

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



“SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOS ESQUEMAS ANALGÉSICOS EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESÁREA. 50 MCG DE MORFINA INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS VS 100 MCG DE MORFINA INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO”.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA.

PRESENTA:  
M.C. MARÍA SOLKIM HERNÁNDEZ OSORIO.

DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN ANEST. VICTOR CARMONA GARCIA.  
ASESOR DE TESIS:  
E. EN ANEST. MARIO ANGEL ROSAS SANCHEZ.

REVISORES DE TESIS:  
E. EN ANEST. JUAN CARLOS SANCHEZ MEJIA.  
E. EN ANEST. BEATRIZ LEGORRETA MIRANDA.  
E. EN ANEST. JUAN MANUEL MIRANDA CEDILLO.  
E. EN ANEST. FRANCISCO ESQUIVEL MONTEERRUBIO.

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; 2015.

La fé abarca lo invisible, no conoce la limitación de los sentidos; además trasciende los límites de la razón humana, el proceso de la naturaleza, los términos de la experiencia.

San Bernardo.

A Dios, doy gracias por todas sus bendiciones, por la existencia, por el amor con que has llenado mi vida y por los desafíos que me han hecho más fuerte.

A mis padres Sergio y Rosario y a mi hermana Aydeé, gracias, ya que siempre me aconsejan y me muestran el mejor camino a seguir. Son ustedes quienes siempre han creído en mí y que no pararon de darme ánimos aún en los momentos más duros de la residencia.

A mi Esposo Daniel gracias por ser mi guía, por detenerme cuando debías y por empujarme cuando tenía miedo de seguir mis sueños, por qué juntos nos dimos cuenta que las cosas se pueden lograr, y lo más importante es no dejar de caminar juntos.

Gracias a todos mis amigos, que estuvieron siempre presentes y que sin ellos no hubiera tenido el soporte suficiente para llegar hasta aquí y a mis compañeros de residencia donde todos aprendimos, sufrimos y hasta nos divertimos cursando esta bella especialidad.

Gracias a cada uno de los médicos que me ayudaron en este camino para mi formación como especialista. Dr. Carmona y Dr. Mario gracias por ser grandes maestros, consejeros y amigos, pero sobre todo por compartir su conocimiento.

**María Solkim Hernández Osorio.**

**“SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOS ESQUEMAS ANALGÉSICOS EN  
PACIENTES POSTOPERADAS DE CESÁREA. 50 MCG DE MORFINA  
INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS VS 100 MCG DE  
MORFINA INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS EN EL  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO MATERNO  
INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO”**

## ÍNDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
I. MARCO TEÓRICO.	1
A. Dolor.	1
Clasificación del dolor.	3
Fisiología del dolor.	4
B. Dolor agudo postquirúrgico.	11
Dolor postoperatorio en la paciente obstétrica.	12
C. Analgesia postoperatoria.	14
Analgésicos no opioides (AINES).	15
Ketorolaco.	17
Fármacos no opioides en el postoperatorio obstétrico.	18
Opioides.	20
Vías de administración de los opioides para analgesia postquirúrgica.	24
Efectos adversos de los opioides.	26
Opioides intratecales.	29
Morfina.	33
Opioides en el postoperatorio obstétrico.	34
D. Valoración del dolor.	36
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	40
III. JUSTIFICACIÓN.	43
IV. HIPÓTESIS.	45
V. OBJETIVOS.	46
VI. MÉTODO.	48
VII. IMPLICACIONES ÉTICAS.	55
VIII. RESULTADOS.	56
IX. DISCUSIÓN.	76
X. CONCLUSIONES.	80
XI. RECOMENDACIONES.	81
XII. BIBLIOGRAFÍA.	82
XIII. ANEXOS.	86

## RESUMEN

**Antecedentes.** El tratamiento del dolor posterior a cesárea es fundamental en el manejo integral de la paciente obstétrica y actualmente se describen múltiples esquemas analgésicos para tratamiento del mismo.

**Objetivo.** Comparar la seguridad y eficacia analgésica de la administración de dos esquemas analgésicos en pacientes postoperadas de cesárea. 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs (Grupo A) vs 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs (Grupo B).

**Material y Métodos.** Ensayo clínico controlado, cegado, aleatorizado, prospectivo. Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se asignaron de manera aleatoria a dos grupos de estudio A y B respectivamente, se midió la intensidad del dolor postoperatorio posterior a cesárea en la UCPA, a las 6, 12, 18 y 24 hr mediante una escala visual análoga (EVA), así como la presencia o ausencia de efectos adversos en los mismos tiempos, se buscaron diferencias estadísticamente significativas para estas variables mediante el análisis estadístico inferencial con prueba de U de Mann Whitney y Chi<sup>2</sup> para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

**Resultados.** Inicialmente se seleccionaron 80 pacientes, se perdieron 3 de los mismos, formando el grupo A con 38 pacientes y el grupo B con 39 pacientes respectivamente, no se encontraron diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad analgésica entre grupos.

**Conclusión.** En nuestra población no se encontraron diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad entre ambos grupos de estudio.

**Palabras clave:** analgesia, analgesia multimodal, dolor, dolor postoperatorio, dolor agudo, morfina, morfina intratecal, ketorolaco, cesárea.

## ABSTRACT

**Background.** The treatment of pain after cesarean is essential in the comprehensive management of obstetric patient and multiple analgesics schemes for treatment thereof are currently described.

**Objective.** Compare the safety and analgesic efficacy of administering two schemes analgesics in patients postoperadas cesarean. 50 mcg of intrathecal morphine plus IV 90 mg of ketorolac in 24 hrs (Group A) vs 100 mcg intrathecal morphine plus 90 mg of ketorolac IV in 24 hrs (Group B).

**Material and methods.** Controlled, blinded, randomized, prospective clinical trial. Patients who met the selection criteria were randomly assigned to two study groups A and B respectively, the intensity of postoperative pain post caesarean section in the PACU, at 6, 12, 18 and 24 hr was measured by a visual analog scale (VAS) and the presence or absence of adverse effects at the same time, statistically significant differences for these variables were sought by inferential statistical analysis to test and Mann Whitney Chi<sup>2</sup> for quantitative and qualitative variables respectively.

**Results.** Initially 80 patients were selected, lost 3 of them, forming the group A with 38 patients and group B with 39 patients respectively, no clinically significant differences in analgesic efficacy and safety between groups.

**Conclusion.** In our population no clinically significant differences in efficacy and safety between the two study groups were found.

**Keywords:** analgesia, multimodal analgesia, pain, postoperative pain, acute pain, morphine, intrathecal morphine, ketorolac, cesarean.

## **I. MARCO TEÓRICO**

### **A. Dolor.**

El dolor es transitar por los sinuosos caminos de la subjetividad humana <sup>(1)</sup>. Ha estado irremisiblemente unido al hombre en todas las épocas, desde el nacimiento hasta su muerte, ha sido la principal queja médica desde los inicios de la humanidad y sin duda alguna, un importante impulso para el desarrollo de las ciencias de la salud <sup>(2)</sup>.

A lo largo de la historia las concepciones del dolor y su tratamiento han estado muy ligadas a la cultura y a los eventos mágico-religiosos que rodeaban las antiguas civilizaciones. Sin embargo, las teorías y descubrimientos que se realizaron en los últimos siglos (XIX y XX), dieron nuevas perspectivas con respecto al mejor entendimiento y manejo del mismo <sup>(3)</sup>.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o descrita como la ocasionada por dicha lesión. Esta definición integra tanto la faceta objetiva del dolor, relacionada con los aspectos fisiológicos, como la subjetiva, es decir la carga emocional y psicológica que cada individuo asigna al dolor <sup>(4)</sup>.

El dolor agudo postoperatorio fue señalado por la American Association of Anesthesiologists (ASA) en 1995, como la sensación que está presente en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, o a una combinación de ambos <sup>(5)</sup>. Se considera como la fase inicial de un proceso nociceptivo persistente y progresivo, desencadenado por la lesión tisular quirúrgica <sup>(6)</sup>.

De tal forma que en la paciente obstétrica, el dolor por causas relacionadas al embarazo o nacimiento es subjetivo y multifactorial, así mismo, es una experiencia única e irrepetible <sup>(7)</sup>.

El dolor es una complicación en el proceso de recuperación posquirúrgica, se presenta aún con el uso de analgésicos previos a la anestesia o después de la cirugía. En diferentes países se ha demostrado una incidencia de dolor entre un 20 y un 70% de los pacientes lo padecen y una incidencia de dolor moderado a severo en el 70 % de los pacientes, llegan incluso al 90 % de los enfermos, que lo refieren con una intensidad suficiente como para impedir el sueño, la alimentación o los movimientos libres <sup>(5)</sup>.

En Estados Unidos, se calculan aproximadamente 4 millones de nacimientos anuales <sup>(7)</sup>. En México en 2012 nacieron 2, 498,880 niños de los cuales 13.06% (326,412) nacieron en el Estado de México <sup>(8)</sup>, este dato nos indica, que el manejo analgésico en la paciente obstétrica debería ser proporcionado de forma habitual <sup>(7)</sup>.

Los avances en el área de la anestesiología han generado técnicas más seguras en el campo de la obstetricia. Por tal motivo, el manejo del dolor postoperatorio no debe ser la excepción. Debemos visualizar al dolor agudo por un procedimiento quirúrgico de forma diferente, ya que el empleo de fármacos analgésicos, puede tener impacto en el binomio materno-fetal y en el recién nacido <sup>(7)</sup>.

El concepto de analgesia multimodal implica el uso de diferentes clases y diferentes sitios de administración de los analgésicos para aliviar el dolor dinámico con la reducción de efectos secundarios relacionados con estos. Aunque las técnicas de analgesia multimodal han adquirido una importancia creciente en el manejo del dolor perioperatorio, se ha hecho cada vez más evidente que la evolución postoperatoria no se puede mejorar. Sin embargo, la integración de las técnicas de analgesia multimodal con un programa de rehabilitación multimodal y multidisciplinario puede



mejorar la recuperación, reducir la estancia hospitalaria, y facilitar la convalecencia temprana <sup>(9)</sup>.

## **Clasificación del dolor.**

### **Según su duración:**

- a. **Dolor agudo:** De comienzo súbito, generalmente de corta duración. Aparece a consecuencia de lesiones tisulares, enfermedad o función anormal de músculos o vísceras, que estimulan los nociceptores y se relaciona de modo típico con estrés neuroendocrino. Sus formas más usuales incluyen dolor postraumático, obstétrico o postoperatorio, así como el secundario a enfermedades médicas agudas como infarto del miocardio, pancreatitis y cálculos renales y generalmente desaparece cuando se cura la lesión <sup>(10, 11)</sup>.
- b. **Dolor crónico:** Es aquel que persiste más allá del tiempo razonable de curación, y este período varía entre 1 y 6 meses. Se debe a estímulos nociceptivos periféricos, o disfunción central o periférica del sistema nervioso central. Las formas más usuales de dolor crónico incluyen las secundarias a alteraciones musculoesqueléticas, trastornos crónicos viscerales, lesiones de nervios periféricos, raíces nerviosas o raíces posteriores ganglionares <sup>(11)</sup>.

### **Según su patología**

- a. **Neuropático:** es causado por el daño estructural y la disfunción de las neuronas del sistema nervioso central (SNC) o periférico. Cualquier proceso que dañe los nervios, como las afecciones metabólicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, tóxicas o inmunitarias <sup>(10)</sup>.
- b. **Nocioceptivo:** aparece cuando una lesión tisular activa receptores específicos del dolor, denominados nociceptores, que son sensibles a los estímulos nocivos.

Los nociceptores pueden responder a estímulos como el calor, el frío, la vibración o el estiramiento, así como a sustancias químicas liberadas por los tejidos en respuesta a la falta de oxígeno, la destrucción de los tejidos o la inflamación. Este tipo de dolor puede clasificarse como somático o visceral, dependiendo de la localización de los nociceptores activados <sup>(10)</sup>.

- c. **Psicógeno:** Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia <sup>(11)</sup>.

### **Según la localización:**

- a. **Somático:** Se produce por la excitación anormal o activación de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas <sup>(12)</sup>.
- b. **Visceral:** Se produce por la excitación anormal o activación de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático <sup>(12)</sup>.

### **Fisiología del dolor.**

#### **Vías del dolor:**

Se puede considerar que el dolor se conduce a lo largo de tres vías neuronales que transmiten estímulos de la periferia a la corteza cerebral. Las neuronas aferentes primarias se localizan en las raíces ganglionares posteriores, que se encuentran en el agujero vertebral de cada nivel medular. Cada neurona tiene un axón único que

se bifurca, enviando un extremo al tejido periférico que inerva y el otro al cuerno posterior de la médula. En el cuerno posterior, la neurona aferente primaria hace sinapsis con una segunda neurona cuyos axones cruzan la línea media y ascienden por el haz espinotalámico contralateral hasta llegar al tálamo. La segunda neurona hace sinapsis en los núcleos del tálamo con una tercera neurona, que a su vez envía axones a través de la cápsula interna y la corona radiada a la circunvolución postcentral de la corteza cerebral <sup>(11)</sup>.

Cuando se produce el daño físico ocurre la activación de nociceptores y se inicia una cascada de eventos relacionados con la liberación de neuromediadores algógenos y proinflamatorios, la información es conducida a través de vías neurales hacia centros nerviosos superiores. También se disparan mecanismos homeostáticos endógenos antinociceptivos. En resumen, constituyen los procesos de percepción, transducción, transmisión, modulación periférica y medular y procesamiento central <sup>(13)</sup>.

El término nociceptor (del latín nocere, “dañar”) se refiere al proceso sensorial que es disparado y el dolor se refiere a la percepción de un sentimiento o sensación que la persona llama dolor <sup>(14)</sup>.

La característica esencial de un nociceptor es la capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos, esto se logra con un umbral alto de estimulación y la capacidad de codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos, son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden regularmente a estímulos de intensidad baja, los nociceptores no suelen adaptarse al estímulo, tienden a sensibilizarse, es decir, disminuyen el umbral a medida que el estímulo lesivo persiste, lo cual en parte explica el fenómeno de hiperalgesia <sup>(15)</sup>.

Los estímulos nociceptivos nacen a nivel de las terminaciones libres amielínicas que están constituidas por arborizaciones plexiformes, dispuestas a lo largo de los

tejidos cutáneos, musculares y articulares, así como en paredes viscerales; dichos estímulos serán llevados por las fibras nerviosas periféricas <sup>(16)</sup>.

La clasificación de los nociceptores está basada en la clasificación de la fibra nerviosa en la cual tiene su final la terminal. Hay dos tipos de fibras de nervio: Fibras C de diámetro reducido, nervios amielinicos que conducen el impulso nervioso a poca velocidad (2 m/ segundos = 7.2 km/h) y fibras A $\delta$  de diámetro más grande, nervios ligeramente mielinizados que conducen impulsos nerviosos más rápido (20 m/ segundos = 72 km/h) <sup>(13)</sup>, que corresponden anatómicamente a terminaciones axónicas bifurcadas de las neuronas pseudomonopolares de los ganglios raquídeos.

Se han descrito tres tipos de receptores para el dolor:

1. **Receptores en las terminaciones nerviosas libres o nociceptores:** asociadas con fibras C no mielinizadas. Cuando se encuentran en estructuras profundas, como es el caso de la córnea, pulpa dentaria y periostio, son receptores unimodales respondiendo tan sólo al dolor.
2. **Mecanorreceptores de umbral elevado:** los cuales responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de fibras A $\delta$  mielinizadas que son responsables del dolor agudo, punzante o primer dolor.
3. **Receptores polimodales en la piel:** estos responden a una serie de estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancia química, y dolor. Corresponden en su mayoría a fibras C y son responsables de la disestesia ardiente consecutiva o segundo dolor o dolor retrasado. Generalmente cuando el estímulo es suave, se percibe como una sensación táctil o de temperatura, pero si el estímulo alcanza un determinado nivel, la sensación será dolorosa<sup>(16)</sup>.

La activación periférica de los nociceptores (transducción) es modulada por varias sustancias químicas, que son producidas o liberadas cuando hay daño celular <sup>(14)</sup>.

- Potasio, prostaglandinas, leucotrienos: Células dañadas
- Serotonina : Plaquetas
- Bradicinina: Plasma
- Histamina: Mastocitos
- Sustancia P: Nervios primarios aferentes

Estos mediadores influyen en el nivel de actividad nerviosa, de ahí la intensidad de la sensación de dolor <sup>(14)</sup>.

El resultado de la liberación de estas sustancias será el inicio de impulsos nerviosos con el fin de disminuir el umbral de otras fibras nerviosas locales, y así evitar un incremento en la actividad primaria de las fibras nerviosas <sup>(15)</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) modulan el dolor periférico mediante la reducción de la prostaglandina E2 (PGE)la síntesis de COX-2. La inflamación también induce cambios en la síntesis de proteínas en el cuerpo celular del ganglio de la raíz dorsal y altera la expresión y el transporte de los receptores y canales iónicos, tales los receptores opioides de la periferia <sup>(17)</sup>.

### **Trasmisión del impulso nervioso a la medula espinal.**

La médula espinal constituye la primera estación sináptica y el filtro que permite eliminar los mensajes innecesarios así como amplificar aquéllos más importantes. Las fibras nerviosas aferentes llegan al asta dorsal de la médula hasta conectar con neuronas o interneuronas. Estas neuronas denominadas laminae se encuentran a cualquier nivel del asta dorsal <sup>(16)</sup>.

Las fibras A $\delta$  contactarán con neuronas laminae I, II y III, y de ahí partirán por tractos espinotalámicos y espinoreticulares hasta centros superiores: tálamo y córtex sensorial <sup>(16)</sup>.

Las fibras C conectan con estas neuronas, con interneuronas, con motoneuronas, y con neuronas simpáticas produciendo reflejos espinales y las manifestaciones simpáticas del dolor agudo y crónico. Ascienden por los mismos tractos pero de forma lenta, traduciendo una sensación difusa del dolor. Por los tractos espinoreticulares llegan a la formación reticular y de allí al sistema límbico e hipotálamo. Las fibras A $\delta$  terminan en las neuronas laminae más profundas IV y VII, y ascienden por tractos distintos <sup>(16)</sup>.

