



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES DE  
LA FACULTAD DE MEDICINA.

SECRETARÍA DE SALUD EN MICHOACÁN  
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

---

**"ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 0.1 Y 0.2 MG DE SULFATO DE MORFINA  
INTRATECAL CON 6 MG DE BUPIVACAÍNA HIPERBÁRICA EN ANALGESIA  
POSTERIOR A CESÁREA".**

TESIS.

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ANESTESIOLOGÍA.**

PRESENTA:

DR. JULIO CÉSAR GUILLÉN MARTÍNEZ.

ASESOR:

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO.

CO ASESORES:

DR. JOSÉ ROLANDO CHÁVEZ CORTÉS.

DR. JULIO CÉSAR GONZÁLEZ JIMÉNEZ.

ASESORÍA METODOLÓGICA Y ESTADÍSTICA:

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA.

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO, MAYO 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA":  
DR. JOSÉ CARLOS PINEDA MÁRQUEZ.**

---

**JEFE DE ENSEÑANZA:  
DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.**

---

**ASESOR DE TESIS:  
DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO.**

---

**CO ASESOR:  
DR. JOSÉ ROLANDO CHÁVEZ CORTÉS.**

---

**CO ASESOR:  
DR. JULIO CÉSAR GONZALEZ JIMÉNEZ.**

---

**ASESORÍA METODOLÓGICA Y ESTADÍSTICA:  
DRA MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA.**

---

**REALIZÓ TESIS:  
DR. JULIO CÉSAR GUILLÉN MARTÍNEZ.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi familia que brindo su apoyo incondicional, para volver realidad el sueño de todo médico general: Ser especialista.

Al personal del hospital que me ayudo a terminar este proyecto y brindarme la oportunidad de seguir aprendiendo más, día tras día.

## **DEDICATORIA:**

A mi padre que me impulso a ser un profesionalista.

A mi madre que me apoyo en todo momento.

A mi esposa por ser una persona admirable y comprender mi especialidad.

A mi hija que llena nuestra vida de alegría y nos da motivo para seguir adelante.

## ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MORFINA.....	2
SITIOS DE UNIÓN DE LA MORFINA: LOS RECEPTORES OPIOIDES, MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MORFINA: PRESINÁPTICO, POSINÁPTICO, SUPRAESPINAL Y ESPINAL.....	4
PROPIEDADES DE LA MORFINA.....	8
EFFECTOS DE LA MORFINA.....	9
ANTECEDENTES GENERALES DEL USO DE MORFINA INTRATECAL.....	14
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS, MATERIAL Y MÉTODOS: DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y POBLACIÓN.....	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN.....	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN Y PROCEDIMIENTO.....	20
VARIABLES DE ESTUDIO, ANÁLISIS ESTADÍSTICO, CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	33

## INTRODUCCIÓN.

La provisión de analgesia óptima después de operación cesárea permanece en constantes cambios, tanto así que la satisfacción del alivio al dolor, debe ser balanceada con la habilidad de la madre en los cuidados de su recién nacido. La nueva tecnología para control del dolor posoperatorio como la analgesia controlada por el paciente (ACP) y la analgesia epidural continua e intermitente, son caras y pueden limitar la habilidad, de una mujer en los cuidados de su producto después del nacimiento debido a los efectos sedantes de los opiodes y el bloqueo motor por los anestésicos locales. <sup>(1.)</sup>

La adición de morfina al anestésico local por vía espinal para la anestesia, parece ideal para analgesia perioperatoria en cesárea por las siguientes razones:

Primero: Debido a que ambas drogas pueden ser inyectadas simultáneamente en una punción. La combinación de sulfato de morfina con bupivacaína hiperbárica al 0.5% con dextrosa al 8%, no afecta los niveles de bloqueo sensitivo y motor, ni la regresión anestésica ya que se reduce ligeramente la densidad pero permanece altamente hiperbárica con respecto al líquido cefalorraquídeo. <sup>(2,3.)</sup>

Segundo: Es más seguro que la morfina epidural, si se considera la migración del catéter epidural al espacio subaracnoideo, lo cual aumenta el riesgo de administrar altas dosis que produzcan depresión respiratoria.

Tercero: Una dosis pequeña y única de morfina puede aliviar el dolor posoperatorio de una operación abdominal baja, como la cesárea, tomando en cuenta que la inyección de altas dosis con rangos mayores de 0.3 MG a 1.0 MG conlleva el riesgo de depresión respiratoria, mayor incidencia de somnolencia, prurito, náusea y vómito. <sup>(4,5.)</sup>



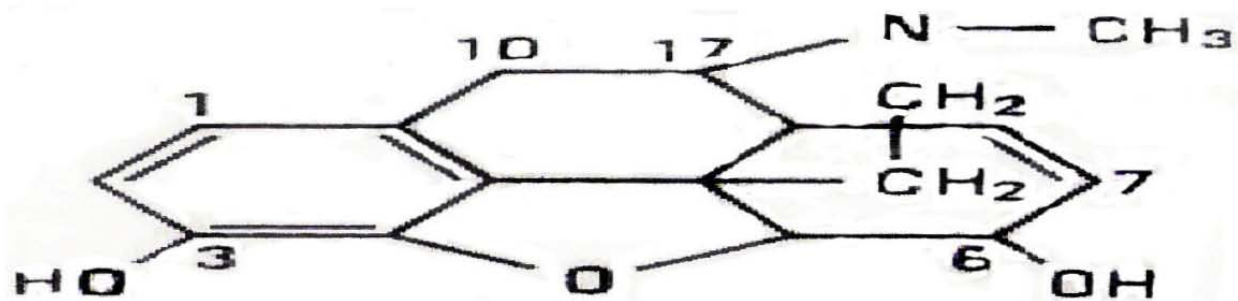
## ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MORFINA.

La primera referencia indudable al jugo de amapola se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C. La palabra opio deriva del griego “jugo” ya que el compuesto se obtenía de la semilla no madura de la amapola, “*papaver somniferum*”, el jugo se seca y se obtiene polvo, que contiene más de 20 alcaloides diferentes, de los cuales la morfina, pertenece a la clase química de los fenantrenos (10 % opio), muchos derivados



AMAPOLA

semisintéticos se preparan modificando esta fórmula ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) cuya estructura química es:



MORFINA

Se atribuye a Paracelso (1493-1541) haber popularizado el uso de opio en Europa y a mediados del siglo XVI, los usos del opio que aún son válidos eran bien conocidos, y en 1680 Sydenham escribió: “Entre los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal, ni tan eficaz como el opio”. En el siglo XVIII en el Oriente se hizo popular el fumar opio y en Europa la fácil disponibilidad llevó a cierto grado de abuso. En 1806, Friedrich Wilhelm Adam Sertürner logró aislar a partir del opio la morfina, dándole este nombre por el dios griego del sueño Morfeo, rápidamente se sucedieron los descubrimientos de otros alcaloides contenidos en el opio (codeína) pero el problema de la adicción estimuló, la búsqueda de analgésicos opiodes potentes libres del potencial para provocar adicción. Estos agentes no sólo han extendido el número de entidades terapéuticas disponibles si no que también, junto con el descubrimiento posterior de receptores para opiodes y péptidos endógenos que se fijan a estos, contribuyeron a modificar nuestros puntos de vista acerca de las acciones de los opiodes.

