS	26
8. LOGISTICA	27
8.1. RECURSOS HUMANOS	27
8.2. RECURSOS MATERIALES	27
8.3. RECURSOS FINANCIEROS	27
8.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
8.4.1 GRAFICA DE GANTT	28
9. BIOETICA	29
10. RESULTADOS	30
11. DISCUSION	44
12. CONCLUSIONES	48
13. BIBLIOGRAFIA	49
14. ANEXOS	52
14.1. ANEXO 1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	52
14.2. ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	53
14.3. ANEXO 3 ESCALA DEL DOLOR	54

1. RESUMEN

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA BUPRENORFINA VIA SUBARACNOIDEA VERSUS VIA SUBCUTÁNEA PARA EL CONTROL ANALGÉSICO EN HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL DEL HOSPITAL ISSSTEP”

Introducción: El alivio inadecuado del dolor posoperatorio sigue siendo un problema clínico importante. La tradicional inyección de narcóticos, con frecuencia produce solo una analgesia deficiente después de una cirugía mayor. Sin embargo, se puede lograr un mayor éxito cuando estos mismos medicamentos se administran de manera que se ajusten mejor a sus perfiles farmacocinéticos particulares, y se logran mejores resultados. Los enfoques alternativos y menos complicados emplean otros narcóticos que tienen lenta del complejo fármaco-receptor (buprenorfina).

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea para el control analgésico en histerectomía total abdominal, en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal del hospital ISSSTEP

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo, en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los poderes del Estado de Puebla; participaron mujeres derechohabientes en edades comprendidas de 18 a 60 años, programadas para Histerectomía Total Abdominal, que aceptaron ser partícipes. Se tomaron datos generales de la paciente, así como de la intervención quirúrgica, que de manera alternativa, se administró buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea y se evaluó mediante la Escala Numérica Álgica la intensidad del dolor al salir a la Unidad de Cuidados Post Anestésicos, a las 2, 12 y 24 horas, valorando la necesidad de analgésicos de rescate.

Resultados: Se mostraron sin diferencias entre grupos: edad ($p=0.949$), ASA ($p=1.000$), IMC ($p=0.850$), mostró una media menor el ENA a las 2 horas, 12 horas y 24 horas, la con la vía subaracnoidea ($p<0.05$ en todas las mediciones), además la frecuencia cardiaca ($p=0.030$), la presión arterial (0.031). Se mostró mayor uso de la analgesia de rescate con la vía subcutánea ($p<0.0001$), y por último la satisfacción con la analgesia fue mayor con la vía subaracnoidea ($p<0.0001$).

Conclusiones: La vía subaracnoidea proporciona puntajes menores de ENA, menor frecuencia cardiaca, menor presión arterial media, menor frecuencia de uso de analgesia de rescate y mayor satisfacción del paciente.

Palabras clave: Buprenorfina, subaracnoidea, subcutánea, dolor, HTA (histerectomía total abdominal) y ENA (escala numérica algica).

2. ANTECEDENTES

El estado actual de la histerectomía abdominal, representa el procedimiento quirúrgico ginecológico más común realizado en los Estados Unidos. La histerectomía abdominal se realizó por primera vez en 1843. Hoy en día, para la histerectomía se utilizan técnicas abdominales, vaginales, laparoscópicas, asistidas por robot y una combinación de técnicas vaginales y laparoscópicas. El abordaje quirúrgico de la histerectomía depende de la indicación clínica, la experiencia técnica del cirujano, los recursos disponibles, el estado de salud general de la paciente y la preferencia de la paciente.

Una histerectomía abdominal implica la extirpación del útero a través de una incisión en la pared abdominal. Se ha considerado al dolor perioperatorio un fenómeno multidimensional, cuya expresión depende de complejas respuestas fisiológicas a estímulos nocivos y la participación de factores como: a). La personalidad, b) Experiencias dolorosas previas (memoria dolorosa), c) Condición social y cultural y estado emocional en el momento de ocurrir del estímulo nocivo.

Los estímulos nocivos son detectados por los nociceptores aferentes primarios, también denominados fibras nociceptoras sensoriales especializadas presentes en todos los tejidos periféricos.

Después de detectado el estímulo nocivo es transportado por las vías de conducción denominadas fibras C, A β y δ , que a su vez activan a las neuronas de segundo orden en las astas posteriores de la médula espinal, sitio en el que ocurren diversos eventos neurobiológicos tendientes a modular el dolor, de no lograr esto el SNC, pueden generarse cambios de plasticidad neuronal. La importancia de este hecho radica que un programa analgésico inadecuado ante un dolor agudo puede originar un dolor patológico

Después de modularse en los cuernos dorsales de la médula, el impulso viaja por las vías ascendentes hacia el tálamo antes de llegar al encéfalo en donde se efectúan los procesos integradores del dolor, las múltiples y complejas respuestas aferentes por las vías descendentes y las diversas respuestas emocionales, autonómicas neurohumorales.

2.1 Antecedentes Generales

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia en París en 1901. Behar y cols. publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "The Lancet" en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio. ⁽¹⁾

La primera descripción de una anestesia espinal planificada como tal fue realizada por el cirujano alemán August Bier en agosto de 1898 para manejo quirúrgico de una lesión de tobillo. Antonio Valsalva (1666-1723) en sus estudios de anatomía hace notar la presencia de un líquido claro al disecar la columna. En 1764 Dominico Cotugno y en 1825 François Magendie profundizaron el estudio y describieron en forma más completa el líquido cefalorraquídeo. Heinrich Quincke realizó las primeras punciones lumbares con aguja en 1891 para tratar patologías con hidrocefalia. ⁽²⁾

2.1.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

El cuerpo humano es sustentado por un sistema de huesos superpuestos que forman la columna vertebral compuesto por 24 vértebras independientes (7 cervicales, 12 torácicas y 5 lumbares) seguidas de 5 sacras y 5 coccígeas soldadas entre sí. Vista de frente o por detrás, la columna es recta y vertical. Vista de perfil, muestra una concavidad posterior (lordosis) en la región cervical y lumbar, y una convexidad posterior (cifosis) en la región torácica y sacro coccígea. Estas curvaturas tienen una influencia significativa en la distribución del anestésico local en el espacio subaracnoideo, así como en el nivel de bloqueo alcanzado.

Cada vértebra tiene una forma y una función que depende de su situación anatómica. Están básicamente compuestas por un cuerpo vertebral sobre el que se sustentan una sobre otra. Posterior y lateralmente se encuentran los pedículos que, superpuestos, dejan entre sí un pasaje denominado foramen intervertebral, por donde pasan los 31 pares de nervios espinales. Es un conducto que tiene como límites superior e inferior los pedículos, posteriormente las facetas articulares recubiertas por los ligamentos amarillos y anteriormente, en la porción superior e inferior, parte de los cuerpos vertebrales, quedando entre ellas la cara dorsal del disco intervertebral. ⁽³⁾

En su extremidad posterior, los pedículos vertebrales se unen a través de un arco formado por dos huesos planos, las láminas vertebrales. La unión de los pedículos con las láminas forma un arco vertebral. La superposición de los arcos vertebrales forma el canal vertebral, el cual se extiende desde el foramen magno hasta el cóccix.

En el punto de unión de dos láminas entre sí se proyecta un crecimiento óseo en sentido posterior, la apófisis espinosa, y en el punto de unión del pedículo con la lámina vertebral se forma, a cada lado, una prominencia ósea de crecimiento lateral, la apófisis transversa. Entre cada vértebra existe un disco de tejido constituido por una parte externa fibrocartilaginosa (disco fibroso) y una parte interna de sustancia gelatinosa semi-elástica (núcleo pulposo), que da a la columna la condición de flexibilidad y actúa como un amortiguador hidráulico. Con la edad disminuye progresivamente su contenido acuoso, y consecuentemente el espacio intervertebral. ⁽⁴⁾

LA MEDULA ESPINAL Y SUS RAICES

Los arcos vertebrales superpuestos forman el canal vertebral medular, donde se aloja el saco dural que se extiende desde el foramen magno hasta el nivel S1-S2. Dentro del mismo se encuentra la médula espinal y sus meninges. La médula espinal se inicia a nivel del foramen magno y al nacer finaliza a nivel L3, elevándose en el adulto al nivel L1.

MENINGES

Duramadre: Es esencialmente acelular, se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los opioides epidurales, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo. Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos opioides podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante.

Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo, esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función. Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR. ⁽⁴⁾

Aracnoides: Está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "tight junctions". Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos. Otro aspecto es la presencia de granulaciones o vellosidades aracnoideas, situadas en la región de los manguitos de las raíces nerviosas espinales que contactan con las venas epidurales, o libremente en el espacio epidural. Son similares a las presentes en el cerebro cuya función es la reabsorción del LCR, y se ha sugerido que podrían servir para el paso de los fármacos hacia el LCR, pero se ha demostrado que realizan un transporte activo por pinocitosis, no por poros abiertos, de carácter unidireccional hacia el exterior del espacio subaracnoideo. ⁽⁵⁾

Piamadre: La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida solo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto, presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es uno de los tres principales elementos que contiene el cráneo y contribuye con 10% del volumen intracraneal. El volumen de LCR varia de 50 a 70 ml en lactantes, hasta 75 a 270 ml en el adulto 3-7 dividido entre el sistema ventricular (25%), canal espinal (20 a 50%) y espacio subaracnoideo (25 a 55%). Por su parte, el volumen del fluido en el intersticio cerebral se estima en 100 a 300 ml. Los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural. El LCR es producido principalmente por los plexos coroideos, el 10 y 30% del fluido proviene del líquido intersticial cerebral. ⁽⁴⁾

Dentro de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR. Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo, esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad. Para entender por qué esto es así, explicaremos los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos.

La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que, de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él. ^(3,4)

La importancia clínica respecto a la analgesia no es conocer la rapidez de aclaramiento o extracción de un fármaco del LCR, sino más bien su destino, y según su biodisponibilidad cuando finalizará su acción. Obviamente, un fármaco dirigido hacia la asta posterior de la médula espinal, tendrá una mayor biodisponibilidad que aquel dirigido al plasma o al espacio epidural.

