

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



**COMBINACIÓN DE MORFINA CON ROPIVACAÍNA MÁS FENTANILO INTRATECAL
PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A
ARTROPLASTÍA DE RODILLA EN CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA**

**TÉSIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA
MC. GERARDO MURILLO DÍAZ**

**DIRECTOR DE TESIS
ESP. EN ANEST. ROBERTO CARLOS LÓPEZ GUTIÉRREZ**

**CO-DIRECTOR DE TESIS
ESP. EN ANEST. NORMA CUELLAR GARDUÑO**

REVISORES:

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

Abstracto

Objetivos: El estudio presente investiga si es posible prolongar la analgesia postoperatoria al usar la combinación de morfina 25 microgramos con fentanilo 20 microgramos más ropivacaína 18.75 miligramos vía intratecal; opuesto al uso único de fentanilo 20 microgramos más ropivacaína 18.75 miligramos en cirugía de artroplastía de rodilla.

Metodología: Ensayo clínico controlado doble ciego de intervención prospectivo y longitudinal

Resultados: El presente estudio demostró que existe una correlación entre el uso de dos analgésicos opioides por vía intratecal y la duración de la analgesia postoperatoria.

Conclusión: El uso de morfina 25 microgramos con fentanilo 20 microgramos más ropivacaína 18.75 miligramos por vía intratecal es efectivo para prolongar la duración de la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
Dolor	9
Dolor agudo.....	9
Analgesia Multimodal.....	10
Opioides	10
No opioides.....	13
Anestesia Regional para control de dolor postoperatorio	14
Manejo Anestésico	14
Tromboprofilaxis.....	14
Lesión Nerviosa.....	14
Hemorragia.....	15
Cementación de la prótesis.....	15
Uso de Torniquete.....	15
TKA Bilateral.....	15
Técnica Anestésica.....	15
Anestesia General.....	15
Anestesia Neuroaxial	16
Anestésicos locales	18
Características Químicas	18
Farmacocinética	19
Toxicidad	19
Agentes específicos	20
Cuidados postanestésicos.....	21
Escala de Bromage	21
Escala de Hollmen.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN.....	23
HIPÓTESIS.....	23
OBJETIVOS.....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
TIPO DE ESTUDIO	24
DISEÑO DE ESTUDIO	24
OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	25
INDEPENDIENTES	25
DEPENDIENTES.....	26
VARIABLES DE CONTROL.....	26
UNIVERSO DE TRABAJO	27

MUESTRA	27
INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	27
DESARROLLO DEL PROYECTO.....	27
DISEÑO DE ANÁLISIS.....	29
IMPLICACIONES ÉTICAS Y DESCARGO DE RESPONSABILIDAD	30
CONSENTIMIENTO INFORMADO	30
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	30
Recursos materiales	30
Recursos financieros	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	38
LIMITACIONES	39
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	42
ANEXO 1: Consentimiento informado.....	42
ANEXO 2: Hoja de recolección de datos.....	44

“Pain is a more terrible lord of mankind than even death itself”.

—Dr. Albert Schweitzer, 1931.

INTRODUCCIÓN

Mucho de nuestro entendimiento de la fisiopatología del dolor es reciente, y aun podríamos considerarlo en la infancia, aunque con crecimiento acelerado. Antes de 1800 el dolor era considerado como un fenómeno existencial que se relacionaba con el proceso de envejecimiento y hasta 1914 no existía regulación en el uso de la cocaína y opioides, y su uso se anunciaba para patologías tan diversas como diarrea o dolor dental. (1). El acta de control de narcóticos de Harrison fue aprobada como una respuesta al abuso de cocaína y dependencia iatrogénica de morfina impulsada tanto por médicos como por pacientes para evitar opiáceos. Esta opiofobia persistió hasta mitades del siglo XX incluso evitando su prescripción a pacientes con cáncer hasta que la expectativa de vida no fuera estimada en semanas (1).

La OMS¹ abordó el subuso de opioides en 1986, lo cual llevó a una inundación del mercado de opioides especialmente en aquellos de amplios recursos; lo cual a su vez llevó a la realización de publicaciones que cuestionaban su restricción a pacientes con cáncer y el subtratamiento en otras condiciones de dolor crónico durante la década de los noventa (1).

En 1992 en una conferencia de prensa, la secretaria de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (HHS², por sus siglas en inglés) declaró que los pacientes que son sometidos a cirugía sufren de dolor innecesario y que la noción de que los narcóticos usados para el tratamiento de este son adictivos era un mito (2). La mentalidad que continuó durante las siguientes dos décadas y la iniciativa de 1995 por parte de la Sociedad Americana del Dolor de crear un 5to signo vital, dolor; condujo a un incremento dramático en la cantidad de opioides usados para el tratamiento de dolor agudo en los EE.UU.

Ante una sólida respuesta nacional, la TJC³ publicó sus guías para el manejo del dolor, la federación estatal de mesa de médicos (FSBM⁴, por sus siglas en inglés) y la DEA⁵ disminuyeron su escrutinio regulador, permitiendo a los médicos una prescripción más liberal de opioides. La institución de estos nuevos y estrictos estándares condujo a varias consecuencias no intencionadas. Los médicos ahora estaban presionados por la TJC para el manejo del dolor, lo que resultó en una mayor prescripción de opioides que estaba determinada por el miedo que en caso de no cumplir con los estándares impuestos por la TJC estos cortarían los fondos federales hospitalarios (1).

Así mismo las compañías farmacéuticas impulsaron una fuerte campaña mediática, incluso llegando a pagar a médicos especialistas en dolor para exponer los beneficios y la seguridad de los opioides, y alteraron intencionadamente la publicidad de estos con etiquetado que lo describía como “no adictivo”, como es el caso de la Oxycontin® de Purdue Pharma. Para los médicos, la no prescripción de opioides fue estigmatizada como inhumana y sujeta a litigios de mala praxis (1). La respuesta inicial fue favorable, sin embargo, pronto empezaron a surgir las preocupaciones por el uso excesivo de opioides.

El 16 de octubre de 2017, el gobierno de EE.UU. por medio de la propia HHS y la CDC⁶ declararon que el abuso de narcóticos de prescripción y la tasa de sobredosis resultante constituye una epidemia y una emergencia de salud pública (3). La epidemia de los opioides actualmente cuenta con 5 millones de usuarios con abuso en los Estados Unidos, un incremento cuadruplicado de 1999-2010; 33 mil muertes anuales por sobredosis de opioides, la cual representa más que la tasa de mortalidad producida por la cocaína y la heroína

¹ Organización Mundial de la Salud

² US Department for Health and Human Services

³ The Joint Commission

⁴ The Federation of State Medical Boards

⁵ Drug Enforcement Agency

⁶ Centers for Disease Control and Prevention

combinadas; y una carga económica estimada que oscila entre los \$560 a \$650 billones por año (2). Las prescripciones de opioides para el control de dolor postoperatorio directamente contribuyen a esta epidemia.

La prescripción de narcóticos para el tratamiento del dolor postoperatorio extra hospitalario es una parte importante para el proceso de recuperación de varios procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, una gran parte de las prácticas actuales para las prescripciones de opioides extra hospitalarios no se encuentra basada en la evidencia y típicamente involucra la facilitación de dosis arbitrarias de narcótico a discreción del cirujano. (2) Los cirujanos son el segundo lugar actualmente en la prescripción de opioides únicamente superados por los médicos algólogos por lo que es imperativo la toma de medidas para evitar su contribución a la crisis. La sobre prescripción de opioides como medicación para el dolor postoperatorio tiene el potencial de poner a los pacientes, a sus familias y a sus comunidades en riesgo (2).

Pareciera que un método para disminuir la incidencia de esta epidemia se encuentra en reducir la cantidad de opioides para el manejo del dolor post quirúrgico, especialmente aquel que se realiza de forma extra hospitalaria. La importancia de reducir el uso de opioides innecesario radica en que aproximadamente un cuarto de los pacientes que los reciben para control analgésico extra hospitalario tendrán uso prolongado y de ellos el 6% terminan desarrollando uso crónico de opioides, dependencia crónica, con riesgo de otras implicaciones como el consumo de heroína y el riesgo de sobredosis (2). Es crucial, que la respuesta a la crisis de opioides no puede erradicar décadas de avances significativos logrados en el tratamiento de dolor, esto se refleja en la declaración de Montreal de la IASP en 2018, que re-enfatiza que el tratamiento del dolor es un deber moral del médico y un derecho humano para el paciente (1).

Mientras que los médicos de primer contacto actualmente son los que realizan la mayor prescripción de opioides, los anestesiólogos utilizan los opioides regularmente para anestesia, control de dolor postoperatorio y tratamiento de dolor crónico (3). El consenso de la mayoría de los especialistas es que los opioides cuentan con un lugar en el tratamiento del dolor crónico no producido por cáncer como un elemento de un enfoque multimodal en pacientes seleccionados. La mayoría de los anestesiólogos reconocen la correlación entre el dolor agudo post operatorio y el desarrollo de dolor crónico. Los médicos algólogos constantemente encuentran pacientes con dolor crónico posterior a que estos ya iniciaron terapia con narcóticos y han sido inadecuadamente escalados. El resultado es pacientes con fallo a dosis elevadas, tolerancia, dependencia a opioides y en algunos casos hiperalgesia inducida por opioides (3).

La perspectiva creciente de que el dolor postquirúrgico debe de ser abordado de forma preventiva y tratado a través de regímenes de analgesia multimodal puede ser útil para reducir la incidencia de dolor crónico derivado de dolor postquirúrgico y limitar la utilización de narcóticos para el tratamiento de dolor agudo (3). El uso de fármacos opioides tiene una función claramente establecida en los procedimientos quirúrgicos, el riesgo de adicción o sobredosis está justificado por el principio de doble efecto que data desde Santo Tomas de Aquino y establece que es moral realizar una acción con el fin de realizar una acción buena aun si existe el potencial de realizar un daño siempre y cuando esta acción no sea moralmente cuestionable, el bienestar no provenga del daño y la lesión no sea desproporcionada; sin embargo la disminución de su uso en los escenarios extra hospitalarios debe de ser una meta para seleccionar y emplear una terapéutica de analgesia segura.

A pesar de las reducciones sustanciales en la prescripción de opioides, el uso aberrante y las muertes por sobredosis continúan escalando a ritmos alarmantes; en 2016 de las 64,000 muertes de esta etiología, 42,000 fueron relacionadas a sobredosis de opioides, esto representa un incremento del 20% con respecto al 2015 y de estas, las relacionadas al Fentanilo manufacturado de forma ilegal son la causa líder (1).

Con el consenso establecido de que los opioides no son medicamentos que deban de estar en posesión de todos los tipos de pacientes, tanto por la facilidad de abuso que tiene en ellos mismo, como el almacenamiento en casa que pone en riesgo a familiares, menores de edad, vecinos y la comunidad en general. La epidemia de los opioides surge de una gran variedad de causas y no puede ser resulta con soluciones simples, sin embargo, debemos de generar nuevos esquemas de tratamiento para el control del dolor postoperatorio que haga uso de ellos de manera racional, aproveche las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas de cada uno para los diferentes escenarios quirúrgicos y que estos sean utilizados bajo la supervisión de un profesional capacitado y entrenado para su manejo seguro.

MARCO TEÓRICO

El daño a la articulación sinovial de uno o más de los tres compartimentos (lateral, medial, patelofemoral) puede ser el resultado de una variedad de afecciones patológicas (4). La gonartrosis es considerada una de las patologías que con mayor frecuencia ocasionan un impacto social, económico y sanitario importante. Representa un proceso degenerativo que puede afectar uno o más de los compartimentos que presenta esta articulación. Se presenta en etapas tardías de la vida y clínicamente se manifiesta con dolor, deformidad y limitación de la movilidad articular. Es una patología bien definida que se reporta hasta en el 8% de las mujeres y 2% de los hombres mayores de 55 años en México, y para ella se han descrito una gran cantidad de tratamientos para evitar su progresión a artrosis tri-compartamental los cuales engloban reposo, ejercicio, modificación de actividades, uso de anti inflamatorios e inyecciones intraarticulares, con el objetivo de promover el fortalecimiento o recuperación del cartílago residual (5).

La artroplastia total de articulación (TJA⁷, por sus siglas en inglés) ha demostrado ser un efectivo método de tratamiento para los pacientes afligidos por osteoartritis de cadera y rodilla; y la demanda de TJA se espera que aumente de forma dramática en los años siguientes. (6)

El reemplazo de la superficie articular de la rótula y el surco intercondileo artrosico no es un concepto nuevo. Antes de la introducción del metilmetacrilato McKeever desarrollaba una prótesis no cementada que se fijaba por un tornillo, mediados de los años 50. No es hasta 15 años después cuando se reporta nuevamente de forma seria el uso de prótesis por Aglietti e Insall con excelentes resultados a corto plazo (5). La tendencia continúa durante los años 80 y 90 describiendo estudios pequeños y perfeccionamiento de la técnica. Actualmente este procedimiento es considerado electivo y a pesar de sus potenciales beneficios solo debe de realizarse una vez agotadas todas las opciones terapéuticas. En el 2010, EE.UU. realizo más de 600,000 procedimientos y se estima que un incremento de 143% con para el año 2050 con respecto al 2012 (4). Por desgracia la estadística nacional no se encuentra adecuadamente documentada.

En general, la artroplastia total de rodilla (TKA⁸, por sus siglas en inglés) se realiza para la destrucción del cartílago articular, ya sea por osteoartritis, artritis reumatoide / artritis inflamatoria, enfermedad articular degenerativa postraumática u osteonecrosis / colapso articular con destrucción del cartílago (4). La artroplastia total de rodilla consiste en la resección del tejido articular enfermo de la superficie de la rodilla, seguido de su remplazo por metal y componentes prostéticos de polietileno. Para el paciente adecuadamente seleccionado, el procedimiento representa alivio del dolor, mejoría de la funcionalidad y la calidad de vida.

El manejo del dolor postoperatorio continúa siendo un reto tanto para el anestesiólogo como para el cirujano; tradicionalmente el uso de opioides ha sido el método preferido para la obtención del alivio del dolor rápido y completo, sin embargo, los efectos adversos relacionados al uso de estos medicamentos son comunes y pueden tener efectos deletéreos en la satisfacción del paciente y la valoración temprana de los resultados postoperatorios. (6)

La analgesia integral para TKA involucra el bloqueo parcial o completo de todos los nervios sensitivos que inervan a la articulación de la rodilla. La mayor parte de esta inervación proviene del nervio femoral (componentes del vasto medial, intermedio y lateral, femoral cutáneo medio e intermedio y safeno), nervio ciático (componente peroneal y tibial) y del nervio femoral cutáneo lateral y nervio obturador posterior. (7)

TKA genera dolor de moderado a severo en la mayoría de los pacientes. Los objetivos analgésicos posterior a TKA son analgesia excelente, movilización y rehabilitación temprana, y minimizar el uso de opioides, principalmente la sobre prescripción posterior al alta hospitalaria. (2) El uso de analgesia basada en opioides IV debe de ser evitada en la medida de lo posible en la mayoría de los pacientes debido a los efectos adversos relacionados al uso de opioides, (p/e nausea, prurito, sedación y depresión respiratoria) y permitir la movilización temprana.



⁷ Total Joint Arthroplasty

⁸ Total Knee Arthroplasty

La evidencia que comprara las diferentes opciones analgésicas que puede usarse en TKA es mezclada y por lo tanto inconclusa. El abordaje por medio de técnicas multimodales permite la utilización de menores dosis de medicamentos y bloqueos menos profundos de lo que se requeriría usando estrategias basadas en un único abordaje y así mismo reduce la incidencia de efectos adversos y complicaciones. (8)El adecuado manejo del dolor agudo postoperatorio posterior a la TKA puede reducir la incidencia de dolor crónico y el uso a largo plazo de narcóticos. (9)

Dolor

De acuerdo a la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP⁹, por sus siglas en inglés) en 1984, **"El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño."**

La respuesta general del paciente al dolor es una integración de muchos procesos simultáneos, que incluyen el estímulo doloroso, el umbral al dolor del paciente, lo que el paciente anticipa que será su dolor y la presencia o ausencia de medicamentos que puedan alterar la integración de estos (10).