### **Tracto espinotalámico:**

Representa la mayor vía nociceptiva, se encuentra anterolateralmente en la sustancia blanca de la médula espinal, sus axones cruzan la línea media al lado contralateral de la médula espinal y ascienden hacia el tálamo, formación reticular, núcleo magno del rafe (NMR) y sustancia gris periacueductal. Se divide en tracto anterior y medial, el haz lateral se proyectará hasta el núcleo ventrolateral del tálamo, vehiculizando aspectos discriminativos del dolor: localización, intensidad y duración y el haz medial va al tálamo medial y transmite percepciones autonómicas y sensaciones desagradables del dolor. Algunas fibras llegan también a la sustancia gris periacueductal (vínculo importante en vías ascendentes y descendentes), así mismo las fibras colaterales también llegan a la formación reticular y son responsables de la situación de alerta frente al dolor <sup>(16)</sup>.

### **Vías alternativas del dolor:**

La sensación epicrítica ascienden de forma homolateral y contralateral, entre estas vías, el tracto espinomesencefálico activa las vías descendentes antinociceptivas y los tractos espinotalámico y espinomesencefálico activan el hipotálamo evocando

la conducta emocional. Como vía alternativa mayor del dolor, el tracto espinocervical ascenderá hacia el tálamo en sentido contralateral <sup>(16)</sup>.

### **Integración con el sistema motor y simpático.**

Las aferencias somáticas y viscerales están plenamente integradas en el sistema somático y simpático, en la médula espinal, bulbo, protuberancia y región media cerebral. Las neuronas aferentes del asta dorsal hacen sinapsis directamente e indirectamente con las neuronas motoras del asta anterior; esta sinapsis será responsable de la actividad muscular refleja (normal o patológica) asociada al dolor, las sinapsis entre las neuronas aferentes nociceptivas y las neuronas simpáticas de la columna intermedio-lateral resultarán en un reflejo simpático que se manifestará como una vasoconstricción, un espasmo muscular suave, y como una liberación de catecolaminas <sup>(16)</sup>.

### **Modulación de la percepción de dolor.**

Es conocido que hay una diferencia entre la realidad objetiva de un estímulo doloroso y la respuesta subjetiva a ella. La existencia de disociación implica que hay un mecanismo en el cuerpo que modula la percepción de dolor, han sido descritos tres mecanismos importantes: inhibición segmentaria, sistema opiáceo endógeno y sistema nervioso inhibitorio descendente <sup>(14,16)</sup>.

#### **a. Inhibición segmentaria.**

En 1965, Melzack y Wall propusieron la “teoría de puerta del control del dolor”. Esta teoría propone que la transmisión de la información a través del punto de contacto (sinapsis) entre una fibra A $\delta$ , las fibras nerviosas C y las células en el cuerno dorsal de la médula espinal puede ser disminuida o bloqueada. De ahí que, la percepción del estímulo del dolor es disminuida o no es sentida en absoluto. La transmisión del impulso nervioso a través de la sinapsis puede ser descrita como sigue: La

activación de las grandes fibras de nervios mielinizados (fibras A $\beta$ ) tiene que ver con los mecanorreceptores de umbral bajo, como el contacto que, estimulan un nervio inhibitorio en la medula espinal que inhibe la transmisión sináptica <sup>(14)</sup>.

Diversos neurotransmisores han sido encontrados en las raíces dorsales y en el asta dorsal. La sustancia P se encuentra en las raíces dorsales, en el ganglio de la raíz dorsal, y en la lámina I a IV del asta dorsal, ha sido reconocido como el neurotransmisor de las pequeñas fibras aferentes nociceptivas primarias. El GABA y la somatostatina son transmisores inhibitorios encontrados en las láminas I y II. Pueden ser los transmisores inhibitorios de las interneuronas <sup>(16)</sup>.

b. Sistema opiáceo endógeno.

Además de la compuerta de transmisión de estímulos nocivos, otro sistema modula la percepción del dolor. Desde el año 4,000 A.C., se sabe que el opio y sus derivados, son analgésicos potentes y hoy en día permanecen en el pilar de la terapia de alivio del dolor. En los años 1960 y 1970, los receptores para los derivados del opio fueron encontrados, sobre todo en las células nerviosas de la materia gris periacueductal, la médula ventral y en la médula espinal. Este descubrimiento implicó que los productos químicos deben ser producidos por el sistema nervioso que son ligandos naturalmente a estos receptores. Tres grupos de compuestos endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) han sido ligados a los receptores opiáceos y se mencionan como el sistema opiáceo endógeno, actuando por medio de la encefalina metionina, de la encefalina leucina y de las endorfinas. Actúan a nivel presináptico para hiperpolarizar las neuronas aferentes primarias e inhibir la sustancia P. También producen una inhibición postsináptica. Los opioides exógenos, actúan postsinápticamente en las neuronas de 2º orden o en las interneuronas en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula <sup>(16)</sup>.

Los opiáceos endógenos y las encefalinas, involucrados en el sistema de modulación descendente y local, también están en la lámina I y II <sup>(16)</sup>. La presencia



de este sistema y el sistema descendente de modulación de dolor (adrenérgico y serotoninérgico) proporcionan una explicación del sistema de modulación interna del dolor y su variabilidad subjetiva <sup>(14)</sup>.

c. Sistema nervioso inhibitorio descendente.

La actividad nerviosa en los nervios descendentes de ciertas áreas del tronco cerebral (materia gris periacueductal, médula transversal) puede controlar la ascensión de información nociceptiva al cerebro. La serotonina y norepinefrina son los principales transmisores de esta vía, que puede ser por lo tanto modulada farmacológicamente, y mediante receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ). La acción de estos mediadores abre los canales del  $K^+$  e inhibe los aumentos en la concentración del calcio intracelular <sup>(14)</sup>.

La norepinefrina, media en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular <sup>(16)</sup>.

Las fibras serotoninérgicas producirán inhibición de las neuronas del asta dorsal mediante el cordón dorsolateral <sup>(16)</sup>. Los inhibidores selectivos de serotonina de nuevo consumo (SSRIs) y los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina) pueden tener por lo tanto propiedades analgésicas <sup>(14)</sup>.

## **B. Dolor agudo postquirúrgico.**

El control adecuado del dolor agudo postoperatorio constituye una de las piedras angulares para conseguir una recuperación quirúrgica postoperatoria acelerada, lo que en términos de gestión implica una disminución de la estancia hospitalaria y, por tanto, de los costes. Y desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbimortalidad <sup>(18)</sup>.

Los factores más frecuentes que afectan la severidad del dolor postoperatorio son:

- El tipo de cirugía: es el principal determinante de la intensidad del dolor, especialmente debido al tipo de incisión, naturaleza y duración de la intervención y la importancia del trauma quirúrgico. La cirugía a cielo abierto de abdomen superior, tórax y articulaciones mayores, especialmente rodilla y hombro, son las que producen dolor de intensidad elevada. La cirugía de hemiabdomen inferior, cesárea, columna, región lumbar, articulaciones de los pies y la cadera, producen un dolor moderado o alto y la cirugía de cabeza y cuello lo producen de leve a moderado.
- La técnica anestésica: las técnicas loco-regionales y la administración de analgésicos (AINES) de forma previa a la agresión, disminuyen el dolor. Una correcta selección de la técnica anestésica, adecuación de los analgésicos, así como preparación preoperatoria encaminada a abolir la ansiedad y el miedo, son determinantes en el control del dolor.
- Características del paciente: Las grandes variaciones individuales encontradas en la respuesta del paciente a la lesión quirúrgica, pueden ser en ocasiones explicadas por variables psicológicas. Estas influyen en las necesidades de analgesia. La confianza del paciente en que se aplicará la analgesia que precise, cuando la necesite y el grado de control de la situación que sienta tener, disminuyen los requerimientos analgésicos <sup>(5)</sup>.

En el dolor por cesárea, la incisión quirúrgica es la responsable de liberación de sustancias nociceptivas que estimulan a los nociceptores periféricos, activando a las fibras aferentes de tipo C y A-delta. Del mismo modo, las contracciones uterinas post-cesárea son las responsables de la activación de los mecanorreceptores, liberando de sustancias responsables de la inmunidad celular y del proceso inflamatorio <sup>(7)</sup>, esta liberación de sustancias, activa a los mecanismos de

sensibilización periférica y central, por lo que respuestas sensitivas como alodinia e hiperalgesia secundaria pueden estar presentes.

En la paciente obstetra, la percepción del dolor es el resultado de una experiencia única y multifactorial, la cual es influenciada por ansiedad, experiencias previas, aspectos étnico-culturales y medio ambiente (por estar en una sala quirúrgica, de preoperatorio, en una unidad de toco-cirugía). Así mismo, es importante considerar que; las expectativas de la madre respecto a la salud del producto son factores que pueden condicionar ansiedad <sup>(7)</sup>.

La percepción del dolor en este grupo poblacional, puede tener un componente sensorial y afectivo; de tal forma que la interacción de factores cognitivos, emocionales, estímulos somáticos y viscerales condicionarán el incremento en la percepción de su intensidad.

### **Dolor postoperatorio en la paciente obstétrica.**

En el 2004, The American Society of Anesthesiologists (ASA) y The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dieron a conocer una publicación en la cual establecen que “...la solicitud de una mujer embarazada de alivio del dolor, es suficiente motivo para su indicación médica y que las pacientes se beneficien de la analgesia neuroaxial...” <sup>(19)</sup>.

El manejo inadecuado del dolor postoperatorio en la postcesárea, puede afectar de forma significativa el bienestar de la madre y del neonato; debido a que en presencia de dolor: se retrasa la ambulación, tiempo de inicio de la ingesta y la ventilación presenta un patrón restrictivo, condicionando la acumulación de secreciones. Estas alteraciones en conjunto, favorecen el desarrollo de complicaciones como lo son el íleo, atelectasias, neumonía, tromboembolismos, así como la liberación de catecolaminas que inhibe la secreción de oxitocina, con lo cual la producción de leche materna disminuye o se suspende <sup>(20)</sup>.

Se ha propuesto la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el inicio del abordaje farmacológico en dolor agudo postoperatorio, esta guía de manejo, fue originalmente diseñada para el manejo del dolor por el personal paramédico en el paciente con cáncer. Esta guía toma a la intensidad del dolor, como punto de referencia para el inicio de la terapia farmacológica; por tal motivo, este abordaje aunque sencillo, debe cuestionarse en la paciente obstétrica, ya que no toma en consideración que este dolor es de intensidad progresiva o los efectos farmacológicos sobre el binomio madre-hijo <sup>(7)</sup>.

### **C. Analgesia postoperatoria.**

Los analgésicos no opiáceos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos) se encuentran en la estrategia de la analgesia postoperatoria ya sea como fármaco único o como parte de una analgesia multimodal. Los opioides ejemplos la morfina, es un fármaco muy barato, siendo el medicamento de elección en la analgesia postoperatoria y no tiene contraindicaciones, especialmente las relacionadas con la edad. Este es el fármaco que mejor se presta a la titulación IV de las necesidades analgésica; de entre los demás opioides <sup>(20)</sup>, la ketamina es un medicamento antihiperálgico, se utiliza en dosis subanestésicas en la inducción de la anestesia, reduce el consumo postoperatorio de morfina y combate el desarrollo de hiperálgia y de tolerancia a los opiáceos.

Las técnicas perimedulares de analgesia locorregional son un medio eficaz; la analgesia epidural y raquídea con anestésicos locales y/o opiáceos tiene indicaciones después de la cirugía abdominal mayor, torácica o pélvica. La infiltración de la herida durante el cierre quirúrgico es eficaz debido a la importancia de los fenómenos de pared en el dolor postoperatorio <sup>(20)</sup>.

## **Analgésicos No-Opioides.**

Este grupo de fármacos han sido utilizados por más de una década (principalmente los AINEs), solos o en combinación con opioides. El principal motivo de su uso es que no condicionan efectos adversos atribuibles a los opioides, inhibiendo la hiperalgesia periférica y central <sup>(21)</sup>.

## **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).**

Estos medicamentos ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios y analgésicos, así como sus efectos indeseables a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas <sup>(22)</sup>. Se han descrito dos isoenzimas, COX-1: constitutiva, responsable de la agregación plaquetaria, hemostasia y protección de la mucosa gástrica, pero que también aumenta 2-4 veces en el proceso inicial inflamatorio y en líquido sinovial de procesos crónicos como la artritis reumatoide y COX-2: inducida, es causante de dolor (al aumentar 20-80 veces en la inflamación), fiebre y carcinogénesis (por facilitar la invasión tumoral, angiogénesis y las metástasis) <sup>(23)</sup>.

Los inhibidores de ciclooxigenasa ejercen un efecto principal en el asta dorsal de la médula espinal (por lo que es incorrecto denominarlos “analgésicos periféricos”). Una incisión quirúrgica detonará una hiperalgesia periférica, que resulta de un incremento inducido por la prostaglandina en la sensibilidad del nociceptor. Asimismo, una hiperalgesia central se inicia por el bloqueo de la actividad de las interneuronas debido a la producción de prostaglandina E2 (PGE2) <sup>(14)</sup>.

Después de la lesión, la enzima COX-2 se manifiesta en las células corneas dorsales mediante las hormonas citocinas y los mensajes neuronales. La PGE2 activa la proteína quinasa A (PKA). Esta activación provoca la fosforilación del receptor de glicina asociado al canal de cloro. Esto, a su vez, reduce la probabilidad de la apertura de canal de cloro. El bloqueo del canal de cloro reduce la

hiperpolarización de la segunda neurona y, por lo tanto, la hace más sensible al estímulo transmitido por el glutamato <sup>(25)</sup>.

En otras palabras, el trauma, la inflamación y el daño tisular activan la producción de la enzima COX-2 en las células corneas dorsales de la medula espinal, las cuales reducen la hiperpolarización de la segunda neurona, facilitando la transmisión de las entradas relacionadas con la nocicepción al sistema nervioso central, dando como resultado la sensación de dolor. La inhibición de la producción de prostaglandina por la inducción de COX-2 reduce (normaliza) la excitabilidad de la segunda neurona por transmisión mediante glutamatos y, por lo tanto, ejerce un efecto antihiperalgésico. Del mismo modo, en la periferia, en el sitio del trauma o inflamación, la COX-2 también se induce. Este componente produce la prostaglandina E2 y aumenta la sensibilidad de los receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1), permitiendo la activación los de receptores multimodales (nociceptores) por temperatura, presión y proteínas. Nuevamente, el bloqueo de la producción de prostaglandina reduce la hiperalgesia periférica <sup>(25)</sup>.

Este grupo de medicamentos se diferencian en su comportamiento farmacocinético:

1. Algunos agentes (no ácidos), como el paracetamol, y el metamizol se distribuyen homogéneamente a través del cuerpo. Son analgésicos, pero no actúan como antiinflamatorios <sup>(14)</sup>.
2. Otros agentes (ácidos) por ejemplo logran altas concentraciones en el tejido inflamado; pero también en: riñón, paredes estomacales, flujo sanguíneo e hígado; teniendo un efecto analgésico y antiinflamatorio, sin embargo la toxicidad gastrointestinal y del riñón es pronunciada <sup>(14)</sup>.
3. Los inhibidores selectivos de la COX demuestran menor toxicidad gastrointestinal, no presentan interferencia con la coagulación <sup>(24)</sup>.

4. Algunos AINEs son absorbidos rápidamente y otros lentamente. Esta diferencia es importante si se requiere del rápido alivio del dolor agudo <sup>(14)</sup>.
5. Algunos compuestos son eliminados rápidamente, otros despacio. Aquellos que son eliminados rápidamente tienen una corta duración en sus efectos y estos a menudo son menos tóxicos en dosis bajas. La eliminación lenta está vinculada con una acción analgésica prolongada pero puede desatar efectos colaterales no deseados, incluyendo retención de agua y fluidos, aumento en la presión sanguínea y empeoramiento de insuficiencia cardiaca <sup>(14)</sup>.

### **Ketorolaco.**

Es un AINEs, dentro de la subclasificación de arilpropiónicos, a este grupo pertenecen el naproxen, ibuprofeno y ketoprofeno <sup>(27)</sup>.

El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) Grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y 3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxygenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINEs.

El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de prostaglandinas (PGs) pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) como la producción de PG “protectoras” provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco

Se absorbe bien y tiene un rápido inicio de acción. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 45-50 minutos y los efectos analgésicos de los picos en alrededor de una a dos horas después de la inyección intramuscular. El ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en más de 99%, sin embargo esta unión es débil,

por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINEs puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales; tiene un volumen aparente de distribución medio de 0,11 a 0,25 l / kg; se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%); su eliminación es alrededor del 91%, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%), y aproximadamente el 6% se elimina en las heces; la vida media de eliminación es de aproximadamente de cuatro a seis horas y aumenta en los pacientes de edad avanzada y aquellos con insuficiencia renal <sup>(27)</sup>. Los efectos adversos son generalmente leves a moderados, autolimitada, y similares a los observados con otros inhibidores de la prostaglandina, el ketorolaco tiene un efecto inhibidor reversible sobre la agregación plaquetaria, puede causar ulceraciones gástricas relacionadas con la dosis, incluso cuando se administra parenteralmente.

El ketorolaco es una alternativa prometedora parenteral a los AINE orales y una alternativa no narcótico a los analgésicos opioides. Se necesitan estudios adicionales de dosis múltiples para definir más claramente su lugar en la terapia

### **Fármacos no opioides en el postoperatorio obstétrico.**

Las desventajas de los AINEs durante el postoperatorio obstétrico: tienen efecto techo, no deben ser utilizados en madres con coagulopatías, alteraciones plaquetarias, alteraciones renales, o bien sangrado o úlceras gástricas, debiendo ser evitados en madres de neonatos que padecen de cardiopatías dependientes de conducto; se debe considerar que este grupo farmacológico retrasa el tiempo de consolidación y remodelación de fracturas óseas <sup>(28)</sup>.

