



MÉXICO

# Nalbufina sin parabenos, utilización en operación cesárea

Autores: Blanca Liova Cruz Sánchez, anestesióloga adscrita a Anestesiología del Hospital General de México, María del Pilar Cisneros Luna, anestesióloga adscrita a Anestesiología del H. G. Z. 1A "Venados", IMSS y Eduardo Quintero Aguirre, jefe de Enseñanza e Investigación Médica del H. G. Z. 1A "Venados", IMSS.

## Resumen

**Objetivo.** Se realizó un ensayo clínico controlado en pacientes embarazadas con indicación de cesárea. Se analizó la potencialización de la analgesia y relajación con nalbufina sin parabenos (s.p.) peridural P.D. y el margen de seguridad sobre el apgar del producto.

**Material, pacientes y métodos.** Se incluyeron 104 pacientes con indicación de cesárea, divididas en dos grupos mediante aleatorización por computadora, 52 de control, a las cuales se administró lidocaína al 2% c/e (con epinefrina) P.D. y 52 del grupo experimental, a las cuales se administró el mismo anestésico local en combinación con nalbufina s.p. P.D. con doble cegamiento.

**Resultados.** En los parámetros sujetos a investigación encontramos que la analgesia y relajación fueron mejores en el grupo dos; con respecto al apgar, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Conclusiones.** Se demostró que se obtuvo mejor analgesia y relajación en las pacientes manejadas con nalbufina sin parabenos P.D. Se concluyó que el margen de seguridad sobre el apgar fue óptimo. Los efectos colaterales fueron mínimos.

**Palabras clave.** Cesárea, nalbufina, peridural, analgesia, relajación, apgar.



El desarrollo de la anestesia espinal se remonta a principios del siglo xx,<sup>1</sup> cuando se inyectaban cristales de cocaína diluidos en el líquido cefalorraquídeo L. C. R.,<sup>2</sup> ya que era la única droga disponible. Hace menos de dos décadas se desarrolló la teoría de los receptores opiáceos<sup>3</sup> en la médula espinal, descubriéndose en las astas posteriores receptores *mu*, *kappa*, *delta* y *épsilon*, lo cual favoreció el uso cada vez más frecuente de agentes opiáceos por vía peridural y subaracnoidea y el progreso en el conocimiento acerca de su farmacodinamia y farmacocinética por estas vías de administración. Sin embargo, existía la limitante de su acción neurotóxica provocada por los

agentes conservadores usados llamados parabenos, ya que hace menos de diez años se descubrió una relación causa-efecto entre la producción de aracnoiditis adhesiva<sup>4</sup> y el antecedente de haber recibido un bloqueo espinal; esto hizo suponer que los conservadores utilizados en frascos multidosis podían ser responsables de esta patología,<sup>5</sup> pues aunque hay múltiples causas, por ejemplo, la cirugía de columna o de médula, el hecho de no encontrar etiología bien definida en muchos casos con antecedentes de haber recibido un bloqueo peridural o subaracnoideo por lo menos en los seis meses previos orientó a no descartar tales agentes como causantes de esta complicación. Se impuso entonces la fabricación de anestésicos locales y, posteriormente, de narcóticos sin conservadores. ➔

Actualmente, la operación cesárea es un procedimiento cada vez más frecuente en el campo obstétrico, razón por la cual se necesitan alternativas de manejo anestésico para mejorar la calidad de atención al gran número de pacientes sometidas a tal cirugía.

Existen medicamentos que ofrecen un amplio margen de seguridad tanto para la madre como para el producto, tal es el caso de la nalbufina s.p.,<sup>6</sup> cuya vía de administración es intratecal, lo cual limita casi en su totalidad el paso del fármaco al neonato.<sup>7</sup> De esta manera se eliminan los riesgos de depresión respiratoria en el nacimiento por efecto medicamentoso y se brinda una mayor analgesia a la madre en el trans y en el posoperatorio inmediato. Como todo medicamento narcótico, la nalbufina posee un efecto sedante que, administrado por vía peridural, es ligero,<sup>8</sup> lo que permite a la madre estar consciente y tranquila, favoreciendo de manera importante el apego inmediato y la lactancia materna, la cual no está contraindicada por no eliminarse en forma significativa este medicamento por el calostro.