## **SITIOS DE UNIÓN DE LA MORFINA: LOS RECEPTORES OPIOIDES.**

Estos están unidos a proteína G, por tanto son capaces de actuar como compuertas de iones, organizar el calcio intracelular y fosforilar proteínas. Existe evidencia sólida acerca de la existencia de 3 tipos en los receptores opiodes:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa), y  $\delta$  (delta) todos con subtipos 1 y 2 ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ;  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ;  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ). La analgesia se asocia a la actividad de receptores  $\mu_1$  y  $\kappa$  en la médula espinal y  $\mu_1$  a nivel supraespinal. La morfina tiene 10 veces más afinidad a los receptores  $\mu_1$  que por los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ , y menor afinidad a los receptores  $\mu_2$ , una consecuencia de la actividad  $\mu_2$  incluye la depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad intestinal y sensación de bienestar (euforia).

## **MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MORFINA.**

Los agonista opiodes como la morfina provocan analgesia al unirse a receptores específicos ubicados de manera principal en región supraespinal y espinal, implicadas en la transmisión y modulación del dolor donde tienen 2 acciones directas bien establecidas en los niveles neuronales, como se describen a continuación y se representa en la figura 1 de la siguiente página:

### **1.- PRESINÁPTICO:**

Al activar receptores  $\kappa$  cierra los canales de calcio dependientes del voltaje reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios como la acetilcolina, noradrenalina, glutamato, serotonina y sustancia P.

## 2.- POSTSINÁPTICO:

Al activar receptores mu y delta abre los canales de potasio lo que inhibe la despolarización de estas neuronas.

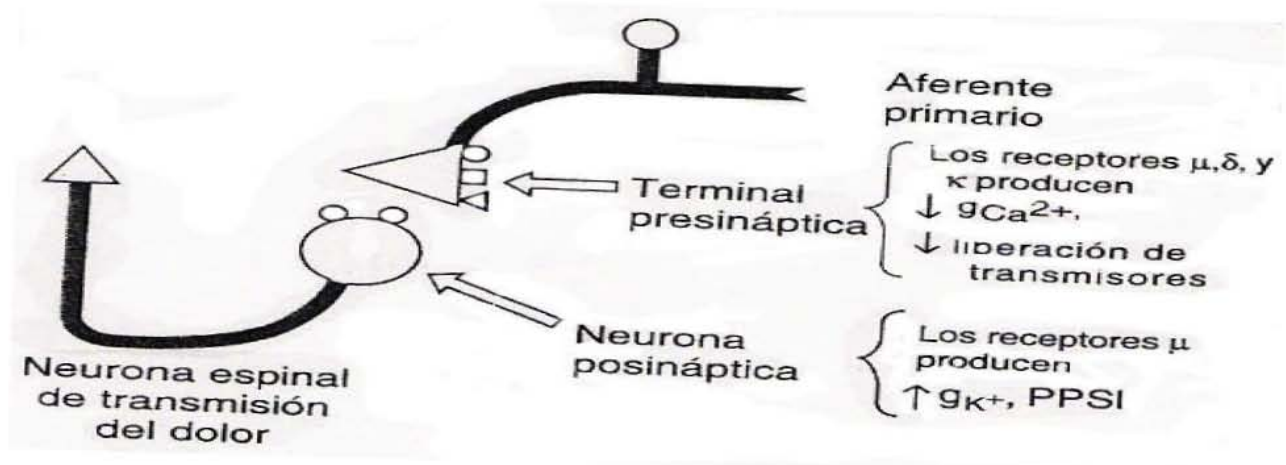
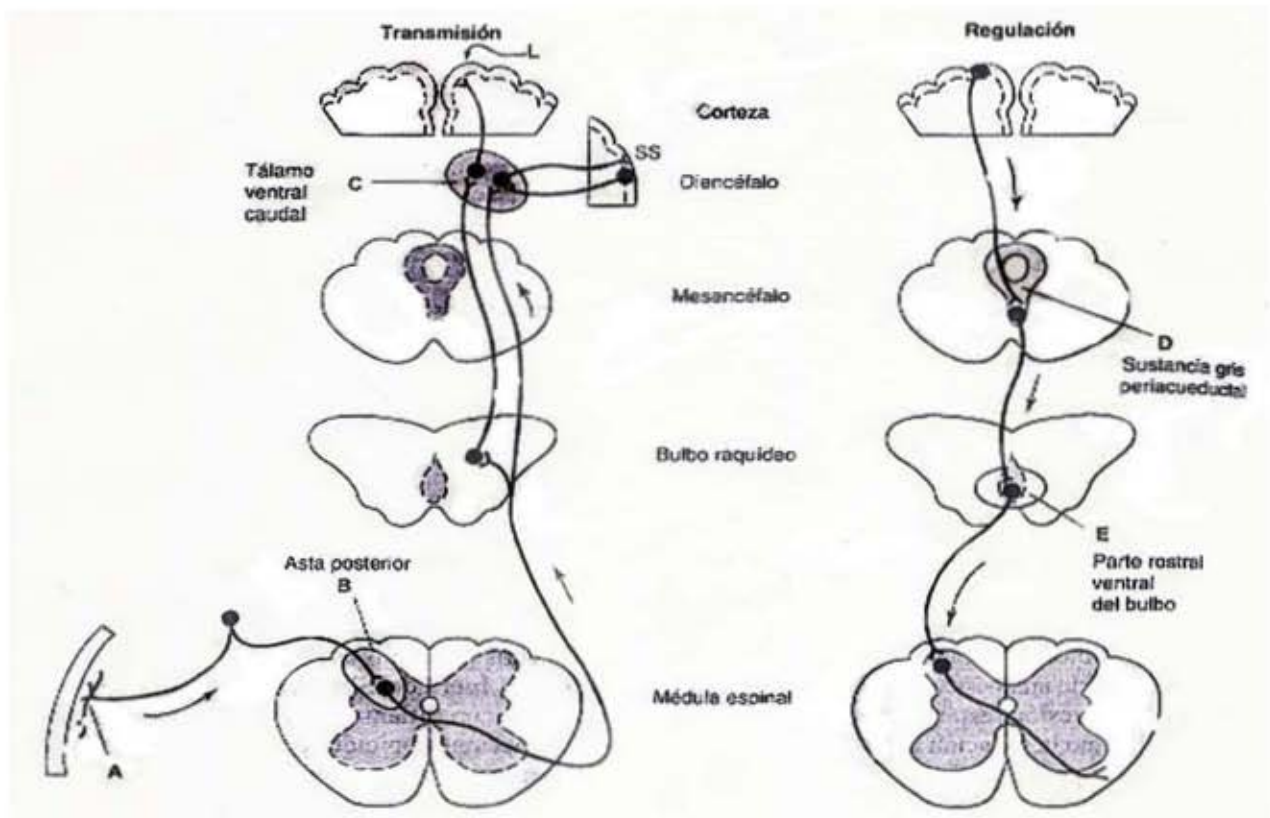


Figura 1.