La evidencia sobre la administración de los analgésicos no-opioides durante la lactancia se describe en el cuadro I, con respecto a los inhibidores selectivos de la COX-2, al momento no se cuenta con la evidencia suficiente para la administración



segura durante la lactancia y los efectos adversos que se han reportado con respecto a su uso en general son: potencial toxicidad renal y gástrica, asociación a infartos agudos del miocardio, así como eventos embólicos en población con enfermedad cardiaca aterosclerótica, esto debido a la inhibición constante de COX en las paredes vasculares lo cual lleva a un bloqueo constante de la producción del factor vasoprotector de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)<sup>(14)</sup>; de igual forma se reporta interferencia con los mecanismos de remodelación y consolidación ósea y posiblemente el mecanismo que condiciona la neoformación vascular interviene con los mecanismos responsables de la cicatrización<sup>(7)</sup>.

Fármaco	Dosificación	Comentarios
<b>Aspirina</b>	Para el manejo del dolor agudo articular. 650 mg cada 4-6 h (Dosis máxima: 2,600 mg/día) Vía oral	Concentraciones significativas de salicilato sérico en el neonato. Riesgo de acidosis metabólica, sangrado, alteraciones circulatorias y Sx. de Reye Puede condicionar intoxicación neonatal por salicilatos. La American Academy of Pediatrics sugiere su administración con cautela a dosis bajas. Findlay, et al (1981) reporta seguridad durante la lactancia. Algunos autores sugieren seguridad al administrarse durante un período corto.
<b>Acetaminofén /Paracetamol</b>	Para el manejo de dolor postoperatorio 650 a 1,000 mg cada 4-6 h Dosis máxima: 4,000 mg/día. Vía oral	Ha sido considerado analgésico alternativo a los AINES. Ha sido reportado como seguro durante la lactancia por varios autores Notarianni, et al (1987), Bitzen, et al (1981), Berlín, et al (1980)
<b>Diclofenaco</b>	Para el manejo de dolor postoperatorio. 75 mg cada 12 h. (Máximo: 150 mg/día). Vía oral/ endovenosa/ intramuscular	No existe evidencia suficiente sobre su administración durante la lactancia Al-Waili, et al (2001) reporta que no se encontraron concentraciones del fármaco en leche materna después de la administración de 75 mg IM.
<b>Ketorolaco</b>	30 mg cada 6 h (Máxima: 120 mg/día) Vía oral/endovenosa	No existe evidencia suficiente sobre su administración durante la lactancia. La American Academy of Pediatrics sugiere que es compatible con la lactancia. Wichnic, et al (1989).
<b>Indometacina</b>	Para el manejo de dolor agudo no-operatorio. 25 mg cada 8-12 h (Máximo: 300 mg/día) Vía oral	La evidencia soporta que este fármaco debe evitarse durante la lactancia. Makris, et al (2004) reportó que es posible que condicione enfermedad hipertensiva materna en la lactancia. Lebedes, et al (1991) Asociado a nefrotoxicidad y crisis convulsivas en el neonato.

Cuadro I: Fármacos analgésicos no-opioides con evidencia respecto a la seguridad neonatal que éstos ofrecen tras su administración durante la lactancia<sup>(7)</sup>.

## **Opioides.**

Los opioides constituyen un grupo de fármacos de gran potencia analgésica, los cuales se han utilizado durante miles de años para el tratamiento del dolor. Los registros de papiro del antiguo Egipto reportaron el uso del opio para aliviar el dolor <sup>(1)</sup>. En 1973, Candace Pert, utilizó la morfina radioactiva para evaluar la localización del sitio de acción de la morfina, encontrando que el fármaco se unía a áreas muy específicas del cerebro, llamándolos "receptores de morfina". Este hallazgo desencadenó la búsqueda de la molécula que de forma endógena estimulaba ese receptor, mismo que culminó en el descubrimiento de "morfina endógenos" o "endorfinas" por John Hughes y Hans Kosterlitz en 1975.

### **Receptores opioide**

Los receptores opioides están localizados en los terminales presinápticos en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal). Se han identificado cinco clases, denominados  $\mu$  ( $\mu_1$  y  $\mu_2$ ),  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ , y  $\epsilon$ , aunque sólo se aceptan como auténticos receptores opioides los tres primeros <sup>(29)</sup>.

Los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ , son activados por los opioides exógenos y los  $\delta$  por las endorfinas; los receptores  $\epsilon$  han sido detectados en muestras tisulares de animales (conducto deferente del ratón) y se desconoce su función y localización en el hombre, aunque se cree que están relacionados con las beta endorfinas y la respuesta al estrés y a la acupuntura. Estos receptores normalmente son estimulados en respuesta a la estimulación nociva <sup>(29)</sup>.

### **Clasificación de los opioides.**

A continuación se muestra la clasificación de los receptores opioides, efectos clínicos y fármaco prototipo <sup>(29)</sup>.

Receptor	Efecto	Prototipo
Mu ( $\mu$ )	$\mu$ 1 Analgesia supraespinal, Indiferencia al dolor, Bienestar	Morfina
	$\mu$ 2 Analgesia espinal, depresión respiratoria, disminuye el reflejo tusígeno, prurito, la liberación de prolactina, la dependencia, anorexia, disminuye la motilidad intestinal, espasmo de Oddi, náusea, vómitos, euforia, retención urinaria, bradicardia y sedación. Tolerancia y dependencia física.	Fentanilo Meperidina Metadona Codeína
Delta ( $\delta$ )	Analgesia espinal, sedación, disnea, dependencia, disforia, depresión respiratoria, tolerancia, náusea, vómito, prurito y modulación de la actividad de los receptores $\mu$ .	Morfina Fentanilo Meperidina Endorfinas
Kappa ( $\kappa$ )	$\kappa$ 1 Analgesia espinal, sedación, diuresis, miosis. Escaso potencial adictivo.	Buprenorfina
	$\kappa$ 2 Efecto farmacológico desconocido.	Pentazocina Nalbufina Butorfanol
	$\kappa$ 3 Analgesia supraespinal.	
Sigma ( $\sigma$ )	No analgesia, Alucinaciones, delirio, estimulación psicomotriz, náusea vómito, midriasis, disforia, y la depresión inducida por estrés. Estimula la actividad respiratoria y vasomotora	Buprenorfina Pentazocina Nalbufina

De igual forma los opioides se clasifican por su origen de la siguiente manera <sup>(14)</sup>:

Opioides alcaloides	Opioides semisintéticos	Opioides sintéticos	Opioides péptidos endógenos
Morfina Codeína Tebaina Noscapina Papaverina	Hidromorfona Oxicodona Diacetilmorfina (heroína) Etorfina Naloxona (antagonista) Naltrexona (antagonista)	Nalbufina Levorfanol Butorfanol Pentazocina Metadona Tramadol Meperidina Fentanilo Alfentanilo Sufentanilo Remifentanilo	Endorfina Enkefalina Dinorfina

Desde el punto de vista funcional y farmacológico se clasifican en <sup>(30)</sup>:

Clasificación	Opiode	$\mu$	K	$\delta$
<b>Agonistas:</b>	Morfina, Meperidina, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil, Propoxifeno, Codeína.	Agonista	Agonista	Agonista
<b>Agonista Parcial</b>	Buprenorfina, Dezocina, Meptazinol.	Agonista parcial	Agonista	Agonista

Clasificación	Opiode	$\mu$	K	$\delta$
<b>Agonista- Antagonista:</b>	Butorfanol	Antagonista	Agonista	Agonista
	Nalbufina	Antagonista	Agonista parcial	Agonista
<b>Antagonista</b>	Naloxona, Naltrexona	Antagonista	Antagonista	Antagonista

### Bases bioquímicas y electrofisiológicas de los opioides.

Los opiodes al fijarse a los receptores opiáceos producen efectos primarios sobre las membranas. Son principalmente inhibidores aunque también pueden ser excitadores. En realidad, los receptores opiáceos están acoplados a una proteína G que inhibe ( $G_i$ ) o estimula ( $G_s$ ) la adenilciclase. La principal acción de la activación de los receptores por los opiáceos es una inhibición, con la consiguiente disminución de la concentración intracelular de de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo que da lugar a la abertura de los canales de potasio y la hiperpolarización de las membranas <sup>(31)</sup>.

Dicha proteína G puede también actuar independientemente del AMP cíclico en el canal del calcio, esta interacción receptores-proteína G se atribuye a los receptores  $\mu$  y  $\delta$ ; por el contrario, los agonistas actuarían disminuyendo la conductancia cálcica por el cierre directo de los canales de calcio, de este modo, el AMPc y el calcio intracelular desempeñan el papel de segundos mensajeros para los opiáceos, como también sucede con muchos otros ligandos. En particular, determinan la liberación de neurotransmisores. <sup>(31)</sup>

Estos efectos inhibitorios primarios pueden conducir a una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas que da lugar a la inhibición de la transmisión sináptica. No obstante, los opiáceos pueden también provocar efectos excitadores, bien por una acción directa del intermediario, sobre todo de la proteína G, bien indirectamente por la inhibición de mecanismos inhibidores <sup>(31)</sup>.

Muchos de estos segundos mensajeros, constituidos por un flujo iónico, el AMPc, el diacilglicerol, el trifosfato de inositol, son capaces de activar los genes FOS y JUN y de activar rápidamente la producción de las proteínas correspondientes, FOS y JUN. Estos genes se dicen «de expresión inmediata», denominándose también «oncogenes» dado que se describieron inicialmente en tejidos cancerosos. Las proteínas FOS y JUN son dímeros que regulan la transcripción de numerosos genes, tales como los de la proencefalina y la prodinorfina, y que participarían en los fenómenos de neuroplasticidad, también llamada plasticidad sináptica, al producir un aumento de la transmisión del mensaje nociceptivo. De este modo se ha demostrado una producción de proteínas C-FOS en las neuronas del asta dorsal de la médula tras la aplicación de estímulos nociceptivos, térmicos, químicos o eléctricos <sup>(31)</sup>.

Localizaciones de los receptores opiáceos.

#### **A) Receptores medulares de los receptores opiáceos:**

Los receptores opiáceos medulares están situados principalmente en las láminas superficiales de la médula, I (zona marginal de Waldeyer) y II (sustancia gelatinosa), estando presentes en menor número en las láminas más profundas. Los receptores opiáceos se sitúan en el extremo de las fibras C y A $\delta$  (localización presináptica) y en las dendritas de las deutoneuronas (localización postsináptica) correspondientes. Estas localizaciones respectivas, pre y post sinápticas, varían según el tipo de receptor. Se ha demostrado una acción presináptica para los receptores  $\mu$  y  $\delta$  pero no para los receptores  $\kappa$ . El uso de antagonistas de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  ha demostrado su independencia de acción en la médula. Los dos receptores están implicados en todas las pruebas de antinocicepción, excepto en las estimulaciones químicas viscerales para las cuales los receptores  $\delta$  son menos eficaces. Los efectos medulares de las sustancias opiáceas kapaérgicas parecen ser moderados <sup>(29,31)</sup>.

## **B) Receptores supraespinales de los receptores opiáceos.**

Los receptores  $\mu$  se encuentran en la sustancia periacueductal, los núcleos dorsal y mediano del rafe, el estriado, el córtex (capas I y III), el hipocampo y el tálamo. Los receptores  $\delta$  se localizan especialmente en el córtex (capas I, II y VI) y en el estriado (putamen, globus pallidus) y los receptores  $\kappa$ , en el núcleo accumbens, el hipocampo y el tálamo <sup>(29,31)</sup>.

A nivel periférico la administración local o sistémica de opioides exógenos ha demostrado la existencia de receptores periféricos activos funcionalmente. Los cuales están localizados en la raíz dorsal de los ganglios espinales, en los terminales centrales de las neuronas aferentes primarias, y en las fibras sensitivas periféricas y sus terminales.

### **Vías de administración de los opioides para analgesia postquirúrgica.**

Vía oral.

La mayoría de los opioides son fácilmente absorbidos en el tracto digestivo con una biodisponibilidad del 35% (p. ej., morfina) al 80% (p. ej., oxicodona) entrando en la circulación sanguínea; sin embargo, experimentan de inmediato (40–80%) el metabolismo de primer paso en el hígado, donde las cadenas de ácido glucurónico inactivan al medicamento y lo preparan para la excreción a través de la orina. Las excepciones son los metabolitos de la morfina, por ejemplo: la morfina 6 glucuronida, que es un analgésico por sí misma, o la morfina 3 glucuronida, que es neurotóxica y puede acumularse durante una insuficiencia renal pudiendo causar serios efectos colaterales como insuficiencia respiratoria o neurotoxicidad.

Los opioides orales están disponibles comúnmente en dos formulaciones, de liberación inmediata (inicio: dentro de 30 minutos, duración: 4–6 horas) y de liberación prolongada (inicio: 30–60 minutos, duración: 8–12 horas); existe

evidencia preliminar para diferencias étnicas por ejemplo, entre sujetos caucásicos y africanos, con respecto al metabolismo hepático de los opioides, los opioides ejercen una mayor duración de sus efectos en sujetos africanos. Lo anterior puede deberse en parte, a los subtipos genéticos específicos de la enzima hepática citocromo P 450 y en parte a los hábitos y estilo de vida de los pacientes <sup>(14)</sup>.

Vía intravenosa, intramuscular y/o subcutánea.

Estas diferentes formas de aplicación parenteral de los opioides persiguen el mismo objetivo: una forma conveniente y confiable de aplicación, una rápida activación del efecto analgésico y omitir el metabolismo hepático.

Mientras la aplicación intravenosa proporciona inmediata retroalimentación respecto del efecto analgésico, las vías intramuscular y subcutánea presentan cierta demora (de 15 a 20 minutos) y deben administrarse en un horario fijo para evitar amplias fluctuaciones en las concentraciones de plasma. La rápida elevación en la concentración del opiáceo en el plasma con la aplicación parenteral comparada con la enteral permite un mejor y más directo control de los efectos del opiáceo; sin embargo, incrementa el riesgo de una repentina sobredosis con sedación, insuficiencia respiratoria, hipotensión y paro cardíaco. Después de la aplicación parenteral, una primera fase de la distribución del opiáceo entra en el sistema nervioso central, pero también en otros tejidos como la grasa y los músculos, es seguida por una segunda fase más lenta de redistribución de la grasa y los músculos hacia la circulación con posibilidad de que algunos efectos del opiáceo vuelvan a presentarse. Este fenómeno es particularmente importante cuando se lleva a cabo una administración reiterada del opiáceo <sup>(14)</sup>.

Vía sublingual/nasal/Transdérmica.

Solo las sustancias altamente lipofílicas como el fentanilo y la buprenorfina pueden administrarse por estas vías, porque penetran fácilmente en la mucosa y son

absorbidas por el torrente sanguíneo. El tiempo de activación de la analgesia es rápido con el fentanilo (0.05 a 0.3 mg; 5 minutos) pero más lento con la buprenorfina (0.2 a 0.4 mg; 30 a 60 minutos); no obstante, la duración del efecto analgésico es mayor con la buprenorfina (de 6 a 8 horas) que con el fentanilo (de 15 a 45 minutos). Similar a las otras aplicaciones parenterales, no existe un metabolismo hepático de primer paso <sup>(14,29)</sup>.

#### Intratecal/epidural.

Los opioides administrados por vía intratecal o epidural penetran en las estructuras del sistema nervioso central dependiendo de otras propiedades químicas: menos ionizados, por ejemplo, los compuestos más lipofílicos tales como el sufentanilo, fentanilo o alfentanilo penetran mucho más fácilmente (800 veces) que los más ionizados, (los compuestos hidrófilos como la morfina). Mientras los opioides lipofílicos son tomados rápidamente, no solo por el tejido neuronal, sino también por la grasa epidural y vasos, un monto sustancial de morfina queda en el fluido cerebro espinal por un periodo prolongado de tiempo (de 12–24 horas) y es transportada por el flujo rostral hasta los centros respiratorios alojados del mesencéfalo, retardando una insuficiencia respiratoria. Los efectos de los opioides al interior del sistema nervioso central son eliminados por su redistribución en el torrente sanguíneo y no por su metabolismo, el cual es insignificante. Las dosis de morfina epidural, por ejemplo, son una dosis inicial de 1.0–3.0 mg y dosis cada 24 horas de 3.0–10 mg; y para la morfina intratecal una dosis inicial de 0.025–0.3 mg y dosis cada 24 horas de 0.3–1.0–5.0 mg <sup>(14,29)</sup>.

#### **Efectos adversos de los opioides.**

Son secundarios a la activación de receptores opioides centrales o periféricas y en relación con la dosis y el nivel sérico de opioide. Afortunadamente el nivel sérico que se requiere para la aparición de efectos adversos es mucho más elevado que



el necesario para la obtención de analgesia y aun así estos efectos pueden ser fácilmente detectados y tratados <sup>(31)</sup>.

Son menos frecuentes en la administración sistémica que en la intrarraquídea. El más temido e importante es la depresión respiratoria, siendo el resto más leves y de menor repercusión clínica. Los efectos adversos comunes a todos los opioides Miosis, náusea, vómito, prurito, ileo paralítico, retención urinaria y sedación <sup>(31)</sup>.

La depresión respiratoria es secundaria a la activación de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  de los centros neuronales bulboprotuberanciales. Está relacionada directamente con la dosis y el nivel sérico de opioide, y potenciada por diversos factores. En el caso de la morfina, aparece entre los 5 - 10 minutos de la administración i.v., a los 30 minutos de la administración i.m. y a los 90 de la s.c.. Se ha descrito depresión respiratoria tardía después de la administración sistémica de fentanilo, alfentanil o sulfentanil que puede deberse a medicación intercurrente, alteraciones farmacocinéticas de tipo genético, cambios en la función hepática o renal o recirculación enterosistémica de la fracción ionizada que queda depositada en la mucosa gástrica por su bajo pH. Cuando se han empleado dosis altas de fentanilo, sobre todo en perfusión continua, la liberación de los depósitos tisulares puede producir depresión respiratoria entre 20 minutos y 7 horas después de retirada la perfusión. Epidural: la DR precoz ocurre entre la 1ª y 2ª horas siguiente a la administración y corresponde a la absorción del opioide por el plexo venoso y su redistribución cerebral. La rápida absorción sistémica del fentanilo epidural comporta una depresión respiratoria precoz y en general leve por la baja dosis administrada. La tardía es consecuencia del ascenso rostral de opioide hacia los centros respiratorios y es el caso de la morfina, apareciendo en las 6 primeras horas de la administración intratecal o epidural, si bien el riesgo persiste hasta las 24 horas <sup>(32)</sup>.