IRRIGACION MEDULAR

Está compuesta por un sistema longitudinal y otro transversal interconectados. El primero consiste en dos arterias espinales posteriores y una arteria espinal anterior con el flujo sanguíneo en sentido cráneo-caudal. Las arterias espinales posteriores son ramas de las arterias cerebelosas posteroinferiores que descienden en forma medial a las raíces nerviosas posteriores, enviando vasos penetrantes a la médula y recibiendo el aporte de las arterias radicales posteriores. La arteria espinal anterior proviene de las ramas terminales de las arterias vertebrales posteriores y desciende por el surco longitudinal anterior medular, dando numerosos vasos circunferenciales que irrigan la periferia medular y envían ramas a través del surco longitudinal al centro de la médula y a las columnas anteriores y laterales. La arteria espinal posee un flujo sanguíneo limitado, siendo necesario el suplemento que le provee el sistema transversal. Éste está representado por las arterias radicales anteriores y posteriores que nutren las raíces nerviosas y posibilitan, luego de anastomosarse con las arterias del sistema longitudinal, un adecuado flujo sanguíneo a toda la médula. ⁽⁵⁾

Todo el sistema de irrigación longitudinal (el compuesto por las arterias espinales anteriores y posteriores) es alimentado por diversas arterias. A nivel toracolumbar, la más importante es la arteria radicular magna o arteria de Adamkiewicz, que en el 85% de los casos ingresa a través del foramen intervertebral del lado izquierdo, entre T9 y L2, y es la principal proveedora de sangre del engrosamiento lumbar y el cono de la médula. En un 15% de los casos, la arteria de Adamkiewicz tiene un nacimiento más alto a nivel de T5, por lo que la principal proveedora al sistema longitudinal anterior son ramas de las arterias ilíacas que ingresan a través de los forámenes lumbares.

En cuanto al drenaje venoso, el plexo se sitúa principalmente en la región antero lateral del espacio peridural.

Este plexo venoso peridural interno drena la médula y el cuerpo vertebral, y también contribuye a remover el exceso de LCR producido. Desemboca en el sistema acigos que sube por el lado derecho del tórax y termina en la vena cava superior. También se comunica con la vena cava inferior a través de vasos pélvicos. Debido a ello, cuando alguna compresión sobre la vena cava inferior dificulta el retorno venoso (como por ejemplo el útero grávido), el plexo se distiende constituyendo una ruta alternativa desde la pelvis al corazón derecho. ⁽³⁾

2.1.2 EVALUACION DEL DOLOR

De acuerdo con el subcomité de taxonomía de la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), IASP define al dolor como “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial o descrita en los términos de dicha lesión”.⁽⁶⁾

La escala visual análoga (EVA) se utilizó inicialmente para evaluar estados de ánimo en pacientes que correspondían a un estudio psicológico. Bond y Lader la introdujeron en 1974, pues se determinó su alta sensibilidad y validez de medición comparada con otras escalas, debido a que es capaz de evaluar intensidades desde leve hasta severo con mayor precisión. La EVA se compone de una línea horizontal de 10 cm (en algunos casos 100 mm) y se le pide al paciente que indique con su dedo su nivel de dolor. En cada punta se indican los extremos del dolor: ausencia de dolor en extrema izquierda y el peor dolor imaginable al final, en extrema derecha.⁽⁷⁾

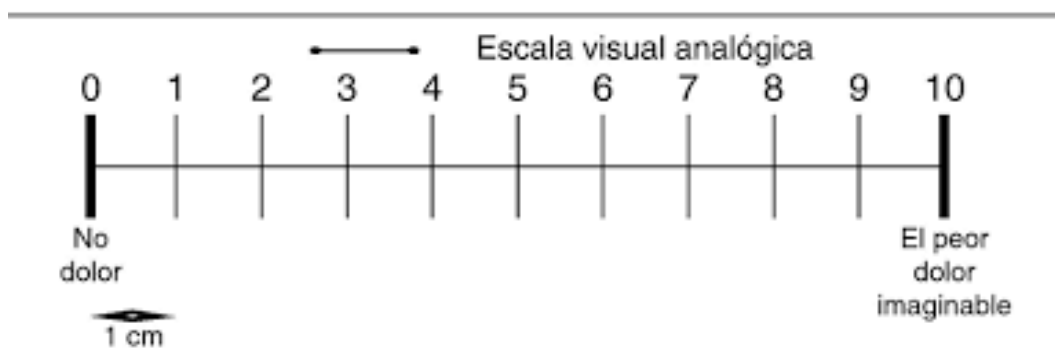


FIGURA 1

La escala verbal análoga del dolor (EVERA) o escala descriptiva verbal, introducida por Keele en 1948, se compone de una descripción de la intensidad del dolor: ausente, leve, moderado y severo). Entre sus ventajas se destacan el uso fácil y rápido, pero cabe destacar que es dependiente del idioma, que requiere que el paciente no tenga ninguna alteración mental y que al ser cuatro categorías descriptivas, los intervalos entre cada una pueden forzar al paciente a encasillar su dolor en una categoría que no le satisface completamente.

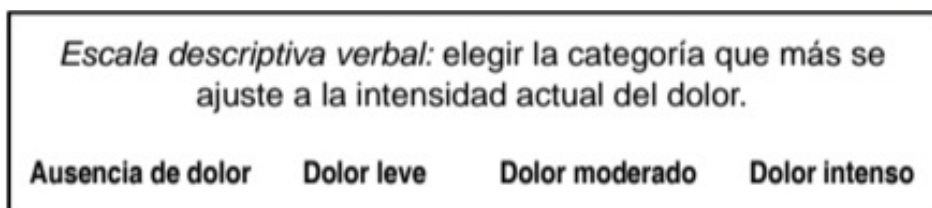


Figura 2. Escala verbal análoga del dolor (EVERA).

INGRESA UN TEXTO.

La escala numérica análoga de dolor (ENA), introducida en 1978 por Downie, consiste en una escala que va del uno al diez, siendo cero la ausencia de dolor y diez el peor dolor imaginable. El valor predictivo y la facilidad de uso, han convertido a la ENA en una gran herramienta para detectar rápidamente los síntomas de dolor. Una disminución de dos puntos, aproximadamente un 30%, representa una diferencia clínica significativa, por lo cual puede ser utilizada para medición de tratamiento. ⁽⁸⁾

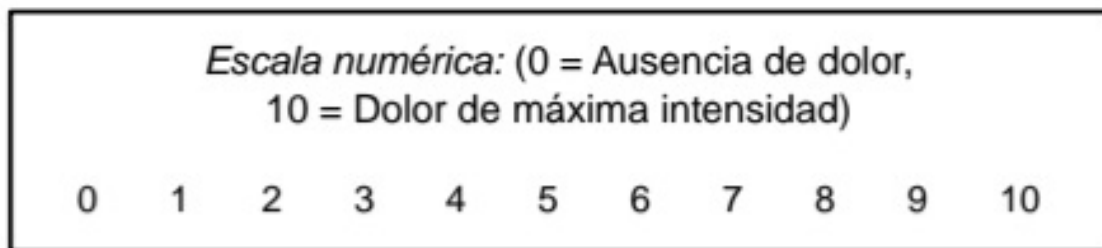


FIGURA 3

El dolor por histerectomía (HTA) se espera de moderado a severo; sin embargo, la intensidad del dolor y la recuperación dependerán de la técnica quirúrgica: HTA abierta vs HTA laparoscópica. En ambas, el dolor que se presenta es de tipo visceral y de tipo somático. El manejo analgésico inicia con la valoración, la planificación de la técnica anestésica y la analgesia postoperatoria. La analgesia proporcionada debe ser complementada con AINE/COX-2 y/o paracetamol, con rescates de opioide débil. ⁽⁹⁾

2.1.4 FARMACOLOGIA DE LA BUPRENORFINA

La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, un alcaloide natural de la adormidera, *Papaver somniferum*. La farmacología de la buprenorfina es única porque es un agonista parcial del receptor μ de opioides. Sus propiedades agonistas del receptor μ de opioides producen efectos clínicos similares a la metadona, que incluyen analgesia, sedación, euforia y depresión respiratoria. Sin embargo, como agonista parcial, la buprenorfina tiene efectos opioides máximos más bajos que los de los agonistas completos, lo que proporciona un margen de seguridad más amplio. ^(10,11)

La buprenorfina tiene una vida media de fijación del receptor prolongada de 40 minutos (en comparación con los milisegundos de la morfina), lo que probablemente contribuye a su prolongada duración de acción.

Como agonista parcial del receptor de opioides con una acción de larga duración, la buprenorfina también puede tener la ventaja de estar asociada con un síndrome de abstinencia retardado y menos grave en comparación con otros opioides.

La buprenorfina es de 25 a 40 veces más potente que la morfina; por lo tanto, las dosis agudas y las concentraciones plasmáticas de buprenorfina resultantes son muy bajas, a menudo caen por debajo de 1 ng / ml. ⁽¹²⁾

ABSORCION

La buprenorfina se somete a un extenso metabolismo de primer paso y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad oral muy baja. La absorción de buprenorfina por vía transdérmica también es limitada. ⁽¹³⁾

DISTRIBUCION

Las características de distribución de la buprenorfina parecen coincidir con su alta lipofilia. La buprenorfina tiene un gran volumen de distribución que es mayor que los volúmenes fisiológicos. Se ha estimado que es de 188-335 L después de la administración intravenosa.

La buprenorfina se une en gran medida a las proteínas (96%), principalmente a las globulinas α y β . La buprenorfina parece atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Después de las dosis de mantenimiento regulares, solo se encuentra buprenorfina, y no sus metabolitos, en el cerebro post-mortem. ^(14,15)

METABOLISMO

La buprenorfina se metaboliza extensamente por N-desalquilación a norbuprenorfina y luego ambas se someten a glucuronidación. La norbuprenorfina es un metabolito activo con una potencia analgésica estimada en una quincuagésima parte de la buprenorfina. Por tanto, se cree que su contribución a la eficacia terapéutica global de la buprenorfina en el tratamiento de la dependencia de opioides es baja; sin embargo, esto no se ha estudiado en su totalidad. Los metabolitos glucurónidos se consideran inactivos.

La N-desalquilación de buprenorfina está mediada principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4. Esto se basa en estudios de microsomas hepáticos humanos in vitro que muestran altas correlaciones entre la actividad de N-desalquilación de buprenorfina y otras reacciones metabólicas específicas de CYP3A; así como correlaciones con la cantidad total de CYP3A inmunodetectado por un monoclonal. anticuerpo anti-CYP3A4 humano y la falta de N-desalquilación con otras enzimas CYP. ⁽¹⁶⁾

La buprenorfina es un fármaco altamente extraído, con una tasa de extracción hepática estimada cercana a 1.