Desde un punto de vista integral, el dolor representa un problema tanto médico, social y económico. No solo es una causa de sufrimiento innecesario del paciente, sino también un factor importante en la incidencia de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; al igual que incrementos sustanciales en los costos hospitalarios.

Dolor agudo

El dolor agudo en el ambiente quirúrgico se define como el dolor presente en el paciente quirúrgico relacionado con sus enfermedades preexistentes, el procedimiento quirúrgico (y uso asociado de sondas, drenajes, o complicaciones) o una combinación de ambas (11).

El objetivo de generar estrategias para el manejo del dolor agudo postquirúrgico es: 1) facilitar el seguridad y efectividad del manejo del dolor agudo en el entorno perioperatorio; 2) reducir el riesgo de resultados adversos; 3) mantener las capacidades funcionales del paciente, así como el bienestar físico y psicológico; y 4) mejorar la calidad de vida de los pacientes con dolor agudo durante el período perioperatorio (11).

Los efectos adversos de un inadecuado tratamiento del dolor agudo postquirúrgico pueden incluir la presencia de eventos tromboembólicos, complicaciones pulmonares, hospitalización prolongada y admisión a UCI, sufrimiento innecesario, readmisión hospitalaria para control del dolor, disminución de la calidad de vida y desarrollo de dolor crónico. (11)

En 2004 la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA¹⁰, por sus siglas en inglés) reunió un equipo de 9 expertos con el objetivo de revisar la evidencia, obtener opiniones de los anestesiólogos seleccionados como consultores y construir un consenso con la comunidad de involucrados en el cuidado postquirúrgico y el manejo del dolor, ya sea anestesiólogos o personal supervisado por anestesiólogos de las cuales los puntos más importantes se resumen a continuación (11):

- **Políticas institucionales y procedimientos para proveer manejo del dolor perioperatorio:** Establece la necesidad de generar educación en el personal de la salud, monitoreo y documentación de la evolución del paciente, monitoreo de los resultados a nivel institucional, disponibilidad de un servicio de anestesiología las 24hrs para realizar intervenciones en manejo de dolor y la generación de unidades dedicadas al tratamiento de dolor agudo.
- **Valoración pre operatoria del paciente:** La individualización proactiva de un plan analgésico anticipadamente es integral para el manejo del dolor. Los factores del paciente que deben de considerarse son el tipo de cirugía, severidad esperada del dolor postoperatorio, afecciones médicas subyacentes (p/e presencia de enfermedades respiratorias o cardíacas enfermedad, alergias), la relación riesgo-beneficio para las técnicas disponibles y las preferencias del paciente o anteriores experiencias con dolor
- **Preparación pre operativa para el paciente:** Incluye el ajuste o continuación de medicación la cual en caso de realizarse suspensión súbita tiene potencial de generar síndrome de abstinencia,

⁹ International Association for the Study of Pain

¹⁰ American Society of Anesthesiologists

tratamiento para reducir dolor y ansiedad preexistente, pre medicación previo a la cirugía como parte de estrategias de analgesia multimodal y educación para el paciente y su familia.

- **Técnicas peri operatorias de manejo de dolor:** La literatura establece tres técnicas efectivas y seguras para el manejo analgésico peri operatorio: 1) Analgesia epidural o intratecal; 2) PCA con opioides sistémicos y; 3) Técnicas de anestesia regional con bloqueos periféricos.
- **Regímenes de Analgesia Multimodal:** El uso concomitante de dos o más tipos de agentes analgésicos que actúen por diferentes mecanismos provee una eficacia analgésica superior con efectos adversos reducidos o equivalentes (11).

Analgesia Multimodal

En el pasado, el control del dolor posoperatorio estaba basado en el uso de narcóticos, los cuales condicionaban la aparición de complicaciones cognitivas, gastrointestinales y urinarias, así como potencialmente el desarrollo de dependencia a opioides. Los regímenes multimodales han sido introducidos con la intención de reducir el uso de opioides, así como de limitar los efectos adversos de los mismos. (12)

Los regímenes de analgesia multimodal (MPRs¹¹, por sus siglas en inglés, Multimodal Pain Regimens) se definen como el uso de más de un tipo de medicación, clasificación de medicamentos o administración de los mismos con el objetivo de lograr una respuesta sinérgica para tratar las diferentes etiologías del dolor; (6) y al mismo tiempo reducir el consumo de opioides (12) y engloba el uso de anestesia espinal y epidural, bloqueos regionales, antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, opioides de corta duración, anestésicos locales, así como medicamentos antiepilépticos y neuropáticos; y la atenuación de factores psicosociales que contribuyen al desarrollo de dolor postoperatorio. Una estrategia de control de dolor exhaustiva óptimamente inicia de forma preoperatoria con la administración individualizada de medicamentos por vía oral, los cuales continúan durante el periodo de hospitalización y posterior al alta hospitalaria y comprende el uso de analgésicos no opioides como primera línea de tratamiento y la adición de los últimos en caso de dolor moderado a severo (6). El uso de MPRs ha demostrado en varios estudios reducir el consumo de opioides, mejorar los resultados perioperatorios y reducir el tiempo de hospitalización en la población de TJA.

Los pacientes de la tercera edad (>65 años de edad) son aquellos que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos potencialmente devastadores. (12) Esto hace que sea especialmente importante el desarrollo de alternativas para limitar el uso de fármacos opioides para el control del dolor.

Opioides

Salvo la notable excepción del etanol, los opioides son cuentan la historia de uso más larga dentro de los agentes medicinales. Desde el 300 A.C. se puede rastrear los escritos de Teofasto sobre el jugo extraído de la flor de la amapola, *Papaversomniferum*, y sus efectos medicinales. En el siglo 16 Paracelso también lo incluye en sus escritos, ya siendo usado previamente de forma amplia por los chinos y los árabes. Es hasta 1806 que Sertürner logra aislar y purificar la morfina del extracto de la amapola y con la invención de la aguja hipodérmica medio siglo después es posible usarla como método de administración de analgesia. Actualmente los opioides son usados en todas las facetas de la práctica anestesiológica moderna, usualmente considerados la mula de carga en el tratamiento del dolor postoperatorio; son el nivel más alto de la escalera del control de dolor de la OMS que fue creada para el tratamiento del dolor oncológico. (10).

Los opioides son considerados fármacos analgésicos y por definición exhiben su efecto farmacológico al unirse a los receptores μ , κ y δ , alterando la percepción del dolor como un evento nocivo (10). Son extremadamente efectivos en sus formulaciones de corta y larga duración, pero su eficacia esta limitada por la ruta de administración y dosis altas de medicación las cuales amplifican desproporcionadamente las reacciones adversas en comparación del grado de analgesia que proveen. (12)

Se han encontrado tipo clases de receptores opioides aceptados como tal en la actualidad, los que tienen una mayor relevancia clínica a la unión de alcaloides opioides son los μ y κ . Existen así mismo, receptores δ y los llamados NOP, así como los σ que actualmente no son considerados receptores opioides reales (10). Para efectos de simplicidad nos enfocaremos en los dos primeros y sus mecanismos bien definidos. Todos los receptores opioides son acoplados a proteína G y cuentan con 7 dominios y homología estructural y causan

¹¹ Multimodal Pain Regimens

depresión neuronal permitiendo la activación de canales de K⁺ e inhibición de canales de Ca²⁺, lo cual produce hiperpolarización de la célula e inhibición de la liberación de neurotransmisores.

Los efectos opioides clásicos, como analgesia y depresión respiratoria, se encuentran mediados por el receptor μ cuyos efectos adicionales incluyen sedación, euforia, tolerancia y dependencia física, disminución de la motilidad intestinal, espasmo biliar y miosis. Se ha demostrado que actualmente existen al menos 20 variantes del receptor μ , siendo los más importantes el μ_1 que media la analgesia supra espinal sin producir depresión respiratoria la cual está asociada al receptor μ_2 junto con la anestesia espinal. Esta heterogeneidad determinada a nivel del cromosoma 6q24-q25 y sus variantes polimórficas de RNAm, y es una de las posible por la cual los narcóticos tienen diferente eficacia y toxicidad en las personas y por qué el cambio de un opioide a otro puede producir alivio del dolor. (10)

El receptor tipo κ comparte varios efectos con el μ incluyendo analgesia, sedación y depresión respiratoria. Existen al menos 6 variantes de receptores, entre los cuales destaca κ_1 por la producción de analgesia espinal y κ_2 en analgesia supra espinal. (10)

La mayor parte de los opioides son agonistas puros y tienen más afinidad por los receptores μ , dado que cuentan con un mecanismo de acción común cuentan con efectos farmacodinámicos similares con diferencias cualitativas entre ellos que no involucran al receptor, sin embargo, difieren de manera profunda en sus características físico químicas, inicio y duración de acción, por esta razón el criterio de selección de uso está basado usualmente en las consideraciones farmacocinéticas. (10)

La anestesia controlada por paciente (PCA¹², por sus siglas en inglés) fue introducida como una respuesta a la dosificación insuficiente de analgésicos en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, la PCA no es capaz de mantener concentraciones plasmáticas estables causando analgesia intermitente en los pacientes que la usaban lo cual derivaba en mayor frecuencia de dosificación, y aumentado el riesgo de presentar efectos adversos (6).

Cualquier opioide administrado en cualquier parte del cuerpo humano producirá un efecto analgésico debido a su absorción plasmática y redistribución al SNC. Consecuentemente el hecho de que un opioide a nivel peridural produzca analgesia no es un dato que confirme su selectividad espinal, e incluso al demostrarse esta no constituye una indicación para su empleo ya que su efectividad analgésica debe de ser superior a la que se podría alcanzar administrando el mismo por vías menos invasivas y que esta tenga menor índice de efectos secundarios (13). Por el otro lado, todo opioide inyectado a nivel intratecal se asume producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia con la administración peridural radica en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución a los centros cerebrales y el mecanismo por el cual ese fármaco alcanza dichos centros. (13) Otro aspecto muy importante es la potencia relativa según su vía de administración: en el compartimento intratecal, los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa.

En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intratecal única. Los efectos adversos supraespinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz. (13)

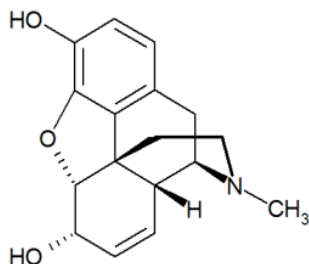
Mientras que la depresión respiratoria es el efecto adverso más severo del uso de narcóticos (2.8%), las complicaciones gastrointestinales como náusea y vómito fueron las más comunes (30%) y retención urinaria aguda en segundo lugar (17%) está siendo más común con el uso de opioides intratecales (14).

La facilidad de manipular la molécula de la morfina para generar diferentes opioides con perfiles farmacodinámicos similares y farmacocinéticos diferentes permitió generar una gran variedad de estos y la formación de nuevos compuestos los cuales no es posible abordar en el presente estudio, por lo cual únicamente se desglosará los 2 medicamentos incluidos en el estudio y su siguiente derivado con suficientes estudios en materia de anestesia neuroaxial como comparativo.

¹² Patient-Controlled Analgesia

Propiedades farmacocinéticas (10)			
	Morfina	Fentanilo	Sufentanilo
T1/2 α (min)	1.7	1.0	1.4
T1/2 β (min)	19.8	19	23
T1/2 γ (min)	180	475	562
VDss (L/kg)	3.2 – 4.7	3.2 – 4.2	2.5 – 3.0
Cl (mL/min/kg)	12.4 – 15.2	11.2 – 13.3	10 – 15
Unión a proteínas (%)	30	84	92

Morfina



Fue el primero de los opioides en ser sintetizado y es el menos lipofílico de los listados, lo cual le confiere dos características importantes: 1) Penetra las membranas biológicas de forma más lenta y 2) cuenta con menor acumulación en tejido graso. Es rápidamente absorbido posterior a administración IM, SC y VO. La administración IV declina de forma rápida por redistribución de fase α y solamente el 25-35% se une a proteínas principalmente albumina. (10)

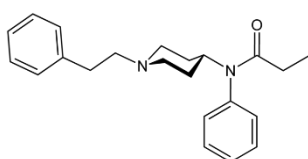
Es eliminada por biotransformación hepática dependiente de flujo por lo que factores que disminuyan este, aumentan el tiempo de eliminación y únicamente el 5-15% se excreta sin cambios en la orina. La extracción hepática es hasta de 70% y la ruta metabólica es la conjugación para formar morfina-3-glucuronido y morfina-6-glucuronido. (10)

La farmacocinética a nivel de plasma no tiene los resultados esperados, ya que, aunque existe una rápida fase, las concentraciones en SNC son bajas y de efecto retardado, por lo que el inicio de la analgesia por este medio es lento. (10)

La Morfina depositada a nivel intratecal a una dosis de 100 a 200mcg produce una analgesia que puede durar hasta 24 horas. Esta larga duración no es posible conseguirla a través de su administración IV, ni con la misma dosis lo cual demuestra claramente un efecto de analgesia espinal. Sin embargo, esto no lo convierte en una buena opción espinal para pacientes que se someten a cirugía ambulatoria por la alta incidencia de efectos secundarios que pueden derivar de la duración prolongada, especialmente la retención urinaria. (13)

Cuenta con un coeficiente de distribución a nivel epidural de 1

Fentanilo



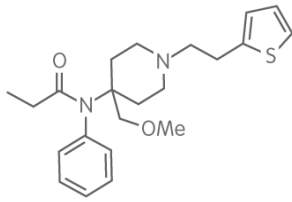
Es fentanilo es un opioide sintético que es extremadamente lipofílico que cuenta con un inicio rápido y una duración corta. Posterior a la administración IV es rápidamente distribuido a cerebro, corazón y otros órganos bien perfundidos y su pico ocurre entre 3 y 5 minutos. El fin de su efecto clínico ocurre una vez que es redistribuido fuera del SNC. (10)

Su biotransformación ocurre principalmente a nivel del hígado en metabolitos inactivos, principalmente norfentanilo, con una extracción hepática superior al 60% y únicamente el 6-8% es excretado sin cambios en la orina. Sin embargo, la redistribución extravascular del fármaco lo mantiene no disponible para su biotransformación hepática. Su unión a proteínas, principalmente albumina es del 84%. (10)

El fentanilo es uno de los fármacos más usados para producir analgesia posterior a su administración intratecal, especialmente asociado a anestésicos locales. La adición de fentanilo prolonga la duración del bloqueo sensorial sin afectar el motor. Con una dosis de 10 hasta 50mcg, es posible conseguir una analgesia que dura 6 horas.

Cuenta con un coeficiente de distribución a nivel epidural de 860.

Sufentanilo



Derivado sintético del fentanilo con mayor liposolubilidad y mayor potencia. Al igual que el fentanilo cuenta con una rápida y extensa distribución. A pesar de tener una mayor vida media β en comparación con fentanilo, cuenta con una menor vida media sensible al contexto lo que disminuye su utilidad como analgésico IV postoperatorio. (10)

La extracción hepática es del 70% y el metabolismo es la N-dealkilación y la O-desmetilación

El sufentanilo a nivel intratecal con dosis de 10 a 50mcg produce analgesia acompañada con depresión respiratoria que tiene relación directamente proporcional con el nivel de analgesia. Debido a que esto representa claramente un efecto supra espinal se concluye que la analgesia se produce por efecto central con dificultad para establecer cuanto ocurre a nivel espinal.

Cuenta con un coeficiente de distribución a nivel epidural de 1787.