El prurito se asocia a la administración de opioides por vía intratecal y medular. Este síntoma normalmente se propagan rostralmente desde el sitio de administración, iniciando la picazón en el tronco que alcanza la cara aproximadamente 2-4 h

después, lo que provoca la picazón en la nariz y en particular alrededor de los ojos. La causa exacta de este síntoma no es del todo clara. Uno de los mecanismos postulados del prurito inducido por opioides intratecales es un efecto de excitación directa del opioide en el cuerno dorsal por activación de los receptores  $\mu$ -opioides. Este concepto está apoyado por la acción de facilitación de la morfina sobre las neuronas nociceptivas en el asta posterior. Una nueva hipótesis sugiere que el receptor 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>) está implicado en el desarrollo del prurito asociado con la aplicación de los opioides neuroaxial. Estudios en animales han encontrado altas concentraciones de receptores 5-HT<sub>3</sub> en la parte dorsal de la médula espinal, especialmente en las capas superficiales del asta dorsal (prurito a nivel tórax), y en el núcleo del tracto espinal del núcleo del trigémino (prurito en cara). Esto indica que opioides pueden causar prurito por activación central 5-HT<sub>3</sub> (33, 34).

Tratamiento para el prurito, administración de Bloqueadores H<sub>1</sub> (tienen poco o ningún efecto sobre prurito inducido centralmente; Aunque, primera generación antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> como difenhidramina o hidroxicina pueden producir un efecto sedante útiles. Principalmente se interrumpe el ciclo de prurito-rasguño proporcionando necesitaba dormir), antagonistas de los receptores  $\mu$ -opioides (naloxona dosis de 0.25-1 mcg/kg/h), agonista- antagonista opiáceo (pentazocina 15 mg), AINEs, propofol (acción mediante la inhibición de la transmisión del cuerno posterior de la médula espinal, bolos de 10-30mg IV), antagonistas receptores 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron 4-8 mg IV), mitarzapina (antidepresivo nuevo que bloquea selectivamente los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>; ejercer su efecto antipruriginoso a través de la activación del sistema opioide  $\kappa$ , reducir la percepción de prurito y efecto antihistamínico fuerte), antagonista del receptor de dopamina D<sub>2</sub> (Droperidol y alizapride), Gabapentina 1200mg prequirúrgico (reducción central de la percepción de picor, acción moduladora sobre liberación de transmisor, reduce la excitabilidad de las neuronas espinales, supraespinal durante la transmisión del picor e inhibición espinal-supraespinal de circuitos serotoninérgicos) (35)

Las náuseas y vómitos postoperatorios producidos por la inyección intratecal de opiáceos se deben a la estimulación directa del fármaco en la zona quimiorreceptora de “gatillo” o disparo emético bulbar, mediado por receptores  $\mu_2$ . Los fármacos evaluados para el tratamiento de náusea y vómito incluyen antihistamínicos, antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, tranquilizantes / neurolépticos, metoclopramida, escopolamina y dexametasona, antagonistas de los receptores, neurokinina-1 (Aprepitant) <sup>(36)</sup>.

Se estima que la incidencia de retención urinaria con la morfina intratecal sea de 10-40% (20). Su relación con los opioides se debe a la acción del fármaco sobre receptores  $\mu$  y  $\delta$ , inhibiéndose el reflejo de la micción e incrementando el tono del esfínter vesical y la capacidad de la vejiga para retener orina; la inhibición de actividad de la vejiga se observa una hora después de la administración de opioides y persiste durante 24 horas. En caso de retención urinaria habrá que colocar una sonda urinaria temporalmente y como último recurso se utilizara naloxona <sup>(37)</sup>.

### **Opioides intratecales.**

La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia, con una mezcla de cocaína y morfina, en París en 1901 <sup>(38)</sup>. En la década de los 70 al descubrirse los receptores opioides medulares, y evidenciar que la aplicación directa de morfina espinal producía analgesia. Esta realidad fue tangible tras la utilización con éxito por Wang y cols. de bolos de morfina intratecal en humanos y ser publicado por Behar y cols. en "The Lancet" el 10 de marzo del 1979. Ha transcurrido más de un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio, del trabajo del parto así como del dolor crónico especialmente de origen oncológico <sup>(39)</sup>.

### **Acción analgésica opiode intratecal.**

Esto se debe a que su acción es el resultado de una interacción combinada sobre cuatro tipos de receptores, situados a diversos niveles del neuroeje desde la corteza cerebral a la medula espinal, así como en alguna localización periférica, que intervienen tanto en los mecanismos aferentes como eferentes de la sensibilidad nociceptiva.

También forman parte del sistema endógeno neuromodulatorio del dolor y están relacionados con el sistema adrenérgico, serotoninérgico y gabaérgico <sup>(7)</sup>.

**Sistema aferente:** los opiodes interactúan en la medula espinal con los receptores situados en las terminaciones sensoriales primarias que penetran en las astas posteriores, así como con los localizados en somas y dendritas de las neuronas de las láminas I y V que dan origen a las vías espinotalámicas. En el mesencéfalo y diencefalo deprimen la actividad a nivel de la sustancia gris periacueductal y periventricular. Actúan finalmente en los abundantes receptores de la corteza cerebral y sistema límbico, deprimiendo la capacidad de integrar la información y alterando la incorporación de los procesos afectivos en la sensación y percepción del dolor.

**Sistema eferente:** en el asta posterior espinal, laminas I y II, la acción es eminentemente inhibidora y con carácter selectivo de la transmisión nociceptiva. A nivel presináptico, inhiben la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato, la sustancia P, el adenosin trifosfato (ATP) o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). A nivel postsináptico debido a la hiperpolarización, inhiben las neuronas encargadas de la transmisión nociceptiva como la de las vías espinotalámicas.

**Terminaciones sensoriales periféricas:** diversos trabajos apuntan que los opiodes pueden también actuar periféricamente sobre las terminaciones

sensoriales como las existentes en el tejido articular. Existe una razón lógica para pensar que tanto las terminaciones primarias como las periféricas, al pertenecer a una misma neurona bipolar situada en el ganglio raquídeo, conseguirían que los receptores de dicha neurona pudieran emigrar centrípetamente hacia la medula y centrifugamente hacia la periferia.

### **Mecanismo de distribución de los opioides, farmacológica espinal.**

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) <sup>(40)</sup>.

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos.

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. 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

### **Farmacología clínica de los opioides espinales.**

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 <sup>(40)</sup>.

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. 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 <sup>(40)</sup>.

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 horas. 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 urinaria. Esta larga duración no es posible conseguirla vía I.V., 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. 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. Este punto es importante porque nos replantearía el hecho de prohibir sistemáticamente el uso de opioides por vía sistémica en un paciente que los está recibiendo vía espinal <sup>(40)</sup>.

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 inyectamos fentanilo sistémico es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el sufentanilo unas 1.000. Cuando utilizamos morfina intratecal lo hacemos en dosis de 100 mg y producen una calidad analgésica similar a 10 mg 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 mg tan sólo el 25-50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de 2-4 veces mayor <sup>(40)</sup>.

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 <sup>(40)</sup>.

### **Morfina.**

Es un opiáceo hidrosoluble, se trata de una base débil, el 79 % de su concentración está en forma ionizada a pH de 7,40 y el 85 % a pH 7,20. Se fija principalmente a la albúmina, presentando entre 30 y el 35 % de fijación a proteínas <sup>(29)</sup>.

Se metaboliza por glucuroconjugación, sulfoconjugación y N-desmetilación.; glucuronidación es la predominante en el modo de metabolismo, la producción de morfina-6 glucurónido (M6G) y la morfina-3 glucurónido (M3G) en una proporción de 6: 1, mientras que aproximadamente el 5% del fármaco es desmetilado en normorfina y codeína. M3G en concentraciones suficientemente altas se cree que potencialmente puede llevar a la hiperalgesia; M6G se cree ser responsable de algunos efectos analgésicos adicionales de la morfina, tiene actividad agonista opioide  $\mu$ , cuya potencia es 13 veces la de morfina cuando se administra por vía intratecal en el animal. Como los metabolitos son más hidrosolubles y más polares que la morfina, atraviesan la barrera hematomeníngea, encontrándose en el LCR dos horas después de una inyección parenteral, lo que indica la posibilidad de un efecto analgésico del metabolito 6-glucuroconjugado a partir de la primera administración de morfina. Por otra parte, este metabolito tiene una vida media de eliminación muy larga (10,5 horas) del LCR <sup>(29)</sup>.

La metabolización de la morfina es rápida, como demuestra el valor elevado de su aclaramiento metabólico. El principal lugar de degradación es el hígado, lo que explica la baja biodisponibilidad de la morfina oral (aproximadamente entre el 20 y el 40 %) <sup>(29)</sup>.

Se elimina en la orina, principalmente en forma glucuroconjugada: entre el 6 y el 10 % de la dosis corresponde a la morfina libre, el 60 % a sus metabolitos glucuroconjugados y el 12 % a la normorfina, Se elimina una parte en la bilis, pero la mayor parte se reabsorbe según un ciclo enterohepático, de manera que es muy pequeña la fracción glucuroconjugada que se elimina en heces <sup>(29)</sup>.

### **Opioides en el postoperatorio obstétrico.**

La Food and Drugs Administration Norteamericana (FDA) solo tiene aprobado los opioides hidrofílicos dentro de la primera línea de tratamiento para uso espinal y en 1984, aprobó la utilización de morfina por vía neuroaxial con fines analgésicos <sup>(17)</sup>.



Estudios y metaanálisis han comparado el efecto analgésico de dosis crecientes de morfina por vía intratecal luego de la cesárea, no se observó un mayor alivio del dolor en las pacientes que recibieron dosis > 0.075: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 mg. En otro estudio, la administración intratecal de 0.1 y 0.2 mg luego de la cesárea se asoció con el mismo efecto analgésico; en cambio, el uso de 0.05 mg fue menos eficaz. Aunque la frecuencia de efectos adversos fue mayor entre las pacientes que recibieron 0.2 mg, no se registraron casos de depresión respiratoria. La dosis más baja indujo náuseas y vómitos con menor frecuencia. En otro estudio en mujeres sometidas a cesárea, la morfina intratecal en dosis de 0.1 mg y de 0.25 mg se relacionó con la misma eficacia; la dosis inferior, no obstante, indujo menos efectos adversos. En una investigación, la dosis asociada con el 50% de eficacia fue de  $0.02 \pm 0.05$  mg; sin embargo, se comprobó una importante variabilidad en la respuesta analgésica de un enfermo a otro. En una revisión sistemática, los autores propusieron que la dosis óptima de la morfina por vía intratecal, luego de la cesárea podría ser de 0.1 mg. No obstante, la utilización simultánea de otros analgésicos, por ejemplo antiinflamatorios no esteroides, permitiría utilizar dosis más bajas aún. Por ejemplo, en un estudio, la dosis de 0.025 mg de morfina por vía intratecal en combinación con diclofenaco por vía sistémica fue igual de eficaz que 0.05 o 0.1 mg de morfina <sup>(41)</sup>.

### **Efecto de los opioides en la lactancia materna.**

La evidencia es contundente con respecto a la excreción de los opioides por la leche materna; la Academia Americana de Pediatría sugiere que algunos de estos pueden tener cierta compatibilidad con la lactancia, siempre y cuando ésta sea a dosis bajas y por cortos períodos de tiempo como se observa en la tabla II <sup>(7)</sup>.

Hay que recordar, que en el neonato, la absorción de opioides ingeridos por el seno materno, sufre metabolismo de primer paso, por lo que alteraciones de la función hepática (ej.: estenosis de la vía biliar), o renal (ej.: atresia renal), puede favorecer

que los metabolitos activos de ciertos opioides se acumulen, provocando la aparición de efectos adversos indeseables <sup>(19)</sup>.

Los efectos de los opioides en el neonato son los siguientes: depresión respiratoria, abolición del reflejo de succión, retraso en la alimentación efectiva y alteraciones neuro-conductuales. Al momento, no se ha recomendado por la Academia Americana de Pediatría la administración de nalbufina o buprenorfina, debido a la falta de estudios que identifiquen las concentraciones de estos fármacos en leche materna, o bien el efecto farmacológico en el producto tras su ingesta durante la lactancia <sup>(7)</sup>.

La administración neuroaxial de los opioides principalmente de fármacos hidrófilos (como la morfina) se puede utilizar para minimizar las concentraciones plasmáticas maternas de los opioides, lo que reduce la transferencia placentaria al feto o la exposición del bebé la lactancia materna <sup>(42)</sup>.

Fármaco	Comentarios	Autor y año
<b>Codeína •</b>	La American Academy of Pediatrics sugiere que es compatible con la lactancia. En la madre concentraciones en leche son superiores a las séricas. Posible acumulación con la administración por períodos prolongados.	Meny, et al (1993)
<b>Morfina</b>	La American Academy of Pediatrics sugiere que es compatible con la lactancia. En la madre concentraciones en leche son superiores a las séricas. Posible acumulación en neonatos con alteraciones en la función renal o hepática.	Abboud (1998)

Tabla II. Fármacos analgésicos opioides con evidencia respecto a la seguridad neonatal que éstos ofrecen tras su administración durante la lactancia <sup>(7)</sup>.

### Valoración del dolor.

Escalas unidimensionales. Métodos respuesta – dependientes

Son aquellos que proporcionan una serie de estímulos discretos, a intensidad fija, en una secuencia randomizada.

Estos métodos asumen que el sujeto puede cuantificar la sensación evocada en una escala de dolor. Las respuestas comunes incluyen escalas de categorías discretas, que pueden ser numéricas (1-10), o verbales (suave, moderado, severo); así como respuestas de dimensión continua como la escala visual analógica (EVA) Como observamos figura 1 <sup>(43)</sup>.

Fig 1: ESCALAS UNIDIMENSIONALES DE VALORACIÓN DEL DOLOR

*Escala numérica:* (0= Ausencia de Dolor, 10= Dolor de Máxima Intensidad)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

*Escala Descriptiva Verbal:* elegir la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor.

Ausencia de Dolor      Dolor Leve      Dolor Moderado      Dolor Intenso

*Escala Analógica Visual (VAS):* marcar con una X el lugar que corresponda a lo largo de la línea.

Ausencia de Dolor      |—————|      Dolor Insoportable

#### A). Escalas de categorías discretas:

La “Escala Numérica”, introducida por Downie en 1978, es una de las más comúnmente empleadas. El paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10). Aunque al sujeto se le pide que utilice valores numéricos para indicar el nivel de su dolor, la utilización de palabras claves, así como unas instrucciones previas, son necesarias si esperamos que el paciente conceptualice su dolor en términos numéricos. Con este tipo de escala el dolor se considera un concepto unidimensional simple y se mide sólo según su intensidad. La escala es discreta, no continua, pero para realizar análisis estadísticos pueden asumirse intervalos iguales entre categorías. Es útil como instrumento de medida para valorar la respuesta a un tratamiento seleccionado <sup>(43)</sup>.

La “Escala Descriptiva Simple” (EDS) o de valoración verbal, fue descrita por Keele en 1948. Representa el abordaje más básico para medir el dolor, y generalmente es útil para el investigador, debido a lo fácil de su aplicación. También considera el dolor de un modo unidimensional (p.ej., no dolor/leve-moderado/intenso). A cada uno de estos términos se les asigna una puntuación entre 0: no dolor, y 4: dolor intenso, de cara al tratamiento estadístico de los resultados y a la valoración práctica del mismo. El paciente medio no suele encontrar gran dificultad en utilizar esta escala para indicar el nivel de su dolor, pero plantea el problema de que una misma palabra puede tener diferente significado para distintos pacientes. Las palabras utilizadas son descripciones relativas y no tienen aceptación universal, son conceptos que varían de una persona a otra, así como de tiempo en tiempo, incluso para un mismo paciente <sup>(43)</sup>.

#### **B). Escalas de dimensión continua:**

La “Escala Visual Analógica” (EVA), ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea. Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicarnos sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma.

La EVA es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Su validez para la medición del dolor experimental ha sido demostrada en numerosos estudios y su fiabilidad también ha sido recientemente evaluada, encontrándose satisfactoria.

Ambas, la escala de categoría y la VAS, son escalas “cerradas”, proporcionando un rango limitado de mediciones confinadas por puntos finales fijos. Cuando se utilizan para describir un rango de estímulo doloroso, el sujeto típicamente expresa su respuesta para cubrir el rango completo de posibles respuestas. En la mayoría de casos, esto hace que tanto las escalas de categoría, como la VAS y otras escalas cerradas sean muy sensibles al rango de estímulo, espacio y frecuencia. Sin embargo, este efecto tiende a reducir su sensibilidad de medición tras intervenciones de control del dolor, porque el sujeto tenderá a emitir la misma respuesta antes y después de la intervención. A pesar de estas limitaciones teóricas, la VAS ha sido universalmente utilizada para la valoración de la intensidad sensorial y el disconfort de inducciones dolorosas experimentales, y para evaluar los mecanismos y eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (43).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sensación de dolor es una de las funciones vitales del organismo humano que aporta información de la existencia de una lesión sobre el mismo. Todas las intervenciones quirúrgicas van seguidas de la aparición de dolor, pudiendo incrementarse las respuestas metabólicas endocrinas, los reflejos autonómicos, las náuseas, el íleo, el espasmo muscular y también la morbilidad y la mortalidad postoperatoria. El óptimo tratamiento y control adecuado del dolor postoperatorio es imprescindible para conseguir una pronta movilización y rehabilitación, una completa recuperación y una reducción de la morbilidad, disminuyendo una estancia intrahospitalaria e incrementar el confort y la satisfacción de los pacientes.