Esta estimación se ha basado en la comparación de las tasas de depuración plasmática de buprenorfina con las tasas de flujo sanguíneo hepático esperadas. Las estimaciones del flujo sanguíneo hepático bajo anestesia se han estimado en el rango de 900 a 1300 ml / min, que corresponde a relaciones de extracción de 0.7-1 (con una relación plasma / glóbulos rojos).

Las tasas medias de depuración plasmática de buprenorfina estimadas después de la administración intravenosa a voluntarios sanos han oscilado entre 1042 y 1280 ml / min, y se ha estimado el flujo sanguíneo hepático para individuos sanos, por ejemplo, como 1450 y 1881 ml / min, dando proporciones de extracción estimadas que oscilan entre 0,6 y 0,9, asumiendo tasas de depuración plasmática y sanguínea equivalentes y pesos corporales de sujetos similares. ^(17,18)

La vida media de eliminación de la buprenorfina es larga y existe una variación considerable en los valores reportados para ella.

En los primeros estudios se informó que la semivida de eliminación de la buprenorfina era de 2 a 3 horas, según la administración intravenosa, aunque la toma de muestras de plasma fue sólo de 3 horas. En un estudio de seguimiento realizado por el mismo grupo, se recolectaron muestras de plasma durante 13 horas después de la administración del fármaco intravenoso y la vida media de eliminación media fue de 5.2 horas. Se obtuvo una estimación de la vida media de eliminación más prolongada (media de 16.2 horas) en un estudio que administró buprenorfina por vía intravenosa durante 30 minutos y llevó las muestras de sangre a 24 horas.

Por el contrario, se determinó una vida media de eliminación media más corta (3.2 horas) en un estudio que analizó muestras durante 96 horas después de la administración intravenosa del fármaco. La vida media de eliminación de norbuprenorfina en estos pacientes tuvo un rango aún más amplio (22 a 176 horas).⁽¹⁸⁾

Las discrepancias en las estimaciones de la semivida de eliminación pueden estar relacionadas con las sensibilidades del ensayo cuando se administran dosis más bajas de buprenorfina. Las concentraciones finales determinadas pueden no reflejar adecuadamente la tasa de eliminación terminal. Por ejemplo, en el estudio mencionado anteriormente que estimó la vida media de eliminación en 16 horas después de la administración intravenosa de 1 mg de buprenorfina, los investigadores indicaron que la estimación estaba limitada por consideraciones de sensibilidad del ensayo (0.1 a 0.3 ng / ml). En el estudio que estimó una vida media de eliminación de 3 horas después de la administración intravenosa de 1.2 mg de buprenorfina, las concentraciones medias de buprenorfina cayeron por debajo del nivel de cuantificación (0,2 ng / ml) a las 13 horas.⁽¹⁷⁾

Otro factor de influencia puede ser la vía de administración. Las estimaciones de la vida media de eliminación parecen ser más largas para la buprenorfina administrada por vía sublingual que para la administración intravenosa.

Debido a que la vida media de eliminación refleja el volumen de distribución y el aclaramiento del fármaco, si la vida media de eliminación es más larga, el volumen de distribución ha aumentado o el aclaramiento ha disminuido, o ambos. No hay indicios de que la vía de administración altere el aclaramiento. Kuhlman y col. han propuesto un modelo de tres compartimentos para la farmacocinética de la buprenorfina con un componente de absorción de depósito en el que la constante de velocidad desde el depósito hasta el compartimento central es más lenta que la constante de velocidad de eliminación.^(17,18)

ELIMINACION

La mayor parte de la dosis de buprenorfina se elimina en las heces, y aproximadamente el 10-30% de la dosis se excreta en la orina. En la orina, la mayoría de la buprenorfina y norbuprenorfina se encuentran en las formas conjugadas más polares., mientras que en las heces casi todas las formas libres de buprenorfina y norbuprenorfina. Es probable que las formas glucuronidadas de buprenorfina y norbuprenorfina ingresen a la bilis, se secreten en el intestino delgado y se hidrolicen en la flora intestinal, experimentan recirculación hepática y finalmente se eliminan en las heces.

La buprenorfina se metaboliza extensamente por CYP3A4; por lo tanto, puede estar sujeto a interacciones medicamentosas cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que se sabe que inhiben o inducen el CYP3A4.

La relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia de la buprenorfina aún no se ha dilucidado por completo. ⁽¹⁹⁾

VIA SUBARACNOIDEA DE LA BUPRENORFINA

La morfina, buprenorfina y fentanilo, se conoce que sus efectos siguen tres vías: Absorción hacia el espacio subaracnoideo y su acoplamiento a los receptores localizados a nivel medular; correspondiendo a un 15% de la dosis administrada.

Su absorción venosa y su acción a nivel central también acoplándose a los receptores específicos; esta forma de analgesia se calcula en un 75%.

Se considera que la buprenorfina subaracnoidea a dosis de hasta 0.075 mg, es efectiva para mantener hipoanalgesia en las primeras dos horas del postoperatorio. La bibliografía con respecto a la buprenorfina administrada a nivel subaracnoideo es escasa; aunque ya en 1984 Jacobson lo reporta en un artículo más relacionado a la morfina, no haciendo más énfasis en sus conclusiones. La experiencia actual es casi nula, clínicamente las características que se conocen a nivel peridural de este fármaco agonista parcial en base a que con un porcentaje de absorción del 15% que se conoce a su paso al líquido subaracnoideo, logra controlar dolor postquirúrgico que se considera de moderado a severo y por ende el fármaco en estudio deberá controlarlo adecuadamente si se administra directamente en el líquido cefalorraquídeo. ^(17,18)

2.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Seyed, et al. Menciona en su artículo “beneficios del uso de la buprenorfina intratecal” que, un buen alivio del dolor mejorará la movilidad y puede reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica. Es necesario que el alivio del dolor sea seguro y eficaz. Las modalidades más utilizadas son la administración sistémica de opioides, ya sea por inyección intravenosa o intramuscular, y la inyección intratecal de opioides como parte de la anestesia regional. Los narcóticos intratecales mejoran el bloqueo sensorial de los anestésicos locales sin afectar la actividad simpática. Agregar opioides a los anestésicos locales reduce la intensidad del dolor durante y después de la cirugía y reduce las dosis necesarias de anestésica. ⁽²⁰⁾

La buprenorfina es un opioide agonista-antagonista mixto liposoluble de acción prolongada que se ha utilizado en la práctica clínica desde 1979. La buprenorfina es un derivado de la tebaína con una actividad agonista parcial en el receptor opioide μ . La buprenorfina se administra por vía intravenosa, intramuscular, sublingual e intratecal. Se ha utilizado para el tratamiento del dolor agudo/crónico y también como fármaco complementario en anestesia. Dado que la buprenorfina se disocia lentamente del receptor opioide μ , tiene una acción de larga duración y menos potencial de adicción. Al igual que otros opioides agonistas-antagonistas, la buprenorfina no puede utilizarse como anestésico único. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y los efectos adversos de la buprenorfina intratecal en la cesárea, mientras que existe una escasez de literatura publicada que evalúe la buprenorfina cuando se prescribe por vía intratecal. ^(21, 22)

3. JUSTIFICACIÓN

La histerectomía es uno de los procedimientos más comunes y, en la actualidad, ocupa el segundo lugar después de la cesárea. El dolor posterior a la histerectomía abdominal resulta en un retraso en la recuperación de la terapia intensiva de las pacientes después de la cirugía, un período de hospitalización más prolongado, dolor crónico, mayor probabilidad de trombosis venosa e insatisfacción de las pacientes.

El papel de las técnicas regionales neuroaxiales, en particular la analgesia subaracnoidea, ahora está bien establecido. En comparación con la analgesia opioide convencional, pueden proporcionar una analgesia superior, una movilización más temprana y una restauración más temprana de la función intestinal y un riesgo reducido de complicaciones respiratorias y tromboembólicas posoperatorias. Por lo tanto, los esfuerzos centrados en estas técnicas no solo desafían el pensamiento tradicional sino que también mejoran el resultado general del paciente.

Por ello es vital considerar la vía de administración de los analgésicos opioides. Aunque su utilización en dolor agudo postoperatorio sólo se ha probado en pocos reportes. Esto debido a que la buprenorfina subcutánea no tiene como indicación el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, debido a que su efecto no es rápido, una vez administrado, los niveles se incrementan continuamente hasta alcanzar la concentración mínima efectiva, esto en aproximadamente 12 a 18 horas y permanece útil dentro de las siguientes 72 horas.

Los resultados del estudio son importantes ya que aportarán al conocimiento del manejo anestésico de las mujeres sometidas a histerectomía, mejorando de este modo su recuperación, haciendo mejor su calidad de vida y disminuyendo la estancia hospitalaria, generando además beneficios para el Hospital al permitir un alta temprana y permitir una optimización de los recursos disponibles.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han demostrado las grandes ventajas que ofrece una adecuada analgesia a las pacientes durante el postoperatorio inmediato de una histerectomía. Una analgesia inadecuada es un problema que puede entorpecer la evolución de la paciente convaleciente y además se corre el riesgo de que el dolor agudo se torne crónico, su manejo sigue siendo insuficiente, reportándose hasta un 65 % de mal control del dolor postoperatorio. En el caso de la histerectomía total abdominal la intensidad del dolor puede llegar a ser severo sobre todo las primeras 48 hrs, sin embargo, el dolor puede permanecer en esa misma intensidad incluso hasta 7 días después del evento quirúrgico, ya en su domicilio donde el manejo puede ser aún insuficiente.

¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea para el control analgésico en histerectomía total abdominal, en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal del hospital ISSSTEP?

5. HIPÓTESIS

5.1. Hipótesis alterna

La eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea sí muestra diferencias para el control analgésico en histerectomía total abdominal.

5.2. Hipótesis nula

La eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea no es superior a la vía subcutánea para el control analgésico en la histerectomía total abdominal.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Comparar la eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea para el control analgésico en histerectomía total abdominal, en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal del hospital ISSSTEP

6.2 Objetivos específicos

Conocer las características antropomórficas de los pacientes sometidos a HTA tratadas con buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea.

Conocer y señalar las características clínicas de pacientes sometidas a HTA.