## SUPRAESPINAL:

A este nivel, ejercen su efecto en diferentes receptores opioides especialmente los mu 1 inhibiendo las neuronas, en sitios conocidos como las vías descendentes moduladoras del dolor, incluyendo la médula ventral rostral, el locus cerelus y el área gris periacueductal del mesencéfalo. Al administrar opioides exógenos vía sistémica, actúan sobre los circuitos cerebrales que contienen péptidos opioides endógenos, provocando su liberación, luego al unirse a receptores delta y kappa alivian el dolor. Se ha demostrado que los opioides exógenos y endógenos pueden producir analgesia fuera del sistema nervioso central, en especial, el dolor relacionado con la inflamación, el cual es susceptible a estas acciones. La identificación de receptores mu funcionales en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales apoya esta hipótesis. <sup>(6.)</sup>

Los sitios supuestos de acción de analgésicos opioides se muestran en la siguiente figura (color más oscuro). A la izquierda, se muestran los sitios de acción sobre la vía de transmisión del dolor, desde la periferia hasta los centros más altos. **A:** Acción directa de opioides sobre tejidos periféricos inflamados. **B:** La inhibición se produce en la médula espinal. **C:** Posible sitio de acción en el tálamo. Diferentes regiones talámicas proyectan a la corteza somatosensorial (SS) o límbica (L). A la derecha, acciones de opioides sobre las neuronas moduladoras del dolor en el mesencéfalo (**D**) y en la médula (**E**) control indirecto de la transmisión de las vías del dolor.

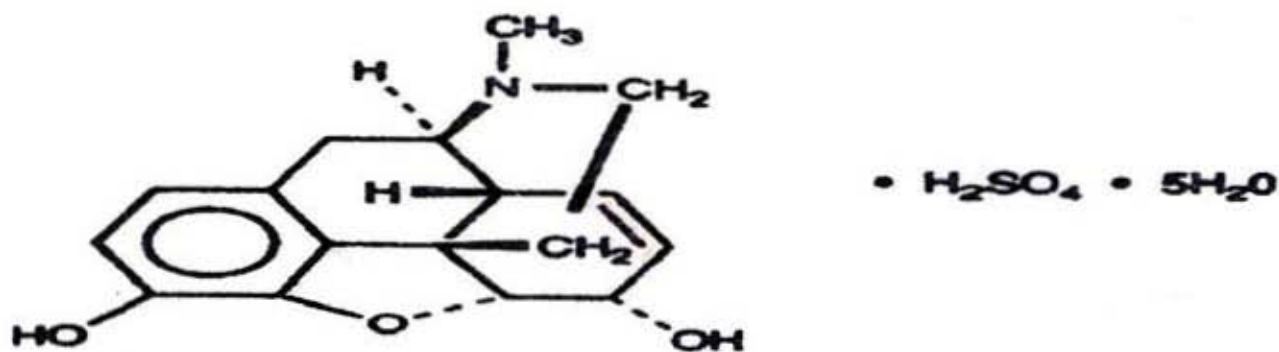


## **ESPINAL:**

Los opioides intrarraquídeos ejercen sus efectos primarios en la sustancia gelatinosa de Rolando (Laminas I y II de Rexed) del asta dorsal, que es el sitio donde confluyen las aferentes primarias A delta y C. Esta zona de la médula procesa la información dolorosa aferente y contiene receptores  $\mu$ , delta y kappa. Cuando se activan los receptores  $\mu$  1 y delta, disminuyen el dolor somático y cuando se activan los  $\mu$  1 y kappa se inhibe el dolor visceral. Los opioides subaracnoideos llegan a la médula espinal por dispersión directa a partir del líquido cefalorraquídeo, diversas propiedades farmacocinéticas determinan hasta que grado llegan al asta dorsal: la solubilidad en lípidos, el peso y estructura molecular, el  $P_k$ , el área superficial expuesta y la vía de administración (raquídea o peridural). Al parecer el factor más importante es la solubilidad lipídica, mientras más lipofílico el opioide, más rápido traspasa los tejidos y de la misma manera se inicia la analgesia al llegar a su sitio de acción. La morfina relativamente es hidrofílica, permanece más tiempo en el líquido cefalorraquídeo con un periodo de latencia de 30 a 60 minutos, si se compara con otros como el fentanil que es lipofílico lo que lo hace entrar más rápido a los tejidos medulares. Así, la morfina produce analgesia segmental profunda y de mayor duración sin provocar alteraciones significativas de las funciones motoras y sensitivas, pudiendo llegar ascender por el canal raquídeo, hacia niveles medulares más altos, lo que es conocido también como difusión rostral y cuando la anestesia ha desaparecido puede emerger efectos adversos prominentes, especialmente depresión respiratoria la cual se puede evitar seleccionando adecuadamente a las pacientes y administrando las dosis recomendadas en la literatura.

## PROPIEDADES DE LA MORFINA.

El nombre químico para el **sulfato de morfina** es sulfato 7,-8- Didehidro-4, 5-epoxi-17-metil-(5a,6a)morfina-3,6-diolsulfato(2:1)(sal), pentahidrato. La fórmula es  $(C_{17}H_{19}NO_3) \cdot 2H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ , con peso molecular de 758.83, catalogada durante el embarazo como droga tipo C.



SULFATO DE MORFINA

La presentación utilizada en este estudio fue el sulfato de morfina en ampula de 2.5 ml con 2.5 MG (1 MG por ml) libre de preservador. La vía principal para el metabolismo de la morfina es su conjugación con ácido glucorónico en el hígado (Fase II) formando productos activos: Uno de ellos la morfina 6 glucorónido (M6G) en un 10%, con vida media más prolongada y con efecto antinociceptivo más potente que la morfina, los productos inactivos son la morfina 3 glucorónido (M3G) y se produce en un 56%. La relación de M6G y morfina en plasma después de una dosis es de 10:1 y no cambia esta relación con el incremento de la dosis ni con tratamientos prolongados. La excreción es renal en un 90% en las primeras 24 horas principalmente como morfina 3 glucorónido.

## **EFFECTOS DE LA MORFINA:**

**Sobre el hipotálamo y el sistema neuroendocrino:** Desciende la temperatura levemente, pero las dosis crónicas elevadas aumentan la temperatura corporal. Inhibe la liberación de hormona liberadora de corticotropina, disminuyendo las concentraciones circulantes de hormona luteinizante, folículo estimulante, ACTH y B-endorfinas, por otro lado aumenta la prolactina plasmática y la hormona antidiurética (ADH).

**Pupila:** La morfina y la mayoría de los agonistas opioides **mu y kappa** causan constricción de la pupilar en el ser humano. La miosis se debe a la acción excitatoria sobre el segmento autónomo del núcleo del nervio motor oculomotor, en caso de administración de dosis elevadas la miosis es pronunciada y las pupilas puntiformes son patognomónicas.

**Respiración:** La depresión respiratoria puede estar mediada por receptores **mu 2** a nivel bulbar ya que se encuentran en concentraciones elevadas en esta área que se considera importante para el control ventilatorio; También existen evidencias de que los receptores kappa y delta desempeñan algún papel en los efectos depresores de la morfina. Sin embargo, es menos probable que se produzca una depresión respiratoria acentuada luego de la administración de grandes dosis de agonistas kappa selectivos.

El mecanismo primario implica reducción de la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral frente al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), también deprime los centros pontinos y bulbares que regulan el ritmo respiratorio y la respuesta bulbar a



la estimulación eléctrica. Luego de dosis altas de morfina o de otro agonista  $\mu$ , los pacientes respirarán si se les indica hacerlo, pero sin esta instrucción permanecerán relativamente apneicos, el sueño natural también produce una disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios bulbares al  $\text{CO}_2$  y los efectos del sueño y la morfina son aditivos. A dosis terapéuticas deprime las fases respiratorias, frecuencia y volumen minuto e intercambio ventilatorio pulmonar produce respiración irregular y periódica, la depresión máxima se da a los 5-10 minutos por vía intravenosa, 30 minutos vía intramuscular y 90 minutos vía subcutánea. La incidencia de la depresión respiratoria tardía por vía intratecal o epidural es de 0.1%.

**Tos, efectos nauseosos y eméticos:** La morfina deprime este reflejo por efecto directo sobre el centro tusígeno bulbar, pero no existe relación obligatoria entre la depresión de la respiración y la depresión de la tos. Todos los agonistas opioides  $\mu$  clínicamente útiles, producen cierto grado de náuseas y vómitos. Estos son causados por estimulación directa de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) de la emesis, situada en el área postrema del bulbo raquídeo. Ciertos individuos nunca vomitan, mientras que otros lo hacen cada vez que se les administra este agente, y se ha determinado que también la presencia de estos síntomas y signos tiene un componente vestibular.

**Aparato cardiovascular:** Se disminuye la frecuencia cardíaca en parte con disminución de las resistencias vasculares periféricas, debido a liberación de histamina, vasodilatación e hipotensión subsecuente, la cual es revertida por naloxona.

**Cerebro:** La depresión respiratoria con retención de CO<sub>2</sub>, puede provocar vasodilatación cerebral y aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, este aumento de la presión intracraneal no se observa manteniendo la normocapnia durante la ventilación mecánica.

**Tracto gastrointestinal:** Los efectos gastrointestinales de la morfina están mediados principalmente por los receptores **mu y delta**, en el estómago se reduce la secreción de ácido clorhídrico, así como la motilidad con dosis bajas y se prolonga el tiempo de vaciamiento gástrico, en el intestino delgado disminuye las secreciones biliar, pancreática e intestinal y retarda la digestión de los alimentos y por ultimo en el intestino grueso disminuye la peristalsis causando estreñimiento.

**Tracto biliar:** Produce contracción del esfínter de Oddi, esto aumenta 10 veces la presión en el conducto biliar en 15 minutos (Datos observados luego de la administración subcutánea de 10 MG de sulfato de morfina) este efecto persiste durante 2 horas o más, también aumenta la presión del líquido vesicular biliar.

**Tracto urinario:** Inhibe el reflejo urinario, aumenta el tono del esfínter externo y el volumen vesical, lo cual puede causar retención urinaria, que a veces requiere, cateterización. La estimulación de receptores **mu y delta** en el encéfalo o la médula espinal ejercen acciones similares sobre la motilidad de la vejiga.

**Útero:** Restablece a la normalidad el tono, frecuencia y amplitud de contracciones uterinas cuando se ha causado hipertonía con el uso de oxitócicos.

**Piel:** Causa enrojecimiento en cara, cuello y tórax por liberación de histamina, por otro lado los mecanismos del **prurito** después de la administración axial del sulfato de morfina no están totalmente aclarados pero **existen 3 teorías** probables:

**La primera**, el prurito no está relacionado con la liberación de histamina, debido a que los antihistamínicos no son efectivos en su tratamiento cuando se administró morfina espinal. Los receptores en el sistema nervioso central son activados por morfina y están a nivel espinal y supraespinal, los opiodes espinales activan receptores mu en la lámina II de la médula espinal, siendo los responsables de la modulación del dolor y algunos efectos colaterales especialmente el prurito, náusea y vómito. Esto podría explicar el efecto antipruriginoso de la nalbufina y naloxona, debido a que ambos son antagonistas específicos de mu.

**La segunda teoría**, los opiodes causan un efecto excitatorio en las neuronas nociceptivas y no nociceptivas en el asta anterior y posterior de la médula, ya que el propofol puede aliviar el prurito debido a que tiene un efecto inhibitorio en el asta dorsal.

En **la tercera teoría** existe evidencia que los opiodes y el sistema serotoninérgico interactúan cercanamente en el sistema nervioso central: El Ondansetrón un antagonista de los receptores 5 Hidroxitriptamina 3, tiene un efecto antipruriginoso, el papel de este en la nocicepción ha sido reportado. El investigador Francés Yeh reportó en el 2000 que la morfina puede activar los receptores serotoninérgicos tipo 3 por un mecanismo independiente de los receptores opioides. Por lo tanto la irritación directa

de estos receptores serotoninérgicos tipo 3 en el asta dorsal de la médula por la inyección intratecal de la morfina es un posible mecanismo del prurito. <sup>(7.)</sup>

**Rigidez del tronco:** Esta mediada por receptores **mu** y se debe una acción a niveles supramedulares como en el núcleo del rafe, la protuberancia y sitios laterales inmediatos a este en el mesencéfalo. Es más notoria cuando se administran dosis altas endovenosas de opiodes liposolubles por ejemplo: fentanil.

**Tolerancia, dependencia física y potencial abuso:** Estos son debidos al uso repetido y es una limitación para su uso clínico común, es dado por varios factores:

Dependencia física del fármaco, la capacidad de suprimir la abstinencia, el grado de producción de euforia, el límite de toxicidad y el tipo de vía de administración. Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o sus derivados, existe una pérdida gradual en la eficacia, esto es, tolerancia y, por tanto, para reproducir la respuesta original debe administrarse una dosis mayor. Junto con la tolerancia, se desarrolla dependencia fisiológica, la cual se define como una retirada característica o síndrome de abstinencia cuando se suspende el fármaco o se administra un antagonista, se desconoce el mecanismo de tolerancia y dependencia física, pero la activación persistente de los receptores **mu** parece tener una función principal. <sup>(8.)</sup>

## **ANTECEDENTES GENERALES DEL USO DE MORFINA INTRATECAL.**

Desde el descubrimiento de los receptores opioides por Pert y Sydnor en **1973** y la identificación autorradiográfica en el cerebro y la sustancia gelatinosa en el cordón espinal en **1976** por Josef Wang. <sup>(9.)</sup> Se iniciaron estudios con la administración de morfina directamente en el espacio subaracnoideo en ratas obteniéndose, analgesia potente. En estudios subsecuentes se confirmaron estos hallazgos, demostrando que las inyecciones repetidas de morfina no causan efectos adversos, ni reacciones en el tejido de la médula espinal. <sup>(10.)</sup>

Después del resultado de estos experimentos, la administración de opioides intratecales o epidurales ha sido ampliamente administrada en humanos, con datos históricos desde **1901** por el Dr. Otojiro Kitagawa quien la utilizó para el alivio del dolor severo debido a inflamación vertebral junto a un anestésico, obteniendo alivio por varios días. <sup>(11,12.)</sup>

El primer reporte de uso de morfina intratecal en población obstétrica fue en **1981** por Baraka A. et al. Quien administró dosis de 1.0 o 2.0 MG para analgesia obstétrica. Aunque fue efectivo para la primera fase de trabajo de parto, encontraron una alta incidencia de prurito, somnolencia y náusea (85-100%) después de 1.0 MG. <sup>(13.)</sup>

En **1988** Abboud et al. reportó que 0.25 y 0.1 MG de morfina intratecal redujo los puntajes de la E.V.A del dolor hasta un 50% o más en un promedio de 27.7 y 18 horas respectivamente. Los opioides inyectados cerca del cordón espinal también alivian el

dolor obstétrico en el primer periodo de trabajo de parto tanto por vía epidural e intratecal como lo demuestran algunos estudios. <sup>(14, 15, 16,17.)</sup>

En **1988** Ezzat Abouleish, y Narinder Rawal en sus resultados, demostraron que al administrar 0.2 MG de morfina intratecal con 9 MG de bupivacaína hiperbárica, no existe evidencia de depresión respiratoria tanto en la madre y el recién nacido y se mejora la analgesia intraoperatoria y posoperatoria. Además encontraron que la administración parenteral de opiodes parece causar mayor depresión respiratoria de lo que se pensaba. <sup>(18.)</sup> Reportes subsecuentes establecieron la seguridad y eficacia de la morfina intratecal en esta población, pero se enfocaron ampliamente en la dosis única de este opioide.

En **1991** Jiang et al. Estudio las dosis de entre 0 y 0.125 MG, encontrando una relación lineal entre la dosis de morfina y la duración de la analgesia.

En **1997** H. J Huffnagle, DO, MC Norris en un estudio realizado para definir la dosis óptima de morfina intratecal para cesárea de primera vez o repetición utilizó dosis de 0, 0.1, 0.125 y 0.2 MG más 15 MG de bupivacaína hiperbárica encontrando que el efecto platea esta entre la dosis de 0.125 a 0.2 MG, no hubo diferencia entre la incidencia de efectos adversos al administrar dosis de 0.1, 0.125 y 0.2 MG. Recomendando que el mejor método de analgesia posterior a cesárea es la combinación de morfina intratecal y endovenosa. <sup>(19.)</sup>

En **1997** P. F Norman y colaboradores compararon las dosis de 0.25 y 0.1 MG de morfina intratecal junto a 0.01 MG de fentanil más 10.5 MG de bupivacaína hiperbárica en operación cesárea, demostrando que al reducir esta dosis, no disminuían significativamente la incidencia de efectos adversos pero da un alto porcentaje de analgesia inadecuada, definiendo que la dosis de 0.1 MG de morfina intratecal, no son efectivas para el dolor posoperatorio y no ofrecen ventajas en la incidencia de efectos adversos. <sup>(20.)</sup>

En **1999** Jorgen B. Dahl y colaboradores en un artículo de revisión sistémica de estudios cualitativos y cuantitativos controlados, randomizados y ciegos con el propósito de investigar el efecto del opioide agregado a la anestesia espinal en pacientes sometidas a cesárea, encontró que la morfina intratecal reduce el dolor y el consumo analgésico en el posoperatorio y basados en la evidencia actual recomiendan el uso de 0.1 MG como dosis de elección. <sup>(21.)</sup>

En el **2003** el Dr. Katsuyuki Terajima, realizaron un estudio con el propósito de encontrar la eficacia analgésica de 0.2 MG de morfina intratecal agregada a 10 MG de bupivacaína hiperbárica, en operación cesárea de primera vez, demostrando que reduce significativamente el dolor posoperatorio y los requerimientos analgésicos además utilizaron antiinflamatorios no esteroideos por vía rectal al final de la cirugía en todas las pacientes. <sup>(1.)</sup>

## **OBJETIVOS:**

- Comparar la duración analgésica posoperatoria con las dosis de 0.1 MG y 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal.
- Comparar la incidencia de efectos adversos en el posoperatorio con la administración de 0.1 y 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal.



## **HIPÓTESIS:**

- 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal proporciona una mayor duración analgésica y la incidencia de efectos adversos, no limita su uso como dosis de elección.

## **JUSTIFICACIÓN:**

- En este hospital la analgesia posoperatoria en las pacientes sometidas a cesárea es manejada rutinariamente con analgésicos por vía endovenosa e intramuscular, actualmente se puede utilizar la anestesia espinal para brindar una analgesia con mayor duración, menor consumo de analgésicos y a un menor costo.
- Al no existir experiencia documentada con sulfato de morfina intratecal en México para Analgesia posoperatoria en cesárea es necesario tener experiencia propia en el tema.
- Debido a la controversia existente en la literatura internacional con respecto a la dosis más recomendada, es por lo que se propone comparar la dosis de 0.1 y 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal, enfocado en la duración analgésica e incidencia de efectos adversos y así determinar cual será la dosis de elección que se pueda utilizar en este grupo de pacientes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.**

El presente es un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado y doble ciego.

### **POBLACIÓN.**

Se incluyeron 40 pacientes que ingresaron al Hospital General "Dr. Miguel Silva" de la Secretaría de Salud de Morelia, Michoacán, México, con edades entre 16 a 33 años que cursaban embarazo de término 38 a 40 semanas de gestación, a las que se le realizó operación cesárea de urgencia o electiva y fueron divididas aleatoriamente en 2 grupos de 20 cada uno de los cuales el grupo 1 recibió 0.2 MG y el grupo 2 recibió 0.1 MG de sulfato de morfina mezclado con el anestésico que fue la bupivacaína hiperbárica 6 MG por vía intratecal.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con embarazo de término y candidatas a cesárea electiva o de urgencia.
- Estado físico I según la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (American Society of Anesthesiologist, ASA).

## **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- Embarazo pretérmino y enfermedades hipertensivas del embarazo.
- Exposición durante el embarazo a opiodes
- Contraindicaciones de anestesia regional.
- Hipersensibilidad a opiodes o anestésicos locales.
- Atopias, hipersensibilidad o alergias a más de 2 fármacos.
- Adicción a drogas y/o alcohol.
- Uso de fenotiazinas, inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos.
- Trastornos psiquiátricos.
- Obesidad mórbida.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia cardíaca congestiva o cor pulmonar.
- Asma bronquial, enfisema pulmonar.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Las pacientes que después de haber autorizado su participación en el protocolo desistieron de ello.
- Las pacientes a las que se les administró analgésicos por cualquier vía sin presentar dolor con escala visual análoga numérica de 3 o mayor, posterior a la cirugía.

## **PROCEDIMIENTO.**

El presente estudio fue realizado en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la Secretaría de Salud de Morelia, Michoacán, México durante los meses de Enero y Febrero de 2005, todas las pacientes ingresaron a quirófano y en la mesa quirúrgica fueron medicadas con ranitidina a 2 MG/KG, hidratación con cristaloides a 10 ml /KG, vía endovenosa, monitoreo no invasivo, se registraron los signos vitales basales preanestésicos; Para la aplicación de la anestesia espinal se puso a la paciente en decúbito lateral izquierdo con la mesa en posición horizontal a 0 grados, previa asepsia y antisepsia de la región lumbar, se ubicó el espacio intervertebral lumbar 2 y 3 (L2-L3) y se infiltró con aguja de insulina, lidocaína simple al 2%, en seguida se inserto aguja Whitacre calibre 25, colocando el bisel paralelo a las fibras de la duramadre hasta obtener salida de líquido cefalorraquídeo administrando la mezcla de 6 MG de bupivacaína hiperbárica con 0.1 MG o 0.2 MG de sulfato de morfina (al azar), posteriormente se puso a la paciente en decúbito supino y se colocó una cuña a 20

grados bajo la cadera derecha para desplazar el útero a la izquierda, manteniéndose en posición de Trendelenburg vigilando cada minuto el nivel sensitivo hasta alcanzarlo en el dermatoma torácico 4 (T4) por medio de pérdida de sensación al frío. Se inicio el procedimiento quirúrgico con monitoreo no invasivo (Utilizando monitor marca DIANA modelo MP400N USA que registra % de saturación periférica de oxígeno, electrocardiograma de 5 derivaciones, tensión arterial no invasiva con manómetro de presión en milímetros de Mercurio, frecuencia respiratoria y cardiaca por minuto) se registró las siguientes variables de la madre en el transoperatorio: Presencia de prurito, náusea, vómito, hipotensión arterial, dolor mediante la escala visual análoga numérica, nivel de sedación en la escala de Ramsay, el requerimiento de opiodes, analgésicos y anestésico vía endovenosa. En el recién nacido se calificó el puntaje de Apgar y Silvermann-Andersen al primer y quinto minuto. La presencia de hipotensión se trató administrando líquidos y efedrina endovenosos, según la causa que la originó y a criterio del anesthesiologo. En el posoperatorio se calificó cada 2 horas por 24 horas la presencia de dolor con la escala visual análoga numérica, la presencia de prurito, náusea y vómito, calificando si estos eran leves, moderados o severos, el nivel de sedación con la escala de Ramsay, la tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, % de saturación periférica de oxígeno, otros síntomas asociados, así como la fecha y hora en que se administró el primer rescate analgésico, dándose si el puntaje del dolor en la escala visual análoga numérica fue de 3 o mayor.

## **VARIABLES DE ESTUDIO:**

- Duración analgésica: tiempo en horas.
- Efectos adversos:  
Prurito, náusea y vómito: Si fueron leves, moderados o severos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

- Estadística descriptiva.
- Prueba de t Student.
- Prueba de Chi-cuadrado.
- Prueba de U de Mann-Whitney.
- Análisis de varianza (Anova, abreviatura del inglés Análisis of variance).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS:**

A las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó verbalmente el motivo del estudio y el procedimiento en que deberían colaborar, así como los beneficios directos o indirectos que del estudio derivaran.

## RESULTADOS.

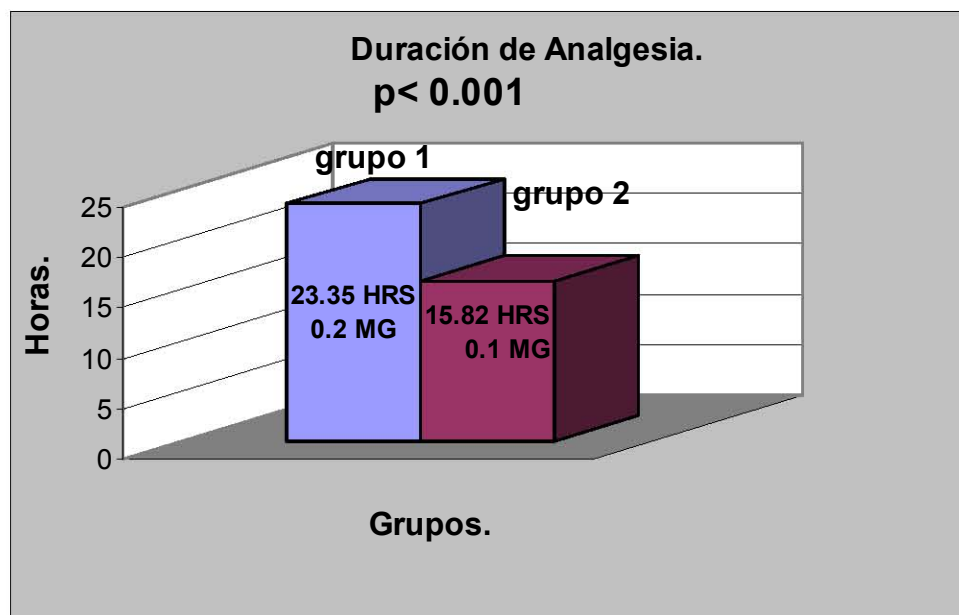
Al término del estudio, se encontraron los siguientes resultados:

Se incluyeron 40 pacientes, divididas en 2 grupos de 20 cada uno, ninguna de las pacientes fue eliminada.

1.- La duración analgésica para cada grupo fue:

- Grupo 1 (**0.2 MG de sulfato de morfina**) de **23.35 ± 6.6 horas**.
- Grupo 2 (**0.1 MG de sulfato de morfina**) de **15.82 ± 6.8 horas**.

Siendo mayor la duración para el grupo 1 con una diferencia estadísticamente significativa como lo muestra la siguiente gráfica:



El grupo 1 recibió 0.2 MG y el grupo 2 recibió 0.1 MG de sulfato de morfina intratecal ambos con 6 MG de bupivacaína hiperbárica.



2.- La incidencia de efectos adversos, fue muy similar para ambos grupos:

El prurito 75 vs.70 %, náusea 10 vs.10 % y vómito 5 vs.5 %, no existiendo diferencia estadísticamente significativa como lo muestra en detalle la tabla 1.

Efectos adversos	Grupo 1 0.2 MG de morfina intratecal	Grupo 2 0.1 MG de morfina intratecal
	Número de pacientes y porcentaje.	Número de pacientes y porcentaje.
<b>Prurito:</b>	15 (75%)	14 (70%)
Leve	15 (75%)	12 (60%)
Moderado	0	1 (5%)
Severo	0	1 (5%)
<b>Náusea:</b>	2 (10%)	2 (10%)
Leve	1 (5%)	1 (5%)
Moderado	1 (5%)	0
Severo	0	1 (5%)
<b>Vómito:</b>	1 (5%)	1 (5%)
Leve	0	0
Moderado	1 (5%)	0
Severo	0	1 (5%)
<b>Asintomáticos:</b>	2 (10%)	3 (15%)
Total de pacientes:	20	20

Tabla 1.

3.- No se encontraron diferencias estadísticas en las características demográficas, signos vitales preoperatorios, transoperatorios y posoperatorios maternos como se muestran en las tablas 2, 3 y 4.

Características Demográficas	Grupo 1		Grupo 2	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Edad (años).	22.85	±5.8	23.6	±5.3
Peso (Kg.)	67.85	±7.2	67.15	±8.9
Talla (m.)	1.562	±0.08	1.6335	±0.06
Edad gestacional (semanas.)	38.815	±0.86	38.905	±1.03
Gestas.	2.2	±1.50	2.47	±1.22
Partos.	0.35	±1.52	0.65	±1.27
Cesáreas.	0.85	±0.72	1.05	±0.97

Tabla 2.

Signos vitales	Preoperatorios		Transoperatorios		Posoperatorios	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
P.Sistólica	120.45	±10.9	112.55	± 8.47	113.05	±5.36
P.Diastólica	64.1	±15.3	62.2	± 8.71	63.7	±7.49
F.C	77.15	±20.0	83.9	±11.41	78.9	±6.94
F.R	14.95	± 1.32	14.45	± 1.07	14.55	±1.02
SP 02%	96.0	± 1.51	96.9	± 1.51	94.7	±1.73

Tabla 3.

Grupo 2						
Signos vitales	Preoperatorios		Transoperatorios		Posoperatorios	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
P.Sistólica	122.85	±6.36	116.6	±10.51	114.0	±5.83
P.Diastólica	71.45	±9.79	59.7	± 9.60	62.25	±6.41
F.C	84.75	±7.71	86.85	± 8.14	83.0	±7.36
F.R	15.4	±1.35	15.1	± 1.17	14.95	±1.32
SP 02%	96.2	±2.01	97.55	± 1.65	93.95	±1.02

Tabla 4.

4.- No hubo diferencias estadísticas en el peso y talla de los recién nacido en ambos grupos:

Características demográficas del recién nacido	Grupo 1		Grupo 2	
	Promedio	D.E	Promedio	D.E
Peso (gr.)	3088	±346.9	2988	±306.8
Talla (cm.)	50.4	± 1.3	50.4	± 1.4

Tabla 5.

5.-No hubo diferencias estadísticas en los resultados de la calificación de Apgar y Silvermann-Andersen en los recién nacido en ambos grupos:

Calificaciones.	Grupo 1		Grupo 2	
	1er minuto.	5to minuto.	1er minuto.	5to minuto.
Apgar.	8	9	8	9
Silvermann.	0	0	0	0

Tabla 6.

6.- Ambos grupos presentaron similar nivel de sedación durante el periodo de 24 horas de estudios que no fue estadísticamente significativa, con un puntaje en la escala de Ramsay de 2, o sea, pacientes cooperadoras, orientadas y tranquilas (Ver tabla 7 y 8) además no se presentó ningún caso de depresión respiratoria.

Grupo1.					
Resultados de la escala de sedación Ramsay.					
Pacientes	Transoperatorio	30minutos	Posquirúrgico 8 h.	12 h.	24h.
1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
3	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2
5	2	2	2	2	3
6	2	2	2	2	2
7	2	2	2	2	2
8	2	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2
10	2	2	2	2	2
11	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	2
13	2	2	2	2	2
14	2	2	3	2	2
15	2	2	2	2	2
16	2	2	2	2	2
17	2	2	2	2	2
18	2	2	2	2	2
19	2	2	2	2	2
20	2	2	2	2	2

Tabla 7.

Grupo2.					
Resultados de la escala de sedación Ramsay.					
Pacientes	Transoperatorio	30minutos	Posquirúrgico 8 h.	12 h.	24h.
1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
3	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2
5	2	2	2	2	2
6	2	2	2	2	2
7	2	3	2	2	2
8	2	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2
10	2	2	2	2	2
11	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	2
13	2	2	2	2	2
14	2	2	2	2	2
15	2	2	2	2	2
16	2	2	2	2	2
17	2	2	2	2	2
18	2	2	2	2	2
19	2	2	2	2	2
20	2	2	2	2	2

Tabla 8.

## DISCUSIÓN.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio recomendamos utilizar 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal como dosis de elección para anestesia espinal con 6 MG de bupivacaína hiperbárica en operación cesárea ya que tiene mayor duración analgésica posoperatoria que la dosis de 0.1 MG. además ambas dosis presentaron una incidencia similar de prurito, náusea y vómito, demostrándose así que 0.1 MG de sulfato de morfina intratecal no es efectiva para una analgesia prolongada y no ofrece ventajas en cuanto a la disminución de efectos adversos. El prurito leve se presentó en altos porcentajes en ambos grupos estudiados (grupo1 y 2) con una incidencia de 75 vs.70% respectivamente

llegando a presentarse prurito, náusea y vómito severo en tan solo 5 % de las pacientes del grupo 2 las cuales recibieron 0.1 MG de sulfato de morfina intratecal. Las recomendaciones actuales en el tratamiento preventivo del prurito en operación cesárea es el uso de dosis bajas de opiodes intratecales y la administración endovenosa de los siguientes fármacos: Ondansetrón como droga de primera elección, después del nacimiento a dosis de 0.1 MG/KG, además previene la náusea y vómito en el posoperatorio. Otra droga es la nalbufina a 4mg sin embargo es asociada con aumento en la somnolencia. No existen aun estudios que hayan determinado los niveles de estas drogas en la leche materna y ninguna a demostrado ser totalmente efectivas para el alivio de estas molestias en todas las pacientes. <sup>(7,22.)</sup> La incidencia de los efectos adversos en nuestros resultados no coincide con lo descrito en 1999 por Jorgen B Dahl, en donde se dice que el prurito, náusea y vómito se incrementa a la par con la dosis de morfina, lo cual no fue aplicable en las dosis que comparamos. Es necesario realizar más estudios para determinar la dosis óptima de morfina intratecal con menor incidencia de efectos colaterales.

Si se formula la siguiente pregunta: ¿Los beneficios de la duración analgésica del sulfato de morfina intratecal son mayores a la alta incidencia de prurito, náusea y vómito?

La respuesta que encontramos es que la dosis de 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal clínicamente da una analgesia prolongada ( $23.35 \pm 6.6$  horas) en donde el alivio del dolor es mayor a la presencia de efectos colaterales severos y además reduce el consumo de analgésicos, ya que prolonga la primera administración de éstos. El tratamiento analgésico utilizado las primeras 24 horas posoperatorias en el hospital para

el control del dolor en operación cesárea por paciente tiene un costo de \$153.64 pesos, el cual, consta de la administración de: ketorolac ampola de 30 MG cada 6 horas vía endovenosa (\$22.4 pesos por dosis) y ketoprofeno ampola de 100 MG vía intramuscular cada 12 horas (\$32.02 pesos por dosis) entonces al restar el costo de \$2.3 pesos de la dosis de 0.2 MG de sulfato de morfina intratecal que recibió cada paciente del grupo 1 (\$35.00 por la ampola de 2.5 ml, de la que se obtienen hasta 15 dosis) es así que se demostró un ahorro de \$151.34 pesos. Cabe destacar que las tendencias actuales en el tratamiento del dolor posoperatorio son la combinación de analgésicos que actúan por diferentes mecanismos produciendo una acción sinérgica (analgesia multimodal) con menores dosis totales de analgésicos y efectos colaterales. No hubo, cambios en los signos vitales preoperatorios, transoperatorios, posoperatorios, nivel de sedación y no se presento depresión respiratoria en las pacientes, los efectos adversos en el recién nacido fueron nulos, lo cual se reafirma con estudios previos. <sup>(12.)</sup>

En resumen la mezcla de 0.2 MG de sulfato de morfina con 6 MG de bupivacaína hiperbárica para operación cesárea es una técnica simple que proporciona analgesia posquirúrgica prolongada y a un bajo costo, presentando un alto porcentaje de prurito leve, así como náusea y vómito en menor grado y de fácil manejo sin que estos efectos sean contraindicación para proporcionar una analgesia satisfactoria y segura para el binomio madre-hijo.

## **CONCLUSIONES.**

- 1.- La duración analgésica en las pacientes del grupo 1 (0.2 MG de sulfato de morfina intratecal) fue mayor comparada con el grupo 2 (0.1 MG de sulfato de morfina intratecal) y a un menor costo.
2. - La presencia de efectos indeseables en los grupos 1 y 2 no fueron estadísticamente diferentes.
- 3.- Sin diferencia estadística en el nivel de sedación: Ambos grupos presentaron un puntaje en la escala de Ramsay de 2.
- 4.- No se presentaron episodios de depresión respiratoria tanto en la madre y el recién nacido en ambos grupos.

**ANEXOS.**

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo \_\_\_\_\_ identificada  
con CC. \_\_\_\_\_

Acepto ser incluida en el estudio "Analgesia posoperatoria en cesárea con morfina intratecal: Comparación de 2 dosis." En donde la anestesia espinal se realizara con 6 MG de bupivacaina más 0.1 o 0.2 MG de sulfato de morfina", el cual se está realizando con el objetivo encontrar la dosis de elección que pruebe ser mas efectiva con efectos indeseables mas tolerables, Entiendo y acepto que se me colocará esta técnica anestésica como parte de mi tratamiento médico, con los riesgos adicionales. La información es de carácter confidencial. Puedo rechazar ser incluida, incluso después de firmar, sin que esto afecte mi manejo médico. Afirmo que se me permitió hacer preguntas, y que entendí claramente los objetivos del protocolo.

En conocimiento. Firmo, Fecha \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

DOMICILIO Y TELEFONO: \_\_\_\_\_

TESTIGOS: \_\_\_\_\_ DOMICILIO Y TELEFONO: \_\_\_\_\_

TESTIGOS: \_\_\_\_\_ DOMICILIO Y TELEFONO: \_\_\_\_\_

Morelia, Michoacán a de de 2005.



## ESCALAS UTILIZADAS:

### ESCALA VISUAL ANÁLOGA NÚMERICA PARA EL DOLOR.

- 0 al 3 dolor leve
- 4 al 6 dolor moderado
- 7 al 10 dolor severo.

### PRESENCIA DE PRURITO, NÁUSEA Y VÓMITO:

- Leves, moderados o severos.

### ESCALA DE SEDACIÓN "RAMSAY":

Nivel	Descripción.
1	Ansioso y/o agitado.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Dormido con respuesta a el ser llamado.
4	Dormido, con lenta respuesta a la luz o al sonido.
5	Dormido con respuesta solo a el dolor
6	No hay respuesta.

Ramsay M, Savege T, Simpson BR, and Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone alphasolone. BMJ 1974; 2 (920):656-659.

- Insuficiente: Ramsay 1.
- Adecuada: Ramsay 2 a 4.
- Óptima: Ramsay 3.
- Excesiva: Ramsay 5-6.

### DEPRESIÓN RESPIRATORIA:

- Frecuencia respiratoria (F.R) menor de 10 por minuto y saturación periférica de Oxígeno (SP O2) menor de 85%.

## ESCALA DE APGAR PARA LOS RECIÉN NACIDOS.

El recién nacido es sometido a cinco exámenes sencillos (por cada uno se le dará una puntuación de 0 a 2), a un minuto y cinco minutos después de nacer. Si el bebé tiene problemas, una puntuación adicional será hecho a los diez minutos. Se considera normal una puntuación de 8 a 10, mientras que menores de 7 necesitará a menudo medidas de reanimación inmediata y más radical.

- Calificación ideal: 8 a 10 puntos.

Señal	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Actividad (tono muscular)	Nula o débil	Escasos	Movimientos activos
Pulso (latido cardiacos)	Ninguna	Menos de 100	Más de 100
Mueca (irritabilidad refleja)	Ninguna	Mueca, lloriqueos	Llanto vigoroso
Aspecto (color de la piel)	Pálido o azul	Cuerpo rosado	Rosado, todo el cuerpo
Respiración.	Nula	Lenta, irregular	Llanto fuerte

Modificada por Butterfield J, Covey M.JAMA 1962; 181:353.

## ESCALA DE VALORACIÓN DE SILVERMANN-ANDERSEN.

- Calificación ideal: 0 puntos.

Valoración de Silvermann-Andersen			
Signo	0	1	2
Movimientos Toraco-abdominales	Rítmicos y regulares	Tórax inmóvil, abdomen en movimiento	Tórax y abdomen en "sube y baja"
Tiro intercostal	No hay	Discreto	Acentuado y constante
Retracción xifoidea	No hay	Discreta	Muy marcada
Aleteo nasal	No hay	Discreto	Muy acentuado
Quejido espiratorio	No hay	Leve e inconstante	Constante y acentuado

Reproducido de: Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist and obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. Pediatrics 1956; 17:1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. - Katsuyuki Terajima, Hidetaka Onodora. Efficacy of intrathecal morphine for analgesia: following elective cesarean section: comparison previous Deliverers. *J.Nippon Med.Sch* 2003.V:70(4); 327-33.
2. - Baraka A. Noulehid R, Hajj S. Intrathecal morphine as sole analgesic in labor. *Br.Med.J.* 1980; 3: 351.
3. - Richardson MG, Wissler, RN. Density of lumbar cerebrospinal fluid in pregnant and non pregnant humans. *Anesthesiology*, 1996; 85:326-33.
4. - Bromage PR. Subdural migration of epidural catheter; *Anest. Analgesia* 1985; 64: 1029-38.
5. - Abouleish. EL. Apnoea following intrathecal morphine; a case report; *Br. J. Anesthesia* in press.
- 6.- Bertrán G. Katzung. *Farmacología básica y Clínica*. Editorial el Manual moderno. 1999; 577-99.
7. - Szilvia Szarvas and Dominic Harmon. Neuroaxial opioid-induced pruritus: a review. *Journal of Clinical Anesthesia*. May 2003; V: 15; N: 3.
8. - Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Octava edición, 1991; Pág.:479-512.
9. - Pert (B, Kuhar M), Zinder SH; Opiate receptor: Autoradiography localization in rat brain. *Proc. Natl Sci USA*. 1976; 73:3729-37.
10. - Wang JK, analgesic effect of intrathecal administered morphine *Regional Anesth.* 1977;
11. - Josef K. Wang MD, Pain relief by intrathecal morphine in man. *Anesthesiology*. 1979; 50:149-51.
12. - Akitomo Matsuki MD. Nothing new under sun-A Japanese Pioneer the clinical use of intrathecal morphine. 1983; 58:289-90.
13. - Baraka A. Nouelhid R. Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology*. 1981; 54 (2); 136-40.
14. - Rosen MA, Huhes SC, Shnider SM, Abboud TK. Epidural morphine for relief of postoperative pain after cesarean section; *Anesth. Analg.* 1983; 62: 666-72.

15. -Naulty JS, Datta S, Osthermer GW, Johnson MD, Burger GA. Epidural fentanyl for postcesarea delivery pain management. *Anesthesiology*, 1985; 63:694-8.
16. - Abboud SC, Shnider SM, Dailey Pa, Rayan, J R. Intrathecal administration of hyperbaric morphine for the relief of pain in labour. *Br.J Anaesthesia*, 1984, 56; 1351-60.
17. - Daily P A Brookshire GL, Shnider SM, Abboud TK, Kotelko. The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labour. *Anesth. Analg.* 1985; 64:658-66.
- 18.-Ezza Abouleish, MD, Narinder Rawal. Combined intrathecal morphine and bupivacaina for cesarean section. *Anesth. Analg.* 1988; 67:370-4.
19. -H J Huffnagle, Mc Nom. A dose-response study of intratecal morphine for postcesarea section analgesic. *Anest. Analgesia* 1997; 84; S1- S599. pag 388-89.
20. - PF Norman, MD, ME Andrew. Comparison of post-cesarean pain relief and side effect with two doses of intrathecal morphine. *Anesth. Analg.* 1997; 84; s1 599. PAG.398-99.
21. - Jorge B. Dahl, MP Stea Moiniche .Intraoperatoria analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opiodes in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1999;91:1919-27.
22. -Alexander Yazigi, Viviane Chalhoub .Prophylactic Ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sulfentanil-morphine. *Journal of Clinical Anesthesia* V: 14; 3; Mayo 2003.