En obstetricia, la analgesia postoperatoria es importante ya que el dolor postcesárea en las puérperas produce alteraciones endócrinas, estrés, dificultad en la deambulaci3n y pueden adoptar posiciones contra el dolor que dificultan el inicio del amamantamiento <sup>(7)</sup>.

Los opioides han sido la base del tratamiento del dolor postoperatorio, siendo los medicamentos analgésicos con mayor potencia capaces de controlar estados de dolor moderado a severo. pero sus efectos adversos como la depresi3n respiratoria, sedaci3n, trastornos del nivel de conocimiento, náuseas y v3mitos, retenci3n urinaria, prurito, íleo, hacen que en la actual b3squeda de una rehabilitaci3n aguda de los pacientes quirúrgicos, con una movilizaci3n m3s temprana y retorno r3pido a la nutrici3n enteral y la actividad normales despu3s del procedimiento quirúrgico, hacen que el uso de estos analgésicos se esté limitando, utilizando otros analgésicos no opioides para complementar a fin de mejorar la analgesia, volver m3nimos los efectos adversos y facilitar la rehabilitaci3n aguda despu3s de la intervenci3n quirúrgica.

Los meta-análisis refieren que la adici3n de AINE al opioide para el tratamiento del dolor postquirúrgico inmediato reduce las necesidades del opioide y los efectos secundarios.

La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea fue en París en 1901 a partir de esta fecha se han realizado múltiples estudios acerca de la analgesia que producen los opioides y fue hasta 1979 donde se utilizaron bolos de morfina intratecal para analgesia postquirúrgica.

En 1984 FDA aprobó los opioides hidrofílicos para uso espinal con fines analgésicos. Ha transcurrido más de un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio, en el trabajo de parto así como del dolor crónico especialmente de origen oncológico.

La morfina intratecal es la droga más usada y más estudiada para la analgesia después de las cesáreas ya genera una analgesia postoperatoria adecuada y a largo plazo, incluso con bajas dosis <sup>(44)</sup>. Sin embargo, puede provocar efectos colaterales, como náusea, vómito, prurito, sedación y depresión respiratoria.

La literatura médica ofrece gran cantidad de información sobre analgesia postquirúrgica en paciente postoperada de cesárea; donde se evalúa la calidad de la analgesia y la incidencia de los efectos secundarios ya que pueden variar de acuerdo con la dosis de morfina intratecal y AINE utilizado.

Una de las tendencias actuales en el tratamiento del dolor es la analgesia multimodal, que implica el uso de esquemas analgésicos que sinergizan su potencia y disminuyen sus efectos adversos, dado que el dolor posterior a cesárea es un punto importante del manejo perioperatorio resulta conveniente la asociación de analgésicos, que aprovechando la vía de administración intratecal para la anestesia en operación cesárea nos brinda una oportunidad de asociar un fármaco con propiedades analgésicas como la morfina. Sin embargo esta última se asocia con efectos secundarios como náusea, vómito, prurito en dosis altas, siendo una opción terapéutica del dolor la asociación de un AINE sistémico que en teoría nos permite disminuir los efectos adversos y mejorar la eficacia de la morfina intratecal dado

que disminuye las dosis necesarias de morfina sin disminuir su capacidad analgésica.

Aunque ya existen algunos estudios en este tópico en nuestro centro hospitalario no se ha evaluado la seguridad y eficacia de dos esquemas analgésicos frecuentemente utilizados que combina morfina intratecal más un AINE sistémico por lo que no surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Existen diferencias en la seguridad y eficacia de dos esquemas analgésicos en pacientes postoperadas de cesárea. 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs vs 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs; en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México?



### III. JUSTIFICACIÓN

El control satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes que permanecen sin resolver en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica padecen dolor en un grado variable.

Ya que el dolor es una forma de estrés que aumenta el número de hormonas de tensión y las catecolaminas. Se ha demostrado que un buen tratamiento para el dolor acorta la estancia hospitalaria, disminuye los índices de morbilidad y mortalidad, mejora la función inmunitaria, reduce los trastornos endocrinos y de catabolismo por consiguiente minimiza complicaciones. En la paciente obstétrica promueve a la lactancia materna al disminuir el estrés causado por el dolor.

Por lo que es muy importante que en los pacientes postquirúrgicos se administre una adecuada analgesia desde el momento de la anestesia.

Uno de los métodos más utilizados en el control del dolor postoperatorio ha sido el uso de opioides vía neuroaxial ya que tiene la ventaja de bloquear la expresión del estrés al dolor, así como reducción de costo beneficio para las instituciones tanto económico como de recursos humanos ya que la administración es de dosis única aplicada en el momento de la anestesia, con recomendación de vigilancia por 24 hrs.

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México se utilizan opioides vía peridural e intratecal más AINES para manejo del dolor postcesárea, sin embargo es necesario contar con un protocolo para la administración de morfina intratecal con la finalidad de identificar la dosis ideal del opioide, que es capaz de proporcionar la mejor analgesia con la menor incidencia de efectos secundarios, para control de dolor postquirúrgico, por lo que se propone evaluar la seguridad y eficacia analgésica de dos esquemas analgésicos en

pacientes postoperadas de cesarea. 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs vs 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs

Los resultados de la investigación pueden ser utilizados para otros estudios en la misma línea de investigación y se aumentará el acervo a la ciencia.

#### **IV. HIPÓTESIS.**

##### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El esquema analgésico de 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs tiene la misma eficacia analgésica y una mayor seguridad que utilizar 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs en pacientes postoperadas de cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

##### **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

El esquema analgésico de 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs tiene la misma eficacia analgésica y seguridad que utilizar 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs en pacientes postoperadas de cesárea en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

## V. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL.

Comparar la seguridad y eficacia analgésica de la administración de dos esquemas analgésicos en pacientes postoperadas de cesarea. 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco iv en 24 hrs vs 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco iv en 24 hrs en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Conocer las variables sociodemográficas de la población de estudio.
2. Conocer los cambios en la Frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria basales en ambos grupo de estudio.
3. Conocer la intensidad del dolor postoperatorio en los pacientes del grupo 1 en la recuperación, 6, 12, 18 y 24 hrs.
4. Conocer la intensidad del dolor postoperatorio en los pacientes del grupo 2 en la unidad de cuidados postanestésicos, 6, 12, 18 y 24 hrs.
5. Comparar la intensidad de dolor postoperatorio en los pacientes del grupo 1 y el grupo 2, en la unidad de cuidados postanestésicos, 6, 12, 18 y 24 hrs.
6. Determinar si existen diferencias estadística y clínicamente significativas entre los dos grupos en cuanto a las siguientes variables medidas en la unidad de cuidados postanestésicos, 6 12, 18 y 24 hrs:
  - a. Frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria.
  - b. Reacciones adversas.
7. Conocer la incidencia de efectos adversos de la morfina en ambos grupos de estudio.

8. Comparar la incidencia de efectos adversos en ambos grupos.

## VI. MÉTODO.

### DISEÑO DE ESTUDIO.

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, comparativo, prospectivo, longitudinal.

### CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**1. Frecuencia cardíaca:** Se define como las veces que se late el corazón por unidad de tiempo, normalmente es de 60 a 80 latidos por minuto.

**Definición operacional:** Realizó por pulsioximetría y expresada en latidos por minuto. El pulsioxímetro se colocó en el segundo o tercer dedo de la extremidad superior contraria a la extremidad con el manguito para la toma de tensión arterial. La frecuencia cardíaca se anotó cada 5 minutos en la hoja de registro.

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de Medición:** latidos por minuto.

**2. Frecuencia respiratoria:** Número de ciclos de inspiración seguida de espiración que ocurren en un minuto. Numero de respiraciones en 1 minuto

**Definición operacional:** Numero de respiraciones en 1 minuto.

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de Medición:** respiraciones por minuto.

**3. Tensión arterial:** Es la fuerza que ejerce la sangre circulante sobre las paredes de las arterias expresada en milímetros de mercurio (mmHg) y con un rango superior llamado tensión arterial sistólica y un rango inferior llamado tensión arterial diastólica y los valores son de 120mmHg y 80mmHg respectivamente

**Definición operacional:** Se realiza la medición con monitor o con esfigmomanómetro. Se coloca un manguito que ocupe dos tercios del brazo, manteniendo la extremidad a nivel del corazón y extendida.

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de Medición:** Milímetros de mercurio (mmHg).

**4. Intensidad del dolor:** Es la percepción del dolor referido por un paciente de acuerdo a una escala cuantitativa y/o cualitativa.

**Definición operacional:** Intensidad del dolor referida por el paciente de acuerdo a la escala EVA (escala visual análoga del dolor).

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de Medición:** 0-10.

**5. Efectos adversos:** Cualquier efecto producido por un medicamento, distinto del efecto buscado mediante su administración. Los efectos adversos se clasifican como efecto por sobredosificación, efectos colaterales secundarios, idiosincrasias, sensibilizaciones, reacciones alérgicas, habituación y adicción.

**Definición operacional:** Depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito, retención urinaria, sedación.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**6. Depresión respiratoria:** Es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones en la ventilación y por compromiso variable en el nivel de conciencia y depresión del centro respiratorio con hipoventilación alveolar asociadas a alteraciones en la mecánica y frecuencia respiratorias (bradipnea o apnea) o incapacidad de mantener su vía aérea permeable (caída hacia posterior de la lengua, secreciones e hipotonía de la musculatura faríngea).

**Definición operacional:** Respiración lenta, por debajo de las 12 respiraciones por minuto, o respiración débil que no puede proporcionar una ventilación y perfusión adecuada de los pulmones.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**7. Náusea:** Es una sensación sumamente desagradable que puede preceder al vómito. La náusea suele asociarse con una disminución de la actividad motora gástrica, un incremento del tono de la pared duodenal y un reflujo del contenido duodenal al estómago.

**Definición operacional:** Es una sensación sumamente desagradable que puede preceder al vómito.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**8. Vómito:** Es la expulsión violenta del contenido gástrico por la boca. El mecanismo por el que se produce el vómito consiste en un aumento súbito de la presión intraabdominal, debido al descenso de los diafragmas y la contracción intensa de la musculatura abdominal.

**Definición operacional:** Es la expulsión violenta del contenido gástrico por la boca.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**9. Sedación:** Un estado médico controlado de depresión de la conciencia; es la inducción de un estado relajado y tranquilo en el que se está libre de ansiedad

**Definición operacional:** Escala de Ramsay:

Nivel 1. Paciente ansioso y agitado.

Nivel 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3. Paciente dormido con respuesta a órdenes verbales.

Nivel 4. Paciente dormido con respuesta breve a la luz y al sonido.

Nivel 5. Paciente con respuesta sólo al dolor intenso.

Nivel 6. Paciente sin respuesta.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.



**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**10. Prurito:** Es un hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en el área afectada.

**Definición operacional:** Sensación de hormigueo en la cara.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

**11. Retención urinaria** La imposibilidad repentina y frecuentemente imprevista, de realizar el vaciamiento vesical.

**Definición operacional:** Imposibilidad de orinar.

**Tipo de Variable:** Cualitativa nominal.

**Escala de Medición:** Presencia o ausencia.

## **UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA.**

Se estudiaron 80 pacientes del HGO IMIEM, las cuales ingresan para resolución del embarazo vía abdominal.

La muestra fue de tipo consecutiva, no probabilística de conveniencia, incluyendo a las pacientes que cumplieran los criterios de selección en el periodo de diciembre de 2014 a febrero de 2015.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes de 14-40 años.
2. Pacientes ASA I y II.
3. Pacientes embarazadas con plan quirúrgico de cesárea.
4. Aceptación de la paciente para ingresar al estudio y firma de consentimiento informado.

## **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a algunos de los fármacos utilizados.
2. Pacientes con contraindicación de anestesia neuroaxial.
3. Pacientes con inestabilidad hemodinámica.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

1. Pacientes en las que se requiera cambio de técnica anestésica.
2. Pacientes que soliciten ya no participar en el estudio.
3. Pacientes con complicaciones derivadas de la anestesia neuroaxial.

## **INTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.**

Se diseñó una hoja de recolección de datos codificada para este estudio.

## **METODOLOGÍA**

Previa autorización del protocolo de investigación por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia IMIEM, cumpliendo con los criterios de selección, y firma de consentimiento bajo información, se

asignaron a los pacientes de manera aleatoria mediante una tómbola a dos grupos de estudio:

Grupo A (control): 50 mcg de morfina intratecal más 90mg de ketorolaco en 24 hrs

Grupo B (estudio): 100 mcg de Morfina intratecal más 90 mg de Ketorolaco en 24 hrs

Se procedió a monitorizar a la paciente con monitoreo no invasivo, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y frecuencia cardiaca, (medición basal), se precargo a la paciente con solución Hartmann a 10ml/kg, posteriormente se colocó a la paciente en decúbito lateral izquierda, se identificó el espacio epidural L2-L3 o L3-L4, asepsia y antisepsia para la aplicación neuroaxial con aguja Weiss 17 GA, pitkin, Whitacre 27 o 25 GA transaguja, ya localizado el espacio intratecal se administrara el tratamiento A o B, (el paciente y el anestesiólogo que colocó la dosis intratecal y realizó las evaluaciones posteriores de las variables de estudio fueron cegados) se coloca posición decúbito dorsal, latencia de 5 minutos, se toma signos vitales, se medicara con efedrina y solución Hartmann para corrección de la hipotensión arterial, a criterio del anestesiólogo, el objetivo es mantener la presión arterial sistólica por encima de 100 mmHg., Se medicara con Atropina 10mcg/kg para corrección de bradicardia, con frecuencia menor que 45 lpm, y se inicia la cesara, quince minutos antes de terminar a cesárea se administró 30mg de Ketorolaco IV.

Al término de la misma la paciente se egresó a la sala de recuperación a los 90min, se tomaron nuevamente signos vitales y se registró la presencia de efectos indeseables, todos los datos se recabaron en la hoja de recolección de datos.

La paciente se egresó con Aldrete de 10 al área de hospitalización donde será revalorada EVA con minutos de duración de analgesia y efectos indeseables y si requieren o no algún rescate.

Se administra Ketorolaco 30mg cada 8 hrs con parte de analgesia (dosis total de 90 mg en 24 hrs). Como analgésico de rescate en EVA mayor de 4 se administró ropivacaina 0.2% 20mg peridural. En caso de náusea y vómito, se prescribió 4 mg de ondansetron, para los casos de prurito 25 mg de difenidramina, en caso de depresión respiratoria se admistró oxigeno suplementario por mascarilla facial o intubación orotraqueal y en caso de retención urinaria, colocación de sonda Foley. Se revalora a las 6, 12, 18 y 24 hrs

Todos los datos se recolectaron en la hoja de codificación.

### **LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Este estudio se realizó a partir de enero 2014 a abril 2015.

El estudio se realizó en el área de quirófano, recuperación y hospitalización del HGO IMIEM.

### **DISEÑO ESTADÍSTICO.**

Se calculó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, para variables cuantitativas, media y desviación estándar, y para cualitativas ordinales mediana, rangos y para cualitativas nominales frecuencia y porcentajes.

Para la estadística inferencial se investigó la distribución de las variables cuantitativas mediante una prueba de Kolmogorov Smirnov; si la distribución fue normal se utilizó la prueba estadística paramétrica: T student, si la distribución no fue normal, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Para variables cualitativas se utilizó la prueba Chi cuadrada, para buscar diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ )

## **VII. IMPLICACIONES ÉTICAS.**

Dado que es un estudio experimental se presentó al comité de ética hospitalario quien dio su aprobación para su realización.

Se respetó la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud para investigación en humanos.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, este estudio se considera que tiene un riesgo mayor a mínimo.

Los resultados se manejaron con confidencialidad y anonimato.

No se reclutaron a pacientes que no contaran con un consentimiento informado firmado.

## VIII. RESULTADOS

En esta investigación se reclutaron 80 pacientes gestantes a quienes se les realizó cesárea. Los pacientes de estudio se asignaron de forma aleatoria a dos grupos a quienes se les administro dosis distintas de opioide morfina intratecal con la anestesia neuroaxial utilizando en todos los pacientes 8 mg de bupivacaína hiperabárica al 0.5%, 40 pacientes (50%) fueron asignados al grupo A, a quienes se les administro 50 mcg de morfina intratecal + ketorolaco 90mg IV (dividido en 3 dosis en 24 hrs), y 40 pacientes (50%) fueron asignados al grupo B a quienes se les administró 100mcg de morfina intratecal + ketorolaco 90 mg IV (dividido en 3 dosis en 24 hrs). Se perdieron 3 pacientes, 2 pacientes del grupo A por cambio de técnica anestésica y 1 del grupo B por punción accidental de duramadre, quedando 77 pacientes: 38 pacientes (49.35%) al grupo A y 39 pacientes (50.55%) al grupo B.

De los pacientes que se incluyeron en este estudio se obtuvieron los siguientes datos: la media de edad para el grupo A fue de 23.6 DE  $\pm$  4.61 (Rango 15-35) años, Grupo B fue de 24.76 DE  $\pm$  5.46 (Rango 15-36) años, corresponden a las pacientes en edad fértil con la media de peso para el grupo A de 71.20 Kg DE  $\pm$  12.77 (Rango 47-109), grupo B de 69.24 DE  $\pm$  10.32 (Rango 47-61.6), presentando sobrepeso por el embarazo, media de Talla para el grupo A de 152.64 cm DE  $\pm$  5.56 (Rango 141-167), grupo B de 153.64cm DE  $\pm$  5.29 (Rango 142-162), correspondiendo a la antropometría de la mujer mexicana, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las pacientes por grupo.

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	p
EDAD EN AÑOS (X)	23.6	24.76	0.749
PESO	71.203	69.244	0.283
TALLA	152.64	153.64	0.211

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba T student buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ ).