Conocer y comparar la intensidad del dolor percibido mediante la ENA de pacientes postoperadas de HTA

Conocer y comparar la necesidad de administración de analgésicos de rescate en paciente postoperadas de HTA

7. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de intervención aleatorio simple, prospectivo, longitudinal, unicéntrico en el Hospital de especialidades del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla; el universo de población se conformó por pacientes sometidas a histerectomía abdominal total (cirugía electiva) tratados con buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea. Se incluyeron: pacientes con procedimiento electivo programado para histerectomía, con edad de 18 - 60 años, con clase ASA I y ASA II en escala de riesgo anestésico, que acepten participar firmando el consentimiento informado y pacientes derechohabientes del hospital de especialidades 5 de mayo ISSSTEP. Se excluyeron pacientes con procedimiento HTA no programado, con ASA III en adelante en escala de riesgo anestésico, alérgicas o sensibles a los fármacos del estudio, con déficit neurológico, que no cuente con valoración preanestésica y pacientes que no firmen consentimiento informado. Se eliminaron pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas, que posterior a la intervención, hayan precisado ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos y pacientes que posterior a la intervención, hayan precisado apoyo ventilatorio.

El muestreo fue de tipo no probabilístico ya que la muestra fue conformada por todas las pacientes que cumplan con los criterios de selección. El tamaño muestral fue de 40 pacientes, asignándose 20 pacientes a cada grupo de estudio.

7.1. Definición de las variables y escalas de medición

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICA- DOR
Intensidad del dolor	El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial o descrita en los términos de dicha lesión	De acuerdo al puntaje de la escala EVA: Dolor leve: 0-3 Dolor moderado: 4-7 Dolor severo: 8-10	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderado Severo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años cumplidos al momento de realizar la cirugía	Cuantitativa	Discreta	Años

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	<p>Producto de dividir el peso entre talla al cuadrado, e clasifica en:</p> <p>Bajo peso: Menor de 18.5 kg/m²</p> <p>Normal: 18.5 – 24.9 kg/m²</p> <p>Sobrepeso: 25.0 – 29.9 kg/m²</p> <p>Obesidad: 30.0 kg/m² y más</p>	Cualitativa	Ordinal	<p>Bajo peso</p> <p>Normal</p> <p>Sobrepeso</p> <p>Obesidad</p>
ASA	Clasificación que evalúa su estado de salud físico y general, clasificándolos de acuerdo a sus antecedentes médicos.	De acuerdo al estado físico concluido en la valoración preanestésica	Cualitativa	Ordinal	<p>ASA I</p> <p>ASA II</p>

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Frecuencia cardiaca	Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo.	La hallada en la valoración física	Cuantitativa	Discreta	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que realiza un ser vivo en un periodo específico.	La hallada en la valoración física	Cuantitativa	Discreta	Respiraciones por minuto
Presión arterial	Fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias	La hallada en la valoración física	Cuantitativa	Discreta	mmHg
Saturación de oxígeno	Prueba que mide la cantidad de oxígeno que llevan los glóbulos rojos	La hallada en la valoración física	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Eventos adversos	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	Eventos adversos registrados durante la estancia en UCP	Cualitativa	Nominal politómica	Náusea Vómito Somnolencia Cefalea Depresión respiratoria
Analgesia de rescate	Dosis de fármacos analgésicos prescritos en dolor postoperatorio severo	Aplicación de analgesia en caso de dolor moderado-severo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No

7.2 Método de recolección de datos

Las variables fueron recolectadas por medio de la entrevista directa con la paciente, siendo registrados los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos.

7.3 Técnica y procedimientos

Una vez, cumpliendo los criterios de inclusión, se conformaron dos grupos: El Grupo A recibió buprenorfina 60 mcg vía subaracnoidea y se valoró la analgesia mediante el

cuestionario. El grupo B recibió buprenorfina vía subcutánea a 1 mcg/kg y se valoró la analgesia mediante cuestionario pertinente.

Se realizaron las mediciones de ENA, de los eventos adversos y de la analgesia de rescate al ingreso a UCPA, a las 2 horas, 12 horas y 24 horas. En las mediciones se compararon las variables en estudio por grupo de estudio.

7.4 Análisis de datos

Se aplicó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo y con media y desviación estándar para las variables de tipo cuantitativo.

Se utilizó la prueba chi cuadrada en las variables de tipo cualitativo, para las variables de tipo cuantitativo se utilizará la prueba T de student; considerándose para ambas pruebas como significativo un valor p menor de 0.05, y como altamente significativo un valor p <0.0001.

8.LOGÍSTICA

8.1 Recursos humanos

- Tesista: Dra. Julia Beatriz Aguilera Guevara, Residente de Tercer año de la Especialidad de Anestesiología.
- Asesores metodológico y experto:

8.2 Recursos materiales

- Material bibliográfico
- Hojas de recolección de datos
- Bases de datos disponibles a través de biblioteca BUAP
- computadora, impresora, programa de análisis estadísticos

8.3 Recursos financieros

- Los recursos propios del tesista, no existe otro tipo de financiamiento externo.

8.4. Cronograma de actividades

8.4.1 Gráfica de Gantt

ACTIVIDADES	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022
Revisión bibliográfica					
Asesorías temáticas, metodológicas y elaboración del proyecto					
Realización de los procedimientos anestésicos					
Recolección de la información					
Procesamiento de la información en la base de datos y organización					
Presentación del informe					

9. BIOÉTICA

El presente protocolo de investigación médica con fines científicos se diseñó para cumplir con las siguientes normativas éticas:

- Código de Ética Núremberg
- Declaración de Helsinki
- Principios de Belmont
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos
- Reglamento a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos.
- Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

La investigación propuesta se considera como “de riesgo mínimo” ya que se realizarán intervenciones de atención habitual dentro del manejo anestésico; por lo tanto se hace necesario la firma de consentimiento informado. Los datos recabados no incluyen información sensible del paciente que permita su identificación, además que los datos colectados serán resguardados por el investigador y no serán utilizados para fines diferentes a la realización de la investigación.

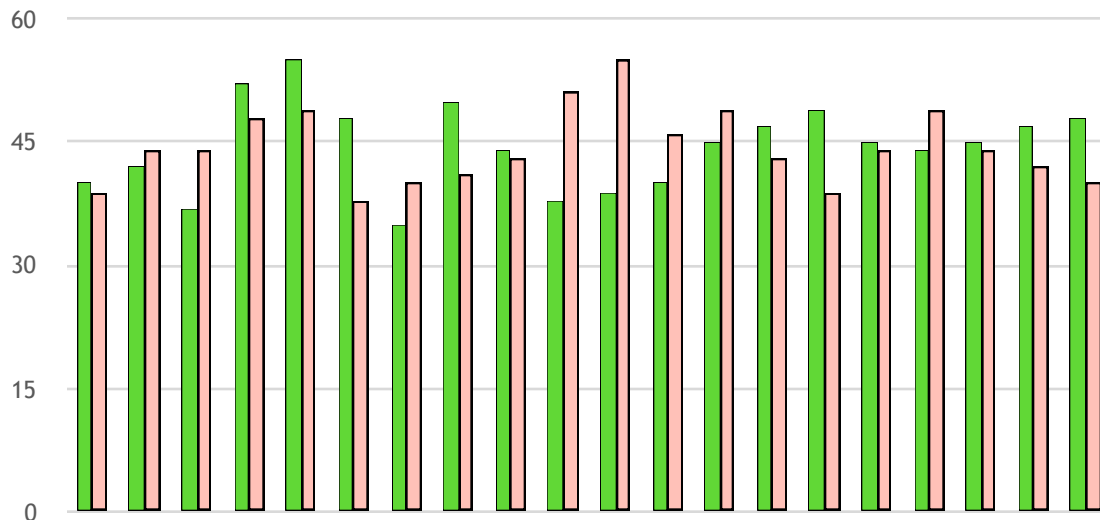
10. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados del estudio de una población de 40 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, asignándose 20 para el grupo de administración subaracnoidea de buprenorfina y 20 para la administración subcutánea de buprenorfina.

Cuadro 1: Comparativo de edad por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
Edad	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad	44.50	5.24	44.40	4.56	0.949

Gráfica 1: Comparativo de edad por grupo de estudio



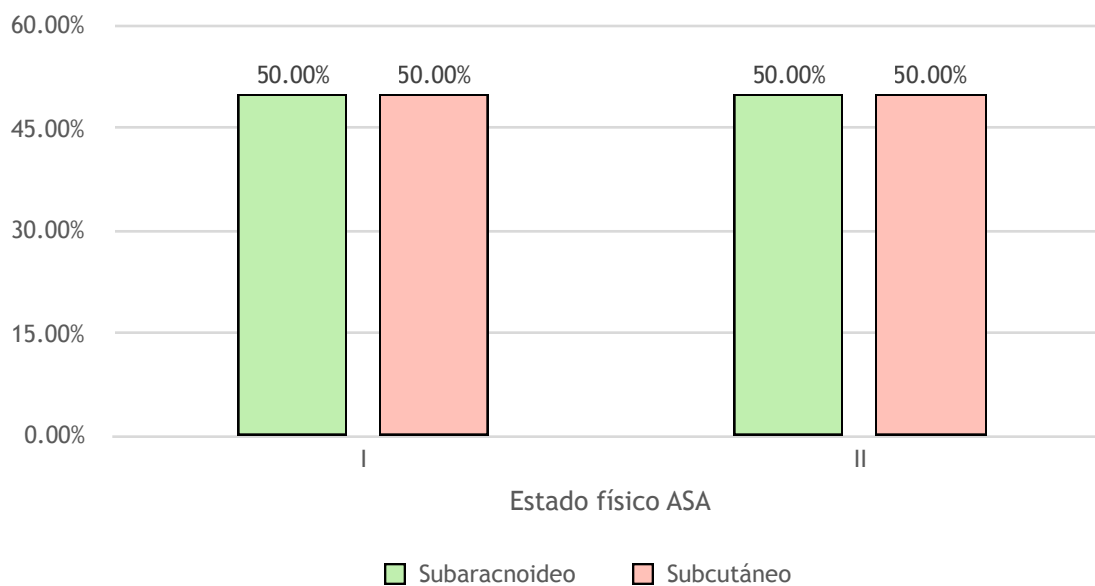
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La edad tuvo una media mayor para el grupo de administración subaracnoidea (44.50 ± 5.24) versus administración subcutánea (44.40 ± 4.56), sin alcanzar significancia estadística ($p=0.949$) por lo que la edad es igual entre grupos de estudio.