### **Diseño del estudio**

Se realizó un ensayo clínico controlado.

### **Material y métodos**

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Ética con el número de registro 734-024-98 y aceptación de la paciente mediante carta de consentimiento informado, se procedió al desarrollo del estudio.

*Criterios de inclusión:* pacientes con embarazo a término con indicación de cesárea programada o urgente, de 15 a 45 años, ASA I-II B, con o sin trabajo de parto.

*Criterios de no inclusión:* contraindicación para anestesia regional, embarazos pretérmino, eclampsia, productos malformados, embarazos múltiples, sufrimiento fetal agudo u óbito, enfermedades metabólicas sistémicas descompensadas.

*Criterios de exclusión:* bloqueo peridural (BPD) fallido, perforación accidental de duramadre, absorción vascular de fármacos, complicaciones quirúrgicas que requieran anestesia general.

Se incluyeron 104 pacientes embarazadas, sometidas a cesárea, cuyas edades oscilaron entre 15 y 45 años, ASA I –II B, con o sin trabajo de parto. Se dividieron en dos grupos, control (1) y experimental (2).

Al grupo 1 se le administró lidocaína al 2% c/e de 5 mg/kg P.D.; en el grupo 2 se administró el mismo anestésico local a iguales dosis combinado con nalbufina s.p. a 150 mcg/kg P.D., valorándose los parámetros de analgesia y relajación transoperatorios con escala de medición de razón y el apgar con escala de medición de intervalo al minuto 1, 5 y 10 de vida extrauterina. Se estableció un control hemodinámico con monitoreo periódico tipo II de signos vitales basales y transoperatorios (T.A., F.C., F.R., diuresis, temperatura). El cegamiento fue realizado por un investigador independiente a la maniobra experimental, quien llevó a cabo las mediciones de analgesia; la relajación fue medida por el cirujano y el apgar, por el pediatra. Ninguna paciente fue informada del esquema medicamentoso que le fue administrado. Las variables cuantitativas se analizaron con prueba “t” de Student, en tanto que las variables cualitativas se analizaron con prueba de X.<sup>2</sup> El tamaño de la muestra fue calculado con base en una incidencia de cesáreas de 40%, con un nivel de confianza de 95%, error alfa de 0.05, error beta de 10% y valor delta de 20, con un resultado mínimo de 80 pacientes en total.

### **Resultados**

El análisis estadístico de los resultados del estudio realizado demostró que tanto el grupo control como el experimental fueron homogéneos en cuestión de edad. En el grupo 1 se encontró un promedio de edad de 26.4 años  $\pm$  5.42; en el grupo 2 el promedio de edad fue de 26.5 años  $\pm$  5.40 (p= 0.92). Con respecto a los signos vitales, tampoco se detectó diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros incluidos. En el grupo 1 se obtuvieron los siguientes datos: tensión arterial (T.A.) sis-

tólica:  $121.53 \pm 13.77$ , T.A. diastólica:  $77.88 \pm 11.8$ , frecuencia cardiaca (F.C.):  $83.55 \pm 8.34$ , frecuencia respiratoria (F.R.):  $19.96 \pm 1.34$ , temperatura:  $36.22 \pm 0.36$ . En el grupo 2 las cifras correspondieron a: T.A. sistólica:  $122.11 \pm 11.60$ , T.A. diastólica:  $78.84 \pm 9.0$ , F.C.:  $82.19 \pm 7.5$ , F.R.:  $19.61 \pm 1.25$ , temperatura:  $36.13 \pm 0.33$ .