En cuanto al diagnóstico y manejo anestésico todas se manejaron con anestesia neuroaxial, ninguna considerada como emergencia obstétrica, 6 pacientes presentaron datos de sufrimiento fetal agudo como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico de pacientes por grupo

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO A n (%)</b>	<b>GRUPO B n (%)</b>
<b>DCP</b>	6 (15.8%)	6 (15.4%)
<b>OLIGOHIDRAMNIOS</b>	3 (7.9%)	6 (15.4%)
<b>CESÁREA ITERATIVA</b>	12 (31.6%)	7(17.9%)
<b>PREECLAMPSIA SIN DATOS DE SEVERIDAD</b>	4 (7.9%)	5 (12.8%)
<b>RPM</b>	3 (7.9%)	5 (12.8%)
<b>DISTOCIA DE PRESENTACIÓN</b>	4 (10.5%)	3(7.7%)
<b>SUFRIMIENTO FETAL AGUDO</b>	3 (7.95)	3 (7.7%)
<b>CONDICIONES CERVICALES INADECUADAS PARA LA INDUCTO CONDUCCIÓN</b>	2 (5.3%)	2 (5.1%)
<b>PERIODO INTERGENÉSICO CORTO</b>	1 (2.6%)	1 (2.6%)
<b>OTRAS</b>	0 (0%)	1 (2.6%)
<b>Chi2 = 4.057 p 0.908</b>		

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a su frecuencia de edad, peso, talla, (ver tabla 1), diagnóstico (ver tabla 2), numero de gestas (tabla 3), resolución de embarazos previos (ver tabla 4), lo que nos brinda similitud de condiciones entre grupos para la aplicación de los instrumentos de medición durante el estudio.

Tabla 3. Numero de Gestas por grupo

<b>GESTA</b>	<b>GRUPO A n (%)</b>	<b>GRUPO B n (%)</b>
<b>I</b>	12 (31.6%)	15 (35.1%)
<b>II</b>	9 (23.7%)	12 (30.8%)
<b>III</b>	14 (36.8%)	11 (28.2%)
<b>IV</b>	3 (7.9%)	1 (2.6%)
<b>Chi2 = 2.209</b>		<b>p= 0.550</b>

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Tabla 4. Resolución de embarazos previos por grupo.

<b>VARIABLE</b>		<b>GRUPO A n (%)</b>	<b>GRUPO B n (%)</b>	<b>p</b>
<b>PARTO</b>	0	32 (84.2%)	33 (84.6%)	Chi 2 =1.336 p = 0.721
	I	2 (5.3%)	4 (10.3%)	
	II	2 (5.3%)	1 (2.6%)	
	III	2 (5.3%)	1 (2.6%)	
<b>CESAREA</b>	0	18 (47.4%)	21 (53.8%)	Chi2 = 3.018 p = 0.221
	I	8 (21.1%)	12 (30.8%)	
	II	12 (31.6%)	6 (15.4%)	
<b>ABORTO</b>	0	36 (94.7)	38 (97.4%)	Chi2 = 0.374 p 0.541
	1	2 (5.3%)	1 (2.6%)	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.



De acuerdo a la intensidad del dolor referida por los pacientes, en base a una escala de EVA (ver tabla 5), la analgesia postquirúrgica en ambos grupos fue similar en ambos grupos, con predominio de dolor leve todas las mediciones horarias (6, 12, 18 y 24 hrs), aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a U de Mann Whitney, sin embargo estas diferencias clínicamente no son relevantes, ya que la diferencia en el promedio de EVA oscila alrededor de un punto, lo cual no tiene ninguna significancia clínica en la percepción de dolor.

Tabla 5. Intensidad del dolor referido por los pacientes en EVA por grupos.

EVA POSTANESTESICA		MEDIA	DE	VARIANZA	MINIMO	MAXIMO	p <sup>a</sup>
<b>UCPA</b>	Grupo A	1.45	±1.083	1.173	1	5	0.350
	Grupo B	1.69	±1.524	2.324	1	8	
<b>6 HRS</b>	Grupo A	1.53	±1.268	1.607	0	5	0.00
	Grupo B	0.59	±0.677	0.459	0	5	
<b>12 HRS</b>	Grupo A	1.61	±1.326	1.759	0	6	0.005
	Grupo B	0.92	±1.085	1.178	0	6	
<b>18 HRS</b>	Grupo A	2.55	±1.811	3.281	0	8	0.001
	Grupo B	1.49	±1.760	3.099	0	8	
<b>24 HRS</b>	Grupo A	2.66	±0.815	0.664	1	5	0.000
	Grupo B	0.87	±0.864	0.746	0	6	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

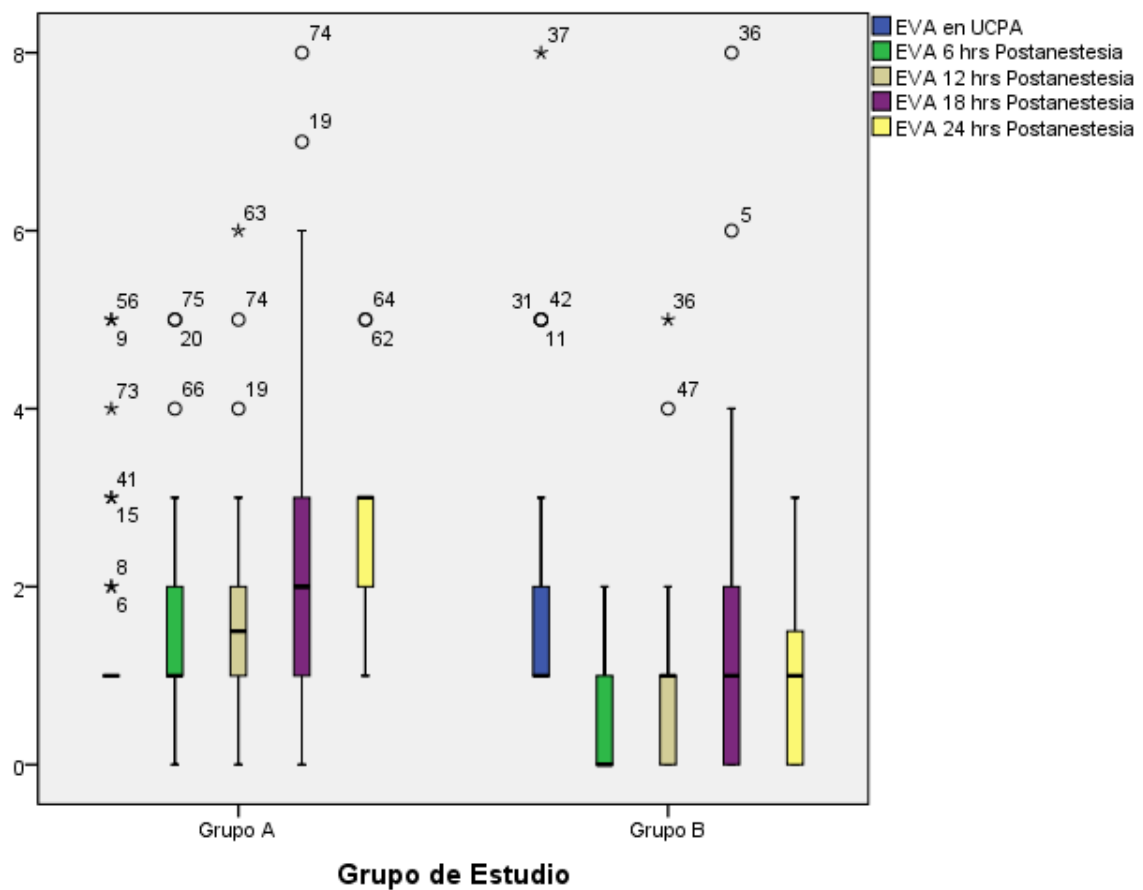
<sup>a</sup> Prueba U de Mann Whitney buscando diferencias significativas (p < 0.05).

Esta misma tendencia se observa cuando se gráfica la intensidad de dolor en las distintas mediciones (gráfica 1), teniendo comportamientos similares en el grupo A

y B y aunque existen pequeñas diferencias en los rangos máximos y mínimos encontrados no son observaciones generalizables en todos los pacientes.

Comprobando parte de la hipótesis, donde se postuló que el esquema analgésico del grupo A es igual de eficaz que el esquema analgésico del grupo B.

Gráfica 1. Comparación de la intensidad del dolor en EVA por grupos y periodos.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

En cuanto a la presencia de efectos adversos en nuestra población de estudio durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA), se observó clínicamente la presencia de prurito siendo el síntoma más frecuente (20.8% del total de pacientes) seguido de náusea (11%) y vómito (6.5%) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando se cuantifica la frecuencia de cada efecto adverso por grupo, aplicando el tratamiento necesario para disminuir y/o eliminar sintomatología; como se muestra en la tabla 6.

Permaneciendo sonda Foley en 13 pacientes (16.9%) por indicación del obstetra, 9 pacientes para realizar cuantificación de creatinina en 24 hrs por el diagnóstico de preeclampsia y 4 pacientes para evaluación de uresis por hemorragia obstétrica se retiró sonda foley previo al egreso de la UCPA.

Tabla 6. Efectos adversos en UCPA por grupos.

VARIABLE		GRUPO A n (%)	GRUPO B n (%)	p
<b>NAUSEA</b>	Presencia	7 (9.1%)	3 (3.9%)	0.161
	Ausencia	31 (40.3%)	36 (46.8%)	
<b>VÓMITO</b>	Presencia	4 (5.2%)	1 (1.3%)	0.156
	Ausencia	34 (44.2%)	38 (49.4%)	
<b>PRURITO</b>	Presencia	8 (10.4%)	8 (10.4%)	0.953
	Ausencia	30 (39%)	31 (40.3%)	
<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Presencia	0	0	0.29
	Ausencia	28 (36.4%)	36 (46.8%)	
	Sonda foley	10 (13.0%)	3 (3.9%)	
<b>SEDACIÓN</b>	Ramsay 2	8 (49.4%)	39 (50.6%)	NS
<b>DEPRESIÓN RESPIRATORIA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38	39	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba Ch2 buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

Como se muestra en la tabla 7 se observa una disminución de algunos efectos adversos en nuestra población de estudio a las 6 hrs postanestesia, 5 pacientes (6.5%) con náusea y 2 pacientes (2.6%) con prurito; se presentó en 5 pacientes (6.5%) retención urinaria con similitud en ambos grupos; estadísticamente no significativo en ambos grupos.

Tabla 7.: Efectos adversos 6 hrs postanestesia por grupos.

VARIABLE		GRUPO A n (%)	GRUPO B n (%)	p
<b>NAUSEA</b>	Presencia	2 (2.6%)	3 (3.9%)	0.665
	Ausencia	36 (46.8%)	36 (46.8%)	
<b>VÓMITO</b>	Presencia	0	2 (2.6%)	0.157
	Ausencia	38 (49.4%)	37 (48.1%)	
<b>PRURITO</b>	Presencia	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0.985
	Ausencia	37 (48.1%)	38 (49.4%)	
<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Presencia	3 (3.9%)	2 (2.6%)	0.453
	Ausencia	29 (37.7%)	34 (44.2%)	
	Sonda foley	6 (7.8%)	3 (3.9%)	
<b>SEDACIÓN</b>	Ramsay 2	38 (49.4%)	39 (50.6%)	NS
<b>DEPRESIÓN RESPIRATORIA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38	39	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba Ch2 buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

A las 12 hrs postanestesia, como efecto adverso 2 pacientes presentaron retención urinaria del grupo B requiriendo el drenaje por medio de sonda urinaria; retirándose al término del drenaje, estadísticamente no significativo en ambos grupos (ver tabla 8).

Tabla 8. Efectos adversos 12 hrs postanestesia por grupos.

VARIABLE		GRUPO A n (%)	GRUPO B n (%)	p
<b>NAUSEA</b>	Presencia	0	1 (1.3%)	0.320
	Ausencia	38 (49.4%)	38 (49.4%)	
<b>VÓMITO</b>	Presencia	0	1 (1.3%)	0.320
	Ausencia	38 (49.4%)	38 (49.4%)	
<b>PRURITO</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38 (49.4%)	39(50.6%)	
<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Presencia	0	2 (2.6%)	0.218
	Ausencia	32 (41.6%)	34 (44.2%)	
	Sonda foley	6 (7.8%)	3 (7.9%)	
<b>SEDACION</b>	Ramsay 2	38 (49.4%)	39 (50.6%)	NS
<b>DEPRESIÓN RESPIRATORIA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38	39	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba Ch2 buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

En la evaluación de las 18 hrs postanestesia (tabla 9), la retención urinaria continuo en los mismos 2 pacientes, por lo que se realiza nuevamente la colocación de sonda para drenaje urinario, retirándose posterior al término pero estadísticamente no significativo en ambos grupos.

Tabla 9. Efectos adversos 18 hrs postanestesia por grupos.

VARIABLE		GRUPO A n (%)	GRUPO B n (%)	p
<b>NAUSEA</b>	Presencia	1 (1.3%)	0	0.308
	Ausencia	37 (48.1%)	39 (50.6%)	
<b>VÓMITO</b>	Presencia	1 (1.3%)	0	0.308
	Ausencia	37 (48.1%)	39 (50.6%)	
<b>PRURITO</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38 (49.4%)	39 (50.6%)	
<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Presencia	0	2 (2.6%)	0.127
	Ausencia	32 (41.6%)	34 (44.2%)	
	Sonda foley	6 (7.8%)	3 (3.9%)	
<b>SEDACIÓN</b>	Ramsay 2	38 (49.4%)	39 (50.6%)	NS
<b>DEPRESIÓN RESPIRATORIA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38	39	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba Ch2 buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

En la última evaluación de efectos adversos que se realizó a las 24 hrs postanestesia, tabla 10, los pacientes en estudio se encontraban sin efectos adversos.

Tabla 10. Efectos adversos 24 hrs postanestesia por grupos.

VARIABLE		GRUPO A n (%)	GRUPO B n (%)	p
<b>NAUSEA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38 (49.4%)	39 (50.6%)	
<b>VÓMITO</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38 (49.4%)	39 (50.6%)	
<b>PRURITO</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38 (49.4%)	39 (50.6%)	
<b>RETENCIÓN URINARIA</b>	Presencia	0	0	0.269
	Ausencia	32 (41.6%)	36 (46.8%)	
	Sonda foley	6 (7.8%)	3 (3.9%)	
<b>SEDACION</b>	Ramsay 2	38 (49.4%)	39 (50.6%)	NS
<b>DEPRESIÓN RESPIRATORIA</b>	Presencia	0	0	NS
	Ausencia	38	39	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

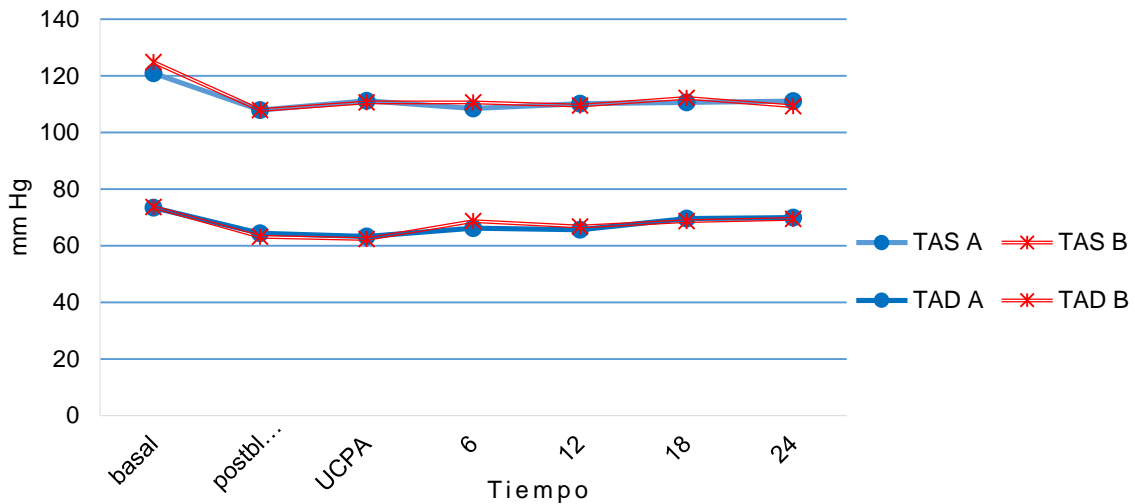
Prueba Ch2 buscando diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

Ningún paciente presento depresión respiratoria ni sedación (Ramsay de 2) en las horas evaluadas, en la unidad de cuidados postanestésicos, 6, 12, 18 y 24 hrs.

Después del análisis inferencial de la frecuencia de efectos adversos que incluyeron, náusea, vómito, prurito, retención urinaria, sedación y depresión respiratoria, no se encontraron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, probando la segunda parte de la hipótesis alternativa donde se postuló que el esquema analgésico A es igual de seguro que el esquema analgésico que el B.

En cuanto al estado hemodinámico en base a el comportamiento del signos vitales (ver gráfica 2 y 3) no muestran alteraciones relevantes entre los signos basales y durante el periodo de estudio entre grupos (24 hrs).

Gráfica 2. Tensión Arterial sistólica y diastólica; basal y durante el periodo de estudio.

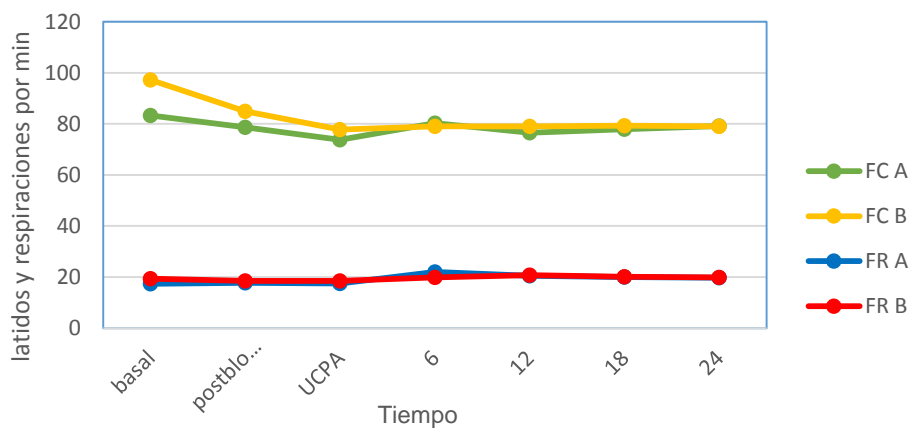


FUENTE: Hoja de recolección de datos.