Cuadro 2: Comparativo de estado físico ASA por grupo de estudio

ASA	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
I	10	50.0%	10	50.0%	1.000
II	10	50.0%	10	50.0%	
Total	20	100.0%	20	100.0%	

Gráfica 2: Comparativo de estado físico ASA por grupo de estudio



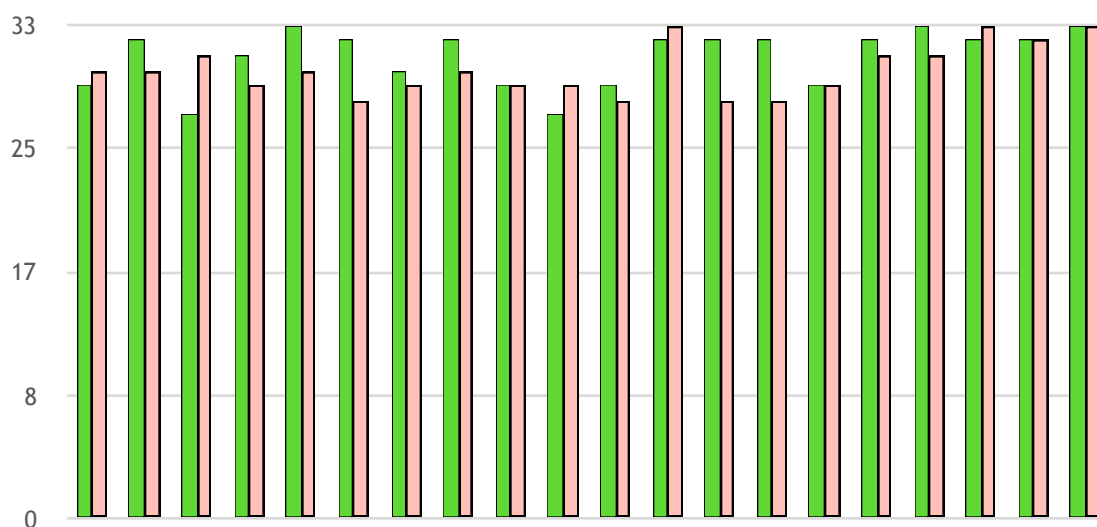
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

El estado físico ASA I se comportó igual entre grupos (50% vs 50%), al igual que el estado ASA II (50% vs 50%).

Cuadro 3: Comparativo de IMC por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
IMC	30.90	1.92	30.05	1.70	0.850

Gráfica 3: Comparativo de IMC por grupo de estudio



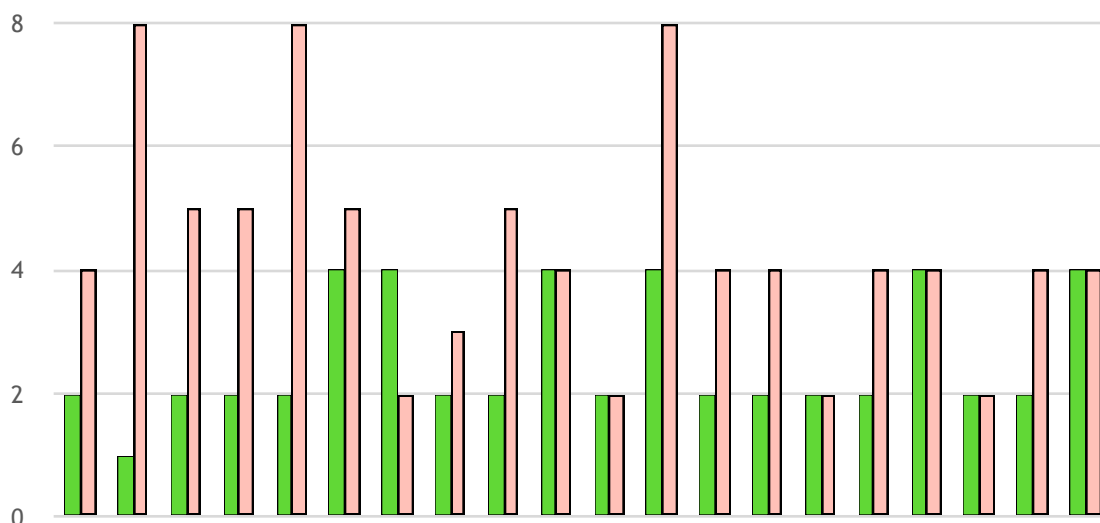
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

El IMC tuvo una media mayor para el grupo de administración subaracnoidea (30.90 ± 1.92) versus administración subcutánea (30.05 ± 1.70), sin alcanzar significancia estadística ($p=0.850$) por lo que el IMC es igual entre grupos de estudio.

Cuadro 4: Comparativo de ENA a 2 horas por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
ENA a 2 horas	2.55	1.00	4.35	1.87	0.001

Gráfica 4: Comparativo de ENA a 2 horas por grupo de estudio



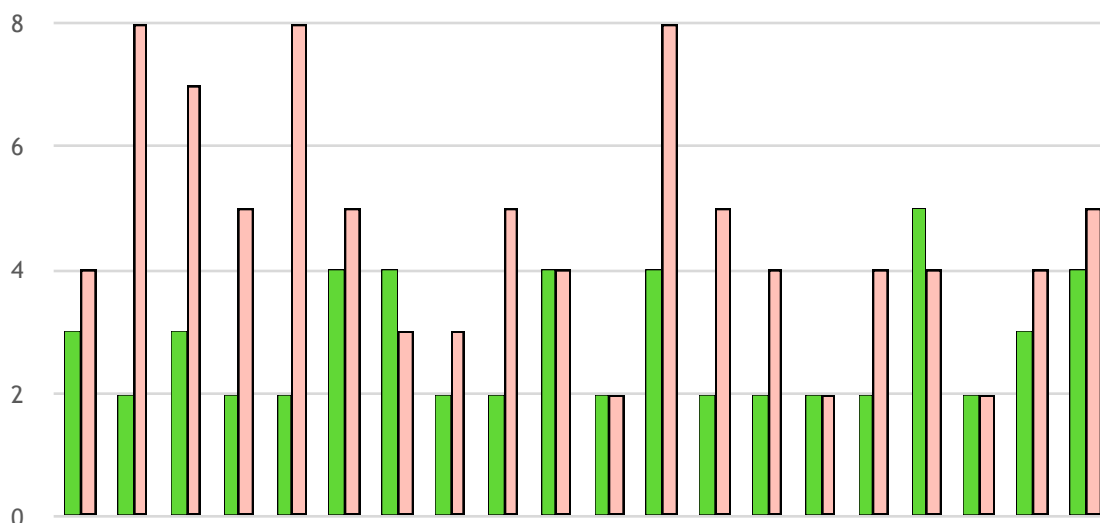
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La ENA a las 2 horas tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (4.35 ± 1.87) versus administración subaracnoidea (2.55 ± 1.00), mostrando una alta significancia estadística ($p < 0.0001$) por lo que la ENA evaluada a las 2 horas es menor con el uso de la vía subaracnoidea.

Cuadro 5: Comparativo de ENA a 12 horas por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
ENA a 12 horas	2.80	1.01	4.60	1.90	0.001

Gráfica 5: Comparativo de ENA a 12 horas por grupo de estudio



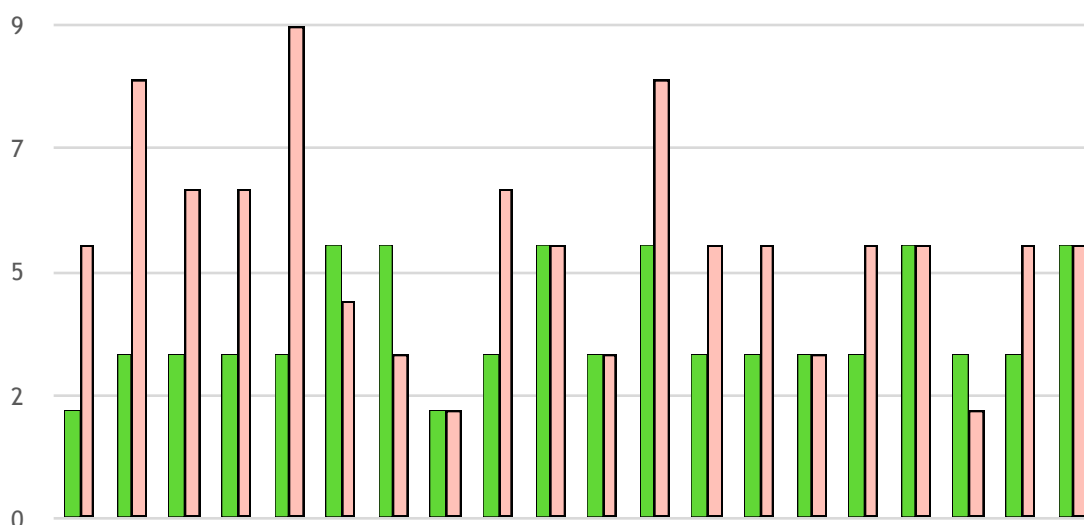
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La ENA a las 12 horas tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (4.60 ± 1.90) versus administración subaracnoidea (2.80 ± 1.01), mostrando una alta significancia estadística ($p=0.001$) por lo que la ENA evaluada a las 12 horas es menor con el uso de la vía subaracnoidea.

Cuadro 6: Comparativo de ENA a 24 horas por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
ENA a 24 horas	3.50	1.05	5.00	1.89	0.004

Gráfica 6: Comparativo de ENA a 24 horas por grupo de estudio



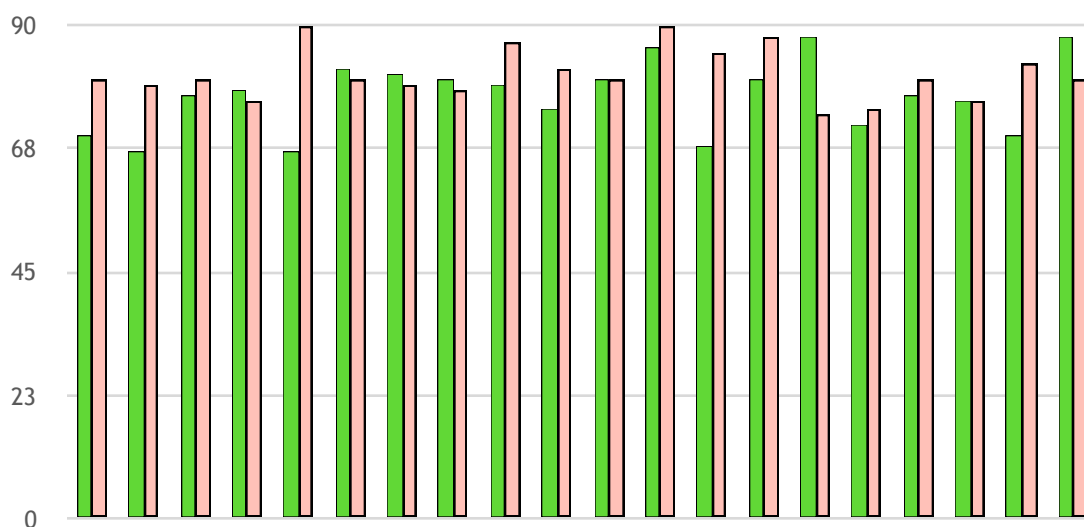
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La ENA a las 24 horas tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (5.00 ± 1.89) versus administración subaracnoidea (3.50 ± 1.05), mostrando una significancia estadística ($p=0.004$) por lo que la ENA evaluada a las 24 horas es menor con el uso de la vía subaracnoidea.