Grado de selectividad medular de los opioides en el dolor postoperatorio (13)		
Opioide	Epidural	Intratecal
Morfina	Alta	Alta
Fentanilo	Baja	Moderada
Sufentanilo	Muy Baja	Moderada

No opioides

Paracetamol

Agente antipirético y analgésico no opioide y no AINE, el cual actúa de manera central. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en el grupo etario que incluye a los adultos mayores de 65 años con resultados satisfactorios. Se encuentra disponible por VO y recientemente de forma IV y pertenece a la mayor parte de los MPRs. El paracetamol IV ha demostrado ser seguro y efectivo en la población de adultos mayores para control del dolor posterior a procedimientos ortopédicos (15). Su eficacia está basada en su biodisponibilidad aumentada y su capacidad de atravesar hasta el líquido cefalorraquídeo a los 15 minutos de su administración (15).

Antinflamatorios no esteroideos

Usados para el control de dolor preoperatorio en pacientes con osteoartritis los cuales cuentan con efectos antipiréticos y analgésicos similares al paracetamol, pero con el beneficio añadido de proveer un efecto antiinflamatorio a nivel del tejido al actuar contra la producción de prostaglandinas. El efecto secundario de los AINEs ha encontrado su limitante en el periodo peri operatorio debido al riesgo de causar sangrado gastrointestinal. El Ketorolaco, que fue el primer AINE con ruta de administración intravenosa, actúa a nivel de la inhibición de COX-1, el cual es expresado a nivel sistémico, y COX-2, el cual únicamente está presente en el tejido inflamatorio, y no cuenta con los efectos depresivos a nivel respiratorio y SNC que se presenta en los opioides. Una dosis única de Ketorolaco en el periodo postoperatorio inmediato es capaz de generar una reducción en el uso de opioides para control de dolor postoperatorio. (16)

Gabapentinoides

Clásicamente descritos como medicamentos anticonvulsivantes, la Pregabalina y su predecesor la Gabapentina actúan a nivel de la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales dependientes de calcio a nivel del SNC y modulando la percepción del dolor y reduciendo el nivel de neurotransmisores circulantes a ese nivel (12).

Glucocorticoides

La Dexametasona y la Metilprednisolona son glucocorticoides de larga duración que han demostrado su eficacia en disminuir la incidencia de náusea y vómito (PONV¹³, por sus siglas en inglés); que adicionalmente han demostrado reducir el dolor postoperatorio y el consumo de opioides al disminuir la respuesta inflamatoria postoperatoria (17).

¹³Postoperative Nausea and Vomiting

Anestesia Regional para control de dolor postoperatorio

Bloqueos Periféricos

Los bloqueos periféricos con anestésico local, ya sea dosis única o infusión continua han sido usados constantemente en los pacientes TJA, de forma particular en TKA en forma de bloqueo ciático, femoral y bloqueo del canal aductor (12). Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado que la adición de bloqueos periféricos continuos disminuye la incidencia de dolor postoperatorio y la incidencia de efectos adversos relacionados al uso de opioides, adicionalmente la aparición de náusea, vómito, prurito y sedación disminuye en comparación de aquellos recibiendo analgesia por opioides (18). Las complicaciones que disuaden de su uso rutinario en las cirugías TJA son el riesgo de lesión nerviosa y la debilidad muscular asociada en el periodo postoperatorio inmediato los cuales limitan la posibilidad de la deambulación temprana y el egreso hospitalario. (12) La evidencia aún se encuentra mezclada y no hay un consenso absoluto sobre el uso de bloqueos periféricos y su capacidad para reducir el consumo de opioides, sin embargo, en 2008 Fowler et al. demostraron que estos tienen un menor perfil de efectos adversos que el bloqueo epidural manteniendo una analgesia comparable. (19) Por lo que deben de ser considerados en cualquier esquema de MPR como opciones analgésicas.

El bloqueo femoral anestesia todas las fibras sensitivas de la inervación de la rodilla exceptuando por las fibras del nervio ciático y obturador posterior (7)

Inyección local de anestésico

La analgesia secundaria ha demostrado resultados prometedores en los pacientes sometidos a TKA. El uso de inyecciones intraarticulares y periarticulares involucra una serie de inyecciones realizadas por el cirujano en áreas que contienen fibras dolorosas. La elección de anestésico local depende de la preferencia y disponibilidad de la institución y es posible el uso de coadyuvantes como Ketorolaco y Epinefrina. (4) Se ha convertido en una práctica común particularmente en los pacientes sometidos a TKA tanto que en 2011 Essving et al. Realizó un estudio doble ciego aleatorizado el cual los pacientes recibieron bolos de Ropivacaína, Ketorolaco y Epinefrina contra Morfina intratecal sola los cuales demostraron que el primer grupo tuvo menor consumo de opioide, mejor analgesia, mayor satisfacción y menor tiempo para el alta hospitalaria. (20)

Manejo Anestésico

Se emplean los monitores estándar indicados por la ASA, los cuales constan de electrocardiograma, esfigmomanometría, oximetría de pulso; el uso de monitoreo avanzado únicamente está indicado basado en las comorbilidades del paciente. Se obtiene canalización venosa periférica con catéteres de calibre 18 a 20Ga. La posición del paciente durante la cirugía es decúbito supino el cual provee una fácil transición para el cambio de técnica a Anestesia General si el paciente experimenta dolor, presencia de anestesia neuroaxial fallida o si este no es capaz de tolerar la posición de decúbito de forma prolongada. (4)

Por medio de una incisión en la línea media de la rodilla, la superficie articular enferma es reseca seguido de la inserción de componentes femorales, tibiales y patelares. Un torniquete es usualmente usado para producir un campo quirúrgico sin sangre durante el proceso de cementación. El uso de relajación neuromuscular no es requerido durante el procedimiento TKA.

Existen varios factores quirúrgico-anestésicos que deben de ser considerados para disminuir la incidencia de complicaciones durante la TKA.

Tromboprofilaxis

El uso de medicación antitrombótica y antiagregante puede afectar el uso de anestesia y analgesia peridural y afectar el desempeño del bloqueo debido al riesgo de hematoma espinal o epidural u otro tipo de sangrado (21). El retiro de catéter peridural requiere la coordinación del servicio quirúrgico para el manejo de los anticoagulantes y un protocolo de investigación en caso de presentarse síntomas neurológicos que pudieran resultar de un posible hematoma peridural (22).

Lesión Nerviosa

El potencial para producirse lesión nerviosa es mucho más común por la presencia de torniquete que de bloqueo periférico, no obstante, la presencia de este es considerado posterior a procedimientos ortopédicos es considerado mala práctica dentro de los factores que atañen al médico anestesiólogo. (4)

La complicación neurológica más común es la presencia de parálisis del nervio peroneal particularmente en los pacientes que presentan deformidad de flexión en combinación con valgo severo y el uso de bloqueo ciático no se recomienda ya que el nervio peroneal es una rama del nervio ciático. (4)

Hemorragia

La pérdida sanguínea estimada durante la TKA varía de aproximadamente 650 a 1400ml. Con las tasas de transfusión variando a un aproximado de 18.3% dependiendo de la población y el criterio de transfusión. Los riesgos significativos que impactan en la necesidad de transfundir son: edad, anemia pre operatoria, sexo femenino, IMC <30kg/m² y una clasificación ASA >2 (4).

La pérdida sanguínea intraoperatoria es generalmente baja, particularmente si existe uso de torniquete hasta que se realice el cierre de la herida y se aplican vendajes compresivos. La pérdida sanguínea postoperatoria generalmente duplica la que se presentó intraoperatoriamente (4).

Cementación de la prótesis

Aunque de forma infrecuente, el uso de cemento de hueso, frecuentemente Metil-Metacrilato, puede causar el síndrome post cementación (BCIS¹⁴, por sus siglas en inglés); el cual se caracteriza por la presencia de hipoxia e hipotensión y potencialmente puede llevar al paro cardiaco. Aunque el origen pato fisiológico del BCIS aún se encuentra en debate, probablemente involucra el embolismo pulmonar por cemento o grasa el cual resulta en incremento de las resistencias vasculares pulmonares y falla cardiaca derecha. (4)

Los factores de riesgo para presentar BCIS se dividen en los propios del paciente: hipertensión pulmonar preexistente, enfermedad cardiaca, osteoporosis y clasificación ASA elevada; y los propios de la cirugía: fractura patológica, fractura intertrocanterica y artroplastía de tallo largo.

Uso de Torniquete

El uso de torniquete permite generar campo quirúrgico libre de sangre, no obstante, el uso de este por tiempos mayores a 100 minutos se encuentra relacionado a complicaciones postoperatorias y se deben de realizar esfuerzos para disminuir el tiempo de su uso. (23)

TKA Bilateral

La realización de TKA bilateral es posible en seleccionados pacientes que aceptan y entienden los riesgos cardiovasculares relacionados con los procedimientos bilaterales. (4)

Las consideraciones anestésicas que presentan estos pacientes incluyen:

- El uso de dosis única espinal puede resultar en duración insuficiente por lo que el uso de anestesia continua (Epidural, mixta o espinal continuo) se recomienda para permitir la extensión del bloqueo que sea necesario.
- El tiempo y dosis de Ácido Tranexámico debe de ser discutido antes del inicio del procedimiento.
- Se debe de monitorizar la dosis total de anestésico local para prevenir la administración de dosis potencialmente toxicas.
- Los pacientes sometidos a TKA bilateral suelen requerir tromboprofilaxis más intensa debido tanto a la duración de la cirugía como a la movilización postoperatoria más difícil.
- La pérdida sanguínea suele ser mayor en los pacientes con TKA bilateral que en aquellos que se realiza unilateral. (4)

Técnica Anestésica

La elección de la técnica anestésica debe de estar basada en las comorbilidades del paciente y la elección de este.

Anestesia General

La literatura que compara el uso de anestesia general versus anestesia neuroaxial para la TJA es inconclusa, sin embargo, la evidencia muestra tendencia hacia la anestesia neuroaxial.

- Un estudio de base de datos de 2013 con registros de aproximadamente 400,000 pacientes que se sometieron a TKA y THA en 400 hospitales entre 2006 y 2010 comparó las tasas de resultados

¹⁴Bone Cement Implantation Syndrome

adversos después de la anestesia general, neuroaxial o combinada neuraxial general. La anestesia neuroaxial se asoció con menores riesgos de mortalidad a los 30 días, neumonía, complicaciones de infecciones e insuficiencia renal aguda. (24)

- Un gran puntaje de propensión de centro único de 2016 coincidió con un estudio de cohorte observacional que comparó los resultados después de la anestesia espinal versus la anestesia general para THA o TKA en más de 4000 pacientes. La anestesia espinal se asoció con una menor mortalidad a los 30 días, con una reducción del riesgo absoluto del 0.61% y el número necesario para tratar a 164 pacientes. La duración de la estancia hospitalaria y el tiempo total de la sala de operaciones fueron significativamente menores en el grupo de anestesia espinal. (25)

Anestesia Neuroaxial

La historia de la anestesia epidural y espinal ha discurrido en paralelo al desarrollo de la anestesia general. Bier hizo historia al utilizar la cocaína intratecal en 1898, pero no fue hasta 1901 que la primera reseña fue publicada sobre el uso de opioides intratecales por el médico rumano Racoviceanu-Pitesti en Paris. Behar y cols. Publicaron el primer artículo detallando el uso de morfina epidural para el tratamiento del dolor hasta 1979 en la revista "The Lancet" (13). Actualmente la administración de opioides intratecales y epidurales se ha convertido habitual en la práctica de la anestesiología y ha sido ampliamente asumido que cualquier opioide depositado en el espacio peridural o intratecal producirá una analgesia altamente selectiva a nivel medular y esta será superior a la que se conseguiría por otras técnicas u otras vías de administración, aun si esto no es técnicamente correcto y el uso de algunos de estos agentes no tiene superioridad con su uso sistémico. (13). La identificación de receptores opioides espinales generó la idea de que su uso a este nivel no tenía límite y que estaba exento de los efectos adversos que se presentan a nivel sistémico, sin embargo esta idea se comprobó errónea y el uso de estos medicamentos requiere de márgenes terapéuticos seguros, adecuada vía de administración (peridural o intratecal) y selección del opioide indicado.

La biodisponibilidad de un opioide posterior a su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su sitio de acción o biofase medular, es decir en el hasta posterior de sustancia gris de la medula espinal (Lamina de REXED II) que se encuentra rodeado de un manto de sustancia blanca (13). Un fármaco depositado a nivel peridural deberá atravesar además del contenido del propio espacio, las meninges, el LCR, y la sustancia blanca. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará posteriormente las diferentes potencias de los opioides dependiendo de su vía de administración.

La elección de anestesia neuroaxial varía entre las diferentes instituciones y decisión del médico anestesiólogo que administra la anestesia. En contraste con la anestesia general, el dolor producido por el torniquete es aliviado por uso de técnicas neuroaxiales, contrario a la necesidad de proveer mayor profundidad anestésica o aumento de la dosis de opioides.

Anestesia Peridural

El espacio epidural es un espacio virtual circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral. Delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre anteriormente. Cuenta con tejido graso compartimentado a nivel anterolateral principalmente y el plexo venoso que drena el sistema venoso medular y peridural a la vena ácigos a nivel pélvico ocupan un gran espacio (13).

Cualquier droga depositada en el espacio peridural disminuirá su concentración en función de la redistribución, lo cual a su vez dependerá de las propiedades fisicoquímicas relativas de los tejidos con relación a las características del opioide en particular. Las leyes de la farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente también en tejidos hidrófobos, es decir grasa. Por consecuencia aquellos opioides principalmente lipofílicos (p/e fentanilo o sufentanilo se difundirán más en la grasa epidural que en el LCR y no tendrán disponibilidad a nivel medular (13). La elección de un opioide que tenga mínima captación a este nivel redundará en mayor biodisponibilidad, condición que cumplen los fármacos hidrofílicos.

Puede ser usada para procedimientos que se esperan de larga duración en los cuales se estima que el tiempo quirúrgico supere el tiempo de analgesia provisto por una única dosis espinal.

Anestesia Espinal

El depósito único intratecal de anestésicos locales provee anestesia densa, consistente y bilateral. (4) La duración de la anestesia espinal está determinada por el anestésico local inyectado y la dosis. El uso de anestesia espinal continua es infrecuente y solamente en pacientes seleccionados.

Meninges

Duramadre

Es la más gruesa de las meninges y es una barrera esencialmente acelular compuesta de colágeno y de fibras elásticas con modera vascularización en la cara adyacente a la aracnoides cuya función teórica es el aporte de nutrientes; y que actúa produciendo aclaramiento de los opioides epidurales durante su difusión al espacio subaracnoideo (13).

Aracnoides

Compuesta por una arquitectura de 6 a 8 capas solapadas de células, la segunda meninge permite muy poca permeabilidad y representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos. La permeabilidad de la aracnoides depende de la liposolubilidad de la molécula de forma bifásica, es decir que mayor liposolubilidad equivale a mayor permeabilidad, pero solo hasta una cifra modera de coeficiente de distribución de aproximadamente 125, posterior a este el aumento de liposolubilidad genera menor permeabilidad. (13)

La razón de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos deben difundir a través de las barreras lipídicas de las células madre de la aracnoides, y luego por el líquido del espacio extra e intracelular. Los fármacos muy liposolubles realizan bien la primera parte, pero mal la segunda y los hidrosolubles al revés. Por ello el hecho de que la aracnoides sea la principal barrera a la permeabilidad, explica que los opioides de liposolubilidad intermedia consiguen un mejor movimiento a través del tejido. (13)

Piamadre

Descansa sobre la superficie de la medula espinal y tiene una composición similar a la aracnoides con la diferencia de que únicamente es una capa de espesor celular y no cuenta con uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto, presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos. (13)

Líquido Cefalorraquídeo

Los opioides que alcanzan el LCR se deben de comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión peridural considerando que una de las propiedades clínicas que les distinguen es la progresión rostral en el LCR. Los opioides se desplazan casi con exactamente la misma velocidad, la principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del líquido. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y el de la medula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la medula espinal y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma. Los diferentes porcentajes de aclaramiento en el LCR es lo que determina la biodisponibilidad de este para realizar la progresión rostral. Es decir, si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento de LCR este tendrá menor disponibilidad (sufentanilo 27mcg/kg/min) y por el contrario aquel que tenga mínimo aclaramiento residirá durante mayor tiempo y tiene riesgo de provocar efectos secundarios supraespinales (morfina 2.8mcg/kg/min). (13)

Medula Espinal

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben de alcanzar su receptor específico en la medula espinal para ejercer sus efectos, sin embargo, en SNC contiene un conjunto de micro entornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben de difundir para progresar a su sitio de acción (13). La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo (13). Como la sustancia gris carece de mielina es relativamente hidrofílicos y tiene mayor afinidad por opioides lipofílicos como la morfina.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal. En contraste los opioides hidrofílicos no penetrarán también, pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. (13) Consecuentemente, la

biodisponibilidad sobre los receptores opioides de la morfina es superior a la del fentanilo y el sufentanilo.

Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de opioides entre el espacio epidural y la médula espinal: la difusión a través de las vellosidades aracnoideas en los manguitos de las raíces nerviosas espinales, la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente. (13)

Anestesia Mixta

Cuenta con la ventaja de proveer el mismo bloqueo denso simétrico de la anestesia espinal con la posibilidad de extender la anestesia y permitir la administración de analgesia peridural posterior.

Anestésicos locales

Por definición, los AL son clasificados como fármacos capaces de bloquear, de forma reversible, la propagación del potencial de acción al prevenir la entrada de sodio a la neurona que desencadena estos potenciales (10). Cuentan con un amplio uso como fármacos para el tratamiento del dolor agudo, crónico, relacionado a cáncer y como antiinflamatorios. Esta última acción se encuentra relacionada con su capacidad para unirse a la proteína G. Cualquier parte del SNC, desde el cerebro hasta los nervios periféricos es susceptible a ser el sitio de acción de este para producir anestesia o analgesia. Actualmente existe una gran variedad de formulaciones que permiten diferentes vías y métodos de administración, así como dosis, dependiente del efecto clínico que se dese obtener. (10)

Koller es acreditado como aquel que introdujo a la práctica médica los anestésicos locales al usar por primera vez la Cocaína (Newman, 1860) en una cirugía de córnea. La Procaína se sintetizó por primera vez en 1904 y la Lidocaína hasta 1943, tras la cual siguió de manera preferente el uso de amino-amidas por sobre amino-esteres relacionado al menor potencial alérgico de las primeras y el inestable enlace iónico de las segundas. Actualmente el único amino-ester que permanece en uso quirúrgico la Cloroprocaína. (10)

Todos los anestésicos locales que se encuentran actualmente en la práctica clínica cuentan con una estructura de 3 componentes. Una rama lipofílica (aromática), una rama hidrofílica (amida) y un enlace entre ambas. Este último puede ser de tipo amino-amida o amino-ester y es el que da la clasificación del AL; la síntesis de todos los AL está basada la alteración de la molécula base con el objetivo de generar mayor potencia, menor toxicidad, y produciendo como resultado nuevos anestésicos locales. La Procaína es el prototipo base de todos los amino-esteres y la Lidocaína de las amino-amidas (10).

Características Químicas

La liposolubilidad es responsable de la potencia del bloqueo, la duración unión a proteínas, toxicidad e influencia la biotransformación de la molécula. Esta se encuentra determinada por la rama lipofílica de la molécula y el aumento en su peso molecular al aumentar la presencia de carbonos en su estructura atómica condiciona una mayor liposolubilidad (10).

La rama hidrosoluble de los AL está determinada por una amina terciara que cuenta con dos partes, un catión que le provee carga positiva a la molécula y una base sin carga eléctrica. El diferencial que existe entre esta base no cargada y la carga positiva determina el pKa y el pH de la solución. La parte no cargada de la molécula es aquella que puede atravesar de forma más simple las membranas y por lo tanto es la que determina la velocidad de inicio del bloqueo, es por lo tanto que el aumentar la cantidad de moléculas no cargadas (por lo tanto, incrementando el diferencial pKa) resulta en inicios de acción más rápidos (10).

Los canales iónicos regulados por voltaje de sodio pueden generalmente ser divididos en dos características, resistente y sensible a tetrodotoxina (TTXr y TTXs respectivamente). La mayor parte de las neuronas motoras generan canales de tipo TTXs, sin embargo, se ha observado que en fibras pequeñas de la porción dorsal como las aδ y tipo C existe presencia de canales tipo TTX; este conocimiento puede a su vez reflejar que el mecanismo de acción de los AL, no se encuentra únicamente mediado por bloqueo de canales de Na, sino también a través de otros conductores iónicos. El bloqueo reversible de los canales iónicos dependientes de Na es considerado de forma general el mecanismo de acción de los anestésicos locales. (10)

El bloqueo de la percepción del dolor, sin la presencia de bloqueo motor se conoce como bloqueo diferencial y era considerado como el resultado de una mayor sensibilidad por las fibras nerviosas de menor calibre a los anestésicos locales; sin embargo el principio del tamaño se ha visto cuestionado por la existencia de TTXr a

nivel del ganglio dorsal y la atenuación nociceptiva de estos, que podría ser el origen del bloqueo diferencial y porque el uso de ropivacaína la cual genera un bloqueo preferencial por este tipo de canales genera un menor bloqueo motor (10).

Farmacocinética

La absorción del AL está determinada por el sitio de inyección, la absorción vascular del AL relacionada a dosis, adición de agentes vasoconstrictores y agente específico empleado. La diferencia en las tasas de absorción es relevante ya que determinan la duración del bloqueo y el uso comparativo de diferentes anestésicos locales en el mismo sitio de acción. La epinefrina (1:200,000) es añadida frecuentemente como vasoconstrictor para reducir la absorción vascular, esto permite una mayor difusión en la membrana del nervio y genera mayor profundidad y duración del anestésico (Incremento $T_{1/2\alpha}$).

Los anestésicos locales se distribuyen a todo el cuerpo independientemente del sitio de inyección inicial, pero la concentración relativa en diferentes tejidos varía en función del tiempo, perfusión vascular y volumen del tejido. La distribución sistémica de los anestésicos locales puede ser estudiada como un modelo tricompartmental, el cual cuenta con una base de redistribución rápida (α) la cual teóricamente coincide con un equilibrio entre la concentración del fármaco y el primer compartimiento (k_{12} y k_{21}), tejidos de alta perfusión (10); es también el momento en el cual se alcanza la concentración pico intravenosa, aun si este no fue el sitio de inyección, y donde es más probable presenciar toxicidad mediada por anestésicos locales. La siguiente fase (β) es principalmente la distribución a tejidos de menor perfusión, segundo compartimiento (k_{13} y k_{31}) e inicia la biotransformación y la excreción del componente. (10)

La degradación del agente está determinada por su clasificación. Los amino-ésteres son hidrolizados a nivel plasmático por las enzimas colinesterasa, mientras que las amino-amidas son en primer lugar biotransformadas a nivel del hígado la cual resulta en la formación de metabolitos seguido de excreción renal. El aclaramiento renal se encuentra relacionado de forma inversa a la unión a proteínas y al pH de la orina (10).

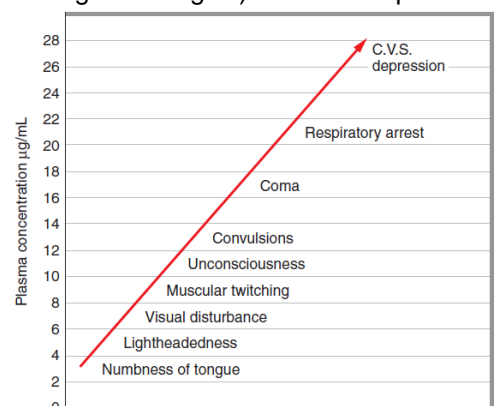
Toxicidad

La toxicidad de los anestésicos locales se puede presentar de 3 formas; reacciones alérgicas, toxicidad en tejido y toxicidad sistémica. Las reacciones alérgicas reales se encuentran asociadas al uso de amino-ésteres y no de amino-amidas. Si bien existe sensibilidad reportada a la lidocaína, esta constituye una reacción de tipo IV relacionada al contacto y no una hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE.

La toxicidad, principalmente en tejido miocárdico y cerebral, se puede presentar ante el uso de concentraciones elevadas de AL; los signos clínicos se pueden presentar como neuropatías transitorias, por ejemplo, síndrome de cauda equina, principalmente en el uso de lidocaína espinal y en concentraciones mayores a 2%. Aunque el tejido nervioso es más susceptible a los efectos adversos de los AL, el tejido miocárdico puede verse en riesgo de colapso cardiovascular en dosis similares o solo ligeramente superiores de aquellas que producen convulsiones (10).

La toxicidad sistémica asociada a anestésicos locales (LAST¹⁵, por sus siglas en inglés) es una complicación potencial que se puede presentar con todos los anestésicos locales, por todas las vías de administración y a todos los proveedores incluidos, clínicos, cirujanos, urgenciólogos, anesthesiólogos, dentistas y enfermería. Su afección primaria es a nivel del SNC y del sistema cardiovascular y su desenlace puede ser fatal (26).

La toxicidad ocurre cuando los AL bloquean los canales de sodio a nivel cardíaco o las neuronas tálamo-corticales del encéfalo. La interacción secundaria de los AL tiene varios efectos adversos incluyendo el bloqueo de canales de potasio y calcio, interacción con receptores NMDA y colinérgicos, e intervienen con varios procesos metabólicos celulares como por ejemplo la fosforilación oxidativa (26).



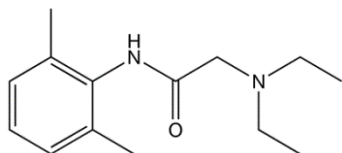
¹⁵ Local Anesthetic Systemic Toxicity

La presentación clínica es variable, y debe de ser sospechada siempre que existan cambios fisiológicos posteriores a la administración de anestésicos locales. La progresión clásica de LAST empieza con la 1) excitación a nivel nervioso central, 2) inhibición posterior del SNC, 3) excitación cardiovascular y 4) finalmente inhibición cardiovascular, colapso cardiaco y paro cardiaco (26). No todas las fases de la progresión se presentan en todos los casos

- **Efectos Sistema Nervioso Central:** Los AL a nivel del SNC, inicialmente bloquean las vías corticales inhibitorias por lo tanto causando signos y síntomas excitatorios como adormecimiento perioral, sabor metálico, ansiedad, cambios visuales, alteración de la conciencia, fasciculaciones y finalmente convulsiones (fase 1). La presencia de estos debe de advertir una posible toxicidad, y la progresión a eventos neurológicos o cardiovasculares más graves. Mayor incremento en los niveles de AL desencadena depresión del SNC con estupor, coma y depresión respiratoria como resultado (fase 2) (26).
- **Efectos Sistema Cardiovascular:** Ocurren de forma concomitante con los del SNC, con manifestación inicial de taquicardia e hipertensión (fase 3), aunque bradicardia e hipotensión pueden ser las manifestaciones iniciales. La toxicidad a este nivel progresa a arritmias ventriculares y asistolia (fase 4) (26).

Agentes específicos

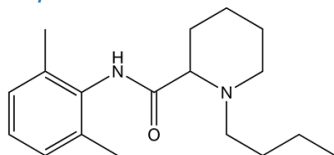
Lidocaína



Fue el primero en introducirse a la práctica médica y continúa siendo el fármaco más versátil y frecuentemente usado de las amino-amidas. Cuenta con una moderada potencia, rápido inicio de acción, duración moderada y la posibilidad de usarse a nivel tópico. Es actualmente el único anestésico aprobado en EE. UU para el uso de anestesia regional IV. Es usado a nivel intravenoso como agente

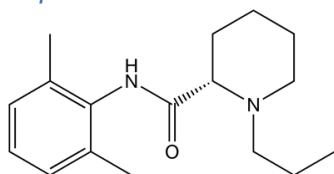
antiepiléptico, analgésico y coadyuvante en anestesia general, así mismo puede ser usado para el tratamiento de disritmias (10).

Bupivacaína



Fue el primer anestésico en combinar propiedades como un inicio rápido, larga duración, bloqueo profundo y bloqueo diferencial significativo. Es usado para diferentes procedimientos regionales como infiltración, bloqueos periféricos, anestesia peridural y espinal.

Ropivacaína



Es un etanionero puro en forma de isómero quiral S. el inicio de acción, duración, y potencia es similares entre la Ropivacaína y la Bupivacaína, sin embargo, la primera es menos potente y tiene menor duración. Así mismo cuenta con menor potencial cardiotoxicico, sin embargo, conserva potencial disritmogénico.

Cuidados postanestésicos

La mayor parte de los pacientes son transferidos a la unidad de cuidados postanestésicos (PACU¹⁶, por sus siglas en inglés), donde reciben monitoreo estándar y criterios de alta similares a aquellos para otras cirugías. El objetivo de la vigilancia en PACU es el reconocimiento temprano y manejo de complicaciones que ponen en riesgo la vida en el periodo postoperatorio inmediato (27).

El cuidado en PACU inicia usualmente con la entrega al médico anestesiólogo encargado de esta, y requiere de la presentación del paciente, reporte de alergias, resumen médico, medicamentos preanestésicos, acceso IV, tipo de cirugía, tipo de anestesia, complicaciones, manejo analgésico, y complicaciones transanestésicas y postanestésicos posiblemente esperadas (27).

Oxígeno suplementario es administrado a todos los pacientes que se sometieron a anestesia general o sedación. La evaluación inicial con monitoreo estándar evalúa la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de O₂ por pulsioximetría, tensión arterial no invasiva, electrocardiograma, temperatura, estatus mental, náusea o vómito y presencia de dolor. La valoración y tratamiento de este último es una de las funciones más importantes durante la estancia en UCPA (27).

Adicional al monitoreo estándar, los pacientes que fueron sometidos a anestesia neuroaxial deben de contar con documentación del retorno gradual de la función motora y sensibilidad, así como la efectividad de la analgesia proporcionada por la técnica neuroaxial (27).

Escala de Bromage

Esta escala permite evaluar la intensidad del bloqueo motor por medio de la capacidad del paciente para mover sus extremidades inferiores. Es la escala de valoración motor más comúnmente usada. La escala original fue diseñada para evaluar bloqueos de miembro inferior, pero puede ser adaptada para su uso en miembro superior.

Siempre se debe determinar este score en ambas extremidades inferiores; ya que el bloqueo motor inducido por anestésicos locales puede ser asimétrico.

Grado	Criterio	Grado de Bloqueo Motor
1	Capacidad de flexionar cadera, rodilla y tobillo	Nulo (0 %)
2	Capacidad de flexionar rodilla y tobillo	Parcial (33 %)
3	Incapacidad de flexionar rodilla, pero capacidad de flexionar tobillo	Incompleto (66 %)
4	Incapacidad de flexionar rodilla y de flexionar tobillo	Completo (100 %)

Escala de Hollmen

La intensidad y el nivel del bloqueo sensitivo inducido por anestésicos locales se mide por medio de la Escala de Hollmen (o prueba del pinchazo con aguja).

Con una aguja subcutánea 25 G (16 mm x 0,5 mm); se investiga por medio de pinchazos el grado de bloqueo sensitivo, en sentido proximal a distal, y de manera bilateral. Esto se determina cada 3 minutos durante los primeros 30 minutos, cada 5 minutos por los siguientes 30 minutos y posteriormente cada 15 minutos. El comienzo del bloqueo sensitivo se determina con un grado 2 de la escala de Hollmen. El bloqueo sensitivo completo se determina con un grado 3 de la escala de Hollmen.

Grado 1	Sensación normal a estímulo (de pinchazo con dolor)
Grado 2	Sensación a estímulo de menor intensidad (de pinchazo con dolor más débil) en comparación con la misma zona contralateral o en extremidad opuesta
Grado 3	Sensación a estímulo (de pinchazo) reconocida como objeto romo y sin dolor
Grado 4	Ausencia de sensación a estímulo

¹⁶ Post Anesthesia Care Unit

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirugía de remplazo total de rodilla es el procedimiento de elección en el tratamiento de la artrosis de rodilla y es el que tiene mayor capacidad de lograr una mejora funcional y terapéutico para los pacientes con este padecimiento. Es una de las cirugías ortopédicas que se realiza con mayor frecuencia tanto a nivel mundial, como nacional y en nuestro centro médico. El manejo anestésico se encuentra ampliamente estudiado, así como las otras opciones disponibles y las indicaciones específicas para cada una de ellas. El uso de anestesia neuroaxial se relaciona con menor mortalidad, pérdida sanguínea, infección del sitio quirúrgico, tiempo de recuperación, consumo de opioides y estancia en unidad de cuidados post anestésicos en comparación con la anestesia general.