A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs,

B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Gráfica 3. Frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria; basal y durante el periodo de estudio.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs,

B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.



No existieron diferencias estadísticas significativas entre los grupos en cuanto a los signos vitales: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (ver tabla 11), lo que nos ofrece una semejanza de condiciones entre los grupos para la aplicación de los instrumentos de medición durante el estudio.

Tabla 11. Signos vitales toma basal por grupos

SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
<b>TA SISTÓLICA</b>	Grupo A	120.92	±15.24	232.29	0.322
	Grupo B	124.85	±14.96	223.81	
<b>TA DIASTÓLICA</b>	Grupo A	73.39	±12.90	166.51	0.984
	Grupo B	73.62	±12.22	149.45	
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	Grupo A	83.29	±10.59	112.31	0.266
	Grupo B	97.26	±17.57	308.93	
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA</b>	Grupo A	17.38	±2.97	8.86	0.048
	Grupo B	19.38	±3.58	12.87	
<b>SATURACIÓN DE OXÍGENO</b>	Grupo A	95.11	±2.09	4.36	0.271
	Grupo B	95.59	±2.14	4.61	

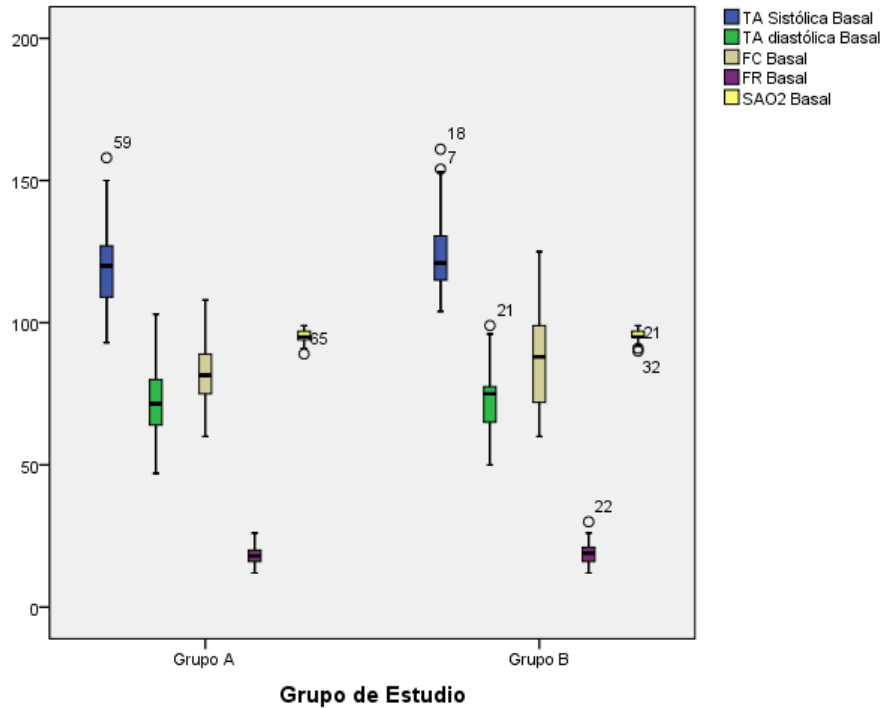
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Se puede observar la similitud de comportamiento en los grupos A y B cuando se grafican los signos vitales basales (gráfica 4).

Gráfica 4. Signos vitales toma basal por grupos



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Se realizó la toma de signos vitales postbloqueo, ya que se utilizó dosis bajas de anestésico local para la anestesia neuroaxial 8 mg de bupivacaína hiperbárica intratecal, con la finalidad de disminuir efectos secundarios como hipotensión arterial y bradicardia, observando un estado hemodinámico estable sin diferencias entre grupos (ver tabla 12 y gráfica 5).

Tabla 12. Signos vitales postbloqueo por grupos.

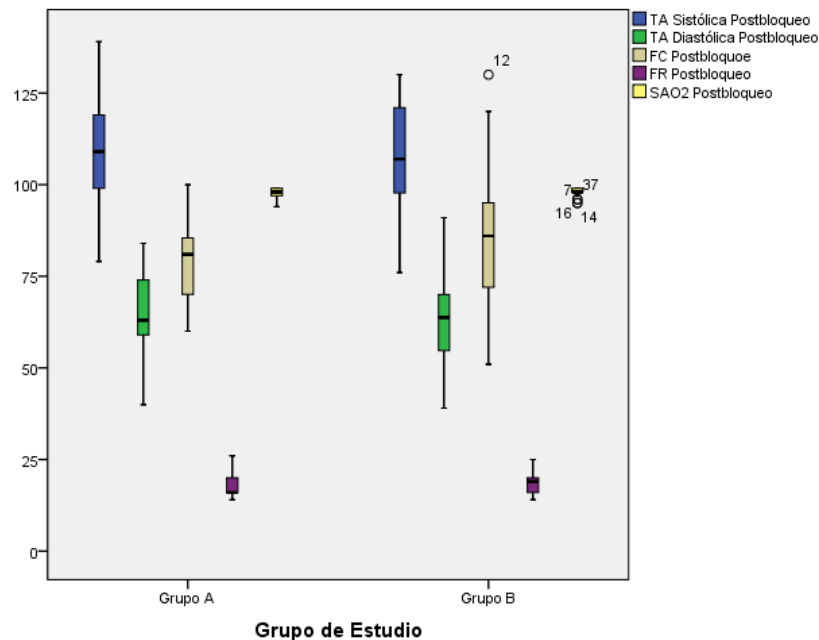
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
TA SISTÓLICA	Grupo A	107.93	±13.619	185.48	0.725
	Grupo B	107.93	±14.553	211.79	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	64.35	±11.198	125.39	0.614
	Grupo B	63.09	±12.677	160.70	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	78.66	±10.351	107.149	0.103
	Grupo B	84.97	±18.067	326.41	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	17.76	±2.861	8.18	0.156
	Grupo B	18.49	±2.594	6.73	
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Grupo A	97.87	±1.166	1.36	0.332
	Grupo B	98.08	±1.133	1.28	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística p<0.05

Gráfica 5. Signos vitales toma postbloqueo por grupos.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Signos vitales en la UCPA se observa similitud de comportamiento en los grupos A y B, se observa tanto en la tabla 13 como en la gráfica 6.

Tabla 13: Signos vitales UCPA por grupos.

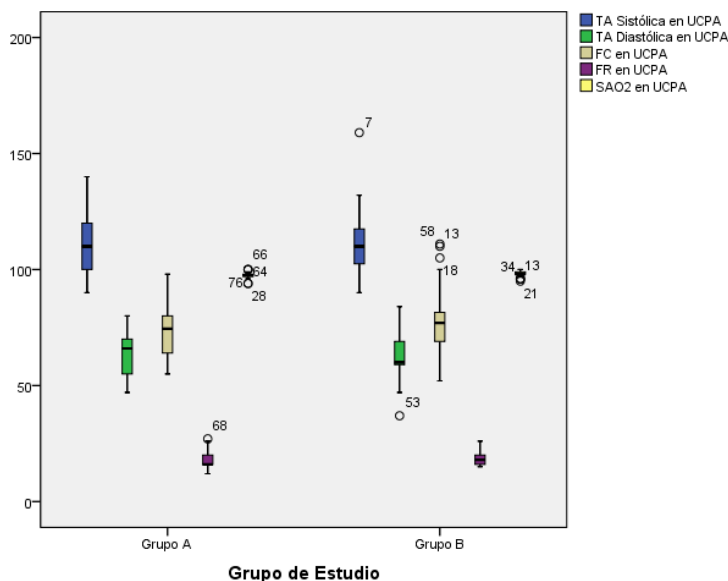
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
TA SISTÓLICA	Grupo A	111.16	12.001	144.02	0.783
	Grupo B	110.59	13.329	177.66	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	63.24	8.426	70.99	0.601
	Grupo B	62.36	9.689	93.86	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	73.76	11.134	123.96	0.273
	Grupo B	77.79	14.433	208.32	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	17.45	3.134	9.8	0.123
	Grupo B	18.51	2.937	8.6	
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Grupo A	97.47	1.447	2.09	0.040
	Grupo B	98.08	1.109	1.23	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Gráfica 6. Signos vitales en UCPA por grupos



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

En relación a los cambios hemodinámicos a las 6 hrs post anestésica observamos disminución clínica de los signos vitales pero estadísticamente no significativa por grupos (tabla 14 y gráfica 7).

Tabla 14: Signos vitales 6 hrs post anestesia por grupos

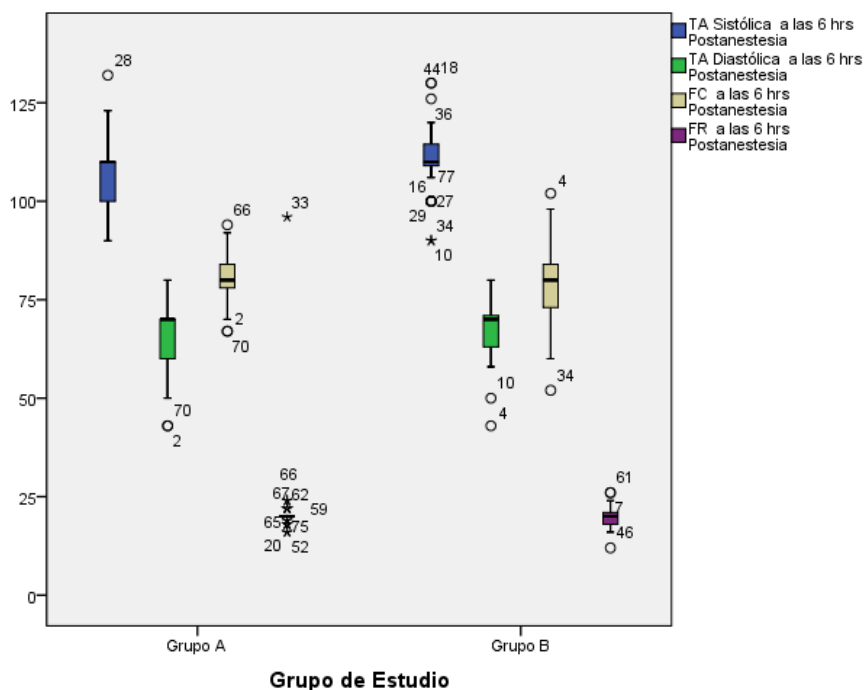
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
TA SISTÓLICA	Grupo A	108.45	9.400	88.36	0.395
	Grupo B	110.54	9.052	81.93	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	66.24	9.213	84.88	0.313
	Grupo B	68.69	8.548	73.06	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	80.32	6.514	42.43	0.555
	Grupo B	79.05	10.430	108.78	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	22.05	12.427	154.43	0.453
	Grupo B	19.82	2.846	8.09	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Gráfica 7 Signos vitales 6 hrs postanestesia por grupos



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Signos vitales a las 12 hrs postanestesia continua con similitud clínica al en ambos grupos estadísticamente no significativa. (tabla 15 y gráfica 8)

Tabla 15: Signos vitales 12 hrs postanestesia por grupos

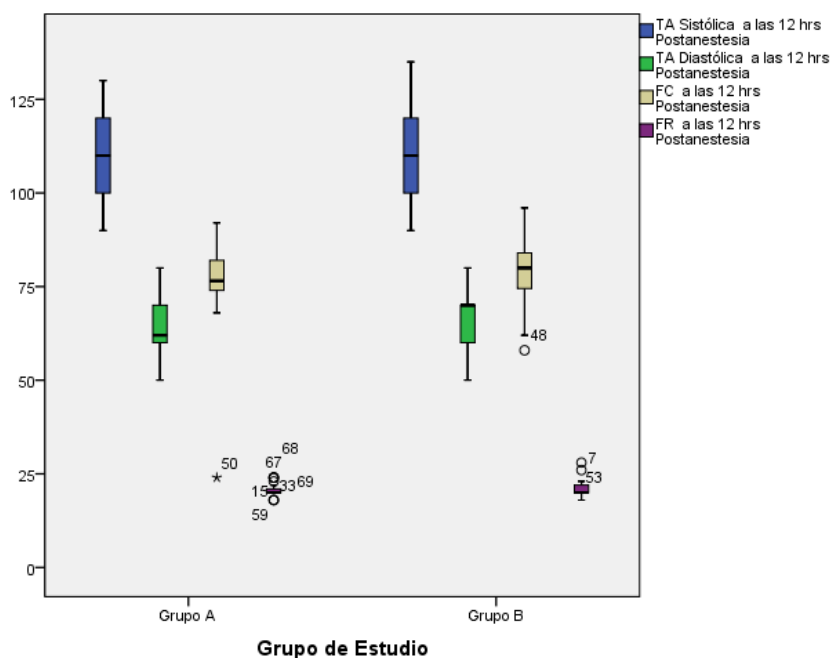
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
TA SISTÓLICA	Grupo A	110.08	10.220	104.45	0.752
	Grupo B	109.51	10.198	103.99	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	65.63	8.319	69.21	0.529
	Grupo B	66.79	7.764	60.27	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	76.53	10.544	111.17	0.326
	Grupo B	79.05	8.528	72.73	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	20.53	1.520	2.31	0.760
	Grupo B	20.74	1.983	3.93	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Gráfica 8 Signos vitales 12 hrs postanestesia por grupos



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Signos vitales a las 18 hrs postanestesia continua con similitud clínica al comparar en ambos grupos estadísticamente no significativa. (tabla 16 y gráfica 9)

Tabla 16. Signos vitales 18 hrs postanestesia por grupos.

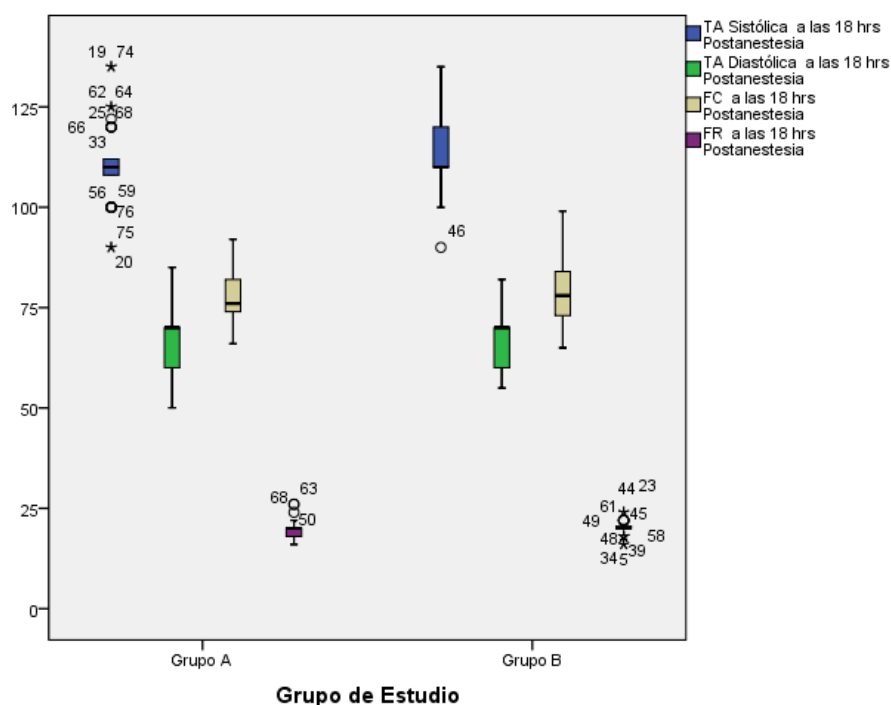
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	p
TA SISTÓLICA	Grupo A	110.58	10.053	101.06	0.415
	Grupo B	112.21	9.319	86.85	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	69.58	8.423	70.95	0.625
	Grupo B	68.72	7.218	52.10	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	77.92	6.565	43.10	0.496
	Grupo B	79.26	7.666	58.77	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	20.03	2.137	4.56	0.440
	Grupo B	20.10	1.698	2.88	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Gráfica 9. Signos vitales 18 hrs postanestesia por grupos.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs,

Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

A las 24 hrs postanestesia los signos vitales se encuentran con similitud clínica al comparar ambos grupos y estadísticamente no significativa. (tabla 16 y gráfica 10)

Tabla 17. Signos vitales 24 hrs postanestesia por grupos.

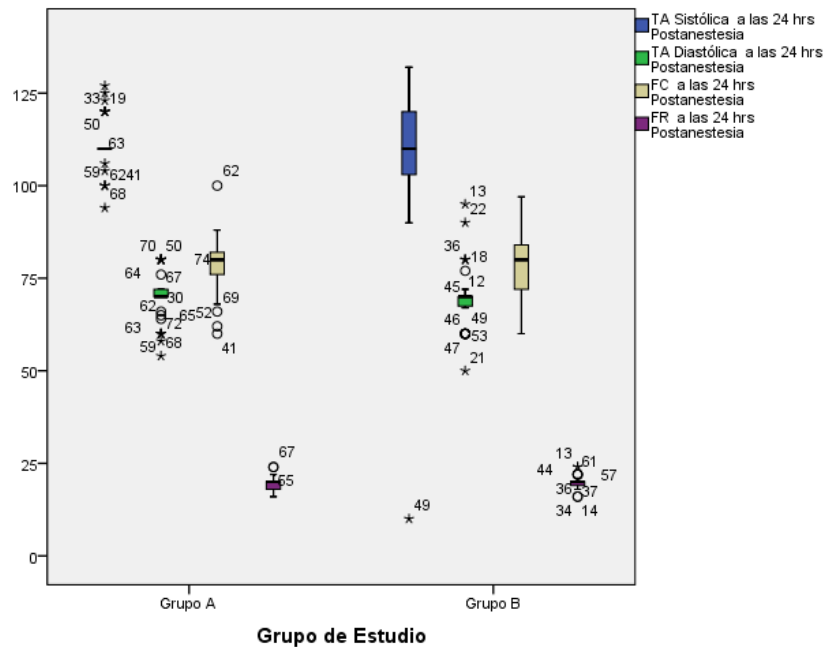
SIGNOS VITALES		X	DE	VARIANZA	P
TA SISTÓLICA	Grupo A	111.03	6.879	47.32	0.849
	Grupo B	109.23	18.884	356.60	
TA DIASTÓLICA	Grupo A	69.92	6.618	43.80	0.487
	Grupo B	69.46	8.239	67.88	
FRECUENCIA CARDIACA	Grupo A	79.13	7.466	55.73	0.988
	Grupo B	79.05	9.613	92.41	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Grupo A	19.74	1.671	2.79	0.546
	Grupo B	19.85	1.725	2.97	

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs, Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.