Cuadro 7: Comparativo de frecuencia cardiaca por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Frecuencia cardiaca	77.05	6.51	81.10	4.73	0.030

Gráfica 7: Comparativo de frecuencia cardiaca por grupo de estudio



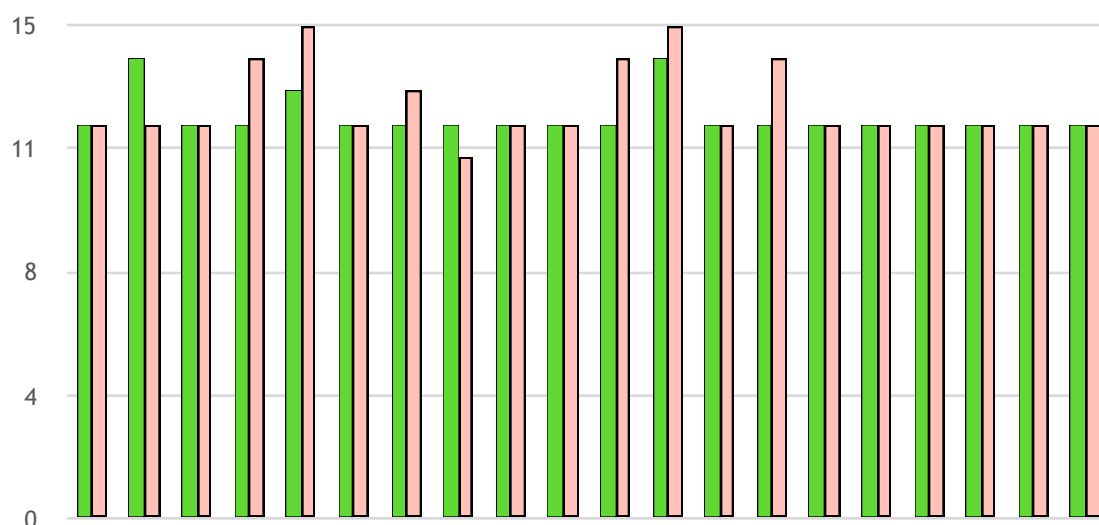
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La frecuencia cardiaca tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (81.10 ± 4.73) versus administración subaracnoidea (77.05 ± 6.51), mostrando una significancia estadística ($p=0.030$) por lo que la frecuencia cardiaca es mayor con el uso de la vía subcutánea.

Cuadro 8: Comparativo de frecuencia respiratoria por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Frecuencia respiratoria	12.25	.64	12.60	1.14	0.239

Gráfica 8: Comparativo de frecuencia respiratoria por grupo de estudio



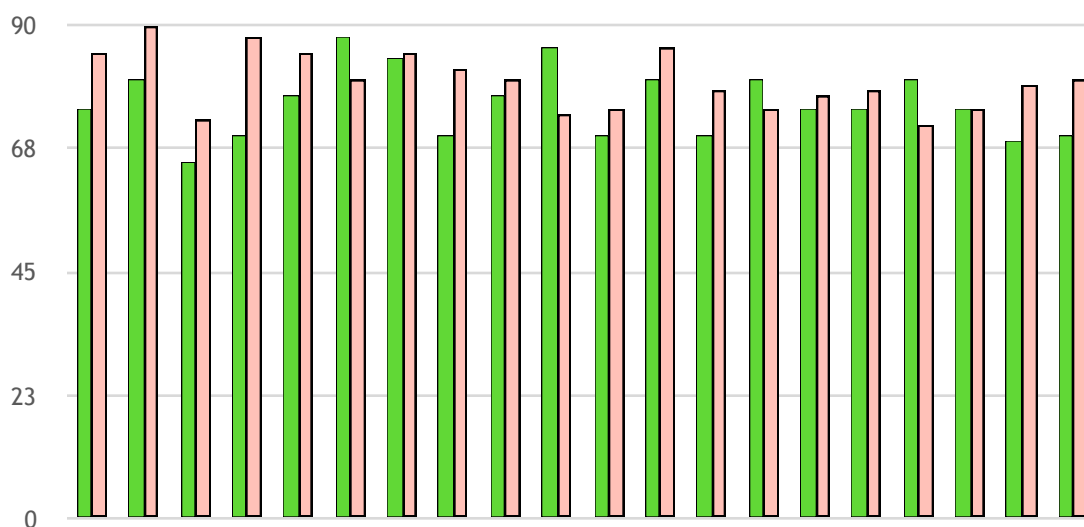
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La frecuencia respiratoria tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (12.60 ± 1.14) versus administración subaracnoidea (12.25 ± 0.64), no mostrándose estadísticamente significativa ($p=0.239$) por lo que la frecuencia respiratoria no muestra cambios respecto a la vía de administración.

Cuadro 9: Comparativo de presión arterial media por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Presión arterial media	75.80	6.19	79.85	5.23	0.031

Gráfica 9: Comparativo de presión arterial media por grupo de estudio



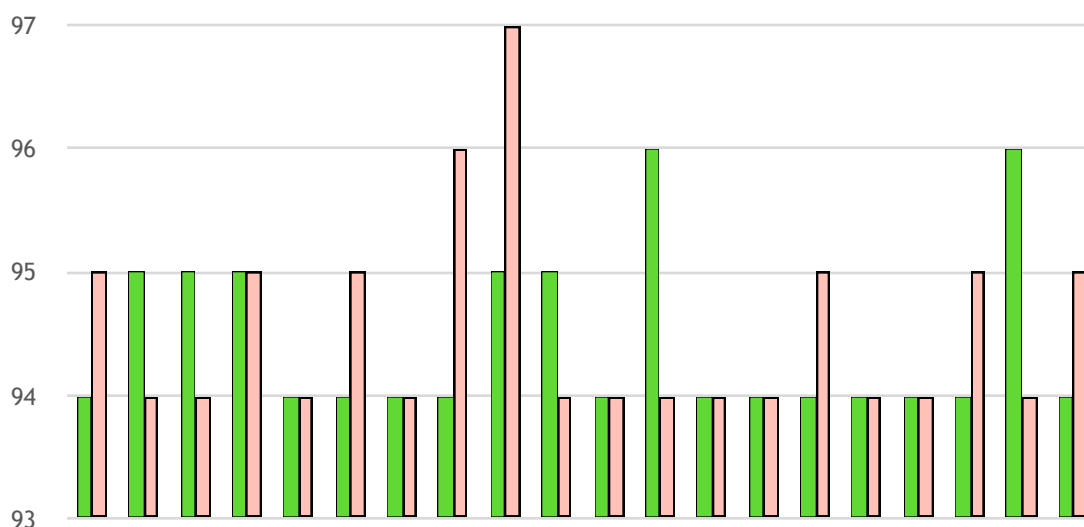
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La presión arterial media tuvo una media mayor para el grupo de administración subcutánea (79.85 ± 5.23) versus administración subaracnoidea (75.80 ± 6.19), mostrando una significancia estadística ($p=0.031$) por lo que la presión arterial media es mayor con el uso de la vía subcutánea.

Cuadro 10: Comparativo de SpO₂ por grupo de estudio

SpO ₂	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
	94.45	.69	90.05	20.04	0.333

Gráfica 10: Comparativo de SpO₂ por grupo de estudio



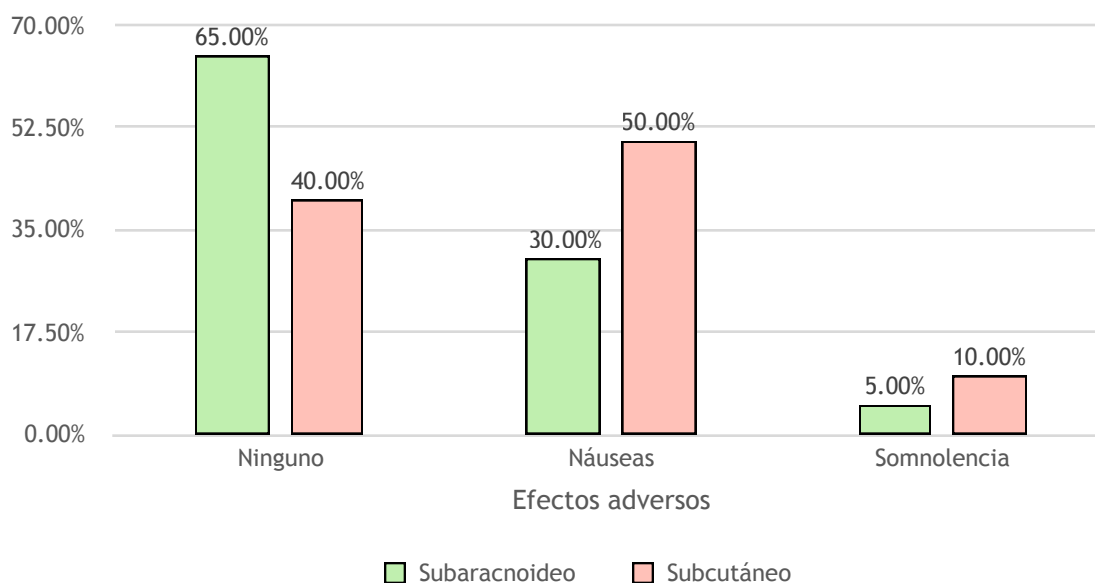
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La SpO₂ tuvo una media mayor para el grupo de administración subaracnoidea (94.45±0.69) versus administración subcutánea (90.05±20.04), no mostrándose estadísticamente significativa (p=0.333) por lo que la SpO₂ no muestra cambios respecto a la vía de administración.