El manejo del dolor postoperatorio es el pilar de una adecuada recuperación incluyendo la posibilidad de realizar la deambulaci3n temprana y disminuir el riesgo de trombosis; sin embargo, aunque existen diferentes opciones terapéuticas las diferentes implicaciones médicas y éticas de cada una de ellas nos obliga a plantearnos mejores opciones terapéuticas que maximicen los beneficios y disminuyan los riesgos.

Además de considerar la demanda analgésica a la cual tiene derecho el paciente como un derecho humano en su recuperaci3n postquirúrgica, debemos de considerar los costos hospitalarios y administrativos que tiene para el sistema de salud las complicaciones que tiene el infra tratamiento del dolor. Con un aumento estadísticamente medible de la poblaci3n de adultos mayores, y el desarrollo de padecimientos cr3nicos relacionados, perteneces a este grupo etario es un factor de riesgo para el desarrollo de la degeneraci3n articular y una p3rdida econ3mica para el pa3s de poblaci3n que a3n puede encontrarse econ3micamente activa, esto de acuerdo a datos del INEGI.

Sin embargo, una lecci3n debemos de aprender de la historia reciente de EE.UU. y su abordaje del dolor, lo cual los llevo a tener una crisis actual de complejo manejo y de la cual, de cierta forma, por suerte no hemos sido participes debido a las restricciones legales, logísticas, econ3micas, sociales y sanitarias a las que nos sometemos por ser un pa3s en vías de desarrollo. Es decir, a consideraci3n personal, que una de las razones por la que nuestro pa3s no se ha visto sumergido en una epidemia de opioides como al norte de la frontera, se encuentra m3s relacionada a la incapacidad de poder copiar su modelo previo de analgesia postoperatoria por falta de acceso a estos fármacos.

Pudiendo tomar nuevas y mejores medidas para asegurar la salud de la poblaci3n mexicana y en este caso de la poblaci3n derecho habiente del ISSEMyM, debemos de empezar a generar nuevos paradigmas de tratamiento que no emulen aquellos que ya han demostrado no ser efectivos o inclusive tener consecuencias sociales extremadamente adversas como los de EE.UU.

El estudio del dolor aun es una ciencia joven, pero que avanza a pasos grandes. El conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos analgésicos y otros, junto con la ciencia de la fisiología es la base de la anestesiología moderna y su crecimiento, también reciente, implica un crecimiento continuo para aquellos que la practicamos y una obligaci3n hipocrática a hacer de nuestra especialidad segura, confiable, predecible y eficaz.

La generaci3n de protocolos que faciliten la recuperaci3n post quirúrgica ha sido objeto de investigaci3n y escrutinio reciente en la comunidad médica. Su eficacia está comprobada y sus resultados son prometedores. En ellos se toma en cuenta la participaci3n multidisciplinaria por especialidades y además del manejo transoperatorio, la anestesiología tiene en rol vital en el manejo del dolor muy superior al que se puede esperar de otras especialidades y por lo tanto debe de ser una meta que este se encuentre controlado y se mantenga así al egreso de nuestro servicio.

En nuestro hospital, el uso de estos protocolos permanece escaso, pero su desarrollo en diferentes estudios por parte de las áreas quirúrgicas y anestesiología empieza a aumentar. El fin de este proyecto no es otro que el expandir el conocimiento ya adquirido y documentado de la anestesia neuroaxial y de los analgésicos por excelencia, opioides, y comprobar la eficacia de una técnica poco usada que es la combinaci3n de medicamentos para aprovechar las características físico-químicas de ambos y generar una opci3n segura y efectiva para el tratamiento de los pacientes sometidos a artroplastía de rodilla que se traducirá no solo en mayor satisfacci3n del paciente, sino reducci3n de costos hospitalarios y generaci3n de conocimiento que posteriormente realimentara a la especialidad y a la ciencia médica en su totalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es posible prolongar la duración de la analgesia postoperatoria agregando morfina 25 microgramos a la combinación de ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20 microgramos por vía subaracnoidea en comparación de solo ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20 microgramos en pacientes sometidos a artroplastía de rodilla?

JUSTIFICACIÓN

Con un promedio de 80 a 120 cirugías de artroplastía total de rodilla realizadas en Centro Médico ISSEMYM Toluca anualmente, y de estas casi su totalidad realizadas por medio de anestesia regional; el uso de técnicas para el manejo del dolor posoperatorio se ha vuelto un imperativo que impacta directamente en la recuperación, deambulación temprana, alta hospitalaria y la disminución de costos generados al sistema de salud. El uso de analgesia multimodal en esta cirugía es diverso y forma parte del tratamiento integral de los pacientes; los ejemplos varían desde analgesia peridural, parches de Buprenorfina, gabapentinoides o AINEs con dosis horaria o infusión intravenosa de Tramadol más AINE con resultados similares. Sin embargo, la creciente crisis de opioides en Estados Unidos, el abuso y dependencia que generan estos fármacos y la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento del dolor agudo generan nuevos campos de oportunidad en la Anestesiología para implementación de técnicas que reduzcan el uso de narcóticos y minimicen su necesidad en el tratamiento de dolor crónico. Factores como la persistencia de náusea y vomito posoperatorio, requerimiento de personal capacitado para el manejo, cuidado de las infusiones peridurales fuera del servicio de anestesiología, potencial fuente de infección a nivel de SNC por cuerpo extraño, y la escasez de equipos para analgesia controlada por paciente nos llevan a plantearnos nuevas estrategias que provean un adecuado control del dolor y que minimice la necesidad de recurrir al uso de narcóticos fuera del área de quirófano.

HIPÓTESIS

La duración de la analgesia postoperatoria se puede prolongar agregando morfina 25 microgramos a la combinación de ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20 microgramos por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastía de rodilla en comparación de solo utilizar ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20microgramos.

OBJETIVOS

- Objetivo general: Demostrar que es posible prolongar la duración de la analgesia postoperatoria agregando morfina 25 microgramos a la combinación de ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20 microgramos por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastía de rodilla en comparación de solo ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20microgramos.
- Objetivos específicos:
 - Describir las características de los participantes respecto a edad, género, IMC y peso.
 - Comprobar el grado de bloqueo alcanzado tanto sensitivo (Hollmen) como motor (Bromage).
 - Identificar y comparar el tiempo quirúrgico y el tiempo anestésico entre grupos.
 - Determinar el grado de dolor en la escala de EVA posterior a la intervención en 6 momentos al egreso, 1h, 2h, 6h, 12h y 24h y compararla entre grupos.
 - Cifrar las horas de rescate entre grupos.
 - Registrar la medición de TAM en sus tres momentos, inicial, transoperatorio y postoperatorio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes de 18 a 79 años
 - Pacientes hombres y mujeres.
 - Clasificación de riesgo anestésico ASA I, II y III
 - Aceptación y consentimiento informado del paciente para la participación en el estudio.
 - Cirugía programada de manera electiva.
- Criterios de exclusión:
 - Contraindicación para anestesia neuroaxial.
 - ASA IV o mayor

- Criterios de eliminación:
 - Complicaciones transoperatorias que requieran cambio de tratamiento anestésico a anestesia general.
 - Anestesia espinal fallida.

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado doble ciego.

DISEÑO DE ESTUDIO

De intervención prospectivo y longitudinal.

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEMOGRAFICA	CONCEPTO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido del paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Cantidad de años cumplidos al momento del procedimiento	Años	Cuantitativa discreta	Razón
Género	Diferencia física entre hombre y mujer	Características físicas y fisiológicas propias del sexo masculino o femenino	Sexo	Cualitativa	Dicotómica
Índice de masa corporal	Se tomará el peso del paciente y la talla para determinar el grado de obesidad con el índice de masa corporal	Se refiere al peso que el paciente presenta al momento del diagnóstico	Kg/m ²	Cuantitativa continua	Razón
Peso	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad, se mide en gramos y onzas	Se usará el peso registrado en la valoración anestésica pre-quirúrgica.	Kg.	Cuantitativa continua	Razón

INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICIÓN
Bloqueo subaracnoideo con morfina 25mcg + fentanilo 20mcg + ropivacaína 18.75 mg	Administración de fármacos anestésicos por vía subaracnoidea	Administración de anestésico local más la combinación de dos opioides a dosis bajas vía intratecal para el mantenimiento anestésico transoperatorio y la prolongación de la analgesia postoperatoria	Cuantitativa. continua	Razón	*Ropivacaína: miligramos *Fentanilo: microgramos *Morfina: microgramos
Bloqueo subaracnoideo con fentanilo 20mcg + ropivacaína 18.75 mg	Administración de fármacos anestésicos por vía subaracnoidea	Administración de anestésico local más la combinación de dos opioides a dosis bajas vía intratecal para el mantenimiento anestésico transoperatorio y proveer analgesia postoperatoria	Cuantitativa continua	Razón	*Ropivacaína hiperbárica microgramos *Fentanilo: microgramos

DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Duración de la analgesia	Intervalo transcurrido desde la administración del fármaco analgésico hasta el requerimiento de rescate con fármaco opioide débil	Tiempo durante el cual el paciente mantiene una analgesia adecuada	Cuantitativa discreta	Razón	Minutos
Dolor postoperatorio	Dolor generado como consecuencia del acto quirúrgico consistente en artroplastía total de rodilla	Dolor de tipo agudo que se manifiesta como consecuencia del acto quirúrgico	Cuantitativa discreta	Razón.	Escala Visual Análoga 0 a 10

VARIABLES DE CONTROL

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Presión arterial	Medición de la tensión arterial de manera seriada como respuesta al estímulo nociceptivo	Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Cuantitativa discreta	Razón	mmHg.
Frecuencia Cardíaca	Medición de la cantidad de latidos cardíacos por minuto	Es la cantidad de ciclos de sístole y diástole completados por minuto	Cuantitativa discreta	Razón	lpm
SatO2	Medición infrarroja la oxigenación periférica	Presentada en escala de 0 a 100%, permite ver el valor de oxigenación sanguínea	Cuantitativa discreta	Razón	%

Escala de Bromage	Escala que permite evaluar la intensidad del bloqueo motor por medio de la capacidad del paciente para mover sus extremidades inferiores	1 a 2 Bloqueo Eficaz 3 a 4 Bloqueo no Eficaz	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 - 4
Escala de Hollmen	Escala que permite evaluar la sensibilidad por dermatomas posterior a un bloqueo.	Eficacia de bloqueo sensitivo si este se ubica en el nivel T10 o superior.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Regresión de dos dermatomas

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes adultos derechohabientes del Centro Médico ISSEMyM, de ambos sexos, programados para artroplastía total de rodilla de manera electiva, que cuenten con protocolo prequirúrgico completo y con clasificación ASA igual o menor a III, en los que al momento del procedimiento quirúrgico no cuenten con falla orgánica descompensada.

MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en base a la fórmula para probar hipótesis en estudios que comparan dos medidas.

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

Donde se consideran:

- n: tamaño de la muestra.
- Z: es el intervalo de confianza en este caso a un 95% y un margen de error implícito del 5%. El valor en tabla calculado es de Za 1.86 y Zb0.98.
- S2: La varianza la población en estudio (que es el cuadrado de la desviación estándar y puede obtenerse de estudios similares o pruebas piloto).

Con lo cual el tamaño final resultado del cálculo es de 92 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 46 participantes, como se ha comentado anteriormente.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Información obtenida en las hojas de recolección de datos.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se incluirán todos los pacientes del Centro Médico ISSEMYM Toluca que cumplan con los criterios de inclusión sometidos a artroplastia total de rodilla, una vez informados, que acepten este tipo de cirugía y firmen la hoja de consentimiento informado, independiente del consentimiento habitual. Las intervenciones se realizarán con anestesia regional neuroaxial subaracnoidea con dosis única.

El paciente ingresar al área de admisión hospitalaria con el respectivo protocolo prequirúrgico completo, en el cual se incluyen la valoración anestésica preoperatoria vigente, estudios de laboratorio y de gabinete pertinentes al procedimiento quirúrgico citado, ayuno correspondiente, valoraciones por diferentes especialidades médicas necesarias según el estado físico y las características clínicas del paciente y que no contraindiquen al momento la realización de la cirugía y, por último y no menos importante, que el paciente cuente con ayuno completo. Se le explicara al paciente a detalle los objetivos del presente estudio, señalando que ambos fármacos cuentan con amplia bibliografía y experiencia que avalan su uso vía neuroaxial

subaracnoidea para múltiples procedimientos quirúrgicos abdominales, pélvicos y de extremidades inferiores desde hace más de tres décadas; y que el objetivo es realizar el efecto comparativo para determinar cuál de las dos combinaciones es más eficaz acorde a diversos factores tanto médicos como socioeconómicos. Una vez explicado esto se obtendrá la rúbrica de aceptación por parte del paciente para incluirse en el protocolo, así como del médico informante y dos testigos para una vez comprendido por él y por el familiar acompañante se obtengan la firma del consentimiento bajo información.

La aleatorización en dos grupos denominados grupo fentanilo (F) y grupo fentanilo-morfina (FM) mediante el uso de una calculadora científica. Se utilizará la segunda función más aleatorizado más cero; en cuya función se obtendrá la simulación de un dado y se asignará al grupo F el resultado de número impar 1, 3 y 5, mientras que el resultado de número par 2, 4 y 6 se asignará al grupo FM.

Posterior a ello, se canalizará al paciente con catéter con grosor mínimo de 18 Ga como cumplimiento de las normas establecidas para ingreso a quirófano. De no existir contraindicación se canalizará con solución Hartmann 1000cc tibia y se administrará precarga de volumen calculada a 5 mililitros por kilogramo de peso del paciente en base a su peso ideal.

A su ingreso a la sala de operaciones se trasladará de forma asistida de la camilla de traslado a la mesa de operaciones con el objetivo de disminuir riesgo de caídas y accidentes. Esto incluye la participación del personal de camillería, anestesiólogo responsable del procedimiento quirúrgico, así como personal equipo quirúrgico (médico adscrito y residentes de traumatología). Se descubrirán las extremidades superiores del paciente respetando en todo momento el pudor del mismo y se iniciará el monitoreo no invasivo. En este se incluirá de inicio oximetría de pulso en la extremidad donde se encuentre canalizado para obtener saturación capilar de oxígeno basal; en segundo lugar, se colocará brazaletes para medición de tensión arterial no invasiva preferentemente en brazo izquierdo o en aquel opuesto a la canalización de vía periférica. Una vez obtenida la cifra basal de tensión arterial se colocarán cinco electrodos en pared torácica para monitoreo continuo de trazo electrocardiográfico con las derivaciones en DII y V5.

Se contará disponible en sala con atropina, epinefrina y efedrina como medida de seguridad mínima en caso de requerirse. Se corroborará la disponibilidad de dichos fármacos antes de que el paciente ingrese a sala. Se obtendrán las cifras basales del monitoreo previamente mencionados y posteriormente se iniciará aporte suplementario de O₂ mediante cánulas nasales con un flujo de 3litros de oxígeno por minuto. Se continuará con la obtención de tensión arterial no invasiva y monitoreo continuo de electrocardiografía.

Una vez completado el monitoreo no invasivo y corroborado la permeabilidad del acceso venoso, se asistirá al paciente a colocarse en decúbito lateral, con la extremidad a operar en posición declive. Se solicitará al residente de ortopedia el apoyo para mantener la flexión de las extremidades inferiores y de la cabeza del paciente con el objetivo de mantener una posición adecuada que permita la apertura de los espacios intervertebrales, así como para disminuir el riesgo de caída. El investigador, en este caso residente de anestesiología, procederá al lavado de manos en tres tiempos con técnica aséptica y será asistido por el personal de enfermería para vestirse con bata y guantes estériles. Posteriormente se realizará con clorhexidina la asepsia y antisepsia de la región dorso-lumbar del paciente y se cubrirá la misma con campo hendido estéril.