En el estudio comparativo de los dos grupos se encontró para la T.A. sistólica ( $p=0.81$ ), la T.A. diastólica ( $p=0.62$ ), la F.C. ( $p=0.37$ ), la F.R. ( $p=0.17$ ) y la temperatura ( $p=0.57$ ), lo cual indica que ambos grupos fueron similares. Respecto a los signos vitales transoperatorios, no se demostró diferencia estadísticamente significativa en la repercusión hemodinámica. Grupo 1: T.A. sistólica:  $110.77 \pm 9.67$ , T.A. diastólica:  $70 \pm 7.4$ , F.C.:  $80.38 \pm 9.27$ , F.R.:  $17.46 \pm 1.128$ , temperatura:  $36.23 \pm 0.350$ , gasto urinario:  $208 \pm 165.70$ . Para el grupo 2: T.A. sistólica:  $108.65 \pm 0.81$ , T.A. diastólica:  $68.27 \pm 7.06$ , F.C.:  $76.92 \pm 9.27$ , F.R.:  $17.46 \pm 1.12$ , temperatura  $36.13 \pm 0.204$  y gasto urinario:  $220 \pm 160$ .

El estudio comparativo de ambos grupos dio como resultado: T.A. sistólica ( $p=0.25$ ), T.A. diastólica ( $p=0.22$ ), F.C. ( $p=0.059$ ) (se observó tendencia a la disminución de la F.C. en el grupo 2 sin ser estadísticamente significativa), F.R. ( $p=0.19$ ), temperatura ( $p=0.10$ ) y gasto urinario ( $p=0.16$ ). En el grupo 1 la analgesia fue de  $8.90 \pm 0.91$ , en el grupo 2,  $9.82 \pm 0.43$  ( $p=0.0$ ). En el grupo 1 la relajación fue de  $9.75 \pm 0.51$ , en el grupo 2,  $9.94 \pm 0.30$  ( $p=0.023$ ). En el grupo 1 el apgar al minuto de nacimiento fue de  $7.79 \pm 0.871$ ; a los 5 minutos,  $8.85 \pm 0.415$ ; a los 10 minutos,  $8.9 \pm 0.358$ . Para el grupo 2 al minuto 1,  $7.96 \pm 0.394$ ; a los 5 minutos,  $8.92 \pm 0.269$ ; a los 10 minutos,  $9.06 \pm 0.308$ . Al minuto 1 ( $p=0.19$ ), al minuto 5 ( $p=0.3$ ), al minuto 10 ( $p=0.015$ ). Sedación grupo 2: 82.69% ligera, 15.38% moderada y 1.9% nula. Efectos colaterales: únicamente en el grupo 2 se presentaron tres casos de prurito nasal y uno de náusea.

## Discusión

El análisis estadístico de los resultados del estudio realizado se llevó a cabo con prueba de "t" de Student para las variables cuantitativas y con prueba de X para las variables cualitativas.<sup>2</sup> Se demostró que tanto el grupo control como el experimental fueron homogéneos en cuestión de edad. Con respecto a los signos vitales basales, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros incluidos, ni en la repercusión hemodinámica observada en el transoperatorio.

En los parámetros sujetos a investigación en nuestro estudio se halló que la analgesia medida con la Escala Visual Análoga (EVA), con calificación de 0 a 10 por la paciente, sí mostró diferencia estadísticamente significativa para mejor analgesia en el grupo de pacientes a quienes se administró nalbufina s.p. por vía peridural. La relajación medida por la EVA, calificada por el cirujano con valor de 0 a 10, también reveló una diferencia estadísticamente significativa para una mejor relajación en el grupo de pacientes manejadas con nalbufina s.p. peridural. En lo que concierne al apgar, el estudio comparativo de ambos grupos no mostró diferencia estadísticamente significativa al minuto 1 y 5, sin embargo, al minuto 10 se detectó una diferencia para mejor apgar en el grupo de pacientes manejadas con nalbufina s.p. peridural.

Hemos de señalar que el enfoque de los diferentes estudios que se practican a pacientes que cursan con embarazo radica en evitar a toda costa posibles lesiones tanto del producto como de la madre. Hoy en día fortalecer las diversas técnicas de anestesia y terapéutica farmacológica favorece el entorno del procedimiento y del mismo alumbramiento sin daños a corto y largo plazo.

En el mundo existen aún muchas complicaciones en las pacientes y en los productos debido a una deficiente acción terapéutica, ya sea por carecer de la experiencia necesaria, por falta de elementos tanto humanos como de laboratorio o quirúrgicos o, más aún, por el inexplicable miedo a no utilizar y no recurrir a los fármacos, a fin de evitar daños en los pacientes. ➔

## Datos generales de los pacientes

	Grupo 1 (n=52)		Grupo 2 (n=52)		P
	Media	Desv. est.	Media	Desv. est.	
Edad materna	26.37	5.42	26.48	5.40	(NS) 0.92
Paridad	2.21	1.02	1.79	0.94	(NS) 0.026

## Analgesia y relajación comparativas entre ambos grupos

	Grupo 1 (n=52)		Grupo 2 (n=52)		P	
	Media	Desv. est.	Media	Desv. est.		
Analgesia	8.90	0.91	9.83	0.43	0.000	<i>Estadíst. sig.</i>
Relajación	9.75	0.52	9.94	0.31	0.023	<i>Estadíst. sig.</i>

Instrumento de evaluación: Escala Numérica de 0 a 10  
10= excelente, 9=buena, 8=suficiente, 7-0=deficiente

## Conclusiones

De los resultados obtenidos concluimos que tanto el grupo control como el experimental, al cual le fue administrada la nalbufina s.p. por vía peridural, fueron similares en cuestión de edad, paridad y hemodinamia basal. No se encontraron diferencias en la respuesta hemodinámica inducida por el manejo anestésico comparativamente entre el grupo control y el grupo al que le fue administrado el opiáceo. Demostramos que se obtuvo mejor analgesia y relajación en las pacientes del grupo manejado con nalbufina s.p. peridural. Asimismo, concluimos que el fármaco en estudio tiene un margen de seguridad óptimo para el producto, ya que las calificaciones de apgar no presentaron diferencias estadísticamente significativas al minuto 1 y 5 después del nacimiento, y aunque al minuto 10 se halló una diferencia estadísticamente significativa para mejor apgar en el grupo manejado con nalbufina s.p., clínicamente no es trascendental, pues no se registró ninguna calificación de apgar menor de 8 en ninguno de los dos grupos.

En nuestras observaciones sobre el efecto sedante de la nalbufina s.p. por vía peridural se concluye que puede ser benéfico para las pacientes,

ya que permite su cooperación para el apego inmediato y la lactancia materna (ninguna presentó sedación profunda que la imposibilitara para la atención del recién nacido, encontrándose en condiciones de pasar a alojamiento conjunto). Los efectos colaterales que manifestaron las pacientes del grupo manejado con nalbufina s.p. fueron observados en mínima proporción, con sólo un caso de náusea y tres casos de prurito nasal. No se reportó ningún caso de depresión respiratoria tardía, retención urinaria, sudoración o algún otro efecto indeseable. **DOLOR**

## Referencias bibliográficas

1. Bromage Philip R. *Analgesia epidural*, Salvat, 1984, p. 1.
2. Collins Vincent J. *Anestesiología*, Interamericana, 2ª ed., 1981, p. 7.
3. Goodman y Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*, Panamericana 6ª ed., p. 520-521.
4. Bromage, op. cit. p. 518-519.
5. Rhone-Poulenc Rorer. *Monografía del producto*, p. 14.
6. Wang JJ, et al. *Epidural nalbuphine, hydrochloride in painless labour*. *Matsui Hsueh Tsr Chi* 23:3-11, 1985.
7. Dadabhoy DP, Zigmon EK. Transplacental transfer of nalbuphine in patients undergoing cesarean section. *Anest Analg* 64:205; 1985.
8. Jhi-joung Wang, Kwok-Hon Chan, Tak-Yu Lee, Marin S. *Clorhidrato de nalbufina epidural en el parto sin dolor*. Centro Médico Harvor/UCLA, California, USA. NUB-2-96, 1, febrero 1996, p. 1-2.