Cuadro 11: Comparativo de efectos adversos por grupo de estudio

Efectos adversos	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Ninguno	13	65.0%	8	40.0%	0.113
Náuseas	6	30.0%	10	50.0%	0.197
Somnolencia	1	5.0%	2	10.0%	0.548
Total	20	100.0%	20	100.0%	

Gráfica 11: Comparativo de efectos adversos por grupo de estudio



Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La ausencia de efectos adversos fue más frecuente en el grupo subaracnoideo (65.0% vs 40.0%) sin ser significativo ($p=0.113$); las náuseas fueron más frecuentes en el grupo subcutáneo (50.0% vs 30.0%) sin ser significativo ($p=0.197$); por último, la somnolencia fue más frecuente en el grupo subcutáneo (10.0% vs 5.0%) sin ser significativo

($p=0.548$). Se aprecia que el perfil de efectos secundarios no varía entre grupos de estudio.

Cuadro 12: Comparativo de analgesia de rescate por grupo de estudio

Analgesia de rescate	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	2	10.0%	17	85.0%	<0.0001
No	18	90.0%	3	15.0%	
Total	20	100.0%	20	100.0%	

Gráfica 12: Comparativo de analgesia de rescate por grupo de estudio



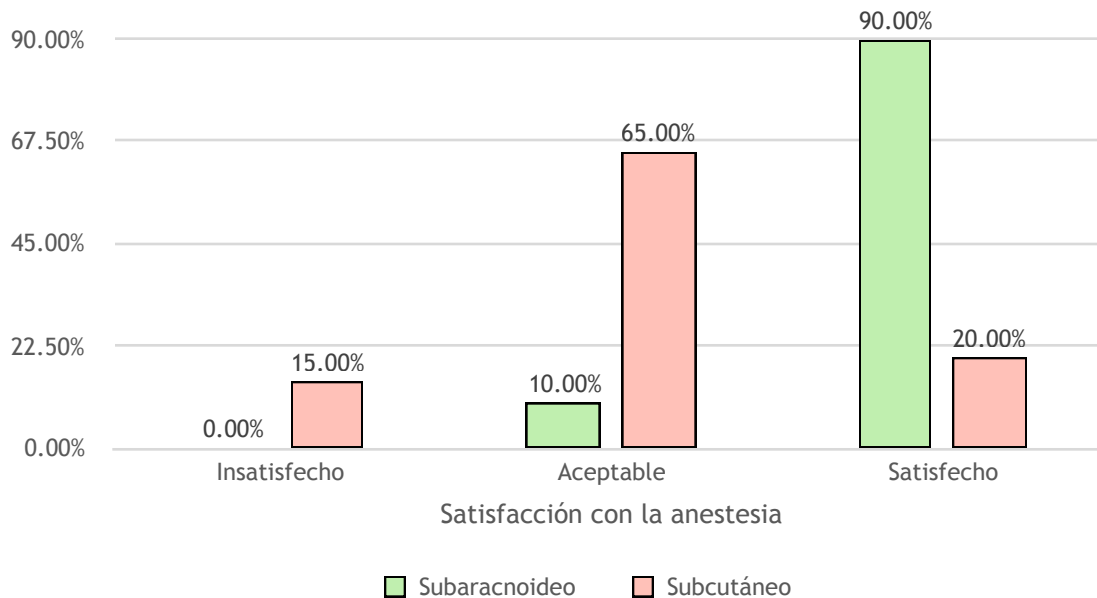
Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La analgesia de rescate fue más frecuente en el grupo subcutáneo (85.0% vs 10.0%) presentándose altamente significativo ($p < 0.0001$); por lo que el uso de analgesia de rescate es mayor en el grupo subcutáneo.

Cuadro 13: Comparativo de satisfacción con la analgesia por grupo de estudio

Satisfacción con la anestesia	Grupo				Valor p
	Subaracnoideo		Subcutáneo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Insatisfecho	0	0.0%	3	15.0%	0.072
Aceptable	2	10.0%	13	65.0%	<0.0001
Satisfecho	18	90.0%	4	20.0%	<0.0001
Total	20	100.0%	20	100.0%	

Gráfica 13: Comparativo de satisfacción con la analgesia por grupo de estudio



Fuente: Estudio realizado en el servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo perteneciente al ISSSTEP.

La categoría de satisfacción con la anestesia de insatisfecho fue más frecuente en el grupo de administración subcutánea (15.0% vs 0.0%) sin alcanzar significancia estadística la diferencia ($p=0.072$); la categoría de satisfacción con la anestesia de aceptable fue más frecuente en el grupo de administración subcutánea (65.0% vs 10.0%) mostrándose altamente significativo ($p<0.0001$); y por último, la categoría de satisfacción con la anestesia de satisfecho fue más frecuente en el grupo de administración subaracnoidea (90.0% vs 20.0%) mostrándose altamente significativo ($p<0.0001$). La vía de administración subaracnoidea proporciona mayor satisfacción con la anestesia.

11. DISCUSIÓN

Posterior al análisis de los resultados de una población de 40 pacientes estudiados, se encontró que las características de los pacientes como la edad, ASA e IMC se mostraron similares entre grupos ($p < 0.05$), por lo que las condiciones basales no influyeron en los resultados obtenidos de la analgesia.

El puntaje ENA fue inferior para el grupo subaracnoideo en todos los periodos evaluados: a las 2 horas (2.55 ± 1.00 vs 4.35 ± 1.87 , $p < 0.0001$); a las 12 horas (2.80 ± 1.01 vs 4.60 ± 1.90 , $p = 0.001$); a las 24 horas (3.50 ± 1.05 vs 5.00 ± 1.89 , $p = 0.004$). Este resultado es similar a lo descrito por Krishnan et al. quien observó mejor analgesia postoperatoria con puntajes la escala numérica de dolor más bajos en el Grupo epidural en comparación con el Grupo subcutáneo en todos los intervalos medidos: 2 horas (1.24 ± 1.38 vs 3.10 ± 1.03 , $p < 0.001$); 4 horas (2.58 ± 1.22 vs 3.86 ± 0.86 , $p < 0.001$); 24 horas (3.50 ± 0.82 vs 4.74 ± 0.71 , $p < 0.001$); 36 horas (3.51 ± 0.88 vs 4.54 ± 0.75 , $p < 0.001$); 48 horas (3.10 ± 0.89 vs 4.15 ± 0.85 , $p < 0.001$); 60 horas (2.63 ± 0.98 vs 3.46 ± 0.84 , $p < 0.001$); 72 horas (1.31 ± 1.27 vs 2.31 ± 0.99 , $p < 0.001$).⁽²³⁾ Este efecto de mayor puntaje ENA con el uso de buprenorfina subcutánea se puede explicar con los resultados de una revisión sistemática realizada por Machado et al. donde tres estudios compararon diferentes dosis de buprenorfina por vía subcutánea. En un estudio que comparó dosis de buprenorfina de 10 mg frente a 20 mg, las puntuaciones de dolor fueron más altas en el grupo de 10 mg, mientras que no hubo diferencias en las puntuaciones de dolor en dos estudios que compararon dosis más altas de buprenorfina.⁽²⁴⁾

A pesar de un menor puntaje ENA con el uso de buprenorfina subcutánea respecto a la vía subaracnoidea en el presente estudio, el uso de parches de buprenorfina ha mostrado una efectividad adecuada, Rivera et al. en un ensayo controlado con placebo, las pacientes con histerectomía abdominal se asignaron al azar a grupos con parches transdérmicos de buprenorfina en dosis de 10, 15 y 20 $\mu\text{g/h}$ y se midió la intensidad del dolor a los 30, 60, 90 minutos después de la cirugía y a los 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas. Los niveles de dolor se evaluaron en reposo y con el movimiento.

Las puntuaciones medias de dolor fueron más bajas para todos los grupos de buprenorfina transdérmica que para los grupos de placebo y se relacionaron con la dosis. La puntuación media de dolor con el movimiento fue de 2.07 ± 1.08 , 2.0 ± 1.00 y 1.87 ± 1.02 para 10, 15 y 20 $\mu\text{g/h}$, respectivamente; la puntuación media del dolor en el grupo de placebo fue de 3.3 ± 1.98 . Las puntuaciones de dolor en reposo fueron 1.0 ± 0 para todos los grupos de buprenorfina transdérmica independientemente de la dosis y 2.8 ± 1.02 para los pacientes que recibieron placebo. ⁽²⁵⁾

Respecto al comportamiento hemodinámico, la administración subaracnoidea mostró menores valores de frecuencia cardíaca (77.05 ± 6.51 vs 81.10 ± 4.73 , $p=0.030$) y presión arterial media (75.80 ± 6.19 vs 79.85 ± 5.23 , $p=0.031$). Sin embargo, la frecuencia respiratoria se comportó igual entre grupos ($p>0.05$). Resultado que es concordante con Mishra et al. quien encontró que el uso de buprenorfina intratecal en histerectomía vaginal, en comparación con las lecturas basales, hubo una caída estadísticamente significativa ($p<0.05$) en la frecuencia cardíaca, presión arterial media y frecuencia respiratoria. ⁽²⁶⁾

El presente estudio demostró que el perfil de efectos adversos se mostró igual entre la administración subaracnoidea y subcutánea ($p>0.05$). Hallazgo que resulta diferente a la descripción de Krishnan et al. que la aparición de náuseas y vómitos fue mayor con el parche transdérmico (valor de $p < 0.001$). No hubo otros efectos adversos significativos en ambos grupos de estudio. ⁽²³⁾

En el presente estudio la analgesia de rescate se utilizó mayormente en la vía subcutánea (85% vs 10% , $p<0.0001$). Este resultado ha sido descrito previamente por Krishnan et al. donde se reportó que la mediana del requerimiento de analgésicos de rescate fue significativamente mayor en el Grupo transdérmico {Diclofenaco 75 (0-150) mg, Paracetamol 2 (1- 2) g} que el Grupo epidural {Diclofenaco 0 (0-75) mg, Paracetamol 1 (0-1) gramo}. ⁽²³⁾ Así mismo, la revisión sistemática de Machado et al. donde dos estudios informaron el consumo posoperatorio de opiáceos que compararon dosis de buprenorfina transdérmica que oscilaron entre 10 mcg h^{-1} y 52.5 mcg h^{-1} y, en ambos, los requisitos de analgésicos fueron inversamente proporcionales a la dosis de buprenorfina. ⁽²⁴⁾

Gómez et al. encontró que la buprenorfina subaracnoidea a dosis de 0.075 mg, es efectiva para mantener hipoanalgesia en las primeras dos horas del postoperatorio de cirugía ortopédica en miembros inferiores, sin embargo, las expectativas de mantener por más de ese tiempo a los pacientes libres de dolor, no se lograron, ya que en la segunda hora se requirió administrar analgesia de rescate en casi el 50% de los pacientes. ⁽²⁷⁾

Por último, la satisfacción del paciente con la analgesia se presentó mayormente con el uso de la vía subaracnoidea (90% vs 20%, $p < 0.0001$). A pesar de no hallarse estudios que comparasen la satisfacción de la analgesia entre las vías de administración, Machado et al. reportó por medio de una revisión sistemática que un estudio no informó diferencias significativas en la satisfacción del paciente con dosis de buprenorfina transdérmica que oscilaron entre 17.5 mcg h⁻¹ y 52.5 mcg h⁻¹. Estos los resultados sugieren que las dosis transdérmicas de buprenorfina pueden reducir cada vez más los requisitos de analgésicos posoperatorios, mientras que posiblemente conducen a mayores efectos secundarios relacionados con el fármaco hasta dosis de 17.5 mcg h⁻¹ a 20 mcg h⁻¹. Las dosis más altas no demostraron un mayor beneficio analgésico. Además, ningún estudio informó efectos secundarios graves o potencialmente mortales, lo que sugiere que las dosis de 10 mcg h⁻¹ a 52.5 mcg h⁻¹ son relativamente seguras. ⁽²⁴⁾

Este mejor desempeño de la vía subaracnoidea se explica por el hecho que la buprenorfina es un opioide de la clase de la morfina de fenantreno con una afinidad de unión extremadamente alta en los receptores μ y kappa. Esta alta afinidad de la buprenorfina por los receptores opioides produce una acción de mayor duración. Es un agonista opioide parcial de acción central con componente de analgesia espinal y supraespinal. Es compatible con el líquido cefalorraquídeo y no produce reacciones adversas cuando se administra por vía intratecal.

Es altamente soluble en lípidos y se difunde rápidamente en el tejido nervioso, lo que reduce la extensión de la diseminación rostral y genera un riesgo menor de depresión respiratoria en el período posoperatorio. Se ha utilizado por vía intratecal en una dosis de 75 a 150 μ g eficacia. ⁽²⁸⁾

La buprenorfina, al ser un fármaco lipofílico, se absorbe a un ritmo muy lento en el líquido cefalorraquídeo. Esta cualidad, junto con su gran afinidad por los receptores μ y su disociación muy lenta, hace que los efectos secundarios sistémicos de somnolencia, hipotensión, retención urinaria y depresión respiratoria sean poco frecuentes. ⁽²⁹⁾

A pesar del menor desempeño de la vía subcutánea respecto a la vía subaracnoidea e la buprenorfina, la buprenorfina transdérmica puede ser un producto analgésico apropiado para uso a corto plazo para el dolor agudo, particularmente en el entorno posoperatorio, donde el dolor puede durar varios días. En general, la buprenorfina transdérmica no se prescribe con frecuencia, probablemente porque el fármaco está más asociado con la rehabilitación con opioides que con el control del dolor. Sin embargo, el parche de buprenorfina ofrece ciertas ventajas para ciertos tipos de dolor agudo en pacientes apropiados. ⁽³⁰⁾

En conclusión, los opioides hidrofílicos intratecales reducen el consumo de opioides intraoperatorios y posoperatorios, las puntuaciones de dolor y la duración de la estancia hospitalaria en cirugía abdominal. Estas propiedades lo convierten en un contribuyente potencialmente importante para los efectos generales de un programa de recuperación mejorada, y se recomienda que esta técnica debería considerarse con más frecuencia.

⁽³¹⁾

12. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permiten aceptar la hipótesis: “La eficacia y seguridad del uso de la buprenorfina vía subaracnoidea versus vía subcutánea sí muestra diferencias para el control analgésico en histerectomía total abdominal”.

En general, la vía subaracnoidea proporciona puntajes menores de ENA, menor frecuencia cardíaca, menor presión arterial media, menor frecuencia de uso de analgesia de rescate y mayor satisfacción del paciente.

A pesar de los hallazgos del presente estudio, es conveniente realizar más estudios que comparen el comportamiento de diversas dosis subcutáneas de buprenorfina, ya que se ha demostrado que los efectos analgésicos son dosis-dependientes.

13. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complications of central neuraxial block: report on the third national audit Project of the royal college of anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2009; 102:179–190
- 2.- Rattenberry W, Hertling A, Erskine R. Spinal anaesthesia for ambulatory surgery. *BJA Educ.* 2019; 19(10):321–328
- 3.- Moore KL, Dailey AF. *Clinically oriented anatomy (5th ed.)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006
- 4.- Oliver J, Middleditch A. *Functional anatomy of the spine*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann 1991.
- 5.- Standring S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice (40th ed.)*. Edinburgh: Churchill Livingstone 2008.
- 6.- Miner JR, Burton JH. Pain management. In: Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M, editors. *Rosen's emergency medicine - concepts and clinical practice*. 9th ed. Elsevier Canada; 2018
- 7.- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill PainQuestionnaire (MPQ), short-form McGill PainQuestionnaire (SF-MPQ), chronic PainGrade scale (CPGS), short Form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl. 11):S240–S252
- 8.- Marco CA, Marco AP. Assessment of pain. In: Thomas SH, editor. *Emergency department analgesia: an evidence based guide*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.
- 9.- von Baeyer CL. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Res Manag* 2006;11(3):157–62.
- 10.- Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019; 13(2):93-100
- 11.- Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: Considerations for pain management. *J Pain Symptom Manag* 2005; 29(3):297–326

- 12.- Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(5):569–580
- 13.- Welsh C, Valadez-Meltzer A. Buprenorphine: A (relatively) new treatment for opioid dependence. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(12):29–39
- 14.- Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(7):661–680
- 15.- Heit HA, Gourlay DL. Buprenorphine: New tricks with an old molecule for pain management. *Clin J Pain* 2008; 24(2):93–97
- 16.- Kyzer JL, Wenthur CJ. Classics In Chemical Neuroscience: Buprenorphine. *ACS Chemical Neuroscience* 2020; 11:1385-1399
- 17.- Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J. Pain Res* 2015; 8:859–870
- 18.- Escher M, Daali Y, Chabert J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2007; 29:1620-1631
- 19.- Alcázar J, Carrillo O, González P. Role of buprenorphine in acute postoperative pain. *Revista Médica del Hospital General de México* 2016; 79(3):174-180
- 20.- Arshad Z, Prakash R, Gautam S, et al. Comparison between transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for postoperative pain relief after major abdominal surgeries. *J Clin Diagn Res* 2015;9:UC01–4
- 21.- Setti T, Sanfilippo F, Leykin Y. Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: A prospective randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:1597–608
- 22.- Niyogi S, Bhunia P, Nayak J, et al. Efficacy of transdermal buprenorphine patch on post-operative pain relief after elective spinal instrumentation surgery. *Indian J Anaesth.* 2017; 61(11): 923–929
- 23.- Krishnan A, Sajid B, Kutty RK. Postoperative Analgesia with Epidural Infusion of Buprenorphine Versus Transdermal Buprenorphine in Total Abdominal Hysterectomy: A Prospective Observational Cohort Study *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2021; 15(3):UC01-UC05

- 24.- Machado FC, Neto GC, Paiva LO, et al. Transdermal buprenorphine for acute postoperative pain: a systematic review. *Rev Bras Anesthesiol* 2020; 70(4):419-428
- 25.- Rivera A, Villegas R, Mejia G. Buprenorfina transdérmica en dolor postoperatorio. Ensayo clínico controlado. *Rev Mex Anest* 2018; 41(2):83–87
- 26.- Mishra JC, Maharana PK. Intrathecal buprenorphine as an adjuvant to 0.5% bupivacaine in vaginal hysterectomy. *IAIM* 2017; 4(11):99-105
- 27.- Gómez JJ, González D. Eficacia y seguridad de la buprenorfina en anestesia espinal en cirugía ortopédica. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2004; 27(2):81-85
- 28.- Ture P, Ramaswamy AH, Shaikh SI, et al. Comparative evaluation of anaesthetic efficacy and haemodynamic effects of a combination of isobaric bupivacaine with buprenorphine vs. isobaric levobupivacaine with buprenorphine for spinal anaesthesia – A double blinded randomised clinical trial. *Indian J Anaesth* 2019; 63:49-54
- 29.- Vadivelu N, Hines RL. Buprenorphine: A unique opioid with broad clinical applications. *Journal of Opioid Management* 2007; 3(1):49-58
- 30.- Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, et al. Transdermal Buprenorphine for Acute Pain in the Clinical Setting: A Narrative Review. *Journal of Pain Research* 2021; 14:871–879
- 31.- Koning MV, Klimek M, Rijs K, et al. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a metaanalysis, meta-regression, and trial sequential análisis. *British Journal of Anaesthesia* 2020; 125(3):358-372

14. ANEXOS

14.1. Consentimiento informado

Estudio: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA BUPRENORFINA VIA SUBACRACNOIDEA VERSUS VIA SUBCUTÁNEA PARA EL CONTROL ANALGÉSICO EN HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL, EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL DEL HOSPITAL ISSSTEP

Por medio de la presente yo: _____

_____ acepto participar en el estudio que se realiza en este hospital.

Se me ha explicado el propósito de la investigación, y soy consciente de los beneficios y complicaciones que puede traer el participar en este estudio, por lo que estoy de acuerdo con ser tratado con buprenorfina por vía subaracnoidea o transdérmica y que esta asignación será aleatoria. El investigador me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Además que no recibiré beneficio económico alguno, o alguna repercusión en el manejo hospitalario si decido participar; se me ha informado también que podré retirarme del estudio en el momento que desee sin que esto modifique la atención recibida, por lo tanto, acepto libremente participar en este estudio.

Firma del paciente: _____

Fecha y lugar: _____

14.2. Hoja de recolección de datos

Grupo: Buprenorfina subaracnoidea Buprenorfina subcutánea

Edad: _____

IMC: _____

ASA: _____

Ingreso a UCPA

Puntaje ENA: _____

Intensidad del dolor : _____

Frecuencia cardiaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Presión arterial: _____

Saturación de oxígeno: _____

12 horas

Puntaje ENA: _____

Intensidad del dolor : _____

Frecuencia cardiaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Presión arterial: _____

Saturación de oxígeno: _____

24 horas

Puntaje ENA: _____

Intensidad del dolor : _____

Frecuencia cardiaca: _____

Frecuencia respiratoria: _____

Presión arterial: _____

Saturación de oxígeno: _____

14.2 Escala ENA de dolor