Personal de anestesiología, residente o adscrito que no sea parte del equipo investigador destapará con apoyo del personal de enfermería de manera aséptica un ampolla de fentanilo de la cual se obtendrán 20mcg (0.4 mililitros) en una jeringa de 3cc a la que posteriormente se le agregarán 18.75 mg de ropivacaína (2.5 ml). En el caso de los pacientes que se asignen de manera aleatoria al grupo fentanilo-morfina se obtendrá de igual manera de un ampolla nueva de morfina 25mcg con una jeringa de insulina (0.025 ml); se mezclará el equivalente a 5 UI en la jeringa de 3cc que contendrá la mezcla de fentanilo y ropivacaína en las dosis descritas previamente. Para evitar sesgos, ni el investigador ni el paciente tendrán conocimiento del grupo al que pertenece el paciente en turno.

El tratamiento anestésico continuará con infiltración de lidocaína al 2% 40 mg en espacio L2-L3 como sitio preferente para insensibilizar el área. Se realizará con aguja 22 Ga y jeringa de 3 ml. Se corroborará mediante palpación por segunda vez la localización del espacio y se realizará la punción en el con aguja Whitacre 25 hasta espacio subaracnoideo. Una vez corroborado el retorno de líquido cefalorraquídeo se ajustará la jeringa con la mezcla de anestésicos al extremo de la aguja espinal; se aspirará gentilmente el contenido para visualizar el aumento de volumen del LCR dentro de la jeringa con los anestésicos y se administrará el

contenido por vía intratecal a una velocidad de 3 mililitros por minuto. Se colocará de manera asistida al paciente en decúbito supino y se evaluará a los 3 minutos el grado de bloqueo sensitivo y motor obtenido. El bloqueo motor se evaluará con la escala de Bromage modificada mientras que el bloqueo sensitivo se evaluará utilizando la escala Hollmen. Se continuará con colocación de campos estériles para delimitar el campo quirúrgico. Se realizará protocolo de pausa quirúrgica en seguimiento a las metas internacionales para disminución de riesgos y una vez finalizada la misma de manera oportuna, se dará inicio al procedimiento quirúrgico. En el caso de utilizar isquemia, se notificará al anestesiólogo en turno de la misma. El médico de anestesia vigilará que ésta no sobrepase más de 100mmHg sobre la presión sistólica y que la duración continúa de la misma no sobrepase los 90 minutos.

Durante el procedimiento quirúrgico se llevará registro de las constantes vitales del paciente con intervalos de cinco minutos acorde a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana para la aplicación de la Anestesia. Se tendrá especial interés durante la cementación de la prótesis para detectar de manera oportuna la presencia de situaciones adversas derivadas de los componentes del cemento. Se llevará control y balance de líquidos intravenosos en base al esquema Massachusetts. De igual manera se complementará con fármacos coadyuvantes a los anestésicos mientras no exista contraindicación con el objetivo de cubrir antibioticoterapia con cefalosporina de primera o tercera generación; analgesia con fármacos analgésicos no esteroideos, específicamente Ketorolaco 60 mg más Paracetamol 1 g. No se utilizará Tramadol perioperatorio por los objetivos mismos establecidos en el presente protocolo. La antiemesis se cubrirá con Ondansetron con dosis estandarizada de 4 mg al inicio de la cirugía; la anti inflamación se cubrirá con Dexametasona 8 mg y protección gástrica con Ranitidina 50 mg. Todos los fármacos se administrarán por vía intravenosa. Se vigilará de manera estrecha el sangrado perioperatorio.

Una vez concluida la cirugía, se retirará monitoreo no invasivo y se continuará con aporte suplementario de O₂ mediante puntas nasales con flujo de 3 litros por minuto. Se movilizará de manera asistida al paciente de la mesa quirúrgica a la camilla de traslado y se acompañará de la salida de quirófano a la unidad de cuidados postanestésicos. En la unidad se colocará nuevamente el monitoreo no invasivo y el aporte de oxígeno suplementario. De forma inicial en UCPA se hará una medición en base a la Escala Visual Análoga del dolor postoperatorio presentado en el momento. Se calificará como satisfactorio un número menor a 3 referido por el paciente. El registro del EVA se realizará a su ingreso en la unidad de cuidados postanestésicos, a la una y dos horas posteriores a la cirugía que en caso de mantener un EVA menor a 3 se egresaría de dicha unidad para continuar en el área de hospitalización. La medición del dolor postoperatorio se continuará registrando a las seis, doce y veinticuatro horas posteriores a la cirugía. La mayoría de los lineamientos actuales considera las primeras veinticuatro horas posteriores a la cirugía como periodo postquirúrgico inmediato. Se considerará como no satisfactorio el EVA mayor a 4 puntos, momento en el cual se administrará rescate con Tramadol 50mg intravenosos, se registrará y concluirá como el periodo de tiempo en el cual la administración de los fármacos anestésicos por vía intratecal proporciona una analgesia postoperatoria eficiente y efectiva.

DISEÑO DE ANÁLISIS

Una prueba t es un tipo de estadística inferencial que se usa para determinar si hay una diferencia significativa entre las medias de dos grupos, que pueden estar relacionados en ciertas características. Se utiliza principalmente cuando los conjuntos de datos, como el conjunto de datos registrado como resultado de lanzar una moneda 100 veces, seguirían una distribución normal y podrían tener variaciones desconocidas. Se utiliza una prueba t como herramienta de prueba de hipótesis, que permite probar una suposición aplicable a una población.

Una prueba t analiza el estadístico t, los valores de distribución t y los grados de libertad para determinar la significancia estadística. Para realizar una prueba con tres o más medias, se debe utilizar un análisis de varianza.

IMPLICACIONES ÉTICAS Y DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

“El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación”. (28)

Basado en la evidencia disponible recabada en la práctica de la anestesiología las implicaciones éticas del presente trabajo no contravienen lo establecido en la declaración de Helsinki, así mismo como se cuenta con la aprobación del comité de ética del Centro Médico ISSEMyM Toluca.

Como método para maximizar los beneficios y disminuir los riesgos involucrados en la realización del estudio se realizarán todos los procedimientos siguiendo las guías de práctica clínica en anestesiología vigente en el país, así como la práctica basada en evidencia en la anestesia regional. Se realiza monitoreo constante durante todo el postoperatorio del paciente con registro de su evolución, sintomatología adversa en caso de presentarse e indicaciones médicas llevadas a cabo posterior a su inicio en el protocolo.

Los investigadores de este estudio testifican la veracidad de su información y que no cuentan con ningún conflicto de intereses relacionado a su realización y resultados.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información” (28).

De manera previa al procedimiento anestésico se otorgará al paciente un consentimiento informado por escrito donde se explica de manera clara y breve en que consiste el proyecto, el propósito del mismo, riesgos potenciales, beneficios, alternativas de solución, la libertad de retirarse del protocolo y los medios para informarse de los resultados obtenidos, así como también cuidar la confidencialidad de su participación.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Recursos materiales

Es factible realizar la investigación, ya que se cuenta con bupivacaína hiperbárica, morfina y fentanilo dentro de los medicamentos de cuadro incluidos para el servicio de anestesiología, así como disponibilidad de agujas Whitacre de diversos calibres para la administración de anestésicos vía intratecal suministrados la empresa Thommasant para los procedimientos anestésicos en el Centro Médico ISSEMYM, por lo que no se requieren costos extras.

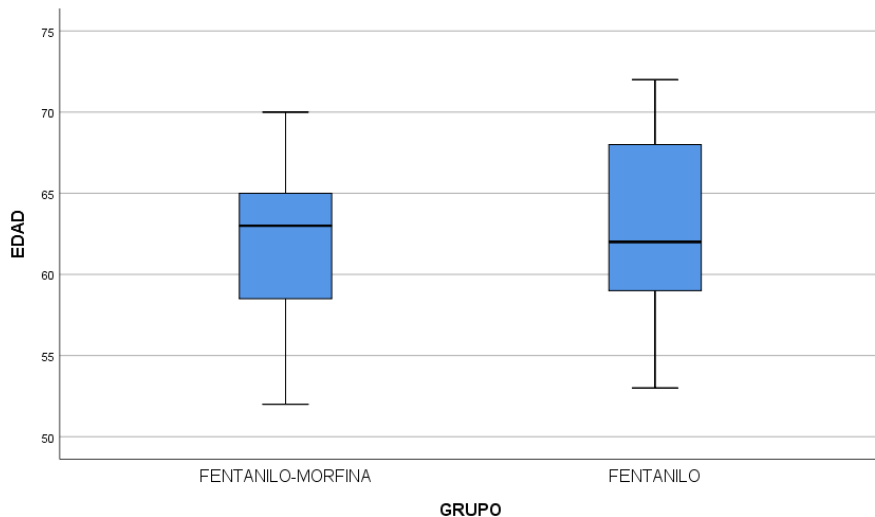
Las hojas en blanco, bolígrafos, computadora, impresora conexión a internet, USB serán absorbidos por el investigador. Expedientes de pacientes incluidos en el protocolo de investigación de igual forma fueron proporcionados por el Centro Médico ISSEMYM.

Recursos financieros

Los recursos económicos para la sustentación de este estudio en lo que respecta a la anestesia regional y general, a la estancia hospitalaria, al uso del quirófano, serán cubiertos por el Centro Médico ISSEMYM. Por parte de los investigadores los recursos de papelería y computadoras.

RESULTADOS

Durante el estudio activo fueron incluidos 57 pacientes, de los cuales 21 pertenecen al grupo control F, y 36 al grupo experimental FM. El promedio de edad fue de 62 ± 5 años, con un mínimo de 52 años y un máximo de 72 años y una $p=0.58$, lo que demuestra que no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos. Ver grafica 1 y Tabla 1.



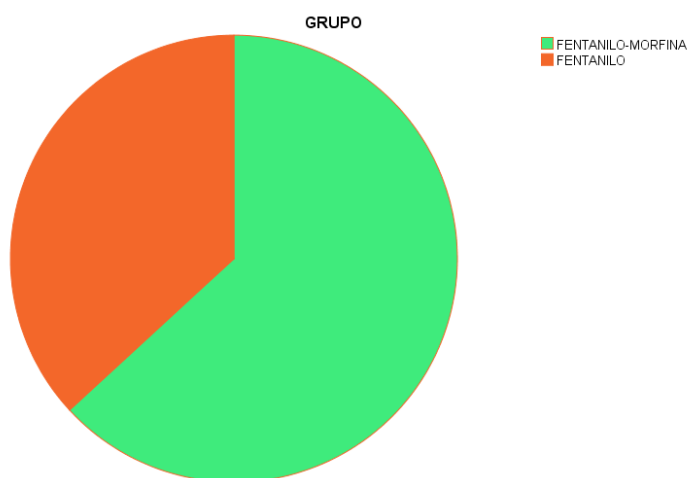
	Edad	
GRUPO	F	FM
MEDIA	62.81	61.97
D.E.	5.58	5.04
VAR.	31.11	25.42
n	21	36
T.test	0.58	

Tabla 1

Grafica 1

		GRUPO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FENTANILO-MORFINA	36	63.2	63.2	63.2
	FENTANILO	21	36.8	36.8	100.0
	Total	57	100.0	100.0	

Tabla 2

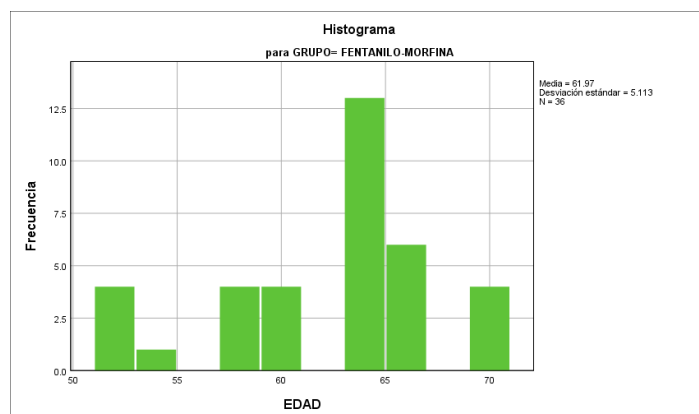


Grafica 2

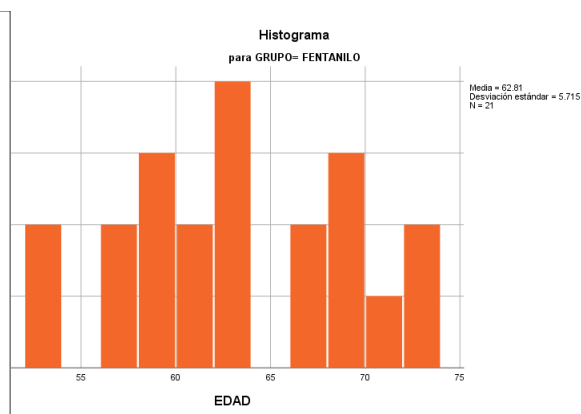
Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
EDAD	57	52	72	62.28	5.308	28.170
N válido (por lista)	57					

Tabla 3



Grafica 4



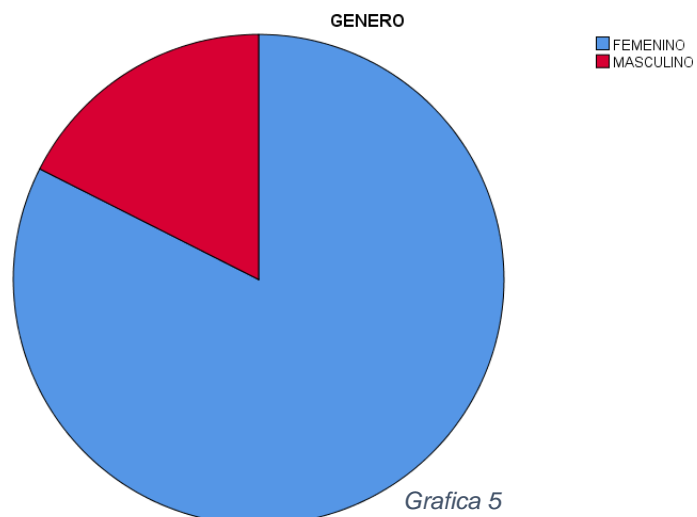
Grafica 3

El género predominante en los pacientes participantes en ambos grupos fue el femenino con un 82.5% de los participantes, lo cual se puede apreciar en la siguiente gráfica 5 y tabla 4:

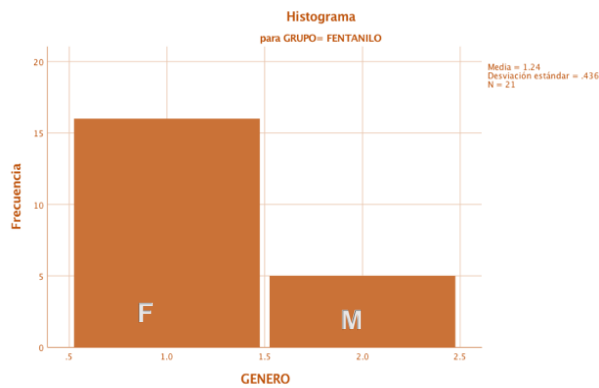
GENERO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido FEMENINO	47	82.5	82.5	82.5
MASCULINO	10	17.5	17.5	100.0
Total	57	100.0	100.0	

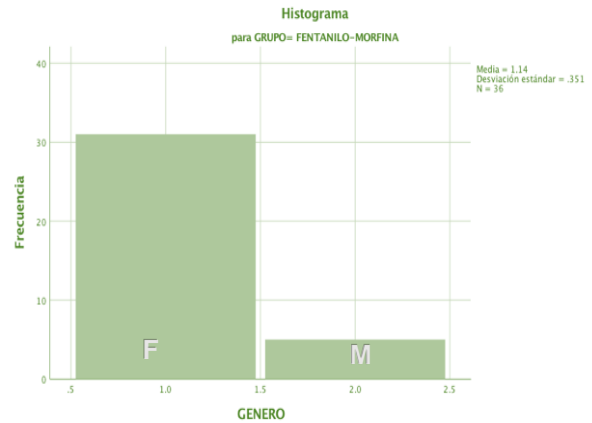
Tabla 4



Grafica 5



Grafica 7



Grafica 6

Se documentó en cada uno de los participantes el Peso y el IMC en las hojas de recolección de información para poder describir las características físicas de los mismos y si esta participaba de forma activa para alterar los resultados durante la evaluación del dolor postoperatorio. Se encontró una media de peso en todos los participantes de 69.88 ± 6.6 Kilogramos con un mínimo de 54Kg y un máximo de 85. Con respecto al IMC, este tuvo un promedio de 26.61 ± 1.9 Kg/m² con un mínimo de 24 y un máximo de 31Kg/m². Al comparar los diferentes valores entre los grupos de estudio; no se encontró una diferencia estadísticamente significativa por lo que podemos considerar que los grupos son comparables. Ver Tabla 5.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
EDAD	57	52	72	62.28	5.308	28.170
IMC	57	24	31	26.61	1.934	3.741
PESO	57	54	85	69.88	6.682	44.645
N válido (por lista)	57					

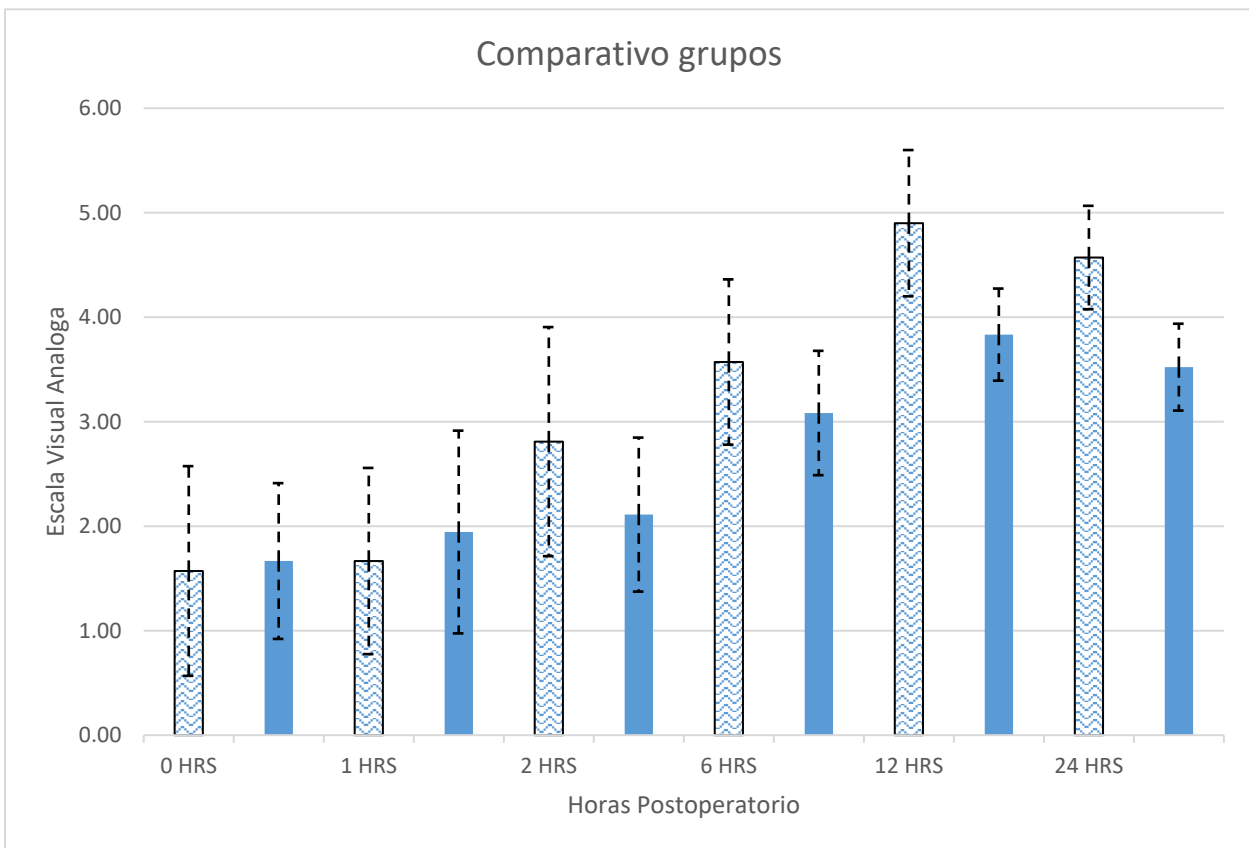
Tabla 5

Respecto a la valoración del bloqueo sensitivo con la escala de Hollmen al momento de iniciar el procedimiento quirúrgico obtuvo una puntuación de 3 en el 100% de los casos de ambos grupos, por lo que no se puede señalar una diferencia entre ambos grupos y el volumen de muestra no admitió la introducción de variabilidad por error humano en la implementación de la técnica anestésica dentro de la muestra censada, aunque este valor podría haberse visto afectado con una muestra de mayor tamaño. La valoración del bloqueo motor con la escala de Bromage tampoco mostró variabilidad suficiente para realizar un análisis estadístico al obtenerse en el 100% de los casos una puntuación de 4. La importancia que se le puede atribuir a la valoración de estas dos variables se presenta de forma más útil al poder establecer un punto uniforme como minuto 0 para el estudio de la escala de EVA durante las horas del postoperatorio y poder analizar de forma adecuada la desviación de esta entre el grupo control y el grupo experimental.

Antes de poder analizar de forma efectiva el dolor postoperatorio en los pacientes de ambos grupos es necesario comprobar la homogeneidad de la muestra con respecto a las condiciones quirúrgicas y anestésicas previas a la medición y determinar si existe suficiente variabilidad entre ellas para que impacte de forma significativa los resultados. Con respecto al tiempo quirúrgico encontramos un tiempo promedio de 80.6 ± 10.3 minutos. Con un máximo de 105 minutos y un mínimo de 60 con una asimetría positiva. La variación de la muestra es de 15.9% lo que nos traduce una homogeneidad en ambos grupos estudiados. La duración del tiempo anestésico se encontró en promedio en 105.3 ± 13.5 minutos. Con un máximo de 140 minutos y un mínimo de 80. La asimetría tiende en esta ocasión hacia la negatividad con una variación de muestra de 13.2% lo cual nuevamente nos habla de la homogeneidad de condiciones de la población muestra para poder conducir el estudio sobre la valoración del dolor postoperatorio. Ver Tabla 6.

	<i>Tiempo Quirúrgico</i>	<i>Tiempo Anestésico</i>
Media	80.63	105.35
Error típico	1.37	1.79
Mediana	80	102
Moda	72	98
Desviación estándar	10.36	13.57
Varianza de la muestra	107.45	184.30
Coefficiente de asimetría	0.42	0.75
Mínimo	60	80
Máximo	105	140
Cuenta	57	57
Coefficiente de variación	0.12	0.128863033

Tabla 6



Grafica 8: Grupo FM en sólido y grupo F en trama

Fue usada la escala visual análoga del dolor como una valoración nominal del dolor postoperatorio referido por el paciente durante las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato para valorar la analgesia referida por el paciente en 6 momentos específicos. Al momento del egreso de quirófano, EVA 0HRS, durante la primera hora, EVA 1HRS, a las dos horas que fue el último momento de valoración antes del egreso de la Unidad de Cuidados Post Anestésicos o PACU. La siguiente métrica se llevó a cabo a las 6 horas del post operatorio en hospitalización, EVA 6HRS, y las dos finales a las 12 horas y 24 horas, EVA 12HRS y EVA 24HRS respectivamente con los resultados que se muestran en la gráfica 8.

Para determinar si la intervención realizada se separó a los grupos basados en las dos variables de grupo y se analizó de forma individual las variables de correlación entre ambas para obtener la prueba T y el valor estadístico de p en cada uno de nuestros momentos de valoración.

Tomando en cuenta el valor de p siendo inferior a 0.05 en cuatro de los escenarios clínicos estudiados es posible determinar que la Hipótesis Nula, la negativa ante la propuesta de que el uso de morfina aumenta el tiempo de duración de la analgesia postoperatoria, se descarta. De esta forma se establece que, si existe un aumento de la duración de la analgesia PO en los pacientes que se formaron parte del grupo control de forma estadística comprobable en un estudio de doble ciego, siendo esta la primera variable que nos describe una correlación del uso de morfina con la analgesia PO. La siguiente tabla resume los valores de promedio reportados por los grupos en su momento de evaluación. Ver Tabla 7.

Horas PO	0 HRS		1 HRS		2 HRS		6 HRS		12 HRS		24 HRS	
	F	FM	F	FM	F	FM	F	FM	F	FM	F	FM
Media	1.57	1.67	1.67	1.94	2.81	2.11	3.57	3.08	4.90	3.83	4.57	3.52
Desviación Estándar	1.00	0.75	0.89	0.97	1.10	0.74	0.79	0.60	0.70	0.44	0.49	0.42
Varianza	1.01	0.56	0.79	0.94	1.20	0.54	0.63	0.35	0.49	0.19	0.24	0.17
n	21	36	21	36	21	36	21	36	21	36	21	36
Prueba T	0.71		0.29		0.02		0.02		0.00		0.01	

Tabla 7

GRUPO		EVA 0HRS		EVA 1HRS		EVA 2HRS		EVA 6HRS		EVA 12HR		EVA 24HR		
		Est.	Desv. Error	Est.	Desv. Error	Est.	Desv. Error	Est.	Desv. Error	Est.	Desv. Error	Est.	Desv. Error	
FENTANILO-MORFINA	Media	1.33	0.229	1.33	0.229	1.61	0.143	2.72	0.109	3.61	0.118	3.78	0.101	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0.85		0.85		1.31		2.49		3.36		3.57	
		Límite superior	1.82		1.82		1.91		2.95		3.86		3.99	
	Media recortada al 5%	1.37		1.37		1.68		2.75		3.62		3.81		
	Mediana	2.00		2.00		2.00		3.00		4.00		4.00		
	Varianza	0.941		0.941		0.369		0.212		0.252		0.183		
	Desv. Desviación	0.970		0.970		0.608		0.461		0.502		0.428		
	Mínimo	0		0		0		2		3		3		
	Máximo	2		2		2		3		4		4		
	Rango	2		2		2		1		1		1		
	Rango intercuartil	2		2		1		1		1		0		
	Asimetría	-0.773	0.536	-0.773	0.536	-1.362	0.536	-1.085	0.536	-0.498	0.536	-1.461	0.536	
Curtosis	-1.594	1.038	-1.594	1.038	1.126	1.038	-0.942	1.038	-1.987	1.038	0.137	1.038		
FENTANILO	Media	0.43	0.202	0.71	0.184	1.57	0.202	2.71	0.184	4.57	0.202	4.57	0.202	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-0.07		0.26		1.08		2.26		4.08		4.08	
		Límite superior	0.92		1.17		2.07		3.17		5.07		5.07	
	Media recortada al 5%	0.42		0.74		1.58		2.74		4.58		4.58		
	Mediana	0.00		1.00		2.00		3.00		5.00		5.00		
	Varianza	0.286		0.238		0.286		0.238		0.286		0.286		
	Desv. Desviación	0.535		0.488		0.535		0.488		0.535		0.535		
	Mínimo	0		0		1		2		4		4		
	Máximo	1		1		2		3		5		5		
	Rango	1		1		1		1		1		1		
	Rango intercuartil	1		1		1		1		1		1		
	Asimetría	0.374	0.794	-1.230	0.794	-0.374	0.794	-1.230	0.794	-0.374	0.794	-0.374	0.794	
Curtosis	-2.800	1.587	-0.840	1.587	-2.800	1.587	-0.840	1.587	-2.800	1.587	-2.800	1.587		

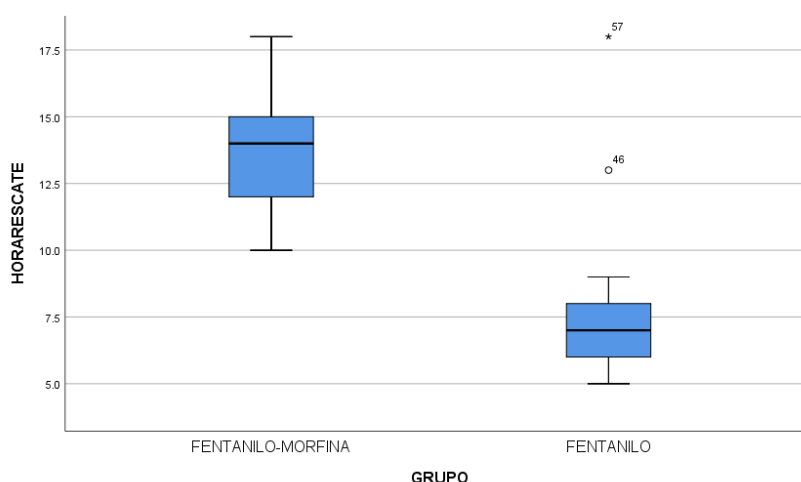
Tabla 8

Se administró rescate analgésico con 50 miligramos de tramadol intravenoso lento y diluido a los pacientes que en su momento manifestaron un EVA de 5 puntos o mayor. Posterior a ello se ajustó el esquema con tramadol y AINEs en conjunto con el servicio tratante más la medición analgésica a partir de dicho momento estuvo fuera de los objetivos de esta investigación.

La necesidad de realizar rescates con opioide de potencia intermedia se presentó en treinta y dos pacientes, con una mayor prevalencia en el grupo de control, que requirieron un rescate en menos horas de periodo

posoperatorio en comparación con el grupo experimental. El grupo experimental demostró un mejor control del dolor postoperatorio en las primeras 24 horas sin requerir la adición de nuevos medicamentos analgésicos. Ver Grafica 9.

Grafica 9



El último análisis realizado es la estadística descriptiva que concierne a él registro de la tensión arterial media no invasiva al inicio, durante en trans anestésico y al final del evento quirúrgico. Es observable que la medición mas alta es al inicio del evento, en el cual se puede inferir diversos factores como ansiedad y la ausencia aun de anestésicos que tienen la culpabilidad de producir vasodilatación. De la misma forma la última medición no muestra diferencias significativas entre los participantes. Tampoco es visible la influencia de indicadores de dolor en la tensión arterial como muestra de inadecuada analgesia en los grupos de estudio.

Estadísticos

		TAMO	TAMTRANS	TAFINAL
N	Válido	57	57	57
	Perdidos	0	0	0
Media		95.81	73.93	82.49
Mediana		99.00	77.00	81.00
Moda		99	78	82
Desv. Desviación		14.628	17.925	8.862
Varianza		213.980	321.316	78.540
Curtosis		-1.016	8.651	-.687
Error estándar de curtosis		.623	.623	.623
Mínimo		65	7	64
Máximo		116	93	99

En base a los resultados obtenidos de acepta la hipótesis propuesta que dice:

- La duración de la analgesia postoperatoria se puede prolongar agregando morfina 25 microgramos a la combinación de ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20 microgramos por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastía de rodilla en comparación de solo utilizar ropivacaína 18.75 miligramos más fentanilo 20microgramos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio con respecto a la combinación de ambos para prolongar la analgesia postoperatoria son consistentes con lo reportados por otros autores. Uno de los más destacados es el estudio multicéntrico realizado por Huei-Ming (29) y colaboradores en 2001. En una población de 95 pacientes realizado en mujeres en el primer estadio de parto y suplementario a la analgesia obstétrica, y con dos grupos de control, el primero Fentanilo (25mcg) más Bupivacaina (2.5mg) con 47 participantes y otro usando Fentanilo (25mcg) más Morfina (150mcg) más Bupivacaina (2.5mg) observaron la prolongación de aproximadamente 100 minutos en la analgesia perioperatoria en pacientes sometidas a operación cesárea sin observar un aumento significativo en la aparición de reacciones adversas.

El uso de opioides intratecales se ha popularizado por su componente analgésico de forma documentada; la duración media de la analgesia en el estudio de Huei-Ming (29) para pacientes obstétricas reportó una media analgésica de la combinación Fentanilo-Bupivacaina de 148 ± 44 min la cual es consistente con los resultados presentados en este estudio y una prolongación del doble, 140 hasta 222 minutos, en la combinación Morfina – Fentanilo - Bupivacaina lo cual es relevante por las características químicas del medicamento que produce sinergia y una analgesia de calidad por mayor tiempo.

El estudio de Kiliçkaya (30) y colaboradores del año 2016 incluye 50 pacientes que fueron sometidos a artroplastia total de rodilla bajo anestesia neuroaxial. Sus grupos de control se dividieron en aquellos que recibieron Bupivacaina Hiperbárica 12.5mg + Fentanilo 25mcg vs Bupivacaina Hiperbárica 12.5mg + Morfina 100mcg intratecal. Se realizó una evaluación de la analgesia postoperatoria siguiendo una rutina de 1, 2, 6, 12 y 24 horas postoperatorias con ayuda de la escala visual análoga.

Con el interés de reducir la dosificación analgésica y los efectos adversos asociados a su sobre uso, el uso de técnicas de anestesia regional junto con regímenes multimodales ha demostrado ser el estándar para proveer adecuado y efectivo dolor postoperatorio en los pacientes sometidos a TKA (30). Consistente con nuestros resultados los pacientes del grupo de morfina presentaron un mejor control del dolor postoperatorio en cada una de las evaluaciones programadas frente a los pacientes del grupo control. Sin embargo, el uso de dosis superiores a 0.1mg de morfina no ha demostrado tener beneficios asociados al aumento y sin una mayor incidencia de efectos adversos.

Al realizar la comparación de dos grupos en razón de la necesidad de requerir analgesia suplementaria encontramos de forma consistente que el grupo F presenta una mayor necesidad de la realización de este tipo de rescates en comparación con el grupo FM y de la misma forma en el estudio referenciado previamente. El análisis de estos dos estudios junto con el presente demuestra el beneficio del uso de morfina intratecal para el control de dolor postoperatorio, así como la seguridad de hacer la combinación de opioides para potenciar los efectos analgésicos de ambos.

En el estudio de Popping (31) et al de 2013; el cual tuvo como metodología la comparación aleatorizada de las dosis estándar de los anestésicos locales y los opioides en su grupo control y disminuye las mismas en un 40% en el grupo experimental con la intención de determinar si esta reducción genera cambios o disminución de la analgesia lo suficientemente significativos como para proscribir su uso nos arroja la siguiente información para consideración de nuestro estudio.

La adición de opioides permite hacer una reducción de los requerimientos de anestésico local y los efectos adversos asociados a su uso y permite mantener una analgesia de calidad. El uso de dosis altas de analgésico local está relacionado a una mayor duración, incremental hasta >55 minutos, del bloqueo sensitivo y motor del área bajo la influencia del bloqueo neuroaxial. No se encontraron diferencias en la necesidad de administrar opioides posteriores, bloqueo anestésico inadecuado, uso de anestesia general o la duración de la analgesia postoperatoria entre ambos grupos. En el grupo experimental se pudo notar una recuperación más rápida del bloqueo motor, disminución del tiempo de estancia en PACU, tiempo de deambulacion y tiempo de diuresis.

Aunque no se encontraron estudios directamente correlacionando el uso de Ropivacaína con la combinación de opioides propuestas, el uso de este anestésico local ha sido reportado previamente en múltiples textos de autores en el globo. Existe aun un nicho de oportunidad en la investigación con este anestésico local derivado de la múltiples restricciones que aun presenta la FDA en su uso subaracnoideo las cuales con el avance de la investigación en esta materia serán proclives a su cambio.

Otro estudio de importancia pertinente al nuestro fue el de Camacho et al. Quien busco determinar una dosis de morfina en combinación con fentanilo que pudiera proveer una analgesia de larga duración para pacientes postoperados de TKA en el Centro Médico ISSEMyM Toluca usando como analgésico local la Bupivacaina y con resultados comparables a los producidos por este estudio. En ambos estudios al reducir la dosis de morfina a 25mcg durante el estudio se pudo observar una adecuada estabilidad cardiovascular durante el periodo transquirúrgico, prolongación significativa de la analgesia postoperatoria y menor incidencia de efectos adversos reportados, así como una menor necesidad de rescate con opioides intravenosos.

Como se puede observar de los resultados obtenidos la duración analgésica se puede prolongar al administrar simultáneamente ambos opiáceos por vía intratecal siendo una técnica segura y eficaz para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio. Es visible en muchas otras publicaciones buscando objetivos comunes el uso de dosis de morfina superiores a los 100mcg no es algo infrecuente sin embargo no presenta un aumento significativo de la duración analgésica y aumenta la incidencia de hipotensión transoperatoria, así como náusea y vómito postoperatorio. En ese aspecto la utilización de dosis inferiores a la estándar logra mantener el efecto analgésico sin presentar un aumento en la presencia de complicaciones.

LIMITACIONES

La limitación más importante en este estudio fue sin lugar a dudas la imposibilidad de completar el tamaño de muestra establecido para validar los resultados obtenidos en el presente estudio. Lo anterior se explica por que el Centro Médico ISSEMYM Toluca fue uno de los muchos hospitales en los que fue necesario realizar una reconversión para la atención de pacientes COVID-19 y, por lo tanto, la atención de otro tipo de patologías fue retrasada; es este el caso de nuestro grupo de pacientes que requieren de atención no urgente por los servicios de traumatología y ortopedia.

CONCLUSIONES

- La adición de 25mcg de Morfina en simultaneo con 20mcg de fentanilo y 18.75mg de ropivacaína administrado en dosis única por vía intratecal es una alternativa segura y eficaz como tratamiento analgésico en artroplastía total de rodilla dado que existe una prolongación significativa de la duración de esta en comparación con la utilización de solo fentanilo 20mcg + Ropivacaína 18.75mg.
- El uso de dos opioides simultáneos disminuye la utilización de opioides parenterales postoperatorios y por lo tanto disminuye el riesgo de utilización crónica extrahospitalaria.
- La disminución de la utilización de medicamentos de rescate puede ayudar a la disminución de los costos hospitalarios en el postoperatorio inmediato.
- La adición de morfina en las dosis utilizadas no aumento la incidencia de efectos adversos relacionados al uso de opioides intratecales o relacionados de forma específica a la morfina, como son prurito, hipotensión arterial y náusea y vómito postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies fo Pain Medicine. *Pain and Therapy*. 2018 March; 7(1).
2. Thiels CA, Anderson SS, Ubl DS, Hanson KT, Bergquist WJ, Gray RJ, et al. Wide Variation and Overprescription of Opioids After Elective Surgery. *Annals of Surgery*. 2017 October; 266(4).
3. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2016 January; 63(1).
4. Amundson AW, Johnson RL. Anesthesia for total knee arthroplasty [UpToDate].; 2019 [cited 2019 Noviembre 20. Available from: <https://www.uptodate.com>.
5. Cruz Vázquez FJ, Pérez Mejorado C. Artroplastía en la artrosis patelofemoral. Revisión de la literatura y panorama actual en México. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2005 Julio-Agosto; 19(4).
6. Pulos N, Sheth N. Perioperative Pain Management Following Total Joint Arthroplasty. *Annals of Orthopedics & Rheumatology*. 2014 April; 2(3).
7. Bendtsen TF, Moriggl B, Chan V, Børglum J. The Optimal Analgesic Block for Total Knee Arthroplasty. *Regional Anesthesia and Acute Pain*. 2016 November-December; 41(6).
8. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald EE, Mariano ER, et al. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization. *Anesthesiology*. 2018 Mayo; 128(5).
9. Hsia HL, Takemoto S, van de Ven T, Pyati S, Buchheit T, Ray N, et al. Acute Pain Is Associated With Chronic Opioid Use After Total Knee Arthroplasty. *Regional Anesthesia and Acute Pain*. 2018 October; 43 (7).
10. Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WF, Zapol WM. *Anesthesiology*. 3rd ed. New York, United States: McGraw-Hill Education; 2017.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 2004 June; 100(6).
12. Stevenson KL, Neuwirth AL, Sheth N. Perioperative pain management following total joint arthroplasty: A review and update to an institutional pain protocol. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2017 September; 9(1).
13. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides Epidurales e Intratecales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005 January-February; 12(1).
14. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse Events Associated With Postoperative Opioid Analgesia: A Systematic Review. *The Journal of Pain*. 2002 June; 3(3).
15. Jahr JS, Breitmeyer JB, Pan C, Royal MA, Ang RY. Safety and Efficacy of Intravenous Acetaminophen in the Elderly After Major Orthopedic Surgery: Subset Data Analysis From 3, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *American Journal of Therapeutics*. 2012 March; 19(2).
16. De Oliveira GSJ, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesthesia and Analgesia*. 2012 February; 114(2).
17. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011 September; 115(3).

18. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, et al. Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2006 January; 102(1).
19. Fowler SJ, Symons JA, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anesthesia*. 2008 February; 100(2).
20. Essving P, Axelsson K, Aberg E, Spännar H, Gupta A, Lundin A. Local Infiltration Analgesia Versus Intrathecal Morphine for Postoperative Pain Management After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2011 October; 113(4).
21. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition)*. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018 April; 43(3).
22. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. *Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition)*. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018 April; 43(3).
23. Olivecrona C, Lapidus LJ, Benson L, Blomfeldt R. Tourniquet time affects postoperative complications after knee arthroplasty. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2013 Febrero; 37(5).
24. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner , Liu SS, Banerjee , et al. Perioperative Comparative Effectiveness of Anesthetic Technique in Orthopedic Patients. *Anesthesiology*. 2013 May; 118(5).
25. Perlas A, Chan VW, Beattie S. Anesthesia Technique and Mortality after Total Hip or Knee Arthroplasty. *Anesthesiology*. 2016 October; 125(4).
26. Warren L, Pak A. Local anesthetic systemic toxicity [UpToDate].; 2019 [cited 2019 Diciembre 02. Available from: <https://www.uptodate.com>.
27. Glick DB. Overview of post-anesthetic care for adult patients [UpToDate].; 2019 [cited 2019 December 03. Available from: <http://www.uptodate.com>.
28. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. In ; 2013; Helsinki: JAMA. p. 2191-2194.
29. Huei-Ming Y, Li-Kuei C, Ming-Kwang C, Chen-Jung L, Wei-Zen S, Ming-Jiuh W, et al. The Addition of Morphine Prolongs Fentanyl-Bupivacaine Spinal Analgesia for the Relief of Labor Pain. *Obstetric Anesthesia*. 2001.
30. Kılıçkaya R, Orak Y, Balçık MA. Comparison of the Effects of Intrathecal Fentanyl and Intrathecal Morphine on Pain in Elective Total Knee Replacement Surgery. *Pain Research and Management*. 2016; 2016.
31. Pöpping DM, Elia N, Wenk M, Tramèr MR. Combination of a reduced dose of an intrathecal local anesthetic with a small dose of an opioid: A meta-analysis of randomized trials. *PAIN*. 2013 January; 154.

ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento informado.

Metepéc, Edo. Mex. A ____ de _____ del 20

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO A QUIEN CORRESPONDA:

Por este medio se me ha informado que yo __de__ años de edad, con clave de ISSEMYM____y diagnóstico médico de_____, soy candidato para participar en el estudio: COMBINACIÓN DE MORFINA CON ROPIVACAÍNA MÁS FENTANILO INTRATECAL PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ARTROPLASTÍA DE RODILLA EN CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA.

La combinación de morfina más ropivacaína más fentanilo como parte de un tratamiento anestésico vía espinal ha demostrado proveer un control del dolor adecuado y suficiente posterior a la cirugía. Las referencias a esta combinación se realizaron inicialmente en cirugía gineco-obstétrica y abdominal. Para obtener un adecuado control del dolor utilizando solamente morfina, las dosis requeridas son elevadas y esto conlleva riesgo de efectos adversos como náusea o depresión respiratoria. Actualmente se conoce que la cirugía de remplazo total de rodilla es de los procedimientos quirúrgicos que mayor dolor genera después de la operación, además de que la recuperación adecuada requiere que el paciente se movilice y camine lo antes posible.

El propósito del presente es el estudio y comparación de la eficacia de combinar morfina en dosis más baja a la habitualmente utilizada sola con la combinación de fentanilo más ropivacaína vía espinal en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes operados de artroplastia total de rodilla.

La combinación de fentanilo más ropivacaína es la más utilizada actualmente por vía espinal ya que ofrece como beneficios una adecuada analgesia durante la cirugía, pero con menor duración una vez finalizada la misma. Por lo que se la utilización de dosis baja de morfina en combinación con fentanilo y ropivacaína es una opción que aprovecha los beneficios analgésicos sinérgicos de ambos medicamentos reduciendo las dosis requeridas para obtener los mismos con únicamente uno de ellos. El uso de medicamentos opioides a nivel intratecal puede desarrollar la presencia de prurito, náusea, escalofrío y depresión respiratoria especialmente cuando estos son usados en dosis elevadas de forma indiscriminada en todos los pacientes. El beneficio analgésico provisto por este tipo de medicamentos, especialmente para obtener un adecuado control del dolor durante y después de la operación es aún superior al que se obtiene al no usarlos; la combinación de más de un medicamento opioide con diferentes características químicas permite la maximización de los beneficios únicos con una disminución de los riesgos y efectos adversos al usar dosis inferiores con efectos aditivos.

La seguridad de todos los fármacos involucrados en el estudio ha sido demostrada por diversos estudios, así como la técnica de administración descrita lo que afirma la seguridad del protocolo y de la salud para todos los involucrados, y describe un beneficio potencial en el manejo de dolor lo que a su vez se traduce como bienestar, comodidad, reducción del tiempo intrahospitalario y de rehabilitación, así como el ahorro de costos asociados a la salud.

La asignación a los grupos se llevará a cabo de acuerdo al artículo 15 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, donde se estipula que cuando el diseño experimental de una investigación se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y se tomarán las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Manifiesto haber recibido información detallada sobre el estudio, los beneficios para el control del dolor después de la cirugía, así como los efectos adversos relacionados y la posibilidad de abandonar el estudio cuando yo lo decida teniendo como opción la utilización de técnicas de anestesia neuroaxial las cuales combinen un anestésico local con un único opioide, anestesia general o alguna otra de las técnicas descritas en la literatura para el manejo anestésico de mi patología en curso. Así como los propósitos de este proyecto de investigación, sin crear perjuicios para continuar con mi cuidado y tratamiento. Se me informa además que he recibido atención médica de personal profesional y capacitado en el área de anestesiología. Mantengo mi derecho a abandonar el estudio en el momento que lo decida sin ningún perjuicio en mi atención médica.

Autorizo la utilización de los resultados y la información derivada de los procedimientos que se realizaran con carácter confidencial y anónimo. Por lo cual expreso mi conformidad voluntaria para ingresar a este proyecto de investigación, entiendo y acepto el tratamiento anestésico que se me ha explicado. Así como la posibilidad de consultar los resultados del estudio posterior a la conclusión del mismo al contactar al departamento de enseñanza del Centro Médico ISSEMyM o contactando de forma directa al investigador principal.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Informante

Nombre y firma de Testigo

Nombre y firma de Testigo

ANEXO 2: Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente:			
Edad:	Sexo:	Peso:	IMC:
Expediente:		Cama:	Fecha:
Diagnóstico:			
Grupo: F FM			
Duración de la cirugía:		Sangrado:	
Duración de la anestesia:			
Incidentes durante el transquirúrgico:			

		Escala Visual Análoga		
Al egreso a UCPA				
A las 1 hora				
A las 2 horas				
A las 6 horas				
A las 12 horas				
A las 24 horas				
Variable	Ingreso/ Egreso/ UCPA	8hrs	12hrs	24hrs
Rescates				
TA				
TAM				
FC				
SatO2				