

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Coordinación de Investigación y Estudios Avanzados

Departamento de Estudios Avanzados

Coordinación de la Especialidad en Anestesiología

Departamento de Evaluación Profesional



**CALIDAD DE ANALGESIA POSTOPERATORIA CON MORFINA
INTRATECAL A DIFERENTES DOSIS EN CESÁREA**

Instituto de Salud del Estado de México
Hospital General de Ecatepec "Las Américas"

TESIS

Para obtener el Diploma de Especialista en Anestesiología

Presenta

M.C. JORGE JOSE ORTIZ MARTINEZ

Director de tesis:

E. en Anest. Juana Olivia Hernández Rivera

Revisores de Tesis:

E. en Anest. Juan Manuel Soto Carrillo
E. en Anest. Alberto Domínguez Cadena
E. en Anest. Juan Carlos Sánchez Mejía
Ph. D. Javier Jaimes García

Toluca, Estado de México 2013

INDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del Problema.....	19
Justificaciones.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Método.....	23
Diseño del estudio.....	23
Operacionalización de variables.....	23
Universo de trabajo y muestra.....	24
Desarrollo del proyecto.....	25
Limite de tiempo y espacio.....	25
Diseño de análisis.....	25
Implicaciones Éticas.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	31
Conclusiones.....	34
Recomendaciones.....	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	38

RESUMEN

La morfina intratecal es una excelente elección para prevenir o tratar el dolor post cesárea en las pacientes que reciben anestesia subaracnoidea. Dosis de 50, 100 hasta 200 µg se han recomendado en las mujeres Caucásicas, sin estar exentas de efectos secundarios asociados al uso de opioides subaracnoideos. **Objetivo.** El motivo de este estudio fue evaluar la seguridad, eficacia analgésica y efectos secundarios de dos diferentes dosis de morfina intratecal para analgesia post cesárea en embarazadas del Hospital General Ecatepec "Las Américas". **Material y Método.** El estudio fue realizado en el Hospital General de Ecatepec "Las Américas". Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Después de que el Comité de Ética e Investigación revisó y aprobó el protocolo y las pacientes firmaron su consentimiento informado, se les inyectaron 50 o 100 µg de morfina intratecal mas bupivacaína isobárica 0.5%. Se evaluó la analgesia y los efectos secundarios durante 24 horas post bloqueo. La analgesia de rescate se hizo con Ketorolaco, metamizol y tramadol. **Resultados.** La analgesia fue efectiva en ambos grupos, y los requerimientos de analgesia de rescate fueron mínimos durante 24 horas. La analgesia de rescate fue similar en ambos grupos sin significancia estadística. Los efectos secundarios no tuvieron diferencia estadística significativa, aunque si existió diferencia clínica, mostrándose menores efectos secundarios con el uso de 50µg de morfina. **Conclusiones.** La dosis de 50 µg y 100 µg de morfina subaracnoidea fueron efectivas para aliviar el dolor después de operación cesárea durante 24 horas después de administrada. Los efectos secundarios indeseables fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo que recibió la dosis más grande. La analgesia de rescate se requirió por igual en ambos grupos. Se sugiere que se usen dosis de 50 µg de morfina intratecal para analgesia post cesárea en las pacientes sometidas a anestesia subaracnoidea. **Palabras clave:** Morfina subaracnoidea, analgesia post cesárea.

ABSTRACT

Intrathecal morphine is an excellent choice for preventing or treating post-caesarean pain in patients receiving spinal anesthesia. Doses of 50,100 to 200 µg are recommended in Caucasian women without being free of side effects associated with intrathecal use of opioids. **Objective.** The purpose of this study was to evaluate the safety, analgesic efficacy and side effects of two different doses of intrathecal morphine for post caesarean analgesia in pregnant women at General Hospital of Ecatepec "Las Américas". **Materials and Methods.** The study was conducted at the General Hospital of Ecatepec "Las Américas". Controlled clinical trial, randomized, double-blind. After the Research Ethics Committee reviewed and approved the protocol and patients gave informed consent, were injected with 50 or 100 µg of morphine intrathecal plus isobaric bupivacaine 0.5%. Analgesia was assessed and side effects over 24 hours post anesthesia. Rescue analgesia was made with ketorolac, metamizol and tramadol. **Results.** Analgesia was effective in both groups, and rescue analgesia requirements were minimal for 24 hours. Rescue analgesia was similar in both groups without statistical significance. Side effects were not statistically significant difference, but here was clinical difference, showing less side effects using 50 µg of morphine. **Conclusions.** The dose of 50 µg and 100 µg of intrathecal morphine were effective for pain relief after cesarean section for 24 hours after administering. Undesirable side effects were statistically more frequent in the group receiving the larger dose. Rescue analgesia was required in both groups equally. It is suggested to use a dose of 50 µg intrathecal morphine for post caesarean analgesia in patients undergoing spinal anesthesia. **Keywords: morphine, intrathecal, analgesia, post caesarean.**

INTRODUCCION

El dolor quirúrgico después de operación cesárea interfiere con la relación madre-hijo en los primeros días de la vida del bebé, con consecuencias negativas para este importante binomio, además de que los efectos del dolor postoperatorio no tratado tiene resultados perjudiciales bien conocidos, por lo que la analgesia post cesárea es de gran relevancia.

Durante los últimos años han tenido lugar avances en el tratamiento del dolor postoperatorio. Nuevas técnicas y cambios conceptuales, particularmente la analgesia preventiva han incrementado la probabilidad de mantener el paciente libre de dolor. Partiendo de esta teoría se han propuesto varios algoritmos para bloquear farmacológicamente las vías del dolor antes que se produzca el trauma quirúrgico. Uno de ellos es la inyección de opioides por vía neuroaxial que interrumpen la conducción nociceptiva y termoalgésica antes de su entrada en el sistema nervioso central, al ser administrados por vía neuroaxial y unirse a los receptores morfínicos espinales y supraespinales.

Desde que se demostró que los opioides tenían un potencial garantizado como inductores de analgesia al ser inyectados en el espacio neuroaxial, han aparecido miles de investigaciones básicas y clínicas en todo el mundo. Los opioides por la vía neuroaxial transformaron en forma diametral la historia de la analgesia postoperatoria. La morfina, agonista puro de los receptores μ , se introdujo en la clínica hace más de 200 años, es el opioide con el cual se comparan todas las drogas analgésicas, y sigue siendo el narcótico más empleado en la analgesia postquirúrgica neuroaxial. De las dosis intratecales iniciales de 20 mg, se han reducido hasta dosis tan pequeñas como 50 μ g, manteniendo su eficacia analgésica por periodos prolongados. En México, al igual que en el resto del mundo, empezaron a realizarse investigaciones clínicas con opioides neuroaxiales en diversos escenarios clínicos de dolor. Desde la introducción de morfina para uso neuroaxial, se han realizado en nuestro país varios estudios con diversos opioides, tanto en dolor por cáncer como en analgesia postoperatoria, y como adyuvantes en anestesia neuroaxial y general, y se ha convertido en una rutina favorable para los pacientes, ya que la analgesia es óptima, con efectos secundarios mínimos o moderados.

La utilización de opioides raquídeos ofrece ventajas clínicas sobre su administración parenteral, como por ejemplo: una mayor duración de la analgesia. Se necesitan menos dosis para lograr con su administración sistémica la misma intensidad y duración de la analgesia, ya que con pequeñas dosis se logran altas concentraciones del fármaco cerca de su sitio de acción en la médula espinal.

Sin embargo, los opioides raquídeos no están exentos de trastornos secundarios, entre ellos: prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos, y la depresión respiratoria tardía.

El fantasma de la depresión respiratoria tardía sigue siendo el efecto secundario más temido y que motivó la búsqueda de dosis óptimas en los diversos grupos de pacientes.

La anestesia subaracnoidea es cada día más frecuente para la operación cesárea, lo cual también ha promovido la adición de opioides para optimizar la anestesia y/o para producir analgesia post operatoria neuroaxial prolongada y en analgesia obstétrica.

A pesar de que en nuestro medio los opioides espinales han sido utilizados en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, no existen precedentes de estudios que comparen el comportamiento de la calidad de la analgesia y de los efectos adversos con la administración de los mismos por vía subaracnoidea (intratecal).

ANTECEDENTES

La administración epidural e intratecal de opioides se ha convertido en una práctica habitual en nuestros días y en parte se ha asumido que cualquier opioide localizado en el espacio epidural o intradural, producirá una analgesia selectiva espinal superior a la conseguida por cualquier otra vía de administración. Desafortunadamente esto no es así, y el uso de algunos agentes vía espinal no supera a su efecto vía intravenosa.¹

En la década de los años 70 se identificaron los receptores opioides espinales y se creyó que la analgesia producida no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales y causar secundarismos de igual manera, al difundir rostralmente a través del LCR o mediante su redistribución vía sanguínea. Para utilizarlos dentro de un margen de seguridad se debe elegir la vía espinal adecuada (epidural o intradural), el opioide adecuado y la dosis adecuada para cada paciente.^{2, 3}

En el ámbito de esta revisión, la biodisponibilidad de un opioide tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeado de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen. Este viaje a recorrer se podría definir en una persona adulta del orden de decenas de milímetros. En cambio tras su administración sistémica el flujo sanguíneo depositará el opioide a una distancia mucho menor, de tan sólo unas pocas micras de su biofase supramedular, que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará posteriormente las diferentes potencias relativas de cada opioide según su vía de administración.⁴

El espacio peridural supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna. En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena ácigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales.⁵

Cualquier droga depositada en el espacio epidural disminuirá su concentración en función de la redistribución a los tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá del volumen y de las propiedades fisicoquímicas relativas de dichos tejidos con relación a las del opioide en particular. Las leyes de

farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanilo o fentanilo, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares. Por ello la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima redundará en mayor cantidad disponible en su lugar de acción específico medular, condición que cumplen en mayor medida los fármacos hidrofílicos. De todas maneras hay que tener en cuenta los muy diversos entornos que deben atravesar los fármacos, y que determinarán su biodisponibilidad, como son la grasa epidural, los ligamentos epidurales, las meninges, el LCR, la sustancia blanca medular, la mielina, las membranas axonales, la sustancia gris medular, el líquido del espacio extracelular, los organelos intracelulares, los plexos venosos y otros muchos.⁴

Las meninges se dividen en duramadre, aracnoides y piamadre. La duramadre es esencialmente acelular, y exceptuando algunos fibroblastos se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los opioides epidurales, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo.⁵

Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos opioides podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante. Estos hechos tienen una corroboración en estudios en animales, al comprobar que la adición de adrenalina epidural reduce el flujo sanguíneo en la duramadre, en paralelo a la reducción en el aclaramiento de la droga administrada epidural⁴

Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función. Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR⁴

La aracnoides está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "*tight junctions*". Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos. La permeabilidad depende de la liposolubilidad de la molécula, pero no en la medida que se podría esperar. La relación entre el carácter lipofílico y la permeabilidad aracnoidea es bifásica; mientras la liposolubilidad aumenta también lo hace la permeabilidad, pero sólo hasta una cifra moderada del coeficiente de distribución octanol/*buffer* de aproximadamente 125. A partir de aquí, a medida que la liposolubilidad aumenta, la permeabilidad disminuye significativamente. Consecuentemente la permeabilidad de la morfina, coeficiente de distribución octanol/*buffer* de 1 y de sufentanilo, 1787, es similar. Este hecho se ha comprobado en todos los tejidos estudiados, y así la córnea, la piel e incluso la barrera hematoencefálica presentan la misma relación entre liposolubilidad y

permeabilidad, aunque con distintos puntos de inflexión. 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.⁶

Otro aspecto es la presencia de granulaciones o vellosidades aracnoideas, situadas en la región de los manguitos de las raíces nerviosas espinales que contactan con las venas epidurales, o libremente en el espacio epidural. Son similares a las presentes en el cerebro cuya función es la reabsorción del LCR, y se ha sugerido que podrían servir para el paso de los fármacos hacia el LCR, pero se ha demostrado que realizan un transporte activo por pinocitosis, no por poros abiertos, de carácter unidireccional hacia el exterior del espacio subaracnoideo.⁵

La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida sólo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos.⁵

En el líquido cefalorraquídeo, exceptuando los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural.⁴

Una de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR. Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad.⁶

Para entender porque esto es así, se explican los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos. El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula. Debido a que la temperatura del LCR es constante, y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR.⁶

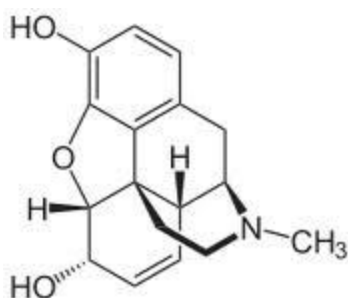
La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que

fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él.⁶

Entonces, ¿cómo se pueden explicar las diferencias entre las dosis de opioide que por difusión rostral alcanzan los centros cerebrales superiores? La respuesta reside en *los diferentes porcentajes de aclaramiento de dichos fármacos del LCR*. Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo (27 µg/kg/min) es casi 10 veces el valor de la morfina (2,8 µg/kg/min), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión rostral y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria. Sin embargo los opioides lipofílicos, también pueden causarlos, al ser más rápidamente redistribuidos vía sanguínea y alcanzar de esta forma el SNC.⁶

La importancia clínica respecto a la analgesia no es conocer la rapidez de aclaramiento o extracción de un fármaco del LCR, sino más bien su destino, y según su biodisponibilidad cuando finalizará su acción. Obviamente, un fármaco dirigido hacia el asta posterior de la médula espinal, tendrá una mayor biodisponibilidad que aquel dirigido al plasma o al espacio epidural.¹¹

La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina, es una sustancia controlada, opioide agonista utilizada en premedicación, anestesia, analgesia, tratamiento del dolor asociado a la isquemia miocárdica y para la disnea asociada al fracaso ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar. La morfina es un polvo blanco, cristalino, inodoro y soluble en agua. La estructura molecular es $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ con un peso molecular 758.83. El sulfato de morfina es químicamente designado como sulfato 7,-8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metill-(5a,6a)morfina-3,6-diol sulfat, pentahidrato, con la siguiente fórmula estructural:⁸



El preciso mecanismo de acción de la morfina y otros opioides no es conocido, aunque se cree que esta relacionado con la existencia de receptores estereoespecíficos opioides presinápticos y postsinápticos en el sistema

nervioso central (SNC) y otros tejidos. Los opioides imitan la acción de las endorfinas produciendo una inhibición de la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiperpolarización neuronal con supresión de la descarga espontánea y respuestas evocadas. Los opioides también interfieren en el transporte transmembrana de iones calcio y actúa en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación del neurotransmisor.⁸

En términos de farmacodinamia el efecto primario de la morfina se manifiesta en el SNC y órganos que contienen músculo liso. La morfina produce analgesia, euforia, sedación, disminución de la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez en los miembros, sequedad de boca, y prurito. La morfina es improbable que produzca depresión miocárdica o hipotensión directamente. Sin embargo, la reducción del tono del sistema nervioso simpático en las venas periféricas produce un estancamiento con reducción del retorno venoso, gasto cardíaco y presión arterial. La morfina puede reducir la presión arterial por inducir histamina liberación, o bradicardia por aumento de la actividad del vago. La morfina puede también tener un efecto directo depresor sobre el nodo sinusal y actuar disminuyendo la conducción por el nodo aurículo-ventricular. La morfina produce depresión respiratoria dosis dependiente principalmente mediante un efecto depresor directo sobre el centro de la respiración en el cerebro. Este se caracteriza por disminución de la respuesta al dióxido de carbono aumento de la PaCO₂ basal y desplazamiento de la curva de respuesta al CO₂ a la derecha.

La morfina disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal con ventilación controlada. La morfina puede causar rigidez muscular, especialmente en los músculos abdominales y torácicos, cuando es administrada a grandes dosis. La morfina puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común que puede asociarse a distress epigástrico o cólico biliar. El estreñimiento puede acompañar a la terapia con morfina secundaria a la reducción de las contracciones peristálticas de los intestinos y aumento del tono del esfínter pilórico, válvula ileocecal y esfínter anal. La morfina puede causar vómitos y náuseas por estimulación directa de la zona “*trigger*” quimiorreceptora en el suelo del cuarto ventrículo, por aumento de las secreciones gastrointestinales y disminución de la propulsión intestinal. La morfina aumenta el tono y la actividad peristáltica del uréter. La morfina deprime el reflejo de la tos por efecto directo sobre la médula.⁸

Farmacocinética. La morfina es administrado normalmente por vía intravenosa en el periodo perioperatorio con una iniciación del efecto de menos de un minuto con un efecto analgésico pico que aparece a los 20 minutos de la inyección. La morfina intramuscular tiene una iniciación del efecto de unos 15-30 minutos, y un efecto pico de 45-90 minutos. La absorción de la morfina del tracto gastrointestinal no es fiable, sin embargo, esto no excluye su uso con dosis más grandes para lograr niveles analgésicos. La duración de acción es de unas 4 horas. Los niveles plasmáticos de morfina no se correlacionan con la actividad farmacológica, reflejando una demora en la penetración de la morfina a través de la barrera hematoencefálica. La pobre penetración de la morfina en

el SNC es por su relativamente pobre solubilidad en lípidos, 90% de ionización a pH fisiológico, unión a las proteínas, y conjugación con el ácido glucurónico⁹.

Finalmente la morfina es metabolizada primariamente por conjugación con el ácido glucurónico en el hígado y otros lugares, especialmente en riñones. Alrededor del 5-10% de la morfina aparece como morfina-6-glucuronido, un metabolito activo que produce analgesia y depresión de la ventilación acumulándose en pacientes con insuficiencia o fallo renal. La vida media de eliminación es de 114 minutos para la morfina y de 173 minutos para la morfina-3-glucuronido, un inactivo y predominante metabolito.⁹

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 espinales⁵, la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular⁶ y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente)⁴.

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción. Este hecho quedó bien demostrado por el ya clásico estudio experimental de Herz y Teschemacher.⁷

Estos investigadores administraron morfina, dihidromorfina y fentanilo marcados radioactivamente dentro del LCR del ventrículo lateral en conejos, y midieron la distancia de progresión en los tejidos adyacentes del SNC a lo largo del tiempo. Encontraron que en los primeros 7 min los tres fármacos penetraban prácticamente lo mismo (unas 700 micras), pero a medida que pasaba el tiempo, el fentanilo no podía progresar más y era aclarado del cerebro en unos 120 min. Opuestamente a esto, la morfina e hidromorfina seguían penetrando más profundamente y al finalizar el tiempo del estudio, unas 5 horas, la morfina lo había hecho en una profundidad de 3.000 micras. Pero quizás todavía más importante que este hecho resultaba la observación de que el fentanilo demostraba una preferencia por la sustancia blanca en oposición a los fármacos hidrosolubles que lo tenían por la sustancia gris. 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.⁶

Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos 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 tan bien 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. Consecuentemente, *la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanilo o sufentanilo*⁷.

Este hecho lo comprobaron Ummenhofer y cols⁸. en un modelo experimental en cerdos, al medir las concentraciones en el espacio extracelular de la médula espinal tras la administración intratecal de morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo a dosis equimolares. La concentración de morfina excedía a todos los fármacos lipofílicos, alcanzando el triple de valor y duración a lo largo del tiempo, calculando la exposición a la médula espinal como el área bajo la curva de la relación concentración/tiempo, tanto en la inyección lumbar L2-3, o torácica T11. Observaron como el volumen de distribución mantenía una relación directa con la liposolubilidad; morfina <alfentanilo<fentanilo<sufentanilo. Finalmente constataron que la velocidad de aclaramiento era mucho más rápida para el alfentanilo, un opioide de solubilidad intermedia.⁸

También McQuay⁹ demostró que la potencia analgésica de los opioides intratecales en la rata presenta una relación inversa con la liposolubilidad. Bernards y cols.^{10,11} realizaron un estudio en un modelo animal (cerdos anestesiados) administrando en el espacio epidural morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo, y recogiendo por microdiálisis muestras del espacio intradural e intratecal a lo largo del tiempo. También obtuvieron muestras venosas de una vía central y de las venas epidurales y se estudiaron múltiples parámetros farmacocinéticos de dichos fármacos en cada compartimento. Demostraron que en el espacio epidural lumbar, existía una correlación importante entre la liposolubilidad y el tiempo de residencia (*“mean residence time”*) del opioide y la concentración de las venas epidurales, siendo dicho tiempo mayor cuanto más lipofílico fuera. Así mismo, la vida media de eliminación del espacio epidural lumbar y la concentración en la grasa epidural mantenían una correlación directa con la liposolubilidad; sufentanilo>fentanilo>alfentanilo>morfina. Por dicho motivo los opioides lipofílicos no producían analgesia vía espinal, al no tener acceso a la médula por su secuestro epidural o recaptación vascular. Sin embargo en el espacio epidural torácico, el peso molecular (PM) del opioide, y no la liposolubilidad, se correlacionaba directamente con la vida media de eliminación epidural; alfentanilo>sufentanilo>fentanilo>morfina. El rango de difusión era inversamente proporcional al PM siendo la morfina el opioide que mayor progresión rostral alcanzaba.¹⁰

En el espacio intratecal, la farmacocinética no se parecía a la epidural, existiendo una relación pero no 1/1, siendo la vida media de eliminación de los opioides lipofílicos similar entre ambos compartimentos, aunque limitada por las barreras meníngeas y la de la morfina era mayor debido al bajo nivel de aclaramiento del LCR. Por ello la mayor disponibilidad en los receptores medulares, por su carácter hidrofílico, de la morfina epidural e intradural, la convertían en el opioide con mayor efecto analgésico espinal.¹¹

Por último añadieron adrenalina (1/200.000) a los opioides para comprobar si el efecto vasoconstrictor local era efectivo para disminuir la

absorción sanguínea. En el espacio epidural lumbar, la adrenalina aumentaba la vida media y disminuía el aclaramiento epidural de la morfina, hecho que no sucedía a nivel torácico. En cambio el efecto sobre fentanilo y sufentanilo era disminuir el tiempo de residencia y el de eliminación epidural. Postularon que los fármacos lipofílicos se aclaran del espacio epidural por una vía diferente a los hidrofílicos pudiendo ser esta última por pequeños capilares como los de la duramadre, sobre los que actuaría la adrenalina, y no por las venas epidurales.^{10,11}

Este hallazgo coincidía con el dato ya conocido del efecto de la adición de adrenalina a los anestésicos locales. Ya que prolonga el bloqueo nervioso y disminuye el aclaramiento plasmático de aquellos que se comportan como hidrofílicos como lidocaína y mepivacaína, y carece de dicho efecto o en un grado muy pequeño en los lipofílicos como la bupivacaína o la etidocaína.⁹

Concluyeron que sus hallazgos indicaban que la farmacocinética espinal de estos opioides era compleja y en algunos casos iba en contra de lo que dictaba la intuición, y que los datos apuntaban claramente que la biodisponibilidad medular guardaba una relación inversa con la liposolubilidad y que los efectos de la adrenalina no pueden ser precedidos a partir de la concentración plasmática del fármaco.¹⁰

El mismo autor ha realizado recientemente una revisión sobre los estudios experimentales en animales desarrollados en los últimos años, en los cuales se obtenían medidas de las concentraciones de los opioides en el espacio epidural, intradural, en la médula espinal y en los tejidos perimedulares, siempre tras su administración espinal. Estos datos, ayudan a entender lo que múltiples ensayos clínicos apuntan sobre el efecto analgésico de los opioides lipofílicos: se debe en parte, si no exclusivamente, a reabsorción plasmática y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales.¹¹

Farmacología Clínica de los Opioides Espinales. Cualquier opioide administrado en cualquier lugar del cuerpo humano producirá un efecto analgésico debido a su absorción plasmática y redistribución al SNC. Por ello, el hecho de que un opioide depositado en el espacio epidural produzca analgesia no es un dato que confirme su acción selectiva espinal. Consecuentemente, la decisión de utilizar un opioide determinado en el espacio epidural debe basarse en una apropiada evidencia de que su acción está determinada en los receptores específicos medulares. Pero incluso este hecho por sí mismo no justifica su empleo, ya que debe demostrar que la analgesia conseguida es superior a las otras vías de administración menos invasivas como la intravenosa con ACP (analgesia controlada por el paciente), con menos efectos secundarios o ambas cosas a la vez.⁴

Las diferentes dosis de administración epidural, y la liposolubilidad relativa a la morfina están detalladas a continuación.

Fármaco	Liposolubilidad Relativa	Dosis	Inicio de acción (min)	Pico (min)	Duración (horas)	Rango de infusión
Morfina	1	2-5mg	15-30	60-90	4-24	0.2-0.4mg/h
Hidromorfina	1.5	0.75-1.5mg	10-15	20-30	6-18	0.1-0.2mg/h
Meperidina	30	25-75	5-10	15-30	4-6	5-20mg/h
Metadona	80	1-5mg	10-15	15-20	6-10	0.3-0.5mg/h
Fentanilo	600	50-100µg	5-10	10-20	1-3	25-50µg/h
Sufentanilo	1.2	20-50µg	5-15	20-30	2-6	10-25µg/h

4

La morfina se ha utilizado ampliamente para analgesia epidural e intratecal en pacientes quirúrgicos y en dolor oncológico, y se podría considerar como el “*gold-standard*” de los opioides espinales. Debido a su efecto medular, la dosis recomendada es mucho menor que la parenteral y es del orden de 3-5 mg/día, aunque dosis menores han conseguido buen efecto analgésico. Se recomienda no pasar de 10 mg.día.¹¹

La dosis intratecal es 1/10 de la calculada vía epidural y de vida media más larga, de hasta 24 h.¹²

Las preparaciones recomendadas para este uso deben estar libres de conservantes y debe constar su aceptación para el uso espinal, aunque la morfina genérica sin conservantes diluida convenientemente, también puede ser válida.¹³

Existen numerosos estudios que demuestran que la morfina es un fármaco adecuado para su utilización epidural y de entre todos ellos destacaremos el de Kilbride y cols,¹⁴ sobre dolor postoperatorio en cirugía colorrectal, comparando el uso de morfina epidural, intramuscular e intravenosa en forma de ACP. Los pacientes en el grupo de morfina epidural, presentaban una analgesia de mayor calidad, con un consumo diario menor, alrededor de un 25% de la dosis necesitada en el segundo grupo en calidad que era el intravenoso, y con menor número de efectos secundarios salvo el prurito, que era de menor incidencia en el grupo intramuscular, y en el intravenoso.¹⁴

Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros.¹⁴

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 intradural única, pero útiles en el tratamiento del dolor del trabajo del parto, especialmente en el primer estadio o en el expulsivo.¹⁵

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. Para intentar explicar las diferencias entre ambos grupos, qué parte de la analgesia observada es espinal o supraespinal, cuándo aparece esta última y si es necesaria para el efecto clínico final alcanzado, se compara un representante de cada uno de ellos, la morfina y el sufentanilo.¹⁵

La morfina es un opioide que depositado en el espacio intratecal, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 h¹⁵.

Este dato no la convierte en una buena opción para su uso en anestesia espinal en pacientes de cirugía ambulatoria por la alta incidencia de efectos secundarios de duración prolongada, como la retención urinaria¹⁶. Esta larga duración no es posible conseguirla vía IV, ni por supuesto con las mismas dosis administradas, lo que demuestra su efecto espinal. Tampoco es fácilmente entendible su duración clínica, cuando la vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 min, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 h.^{17, 18}

La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el del LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral muy importante, produce un efecto supraespinal que podría ser el complemento a la analgesia observada de larga duración.¹⁵

Este efecto sinérgico, o aditivo espinal/supraespinal, ha sido comprobado en modelos animales pero es desconocido si ocurre de la misma manera en humanos^{19,20}. Este punto es importante porque se replantaría el hecho de prohibir sistemáticamente el uso de opioides por vía sistémica en un paciente que los está recibiendo vía espinal.

El sufentanilo es un claro ejemplo de comportamiento de opioide lipofílico y ha sido ampliamente estudiado para observar su efecto analgésico vía intradural. Lu y cols.²¹ examinaron el efecto analgésico de este fármaco en mujeres voluntarias, midiendo dolor basal y luego tras la administración de sufentanilo intratecal a dosis de 12,5, 25, o 50 µg, en un modelo experimental de presión tibial. Encontraron que las tres concentraciones disminuían el dolor, pero acompañadas de depresión respiratoria, determinada por Pa CO₂, y de hecho coincidía en el tiempo con la menor puntuación en la escala del dolor. Debido a que claramente es un efecto supraespinal, concluyeron que era razonable suponer que parte de la analgesia conseguida era mediada por un efecto central, aunque no se puede determinar qué medida corresponde a cada lugar de acción. También determinaron las concentraciones plasmáticas de los tres grupos, y todas excedían la concentración mínima para producir analgesia

en humanos²². La rápida redistribución cerebral, explicaría muchos de los casos de depresión respiratoria encontrados en su uso en el trabajo del parto^{23,24}.

Otro aspecto muy importante es la potencia relativa según su vía de administración: *en el compartimento intradural, los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa*. Cuando se inyecta fentanilo sistémico es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el sufentanilo unas 1.000. Cuando utilizamos morfina intratecal se hace en dosis de 100 µg y producen una calidad analgésica similar a 10 µg de sufentanilo, pero de mayor duración. Por ello el sufentanilo intradural es tan sólo 10 veces más potente que la morfina por esta misma vía. La dosis eficaz intratecal de fentanilo es de 25-50 µg tan sólo el 25-50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de 2-4 veces mayor.²⁰

Esta menor potencia relativa de los opioides lipofílicos intratecales se debe probablemente a una baja biodisponibilidad en los receptores específicos medulares, debido a una mayor difusión en los tejidos lipofílicos de dicho compartimento, lo que hace que sean necesarias mayores dosis para conseguir una analgesia adecuada y por ello se detectan mayores picos plasmáticos tras su administración por esta vía, que con los opioides hidrofílicos.²¹

Recientemente, Eisenach y cols.²⁶, han formulado la hipótesis del papel que jugaría la adenosina, con efecto analgésico en humanos, en la acción mediada por los opioides vía intratecal, y opinan que aunque el papel de la liberación de adenosina en la médula espinal para la activación de los receptores opioides es controvertido en los estudios de laboratorio, en su estudio en voluntarios sanos, la administración de opioides intratecales (morfina y fentanilo) aumentaba la concentración de adenosina, evento que no sucedía tras la administración intravenosa de remifentanilo.

El grado de selectividad medular de los opioides que han sido estudiados para el tratamiento del dolor postoperatorio, aparecen reflejados en la siguiente tabla.

TABLA II. GRADO DE SELECTIVIDAD MEDULAR DE LOS OPIOIDES EN DOLOR POSTOPERATORIO

Opioide	Epidural	Intradural
Morfina	Alta	Alta
Hidromorfina	Alta	Alta
Heroína	Alta	Alta
Metadona	Moderada	Moderada
Alfentanilo	Muy baja	Desconocida
Sufentanilo	Muy baja	Moderada
Fentanilo*	Baja	Moderada
Meperidina**	Desconocida	Desconocida

*La selectividad medular del fentanilo epidural parece ser mayor en la mujer embarazada, así como tras su administración en forma de bolos.

**El efecto anestésico local dificulta la determinación del mecanismo de producción de la analgesia. Bernards⁴

Bupivacaína. Es un anestésico local que produce un bloqueo reversible de la conducción de los impulsos nerviosos impidiendo la propagación de los potenciales de acción en los axones de las fibras nerviosas autónomas, sensitivas y motoras. La bupivacaína se compone de un anillo lipofílico de benceno unido a una amina terciaria hidrofílica por medio de hidrocarburo y un enlace amida. Es utilizada para infiltración, bloqueo nervioso, anestesia epidural y espinal. La bupivacaína es normalmente usada por su relativa larga duración de acción.²⁷

Mecanismo de Acción. Produce un bloqueo de conducción previniendo el flujo de iones de sodio sobre canales selectivos del ion en las membranas del nervio por medio de esto disminuye el potencial de acción y prevenir el umbral de despolarización.²⁷

Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo. La bupivacaína esta preparada en una sal soluble en agua con un pH de 6.0 para mejorar la estabilidad química. Es una base débil (pKa-8.1) estando en forma no ionizada menos del < 50%, la forma lípido soluble permite llegar a los canales del sodio de los axones a pH fisiológico. La bupivacaína tiene una lenta iniciación después de la inyección con una duración de acción de aproximadamente dos a tres veces más larga que la mepivacaína o lidocaína (240-480 minutos)²⁷

La absorción sistémica de la bupivacaína después de la infiltración esta influida por:

1. Lugar de la inyección y dosis, con una absorción más alta después del bloqueo intercostal > caudal > epidural > plexo braquial > subcutánea
2. El uso de un vasoconstrictor produce vasoconstricción local y disminución de la absorción.
3. Propiedades farmacológicas de la bupivacaína.

La bupivacaína es metabolizada por las enzimas microsomales del hígado y la excreción urinaria total de bupivacaína y sus metabolitos es < 40%.²⁷

La bupivacaína es considerada un fármaco seguro para el uso anestésico en cesáreas, con un perfil de seguridad amplio, siempre pensando en el bienestar materno-fetal.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es la calidad de analgesia postoperatoria con morfina intratecal a dosis de 50 Vs 100mcg en pacientes sometidos a cesárea valorado a través de EVA y cuales son los efectos secundarios con ambas dosis?

JUSTIFICACIÓN

Hemos advertido que la mayoría de la población atendida en nuestro hospital corresponde a mujeres embarazadas que por diversas causas se someten a operación cesárea, en el entendido que la mayoría de ellas son madres solteras, por lo que una pronta reinserción a la vida laboral y doméstica es imprescindible para el restablecimiento del núcleo familiar, por lo que en el presente trabajo se decide el uso de bupivacaína y morfina por el rápido inicio de acción de la bupivacaína intratecal y por la analgesia posquirúrgica que aporta la morfina, para de esta forma mejorar la recuperación y el pronto egreso de estas pacientes para que puedan reinsertarse a dicha vida laboral y doméstica como núcleo y base importante del sustento de la familia.

HIPOTESIS

La dosis de 50mcg de morfina por vía intratecal proporciona mejor analgesia y menos efectos secundarios en pacientes sometidos a cesárea en comparación con la dosis de 100mcg

OBJETIVOS GENERALES

1.- Valorar la calidad de analgesia postoperatoria con morfina intratecal a dosis de 50 y 100mcg en pacientes sometidos a cesárea a través de EVA

2.- Observar la presencia de efectos secundarios con morfina intratecal a dosis de 50 y 100mcg en pacientes sometidos a cesárea.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el tiempo de analgesia postoperatorio con morfina intratecal a dosis de 50 y 100mcg pacientes sometidos a cesárea.

Cuantificar el tiempo para la primera aplicación de analgesia de rescate

Determinar el tipo de fármaco analgésico utilizado como rescate

METODOLOGIA

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.
Operarización de variables

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	indicador	Escala de medición
Morfina (variable independiente)	Potente medicamento opiáceo utilizado como analgésico	Corresponde a la utilización de morfina por vía intratecal a dosis de 50 y 100mcg por vía subaracnoidea	Grupo I 50mcg GRUPO II 100 mcg	Cualitativa nominal
Dolor (variable dependiente)	Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma	Corresponde a la percepción subjetiva de la intensidad de dolor evaluado a través de EVA	0-10	Cualitativa ordinal
Tiempo de analgesia Postoperatoria	Unidad de medida por tiempo descrita como ausencia de dolor posquirúrgico	Corresponde a la presencia de dolor tomado desde la administración intratecal de morfina hasta un EVA de 1	Tiempo en min	Cuantitativa discreta
Efectos adversos	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas	Corresponde a la presencia de efectos adversos en el postoperatorio Prurito Nausea Vomito Retención urinaria Depresión respiratoria otros	0 ausente 1 presente	Cualitativa nominal

UNIVERSO

Servicio de Ginecología del HGEA en pacientes sometidas a cesárea octubre a febrero 2012.

MUESTRA

Se utilizó una muestra por conveniencia de 80 pacientes. Dividido en 40 para grupo I (50mcg morfina), 40 para grupo II (100mcg morfina)

CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres embarazadas 15 a 35 años

ASA I-II

IMC \leq 30

Pacientes que acepten anestesia regional y que acepten entrar a protocolo

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no acepten anestesia regional

Pacientes con alteraciones en coagulación

Pacientes con infección de tejidos blandos en sitio próximo a punción

Pacientes con ASA III

Pacientes con alergia a morfina o anestésicos locales

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con bloqueo fallido

Pacientes con bloqueo insuficiente (dosis adicionales de otros medicamentos)

Pacientes con Punción accidental duramadre con Touhy no 17G

Pacientes con alteraciones hemodinámicas durante la cirugía

Pacientes con dosis de analgésico de rescate en posoperatorio antes de EVA 1

Hojas de recolección de datos mal llenadas

DESARROLLO DEL PROYECTO

1.- Previa aprobación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Ecatepec "Las Américas" se eligieron mujeres de 15 a 35 años embarazadas del periodo comprendido entre octubre 2010 a febrero 2011, de acuerdo a los criterios de inclusión, previa autorización y firma de consentimiento informado.

2.- A través de aleatorización simple se dividieron en dos grupos:

Grupo I. Morfina 50mcg

Grupo II. Morfina 100mcg

3.- Se premedicaron a todas las pacientes con ranitidina 50mg IV D/U y metoclopramida 10mg IV al ingresar a sala.

4.- Previa carga hídrica con hartmann a 15ml/kg peso, se monitorizó a través de monitoreo tipo I no invasivo (EKG, PANI, Sonda Foley, oximetría pulso), se colocó paciente en decúbito lateral izquierdo, se localizó L1-L2, se infiltró piel con lidocaína simple 1% 30mg, se introdujo aguja tipo Touhy no 17G hasta espacio peridural con técnica de pérdida de resistencia (pitkin), se introdujo aguja espinal no 27 a través de aguja Touhy hasta espacio subdural, se administró bupivacaína isobárica más dosis morfina de acuerdo a aleatorización simple, se registró la hora de administración de los mismos.

5.- Al finalizar la cirugía se evaluó EVA, tensión arterial, saturación parcial O₂, número de dosis de analgésico de rescate, durante 24 hrs, a las 2,6,12, 18 y 24hrs

LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

Octubre 2011 a febrero 2012 en pacientes embarazadas del HGEA

DISEÑO DE ANALISIS

Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas, medidas de tendencia central, proporciones y de dispersión porcentajes para variables cuantitativas la medida de tendencia central fue a través de media en aquellos resultados que tengan una distribución normal y como medida de dispersión desviación estándar.

Para estadística inferencial se aplicaron para variables cualitativas χ^2 y para variables cuantitativas T de student presentando diferencia significativa un valor de $p < 0.005$ analizado a través del programa SPSS versión 15 donde se expuso la información a través de tablas y gráficas.

IMPLICACIONES ETICAS

En todo el desarrollo de esta investigación se intentó limitar e incluso evitar cualquier daño que pudiera haberse infligido a cualquier paciente que participó en esta investigación, así como también se le garantizó completa libertad de incluirse o no en esta investigación a los pacientes. Motivo por el cual esta investigación estuvo regida por los principios básicos de la declaración de Helsinki para las investigaciones en donde se vean implicados seres humanos.

El principio básico es el respeto por el individuo (Artículo 8), su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informada (consentimiento informado) (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente (Artículos 2, 3 y 10) o el voluntario (Artículos 16 y 18), y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación (Artículo 6), el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad (Artículo 5), y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones (Artículo 9).

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia (Artículo 8). Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor (Artículos 23 y 24) entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante (Artículo 25).

En el apartado de anexos se puede apreciar el consentimiento informado utilizado durante esta investigación.

RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado con un tamaño de muestra de 80 pacientes dividido en 2 grupos de 20, Grupo 1 bupivacaína 0.5% + morfina 50mcg y Grupo 2 bupivacaína 0.5% + morfina 100mcg para analgesia posquirúrgica en pacientes sometidas a operación cesárea.

En cuanto a variables demográficas, se observó que la edad media para el grupo 1 fue de 24 ± 5 y para el grupo 2 de 24 ± 6 , sin tener significancia estadística. (Tabla 1 y Grafica 1)

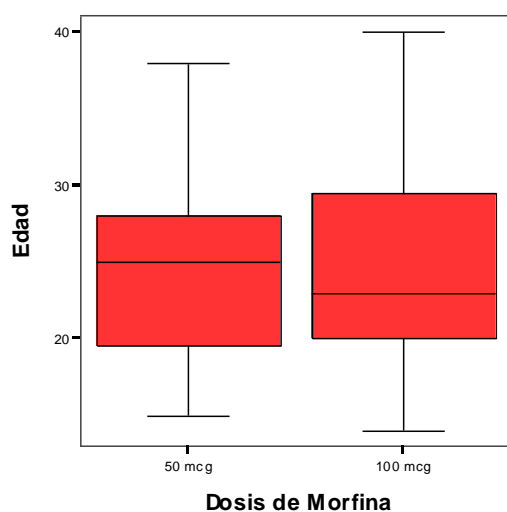
Tabla 1. Edad por Grupos

	Dosis de Morfina	N	Media	Desviación típ.	Valor de p
Edad	50 mcg	40	24.78	5.877	NS
	100 mcg	40	24.53	6.457	NS

Prueba T de student valor de $p < 0.05$ significativo

NS = No significativo

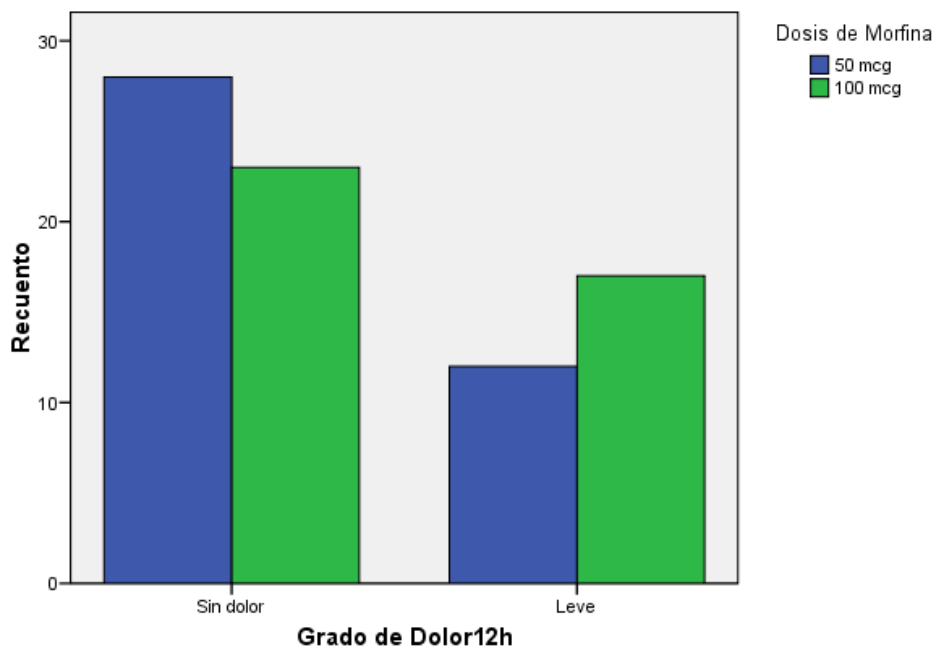
Grafica 1. Edad por Grupos



La analgesia posoperatoria se observa en la gráfica 2. Desde la primera evaluación post operatoria inmediata al término de la cesárea hasta las primeras 12 horas la analgesia fue satisfactoria con dolor leve, sin diferencia estadísticamente significativas (Gráfica 2). Después de 18hrs, el dolor se incrementó, al igual que las dosis del analgésico de rescate, sin ser estadísticamente significativa (Gráfica 3) Los requerimientos del analgésico de rescate se muestran en la tabla 2, sin que hubiera diferencias significativas

entre ambos grupos en todos los tiempos observados. La analgesia de la morfina intratecal para ambos grupos, tuvo una duración satisfactoria de 12 a 18 horas, con requerimientos mínimos de metamizol para el grupo 1 y de ketorolaco de rescate para el grupo 2. Después de este tiempo, se puede observar que el 80% y 87.5% de las pacientes en el grupo 1 y grupo 2, respectivamente, requirieron metamizol y/o ketorolaco de rescate, sin diferencia estadísticamente significativa (Gráfica 4). Los cambios hemodinámicos fueron similares en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa (Gráfica 5). No hubo cambios en la saturación de oxígeno trans ni postanestésico, manteniéndose siempre entre 96 y 98% en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa (Gráfica 6). Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómito y prurito como se aprecia en la tabla 3, sin diferencia estadísticamente significativa. Las pacientes del grupo 2 manifestaron mayor incidencia de prurito, náusea y vómito que las pacientes del grupo 1. Solamente hubo un caso de depresión respiratoria en el grupo 1, durante el transanestésico, que resolvió con ventilación asistida y naloxona. En el grupo 2, se presentaron dos casos de disforia que remitieron de manera espontánea.

Gráfica 2. Analgesia Posoperatoria



Gráfica 3. Analgesia Posoperatoria

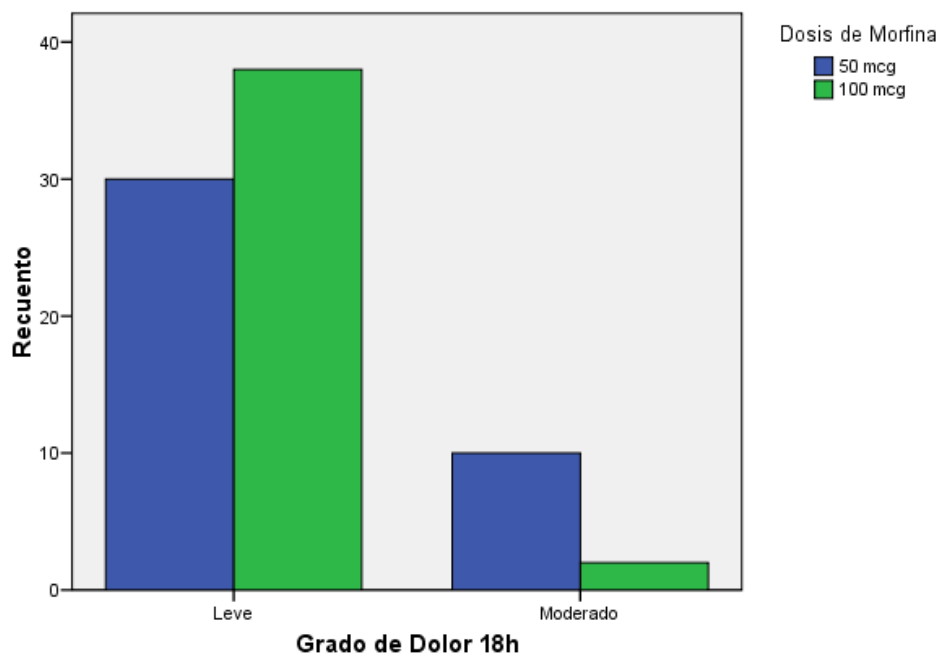


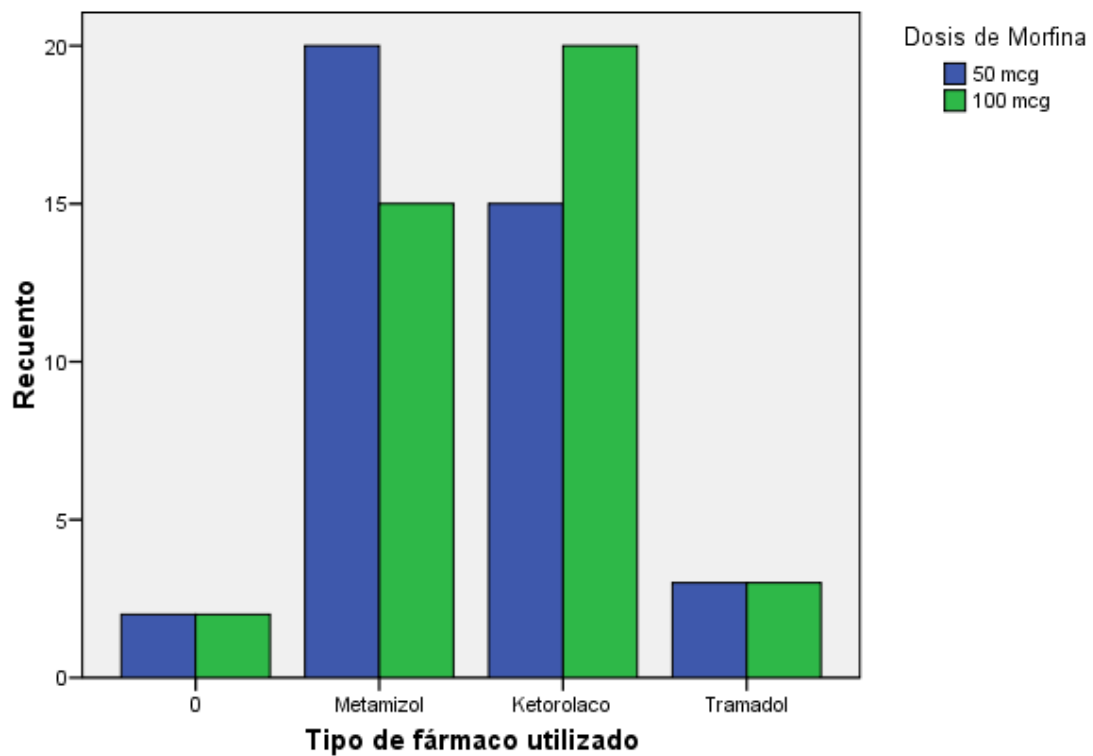
Tabla 2. Tipo de fármaco de rescate utilizado

Recuento

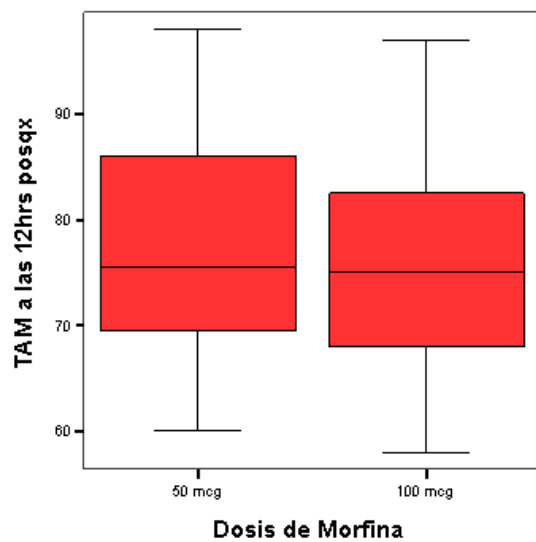
		Dosis de Morfina		Valor de p
		50 mcg Grupo 1 n(%)	100 mcg Grupo 2 n(%)	
Tipo de fármaco utilizado	Sin fármaco	2(2.5%)	2(2.5%)	NS
	Metamizol	20(25%)	15(18.8%)	NS
	Ketorolaco	15(18.8%)	20(25%)	NS
	Tramadol	3(3.8%)	3(3.8%)	NS
Total		40	40	

Prueba χ^2 valor de p <0.05

Gráfica 4. Tipo de fármaco de rescate utilizado



Gráfica 5. Cambios en Tensión Arterial Media



Gráfica 6. Cambios en Oximetría de Pulso

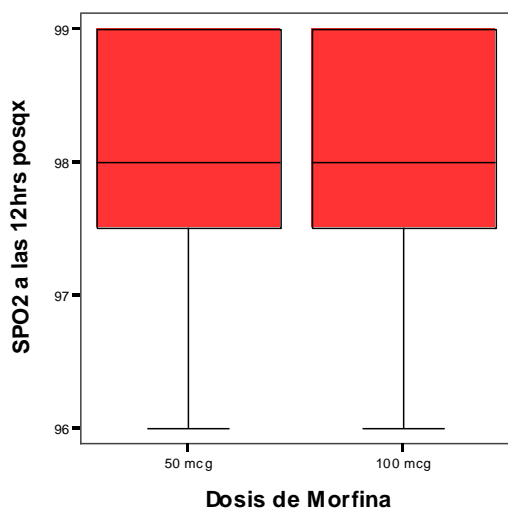


Tabla 3. Efectos secundarios a la morfina intratecal

Efecto Secundario	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p*
Náusea	29 (36.3%)	31 (38.8%)	NS
Vómito	16 (20%)	24 (30%)	NS
Prurito	8 (10%)	11 (13.8%)	NS
Retención urinaria	2 (2.5%)	2 (2.5%)	NS
Depresión Respiratoria	1 (1.3%)	0 (0%)	NS
Otros (Disforia)	0 (0%)	2 (2.5%)	NS

Discusión

La analgesia neuroaxial post quirúrgica con la administración de diversos opioides es una técnica excelente que se considera como parte de una rutina segura, aun cuando los pacientes sean enviados a su recuperación en los diversos servicios hospitalarios.^{22,23} Esta vía alterna de analgesia post operatoria ha sido revisada en múltiples ocasiones y es ya parte del arsenal terapéutico del cual se dispone en México. En nuestro país se han publicado varios estudios de investigación con diversos opioides como fentanil, buprenorfina, meperidina^{16,18,19} al igual que resúmenes presentados en congresos, así como estudio de investigación con morfina intratecal^{1-4,6-10}. Córdova y cols. publicaron en México 30 pacientes post cesárea a las que se les infundieron 2, 4, o 6 mg de morfina peridural en 12 horas con resultados satisfactorios.²⁴ La disposición de morfina sin conservadores para uso neuroaxial ha facilitado su administración casi rutinaria en México, proceder que se ha basado en la literatura internacional y en las pocas revisiones del tema publicadas en nuestro medio. Los resultados encontrados son semejantes a otros autores que han recomendado la dosis de 75, 100, 150 y 200 µg de morfina intratecal adicionados al anestésico local.^{18,19,20} Bernard y cols.¹² estudiaron 150 embarazadas comparando 100 versus 200 µg de morfina intratecal, versus 3 mg de morfina peridural para analgesia después de cesárea. La analgesia postoperatoria fue similar en ambos grupos, alcanzando el 90% en todas las pacientes, si bien las pacientes que recibieron 100 µg de morfina subaracnoidea requirieron dosis mayores de ketoprofeno como analgésico de rescate comparada con los otros dos grupos ($P < 0.05$). Los resultados analgésicos de Bernard¹² son similares a los nuestros, donde las dosis de 50 y 100 µg de morfina por vía subaracnoidea proveen analgesia post cesárea óptima, como se observa en la gráfica 2, con EVA por debajo de 4 puntos las primeras 18 horas después de aplicar la morfina intratecal. A las 24 horas ya no hubo efecto analgésico en ambos grupos y se incrementaron las dosis del analgésico de rescate. Esto obedece a la eliminación de la morfina de los receptores opioides medulares, y los resultados concuerdan con otros estudios ya citados. A diferencia de otros estudios, los requerimientos de ketorolaco y de metamizol de rescate fueron similares en ambos grupos, lo cual se explica porque la analgesia en las pacientes que recibieron 50 µg de morfina fue similar a las pacientes del grupo 2.

Los efectos secundarios deletéreos de los opioides neuroaxiales continúan siendo un reto de esta forma de analgesia ya que pueden interferir con la evolución postoperatoria en forma significativa. Por fortuna, solo la depresión respiratoria y el síndrome orgánico cerebral son efectos graves que se presentan en muy rara ocasión. El prurito de predominio facial es con mucho, el efecto secundario más frecuente de todos los opioides neuroaxiales. Su frecuencia parece ser dosis dependiente y es más frecuente cuando los opioides se administran por la vía subaracnoidea. Esta comezón obedece a la acción del opioide sobre los receptores de los cuernos dorsales de la médula espinal y puede ser tratado con agonistas puros de los receptores mu (naloxona y la naltrexona), agonistas-antagonistas de los receptores mu (nalbufina y el butorfanol), y con medicamentos no narcóticos con efectos sobre los receptores mu o acciones periféricas.^{25,26} Al igual que otros autores, encontramos que las dosis de 100 µg de morfina subaracnoidea producen más

efectos secundarios, que para prurito y náusea hubo significancia estadística ($p < 0.05$), aunque con menor incidencia que en la informada en el de Bernald¹² que reportaron que el prurito fue el efecto secundario más frecuente (morfina epidural 74%, morfina intratecal 65% en 100 µg y 91% en 200 µg), cifras muy superiores a las encontradas en el presente trabajo.. La emesis, ya sea náusea o vomito secundaria a opioides neuroaxiales obedece al bloqueo del centro del vómito y la zona de los quimiorreceptores cercanos al IV ventrículo, y se presenta con frecuencia del 17 al 24%, y del 30 al 75 % después de inyectar morfina peridural o intratecal respectivamente. Ocurre 3 a 4 horas después de la aplicación espinal de opioides, y al igual que el prurito, es dosis dependiente, lo cual se aprecia en la tabla 3, donde las pacientes que recibieron 100 µg de morfina subaracnoidea tuvieron mayor frecuencia contra las pacientes del grupo 1. ($p < 0.05$). Si bien el vómito también fue más frecuente en las pacientes del grupo 2, no hubo significancia estadística. Otros efectos que se presentaron en este estudio fue la disforia, consecuencia secundaria ya conocida y que suceden con muy baja frecuencia. La depresión respiratoria es el fantasma más temido del uso de los opioides neuroaxiales y es debida a la migración rostral de los opioides y su acción en el bulbo espinal. Hay dos picos en los que se puede presentar; el temprano entre las 1-3 horas y el tardío a las 12-24 horas lo cual obliga el monitoreo respiratorio continuo, en especial en lo pacientes con riesgo agregado de depresión respiratoria como son los ancianos, opioides o benzodiazepinas por otras vías, enfermedad pulmonar concomitante. Los estudios con dosis mínimas de hasta 50 µg de morfina subaracnoidea, como el nuestro, han mostrado que la depresión respiratoria no es un problema. Dosis mayores o macrodosis accidentales pueden inducir falla respiratoria, la cual se puede tratar con naloxona en bolo lento IV de 200 a 400 µg, o en infusión continuas. Cannesson y cols.²² describieron una paciente post cesárea que recibió 25 mg intratecales de morfina la cual se trató satisfactoriamente en forma profiláctica con 5.24 mg de naloxona infundida en 24 horas, antes de que desarrollara depresión respiratoria. La hipotermia es otro de los efectos secundarios poco frecuentes de la morfina intratecal, que tampoco se observaron en este estudio. Se ha informado hipotermia tan baja como 33.6°C y se atribuye a que la migración rostral de la morfina hasta los receptores opioides del hipotálamo alterando el centro termoregulatorio.²⁸ Cuando se emplea morfina intratecal es mandatorio establecer un sistema de monitoreo continuo durante las primeras 24 horas después de su administración. Se recomienda la oximetría de pulso con la alarma programado en 90%, y personal de enfermería adiestrado que vigile con frecuencia prudente el estado de alerta, la frecuencia y tipo de respiración, el estado de alerta y los signos vitales. Además del monitoreo es recomendable administrar oxígeno nasal continuo.

Aunque en nuestro estudio no hubo diferencia estadística significativa, clínicamente se muestra diferencia entre dosis de 50 y 100 mcg, nuestro objetivo era utilizar la dosis mínima efectiva para obtener adecuada analgesia posoperatoria con menos efectos secundarios.

La depresión respiratoria observada con la dosis de 50mcg se puede explicar por la velocidad de administración del opioide intratecal.

Conclusión

En conclusión, las dosis óptimas de morfina intratecal se relacionan con factores tan variados como la edad, el tipo de cirugía, la intensidad esperada del dolor, el estado físico, la talla, el peso, historia de uso crónico de opioides, entre otros. Para analgesia post cesárea la dosis más recomendada es de 50 µg, adicionada de AINES de rescate administrados por vía sistémica. Esto provee de analgesia satisfactoria y minimiza los efectos secundarios del opioide subaracnoideo, tal y como fue demostrado en nuestra investigación.

Recomendaciones

Derivado de los resultados obtenidos en nuestra investigación, nosotros podemos sugerir la utilización de narcóticos por vía subaracnoidea a dosis mínimas para proveer suficiente anestesia durante el transquirúrgico y proveer analgesia posquirúrgica adecuada hasta 18hrs sin presentar efectos secundarios tan severos como son reportados en la literatura a dosis altas, refiriéndonos sobre todo a la depresión respiratoria.

Se sugiere capacitación al personal de Anestesiología en el uso por vía subaracnoidea de morfina, así como el abastecimiento de dicho fármaco para la Red Hospitalaria.

Se sugiere manejo de dolor posoperatorio por vía subaracnoidea o peridural con anestésico local asociado a narcóticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357-1358
2. Sammi J, Chauin M, Viars P. Postoperative spinal analgesia with morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53:817-820.
3. Tung A, Maliniak K, Tenicela R, Winter P. Intrathecal morphine for intraoperative and postoperative analgesia. *JAMA*, 1980; 244:2637-2638.
4. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2002; 16:489-505.
5. Bernards CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 2001; 75: 827-32
6. Bernards CM, Sorkin, LS. Radicular artery blood flow does not redistribute fentanyl from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 2004; 80:872-8
7. Herz A, Teschemacher H. Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application. In: Simmonds E, ed. *Advances in Drug Research*. London; Academic Press 2007, p 79-117
8. Ummenhofer WC, et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, and sufentanyl. *Anaesthesiology* 2000; 92: 739-53.
9. McQuay H, et al. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain* 2009; 36: 111-5.
10. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anaesthesiology* 2003; 99: 455-65.
11. Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004; 17: 441-7.
12. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine *Pain Palliat Care Pharmacotherapy* 2002; 16: 5-18.
13. Gaudette KE, Weaver SJ. Intraspinal use of morphine. *Ann Pharmacoter* 2003; 37: 1132-5.
14. Kilbride MJ, Senagore AJ, Mazier WP, et al. Epidural analgesia. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 137-40.
15. Lauretti GR, et al. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo, for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anaesthesia and Analgesia* 1996; 82: 1182-7.
16. Gurkan Y, Canatay H, Ozdamar D, et al. Spinal Anaesthesia for arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 513-7.

17. Sjostrong S, et al. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anaesthesiology* 1987; 67: 889-95.
18. Cauter B, et al. CSF morphine levels after lumbar intrathecal administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain. *Pain* 1998; 32: 141-6.
19. Yeung JC, Judy TA. Multiplicative interaction between narcotics agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intraventricular injections of morphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 1980; 215: 542-633.
20. Bian D, et al. Loss of antiallodynic and antinociceptive spinal/supraspinal morphine synergy in nerve-injury rats: restoration by MK-801 or dynorphin antiserum. *Brain Research* 1999; 831: 55-63.
21. Lu JK, et al. The dose response pharmacology of intrathecal sufentanil in female volunteers. *Anaesthesia and Analgesia* 1997; 85: 372-9.
22. Lehmann KA, et al. Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; 35: 221-6.
23. Hays RL, Palmer CM. Respiratory depression after intrathecal administration of sufentanil during labor. *Anaesthesiology* 1994; 81: 511-2.
24. Norris MC, Fogel ST, Holtman B. Intrathecal sufentanil (5 vs. 10 µg) for labour analgesia: efficacy and side effects. *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 1998; 23:252-7.
25. Herman NL, et al. Analgesia, pruritus, and ventilation exhibit a dose response relationship in parturients receiving intrathecal fentanyl during labor. *Anaesthesia and Analgesia* 1999; 89: 378-83.
26. Eisenach JC, Hood DD, Curry R, et al. Intrathecal but not intravenous opioids release adenosine from the spinal cord. *Journal of Pain* 2004; 5: 64-8
27. Stoelting RK: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2011.

ANEXO 1

HOSPITAL GENERAL DE ECATEPEC LAS AMERICAS

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo C. _____ con fecha _____
acepto ingresar al proyecto de investigación titulado:

**CALIDAD DE ANALGESIA POSTOPERATORIA CON MORFINA
INTRATECAL A DIFERENTES DOSIS EN CESAREA**

Cuyo objetivo es: Valorar la calidad de analgesia postoperatoria con morfina intratecal a dosis de 50 y 100mcg en pacientes sometidos a cesárea a través de EVA

Se me ha informado que tengo las mismas posibilidades de ingresar a cualquiera de los dos grupos y que en caso de no aceptar recibiré el tratamiento habitual. Se me explicaron los riesgos y complicaciones con la técnica de anestesia a utilizar que van desde: anafilaxia, punción dural, cefalea pospunción, hematomas, radiculopatías, absorción masiva, paro cardiorrespiratorio, incluso la muerte.

Así mismo se me notifico que si deseo salir del estudio, lo puedo realizar en cualquier momento, que cualquier duda que tenga será resuelta por los investigadores y que no recibiré ninguna remuneración económica ni de otra índole por esta investigación.

Teléfono del investigador:

58383076 ext. 91669, 91671

-

Nombre del paciente: _____

Nombre de Familiar Responsable: _____

Nombre de testigo: _____

Nombre de testigo: _____

HOSPITAL GENERAL ECATEPEC LAS AMERICAS**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA****HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha: _____ No. Paciente _____ No. Expediente _____

Nombre: _____ Diagnóstico: _____

Pregunta	Opciones de respuesta	Código de respuesta
Edad	Años cumplidos	
Hora de aplicación de morfina	Hora y min	
Inicio de dolor	Hora y min	
Tiempo total de analgesia	Min	
Vomito	Ausente 0 Presente 1	
Nausea	Ausente 0 Presente 1	
Prurito	Ausente 0 Presente 1	
Retención urinaria	Ausente 0 Presente 1	
Depresión respiratoria	Ausente 0 Presente 1	
Otros	Ausente Presente	

	2	6	12	18	24	
EVA						
TA						
SPO2						
Núm. de dosis de rescate						
Tipo de fármaco utilizado						