Prueba U de Mann-Whitney, significancia estadística  $p < 0.05$

Gráfica 10. Signos vitales 24 hrs postanestesia por grupos.



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Grupo A: 50 mcg de Morfina Intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs,

Grupo B: 100mcg de Morfina intratecal + 90 mg de Ketorolaco IV en 24 hrs.



En base a el comportamiento del signos vitales no se muestran diferencias estadística ni clínicamente significativas entre los grupo A y B posterior al análisis inferencial a excepción la frecuencia respiratoria, donde se presenta una diferencia estadística  $p = 0.048$  sin embargo es clínicamente despreciable, dado que la diferencia oscila en 2 respiraciones por minuto, de igual manera se presenta una diferencia estadísticamente significativa en la saturación de Oxígeno basal sin embargo clínicamente no resulta significativa, dado que los valores de la misma varia en 2%.

No hubo casos graves de descontrol hemodinámicos en ninguno de los dos grupos, depresión respiratoria ni alteraciones que requirieran tratamiento farmacológico.

Con este análisis de signos vitales se complementa la segunda parte de la hipótesis alternativa donde se postuló que el esquema analgésico A es igual de seguro que el esquema analgésico que el B.

## **IX. DISCUSIÓN**

En la actualidad el dolor postoperatorio constituye la principal causa de dolor agudo, sin embargo se ha aceptado que él mismo ha sido mal tratado e insuficientemente prevenido presentando una incidencia elevada entre el 46 y 53%.

La evaluación del dolor es compleja ya que sufre la influencia de factores emocionales, étnicos, culturales y cognitivos. Para uniformizar y hacer con que esa evaluación sea más objetiva, se han creado escalas para la evaluación del dolor. Las más usadas son la escala analógico-visual (EAV) y la escala numérico-verbal (ENV).

La morfina intratecal es el opioide más estudiado para la analgesia después de las cesáreas ya genera una analgesia postoperatoria adecuada y a largo plazo, incluso con bajas dosis.

La literatura existente describe la comparación de diferentes dosis de morfina intratecal con la finalidad de lograr una analgesia postquirúrgica adecuada con los menores efectos secundarios principalmente depresión respiratoria así como también de náuseas, vómito, prurito, retención urinaria y sedación. Se ha estudiado a la morfina como único fármaco vía espinal y en combinación con otros analgésicos no opioides pretendiendo garantizar una analgesia postquirúrgica satisfactoria en las pacientes obstétricas.

Basándose en el hecho de que proporcionando una analgesia postquirúrgica adecuada se obtendrá un mejor confort en las pacientes obstétricas y mejorar la lactancia materna.

En nuestra investigación se comparan dos esquemas analgésicos, 50 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs vs 100 mcg de morfina intratecal más 90 mg de ketorolaco IV en 24 hrs, grupo A y B respectivamente para

investigar si existen diferencias en la seguridad y eficacia analgésica en pacientes postoperadas de cesárea; como se muestran en los resultados, la analgesia postquirúrgica en ambos grupos fue similar, con predominio de dolor leve en los intervalos horarios evaluados (6, 12, 18 y 24 hrs), los efectos adversos y estado hemodinámico fueron similares en ambos grupos, Un estudio similar realizado en el 2012 Egidio *et al.* <sup>(45)</sup> desarrollado en Brasil concluyó que 50 mcg de morfina intratecal proporcionan la misma calidad de analgesia que 100 mcg, con una menor incidencia de efectos secundarios para analgesia después de cesárea. Concuerdando con los datos obtenidos en nuestra investigación, en los cuales se observa que una dosis de 50mcg de morfina presenta seguridad y eficacia analgésica.

Bejar *et al.* de Argentina <sup>(46)</sup>, compararon morfina intratecal vs morfina Intravenosa para analgesia postoperatoria en cesárea, demostraron que al adicionar 100 mcg de morfina intratecal ofrece ventajas analgésicas, obstétricas y perinatológicas en comparación con su administración sistémica, concluyendo la morfina intratecal a bajas dosis logra mejor calidad analgésica sin reacciones adversas mayores, convirtiéndose en una opción válida y segura.

En el 2004 Correa *et al.* de Cuba <sup>(47)</sup> llevo a cabo un estudio comparativo en analgesia postoperatoria con morfina base en cirugía abdominal, donde concluyó que adicionar 200mcg de morfina vs placebo, presenta mayor analgesia a las 24 hrs con efectos adversos indeseables. Mostrando que aplicar morfina intratecal da una adecuada analgesia. A pesar de que en nuestro estudio se utilizaron dosis menores de Opiode, la analgesia a las 24 hrs fue adecuada presentando en ambos grupos EVA media de 2.66 (DE  $\pm$ 0.815) grupo A y 0.87 (DE  $\pm$ 0.864) grupo B sin significancia estadística, sin embargo nuestro grupo de estudio también utilizamos un AINE sistémico, en este caso 90mg de Ketorolaco en 24 hrs hecho que modifica la eficacia analgésica en nuestro grupo de estudio. En el meta análisis realizado por Gehling y Tryba en Gran Bretaña <sup>(48)</sup>, se evaluaron el riesgo y efectos secundarios de la morfina intratecal combinada con anestésicos locales espinales, concluyendo que el uso de morfina intratecal se asoció con un aumento moderado y clínicamente

relevante de náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria, además de una mayor incidencia de depresión respiratoria con dosis altas de morfina intratecal (>500mcg) comparada con dosis estándar (50-300 mcg). En nuestro estudio se utilizaron dosis menores de morfina observando la presencia de efectos adversos principalmente de prurito entre las 2 y 6 hrs postanestesia (20.8%) seguido de nausea (13%) pero independiente de la dosis los efectos adversos fueron similares, sin presentar depresión respiratoria.

Cepeda *et al.* en 2005 <sup>(49)</sup>, compararon el uso de ketorolaco vs morfina vs morfina-ketorolaco, donde el resultado fue que los opioides son analgésicos más eficaces que los AINE. Adición de AINE a los opioide reduce las necesidades de morfina y los efectos secundarios relacionados con los opioides en el postoperatorio inmediato. En nuestro estudio asociamos un AINE sistémico y dos dosis de morfina intratecal buscando disminuir la dosis de morfina intratecal y por tanto los efectos secundarios de la misma, sin perder el efecto analgésico que se ve potencializado por el Ketorolaco y concluimos que para nuestra población de estudio no se encontraron diferencias en la seguridad y eficacia de ambos grupos conclusiones similares a las reportados en los estudios mencionados.

Se debe mencionar que en cuanto a los cambios hemodinámicos presentados en los diferentes estudios <sup>(43, 44, 45)</sup>, las variantes hemodinámicas en frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, diastólica, frecuencia respiratoria muestran cambios mínimos respecto a los signos vitales basales, como se muestra en nuestro estudio y que la presencia de casos con depresión respiratoria se presenta con dosis mayores de morfina intratecal, con ausencia de este último efectos secundario en nuestro estudio.

Con este análisis se compueba la hipótesis alternativa donde se postuló que el esquema analgésico A es igual de eficaz y seguro que el esquema analgésico que el B.

Por último coincidimos que la dosis recomendada en la literatura de morfina intratecal de 100-200mcg como fármaco único para analgesia postcesárea <sup>(22)</sup> es equipotente a la administración de 50mcg de morfina intratecal combinada con un AINE sistémico.

## **X. CONCLUSIONES.**

De acuerdo a los resultados del presente estudio se puede concluir que el esquema de analgesia A es igual de eficaz y seguro que el esquema de analgesia B, sin embargo estas observaciones deben de ser interpretadas con precaución ya que solo se evaluaron pacientes sometidos a cesárea sin comorbilidades asociadas y con un pequeño tamaño de muestra y los resultados no pueden ser generalizados a otras poblaciones.

Ambos esquemas resultaron eficaces con un numero comparable de efectos secundarios lo cuales se incluyeron prurito, nausea, vomito, retención urinaria en este mismo orden.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de signos vitales siendo el mismo en ambos grupos lo cual nos habla de la similitud al usar ambos esquemas analgésicos.

Se requieren más estudios en nuestra población para poder generalizar los resultados a otras poblaciones, aunque coinciden con los resultados en otros ensayos clínicos controlados reportados en la literatura internacional.

## **XI. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.**

Se puede utilizar de manera indistinta 50 mcg y 100mcg de morfina vía intratecal para el manejo del dolor postquirúrgico en paciente postoperada de cesárea, siempre y cuando se asocien con un AINE sistémico.

Aunque el porcentaje de efectos secundarios fue bajo en nuestro estudio el uso de morfina intratecal conlleva la necesidad de una adecuada monitorización para detectar y tratar oportunamente la presencia de prurito, náusea, vómito, retención urinaria y depresión respiratoria.

El esquema utilizado (opiode intratecal más AINE intravenoso) en nuestro estudio es una opción analgésica que cumple con los postulados de multimodalidad e hipotéticamente pareciera que los resultados comprueban el sinergismo analgésico entre los fármacos utilizados y se sugiere el diseño y realización de nuevos estudios en la misma línea de investigación.

Es recomendable que todos los pacientes postquirúrgicos tengan por lo menos 2 fármacos de mecanismos distintos y/o distintas vías de administración que maximicen su efecto analgésico ya que la incidencia de dolor postoperatorio es alta y es una prioridad en el tratamiento integral de paciente quirúrgico.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Maya J. Historia cultural del dolor. *Estud. hist. mod. contemp. Mex.* 2013; 45. <http://www.scielo.org.mx/scielo.php>.
2. Fernández B, Márquez C. Dolor y enfermedad: evolución histórica I. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 1999; 6: 281-91.
3. Aoün Soulie C, Briceño-Iragorry L, editors. Colección Razetti: El dolor en la historia. Caracas: Ateproca; 2010. 163-224.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: Task Force on Taxonomy of the IAPS, 2da ed. Seattle: IASP Press; 1994.
5. López S, González G, Machado J, De León M, Álvarez D. Dolor postoperatorio agudo: el pan nuestro de cada día. *Arch Med de Camagüey,* 2005; 9 (2).
6. Marrón M, Mille J, Aréchiga G, Mejía G. Dolor agudo perioperatorio. *Rev Mex Anest.* 2014; 37 (1): S155-8.
7. Covarrubias A, Silva A, Nuche E, Téllez M. El manejo del dolor postoperatorio en obstetricia: ¿Es seguro? *Rev Mex Anest* 2006; 29 (4): 231-9.
8. INEGI, Censos natalidad 2012.
9. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North America.* 2005; 23(1): 185-202.
10. Organización mundial de la salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012.
11. Smaili N, Smaili B, Baez D, Somaza P, Hurtado F. Manejo del dolor agudo en el postoperatorio. *Rev Medi Crít.* 2004; 1(3): 118-25.
12. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología.* Ed. OMS. Barcelona. 2005; 28 (3): 33-37.
13. Pérez T, Castañeda J. Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. *Rev Cub Anest y Reanim.* 2012; 11(1):19-26.



14. Kopf A, Niles B. Patel. Guía para el manejo del Dolor en condiciones de bajos recursos. International Association for the Study of Pain. Washington, 2010.
15. Murial C, García A. Master del dolor: Bases de la fisiología y fisiopatología del dolor. <http://www.masterdolor.com/index.php/indice-temas>.
16. Perena MJ, Perena MF, Rodrigo-Royo MD, Romera E. Neuroanatomía del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000; 7: Supl. II, 5-10.
17. Macintyre P, Scott D, Schug S, Visser E, Walker S. Acute pain management: scientific evidence. 3er Ed. Australia: Australian and new zealand college of Anaesthetists and faculty of pain Medicine, 2010.
18. Reyes A, De la Gala F, Garutti I. Postoperative pain: multimodal analgesia. 2004; 2 (3): 176-188.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pain relief during labor. AGOG Committee Opinion No 295. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 213.
20. Viel E, Jaber S, Ripart J, Navarro F, Eledjam J. Analgesia postoperatoria en el adulto (excluida la cirugía ambulatoria). *EMC Anestesia-Reanimación* 2007; 33 82: 1-28.
21. Leung AY. Postoperative pain management in obstetric anesthesia-new challenges and solutions. *J Clin Anesth*. 2004; 16(1): 57-65.
22. González de Mejía N. Postoperative multimodal analgesia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 112-118.
23. Mugabure B, Tranque I, González S, Garde R. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*. 2007; 54: 29-40.
24. Hinz B, Renner B, Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors--a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3(10): 552-60.
25. Zeilhofer H, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27(9): 467-74.
26. Resman-Targoff BH. Ketorolac: a parenteral nonsteroidal antiinflammatory drug. *DICP*. 1990;24(11):1098-104.

27. Zavaleta M, Jiménez N, Zavala C. Ketorolaco. *Rev medica sur* 2007; 14(1): 14-20.
28. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* 2013; 116(5): 1063-75.
29. Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11:S133-S153.
30. Villajero DM, Murillo ZJ, Alvarado HH. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Edu Inv Cli* 2000 May-Ago; (1 supl 2): 106-137.
31. Chauvin M. Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina. *EMC Anestesia-Reanimación* 2011; 37 (2): 1–24.
32. Pattinson K. Opioids and the control of respiration *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (6): 747-758.
33. Galea M. Morphine-induced pruritus after spinal anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (3): 426.
34. Borgeat A, Stirnemann HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anaesthesiology* 1999;90:432-6.
35. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013 Jul; 29(3):303-7.
36. Banihashem N, Hasannasab B, Alereza H. Does dexamethasone prevent subarachnoid meperidin-induced nausea, vomiting and pruritus after cesarean delivery? *Saudi J Anaesth.* 2013; 7(2): 138-41.
37. Tomaszewski D1, Bałkota M, Truszczyński A, Machowicz A. Intrathecal morphine increases the incidence of urinary retention in orthopaedic patients under spinal anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014 Jan-Mar;46(1):29-33.
38. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; 20(9):682-9.
39. Mugabure B, González S, Uría A, Torán L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2012; 19 (2): 72-94.

40. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 33-45.
41. Sultan P, Gutierrez M, Carvalho B. Neuraxial Morphine and Respiratory Depression. *Drugs*. 2011;71(14): 1807-19.
42. Rathmell J, Viscomi C, Ashburn M. Management of Nonobstetric Pain During Pregnancy and Lactation. *Anesthesia & Analgesia*. 1997; 85 (5): 1074-87.
43. Serrano M, Caballero J, Cañas A, García P, Serrano C y. Prieto J. Valoración del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2002; 9: 94-108.
44. Carvalho F, Tenorio, S. Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia después de la cesárea. *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2013; 63 (6): 492-99.
45. Egydio de Carvalho F, Tenório S. Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia después de la cesárea. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013; 63(6): 492-9.
46. Bejar J, Santiago R, Enrique D. Estudio comparativo de morfina intratecal vs morfina sistémica para analgesia postoperatoria en cesárea. *Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Actas Peru Anesthesiol*. 2013; 21 (1):18-26.
47. Correa M, Castillo V, García A, Gonzáles A, Bazart P. Analgesia postoperatoria con morfina base en cirugía abdominal. *Rev Ciencias Médicas*. 2004; 8 (1): 03-12.
48. Gehling M1, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009; 64 (6): 643-51.
49. Cepeda M, Carr D, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1225-32.

#### XIV. ANEXOS

##### Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, en plena capacidad de mis facultades mentales, autorizo sea incluida en el estudio “SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOS ESQUEMAS ANALGÉSICOS EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CESÁREA. 50 MCG DE MORFINA INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS VS 100 MCG DE MORFINA INTRATECAL MAS 90 MG DE KETOROLACO IV EN 24 HRS. EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO”.

Declaro que me fueron explicados a mi entera satisfacción y entiendo el diagnóstico, la gravedad del padecimiento, tratamiento, los procedimientos a realizar, las alternativas terapéuticas, los riesgos médicos, quirúrgicos y anestésicos, así como los beneficios y pronósticos a corto, mediano, largo plazo y las posibles complicaciones.

Se y entiendo que durante los actos anestésicos, el proyecto de atención puede cambiar según crean necesario los médicos responsables del caso, lo cual acepto y autorizo.

Además autorizo que mi caso sea utilizado con fines estadísticos en cualquier nivel de aprendizaje médico bajo las normas bioéticas establecidas.

Firma de la paciente Firma del anestesiólogo

\_\_\_\_\_

Firma del testigo Firma del testigo

\_\_\_\_\_

Para dudas y comentarios comunicarse con la Dra. María Solkim Hernández Osorio.  
Tel 2178280 ext. 154.

Anexo 2. HOJA RECOLECTORA DE DATOS

Nombre:	IMI:	Grupo:
Edad:	Peso:	Talla:
Diagnostico prequirúrgico:	ASA:	
Edad gestacional:	G:	P: A: C:
Tipo anestesia:	Hora inicio:	Hora bloqueo:
No intentos bloqueo	Incidentes:	

	Basal	A los 5 minutos del bloqueo	Recuperación	Ingreso a piso	12 Hrs	18 Hrs	24 Hrs
TA							
FC							
FR							
SAO2							
Nauseas							
Vómito							
Prurito							
Retención urinaria							
Sedación (Ramsay)							
Depresión respiratoria							
EVA							

	HORARIO	NUMERO DOSIS:
Rescate (Ropivacaina 0.2% 20mg PD)		
Ondansetron:		
Difenhidramina:		
Sonda Foley		

Observaciones: