



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
UNIDAD MÉDICA: HOSPITAL GENERAL TACUBA  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

EFFECTO ANALGESICO DE DIFERENTES DOSIS DE  
MORFINA INTRAARTICULARES DESPUES DE CIRUGIA  
DE RODILLA POR ARTROSCOPIA . FASE I ,  
DOSIS 1 Y 2 MG DE SULFATO DE MORFINA

## TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA BARRAGÁN DÍAZ

ASESOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ



MÉXICO, D. F.

2007



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.

---

**DRA.ALEJANDRA BARRAGÁN DÍAZ**  
MEDICO RESIDENTE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

---

**DR. JESÚS CRUZ SANTOS**  
COORDINADOR DE EL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

---

**DR. FRANCISCO JAVIER SUAREZ SERRANO**  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

---

**DR. FRANCISCO GONZALO BUTRON LOPEZ**  
ASESOR DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN  
ANESTESIOLOGIA  
DEL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

---

**DRA. MARIA PATRICIA MENDOZA IBARRA.**  
INVESTIGADORA ASOCIADA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

---

**DR. JORGE LUIS HERNÁNDEZ LÓPEZ.**  
INVESTIGADOR ASOCIADO  
JEFE DEL SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS** .Por estar siempre a mi lado en todo momento de mi vida, por permitirme estar aquí por cuanto me has dado y me seguirás dando, vida, salud, amor, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente , mi camino y por haber puesto en el al amor de mi vida, por haberme permitido nacer en la familia a la que pertenezco.

Por haberme regalado el privilegio de finalizar mi carrera y la oportunidad de realizarme profesionalmente, por guiarme a terminar esta etapa de mi camino que es el llegar a donde estoy y por haberme permitido estar en los lugares adecuados con las personas indicadas y que me han dado los mas grandes regalos; una vida y un ser hermoso que es mi motor para continuar luchando y ser cada día mejor.

**A MI FAMILIA** por creer siempre en mi con todo mi cariño

**A MIS PADRES** con mucho amor y admiración por su paciencia y confianza que depositan en mi por que han dado lo mejor de su vida , que siempre están cuando los necesito, que todos los días de mi vida me han apoyado con su cariño durante toda mi vida por darme aliento y su presencia en los días difíciles y de tanto esfuerzo, que sin ellos no hubiera sido posible, por que son la luz que ilumina mi camino y por quienes continuo adelante, gracias por ese amor incondicional, la libertad, pero sobre todo gracias por el ejemplo por darme la vida y el gran apoyo que solo ellos pueden dar y que desde el primer momento me alentaron y me enseñaron el bien y la perseverancia en el trabajo,; por cuidarme a lo largo de mi vida y por la eterna confianza que siempre han depositado en mi, a quienes esta dedicado este trabajo y que han participado activamente durante toda mi vida académica y me estimulan para dar mi mayor esfuerzo siempre proporcionándome ese amor y apoyo , quienes con su paciencia y sabios consejos hicieron posible mi formación.

**GRACIAS** principalmente a mi mamá que es una gran mujer, la mejor mujer del mundo, por su esfuerzo, por estar siempre a mi lado apoyándome en todo momento, por su compañía en la distancia y por sus oraciones y por que ha dado lo mejor de su vida.

**GRACIAS** a mi papá que con todo su esfuerzo a confiado siempre en mi y que gracias a el a prendí el valor del trabajo.

**A MI HERMANO** muchas gracias por ser el mejor hermano del mundo y contar incondicionalmente en mi vida , muchas gracias por todo su cariño y apoyo que siempre me ha brindado y que siempre esta a mi lado impulsándome a ser mejor y por el tiempo compartido, por esas desveladas y todo lo que significo para mí durante todos estos años que siempre esta dispuesto a ayudarme, proporcionándome cariño, comprensión de la forma mas desinteresada y por su gran corazón.

*A MI ESPOSO por su amor incomparable y estar a mi lado en todo momento, en las buenas y en las malas por tolerarme en los momentos difíciles por su paciencia, por su gran enseñanza, comprensión, por ayudarme en mi formación, por ese apoyo incondicional y por ese gran amor mil gracias, por ser ese alicente maravilloso, mi motor de vida remanso de paz, que con todo su amor y ternura ha estado siempre a mi lado, transformando las cosas malas en buenas , la tristeza en alegría, la esperanza en una sonrisa, perdonando las ausencias con un beso, llenando mi vida de dicha y bendiciones dándome la fortaleza necesaria para seguir adelante y por enseñarme que la soledad no existe y compartir su entusiasmo y sueños conmigo, por ser una persona admirable y comprende mi especialidad ,es el que llena mi vida de alegría y me da motivo para seguir adelante.*

*A ti amor que estas conmigo en todo momento me toleras, entiendes y aceptas, aprovecho para decirte que eres parte de mi y agradezco a dios el que estés a mi lado solo quiero decirte que te amo con toda la extensión de la palabra y sabes que le agradezco tanto a Dios por haberte puesto en mi camino.*

**A MIS MAESTROS ANESTESIOLOGOS** que participaron en mi formación como residente, gracias por sus enseñanzas, gracias por su valiosa asesoría y por haber compartido sus conocimientos de este arte divino y expandir mi amor por la medicina al aprender de ustedes. Siempre les agradeceré su confianza apoyo y amistad, pero sobre todo, gracias por hacerme sentir siempre bienvenida y en su casa.

Con admiración y respeto pues han sido mis guías a lo largo de estos 3 años. Que sin su enseñanza, paciencia y dedicación el camino se habría hecho mas difícil. Ha sido un gran honor trabajar junto a ellos.

A la Dra. Patricia Mendoza. Por proporcionarme su tiempo e interés me ha impulsado a seguir adelante, agradezco los comentarios, sugerencias, enseñanzas, por otorgarme el conocimiento , ética y por la confianza que deposito en mi.

Al DR. Francisco J. Suárez Serrano. Gracias por su valiosa asesoría y por haber compartido sus conocimientos siempre le agradeceré su confianza, por compartir sus experiencias ,apoyo y amistad.

AL Dr. Francisco Gonzalo Butrino López .Gracias por su valiosa asesoría y por haber compartido sus conocimientos quien con su paciencia y sabios consejos hizo posible mi formación y por su ayuda desinteresada ha hecho posible la elaboración de este trabajo proporcionándome los programas de computo y enseñándome la utilización de los mismos para realizar el adecuado reporte de los resultados y graficas.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS médicos residentes por el tiempo compartido y apoyo brindado en todo momento.

A todos los pacientes con cariño.

Y a todos aquellos que estuvieron conmigo durante estos 3 años de residencia con cariño y a los que olvido, gracias por apoyarme a realizar parte de este camino en mi vida.



## ÍNDICE

RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVO ESPECIFICO	18
MATERIAL Y MÉTODO	20
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	39





## RESUMEN

La incidencia de cirugías de rodilla por artroscopia a aumentado en los últimos años, siendo una de las preocupaciones principales el alivio del dolor postoperatorio. Es bien sabido que el dolor puede ser controlado efectivamente a través de varios mecanismos endògenos dentro del sistema nervioso central (SNC). Investigaciones recientes han demostrado que tal modulación intrínseca de la nocicepción también puede ocurrir en la periferia, lo anterior significa que hay una estrecha relación entre el sistema inmune con las terminaciones periféricas de las neuronas sensitivas primarias. Utilizando un medicamento que nos de analgesia durante las primeras 24 horas.

Nuestro estudio consistió en la administración de dosis de morfina, 1 y 2 mgs. Intraarticulares, con técnica estéril, y evaluando el dolor, por medio de la escala visual análoga (EVA). En 20 pacientes.

En este estudio se pretendió evaluar el efecto analgésico de la morfina, durante las primeras 24 hrs. Así como las repercusiones en las constantes fisiológicas y/o efectos adversos de los opioides.

Los resultados demostraron que el efecto analgésico de la morfina intraarticular es dosis dependiente y que no presenta efectos adversos posteriores a la administración intraarticular de sulfato de morfina en este tipo de pacientes.



***EFECTO ANALGESICO DE DIFERENTES DOSIS DE  
MORFINA INTRAARTICULARES DESPUES DE CIRUGIA  
DE RODILLA POR ARTROSCOPIA. FASE I,  
DOSIS DE 1 Y 2 MGS. DE SULFATO DE MORFINA.***



## **ANTECEDENTES**

Es bien sabido que el dolor puede ser controlado efectivamente a través de varios mecanismos endógenos dentro del sistema nervioso central (SNC). Investigaciones recientes han demostrado que tal modulación intrínseca de la nocicepción también puede ocurrir en la periferia. Lo anterior sorpresivamente significa que hay una estrecha relación entre el sistema inmune con las terminaciones periféricas de las neuronas sensitivas primarias.

Esta relación se hizo aparente durante estudios que estaban investigando los posibles mecanismos antinociceptivos de los opiáceos administrados periféricamente. Había fuertes evidencias de que los agonistas opioides administrados localmente producían potentes efectos antinociceptivos, sobre todo si los sitios en donde se aplicaban estaban inflamados; lo anterior evidenciaban diferencias que se oponían firmemente a la manera tradicional de pensar que los efectos antinociceptivos de los opiáceos se llevan a cabo únicamente a nivel central; lo anterior condujo a la búsqueda y descubrimiento de receptores para opiáceos en la periferia de la aferente primaria, y además se mostró que cuando son activados por agonistas opioides exógenos aplicados localmente, son capaces de mediar efectos analgésicos. Tales efectos son particularmente prominentes cuando las condiciones implican



inflamaciones dolorosas, lo anterior se ha demostrado tanto en animales <sup>1</sup> como en humanos <sup>2</sup>. En las décadas de los 70s y los 80s cuando se identificaron inicialmente los receptores para opiáceos y se elaboraron los primeros mapeos de los lugares del SNC en donde se localizaban, se encontró que las astas posteriores de la medula espinal en donde hacen sinapsis las terminales centrales de la aferente primaria, así como en los ganglios formados por los cuerpos de las aferentes primarias eran lugares en los que había receptores para opiáceos <sup>3,4,5,6</sup>. Por otro lado una vez que se identificaron los receptores para opiáceos en las terminales nerviosas periféricas de las neuronas sensitivas <sup>1,2</sup>, los experimentos farmacológicos identificaron que las características de dichos receptores eran similares a las de los receptores localizados en el SNC <sup>7</sup>. La tecnología para clonar receptores para opioides <sup>2</sup>, han hecho posible producir antisueros específicos para identificar receptores para opioides  $\mu$  y  $\kappa$  tanto en los ganglios de las aferentes primarias como en las fibras nerviosas de diámetro pequeño de las aferentes primarias <sup>9, 10 y 11</sup>. Pero ¿Cuál es el mecanismo por el cual la activación de estos receptores produce el efecto antinociceptivo? Cuando son activados por opioides se produce un aumento en la corriente de potasio y una disminución en la de calcio en el cuerpo de la aferente primaria <sup>12,13</sup>, lo anterior se lleva a cabo mediante las interacciones con la proteína G<sup>14</sup>. Además en otro estudio se describió que los



agonistas opioides de los receptores  $\mu$ -opioides producen inhibición de la corriente de sodio resistente a la tetrodoxina <sup>15</sup>. Por todo lo anterior hoy sabemos que los opioides atenúan la excitación de las terminales nociceptivas periféricas <sup>16</sup>, así como la propagación de los potenciales de acción <sup>17</sup>, también inhiben la liberación ( calcio – dependiente ) de compuestos proinflamatorios excitatorios como es la sustancia P de las terminaciones nerviosas sensitivas periféricas. Además, la morfina inhibe la liberación de transmisores de las varicosidades simpáticas <sup>19</sup>, y la vasodilatación antidrómica evocada por la estimulación de las fibras C<sup>20</sup>, este último mecanismo también debe ser tomado en cuenta como parte de los efectos anti-inflamatorios de los opioides<sup>21</sup>.

Anteriormente mencionamos que los efectos antinociceptivos de los opioides exógenos son mas marcados cuando hay inflamación, una explicación para este fenómeno es que la población de los receptores en la periferia de la aferente primaria, bajo condiciones de inflamación tiene una regulación alta (up regulation), lo cual significa que los receptores son sintetizados en los ganglios de las aferentes primarias <sup>22</sup>, y de ahí son transportados a la periferia en donde su densidad aumenta, la cual puede abolirse ligando el nervio ciático<sup>23</sup>.



Además es posible que bajo condiciones de normalidad haya receptores para opioides en la periferia en forma inactiva los cuales pueden sufrir cambios debidos a alteraciones del medio ambiente (p. ejem.: un pH bajo) en la inflamación, y entonces se toman activos. En efecto un pH bajo aumenta la eficacia de los agonistas in Vitro alterando la interacción del receptor opioide con las proteínas G en las membranas neuronales<sup>24</sup>. Además la habilidad de los opioides para disminuir la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias a través de la inhibición de la adenil – ciclasa y la subsecuente inhibición de las corrientes de cationes, es mucho mas pronunciada cuando los niveles de AMP cíclico neuronal están aumentados lo cual es un necesario común en la inflamación<sup>25</sup>. Por ultimo los agonistas opioides tienen un fácil acceso a los receptores opioides neuronales porque la inflamación implica una disrupción del perineurio<sup>26</sup>, y también debido a que el numero de terminaciones nerviosas sensitivas periféricas esta aumentando en los tejidos inflamatorios, un fenómeno conocido como brote (sprouting)<sup>27</sup>.

Por otro lado en las células inmunes se ha demostrado la existencia de sitios de unión para opioides así como la expresión de la transcripción de los receptores para opioides<sup>28,29</sup>. Los opioides median la modulación de la proliferación de estas células y varias de sus funciones como la quimiotaxis,



producción de superóxido, y degranulación de células cebadas<sup>30</sup>. Estas acciones inmunomoduladoras pueden ser tanto estimuladoras como inhibitorias y han sido asociadas tanto a la activación de los receptores opioides de estas células<sup>31</sup>. Sin embargo aún no se ha investigado el significado de estos efectos en relación a la nocicepción.

En relación al origen de los ligandos naturales de los receptores para opiáceos periféricos hay un cúmulo de evidencias que indican que las células inmunes producen tanto péptidos opioides derivados de la proopiomelanocortina (POMC) como de la proencefalina (PENK), pero las condiciones específicas de microambiente local puede ser de crucial importancia para las características y liberación de estos péptidos<sup>32</sup>. Los estudios en modelos en ratas que tienen inflamación localizada unilateralmente en una articulación<sup>33</sup>, han aportado evidencias consistentes con estas ideas. La inflamación persistente es un estímulo fisiopatológico in vivo para el sistema inmune y en este modelo los mRNAs que codifican a POMC y PENK y a sus respectivos productos péptidicos opioides B-endorfinas (B-END) y metionina encefalina (ME) se encuentran dentro de los tejidos inflamados y no los hay en los no inflamados<sup>34</sup>. Histomorfológicamente se han identificado a los linfocitos T y B así como a los macrófagos y monocitos



como células que contienen opioides<sup>35</sup>. También se han detectado pequeñas cantidades de dinorfina (DYN) por inmuno histoquímica<sup>36</sup>. Estos hallazgos indican que las señales locales estimulan la síntesis de péptidos opioides en diferentes tipos de células inmunes en los lugares donde hay tejidos lesionados.

Un modelo clínico en humanos que ha resultado ser útil para investigar los efectos antinociceptivos de los opiáceos administrados localmente es el control del dolor postoperatorio después de las artroscopias. Los estudios iniciales en los humanos investigaron la efectividad de dosis de morfina de 0.5 a 2 mg intraarticulares después de las artroscopias, y se compararon con dosis iguales intravenosas<sup>37</sup>, o bien se compararon con bupivacaina intraarticular y con combinaciones de anestésico local mas el opiáceo<sup>38</sup>, posteriormente se han usado dosis de hasta 6 mg de morfina<sup>39</sup>.





## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La analgesia postoperatoria utilizando pequeñas dosis de morfina intraarticularmente después de la cirugía de rodilla por artroscopia es dosis dependiente y de larga duración?



## **HIPOTESIS**

### Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)

Las dosis de morfina intraarticular en el rango de 1 a 6 mg. Administradas después de la cirugía de rodilla por artroscopia ofrece el mismo alivio del dolor.

### Hipótesis alterna (H<sub>A</sub>)

El alivio del dolor postoperatorio es dosis dependiente, cuando se utiliza morfina intraarticular en el rango de 1 a 6 mg, administrados después de la cirugía de rodilla por artroscopia.



## **OBJETIVO GENERAL**

Verificar si la analgesia postoperatoria después de la cirugía de rodilla por artroscopia utilizando dosis de morfina intraarticular en el rango de 1 a 6 mg es dosis dependiente.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Verificar si la analgesia postoperatoria después de la cirugía de rodilla por artroscopia utilizando dosis de morfina intraarticular de 1 y 2 mgs es dosis dependiente.



## **JUSTIFICACION**

Aunque el hallazgo de receptores para opiáceos en las terminaciones nerviosas de la neurona sensitiva primaria cuando hay procesos inflamatorios, condujo al uso de opiáceos administrados localmente a dosis bajas para producir analgesia, los trabajos de investigación clónica en su gran mayoría han probado dosis de 0.5 a 1 mg de morfina intraarticularmente, pero no sabemos lo que pasa con 2, 4 o 6 mg de morfina intraarticular en el postoperatorio de cirugía de rodilla. Nuestra investigación nos permitirá disecar el perfil farmacológico en relación a diferentes dosis de morfina intraarticular y sus efectos analgésicos.



## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizara un estudio doble ciego controlado en 60 pacientes adultos, que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos de rodilla por artroscopia, entre los que se incluirían lesiones degenerativas como la artrosis, separación de lesiones de ligamentos cruzados, colaterales y ruptura de capsular articular.

Las siguientes serna características comunes en todos los pacientes: adultos de ambos sexos, con alguno de los diagnósticos mencionados anteriormente con Riesgo Anestésico Quirúrgico (RAQ) I a II según la “American Society Of Anesthesiologists” (ASA). La técnica anestésica que se empleará será bloqueo peridural lumbar con lidocaína al 2% con epinefrina 1:200,000; durante el transoperatorio podrán ser sedados. Una vez terminada la cirugía y después de suspender la isquemia regional mediante la liberación del torniquete y posterior al vaciamiento de sangre intraarticular, se le pedirá al cirujano que se inyecte intraarticularmente el opiáceo en forma y dosis descritas. Durante el postoperatorio la intensidad del dolor se medirá utilizando una escala visual análoga (EVA) de 0 a 10, en la que 0 = ausencia del dolor, 10 = el dolor mas intenso, la frecuencia de los registros de la



intensidad del dolor serán 1 hr después de la administración del opioide y posteriormente a las 1,2,4,8 y 24 hrs. Si la intensidad del dolor es  $\geq 6$  según la EVA, los pacientes podrán recibir como analgésico de rescate 30 a 60 mg de ketorolaco trometamina cada 8 hrs I.V. Cada vez que se registre la intensidad del dolor, también se registrarán la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria, así como la presencia o ausencia de eventos adversos como náusea, vómito, prurito, somnolencia y retención urinaria.

El estudio se llevará a cabo en 3 fases, en la primera (fase I), se estudiarán 2 subgrupos (SG1 y SG2), cada uno de los subgrupos estarán formados por 10 pacientes; el SG1 recibirá por vía interarticular 1 mg de sulfato de morfina diluido en un volumen de 20 ml de solución fisiológica, en el SG2 la dosis de morfina será de 2 mg en el mismo volumen de solución fisiológica con 10 pacientes cada uno. La fase II también constará de 2 subgrupos (SG3 y SG4), el SG3 recibirá intraarticularmente 3 mg de morfina en un volumen de 20 ml de solución fisiológica; el SG4 la dosis intraarticular de morfina será de 4 mg en un volumen igual de solución fisiológica.

La fase III también constará de 2 subgrupos de 10 pacientes cada uno (SG5 y SG6), la dosis de morfina para SG5 será de 5 mg en un volumen de 20



ml de solución fisiológica, y SG6 recibirá una dosis de morfina de 6 mg en el mismo volumen de la solución fisiológica.

La asignación de los pacientes a los diferentes subgrupos se hará de una manera aleatoria, y la administración de la morfina se hará de manera doble ciego.

## **TIPO DE INVESTIGACION**

Doble ciego, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Fase I: Subgrupos 1 y 2

Fase II: Subgrupos 3 y 4

Fase III: Subgrupos 5 y 6

## **GRUPO PROBLEMA**

Subgrupos 2 a 6



## **GRUPO TESTIGO**

Subgrupo 1

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Un total de 60 pacientes, divididos aleatoriamente en 6 subgrupos de 10 sujetos cada uno.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de 20 a 65 años de edad
- Pacientes con RAQ I a II (ASA)
- Pacientes sometidos a artroscopia de rodilla (limpieza articular, Remodelación de meniscos, pliquectomía, liberación de retináculo lateral y gonartrosis )
- Pacientes en quienes el bloqueo peridural funcionó adecuadamente
- Pacientes en los que el transoperatorio no se emplearán opiáceos





## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes > de 65 años o < de 20 años
- Pacientes con RAQ ASA > a II
- Pacientes con cardiopatía, insuficiencia renal o hepática.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Analgesia insuficiente producida por el bloqueo peridural
- Pacientes con paro cardiaco durante el transoperatorio
- Punción de duramadre

## **ANÁLISIS DE DATOS**

A las cifras de intensidad del dolor según la EVA, y a las de presión arterial, y frecuencias cardiaca y respiratoria se les acumularán los promedios aritméticos y las derivaciones estándar. A los requerimientos analgésicos de rescate y a los eventos adversos se les calcularán frecuencias porcentuales.



## **MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Si las variables de intervalo como la intensidad del dolor, presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria muestran una distribución normal, la comparación de los promedios entre subgrupos se hará con la prueba de suma de rangos de Mann – Whitney. Las frecuencias porcentuales de eventos adversos y requerimientos de analgésicos de rescate entre subgrupos se compararán mediante la prueba paramétrica de ANOVA. Toda  $P < 0.05$  será considerada como estadísticamente significativamente.

### **RECURSOS**

Humanos: Médicos especialistas y residentes de anestesiología y ortopedia.

Físicos: Relojes, esfigomanómetros, escalas visuales análogas para dolor.

Basculas, equipos de bloqueo, Sulfato de morfina, ketorolaco trometamina, computadora con el programa para bioestadística Primer V 4.0.

### **FINANCIAMIENTO**

Recursos propios del hospital y los investigadores.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

Investigación apegada a las normas institucionales y nacionales en materia de investigación clínica. El medicamento en estudio registrado en la secretaria de salud para el uso en humanos y esta incluido en el cuadro base de medicamentos del sector salud.



## **RESULTADOS**

Los datos demográficos se muestran en el cuadro 1.

En el subgrupo I que recibieron 1 mg de sulfato de morfina

Intraarticular la intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA).

Fue en promedio para la primera hora de cero, a las dos horas el promedio fue de 5.3 con una desviación estándar de 2.7, a las cuatro horas el promedio fue de 5.6 con una desviación estándar de 1.0, a las ocho horas el promedio fue de 4.6 con una desviación estándar de 1.8 y a las veinticuatro horas el promedio fue 3.1 con una desviación estándar 0.8.

En este subgrupo todos los pacientes requirieron de medicación analgésica de rescate la cual consistió en la administración de ketorolaco 60 mgs I.V. Durante las primeras 24 horas del postoperatorio la presión arterial se mantuvo en el rango de 140/90 a 90/60 mmHg, la frecuencia cardiaca se mantuvo en el rango de 90 a 65 x' y la frecuencia respiratoria en el rango de 22 a 16 x'. La calidad de la analgesia ofrecida por el bloqueo peridural fue considerada como buena en todos los casos, todos los pacientes fueron sedados con midazolam a dosis de 2 a 3 mg, durante el transoperatorio. Dos pacientes requirieron la administración de efedrina ( 10mg ).



Durante las 24 horas de observación de los pacientes ninguno demostró eventos adversos posteriores a la administración de sulfato de morfina intraarticular.

Cuadro No. 1

Morfina 3 mgs	Morfina 4 mgs
Pac: 10	Pac: 10
H/M 4/6	H/M 7/3
Edad: (años) 50/37	Edad: (años) 59/32
Peso: (kg) 75/63	Peso: (kg) 95/70
Talla: (m) 1.85/1.50	Talla: 1.75/1.60

En el subgrupo II, manejado con 2 mg de sulfato de morfina intraarticular, la intensidad del dolor según la escala visual análoga (EVA). Fue en promedio para la primera hora de cero, para la segunda hora de 4.2 con una desviación estandar de 2.6, para la cuarta hora el promedio fue de 5.00 con una

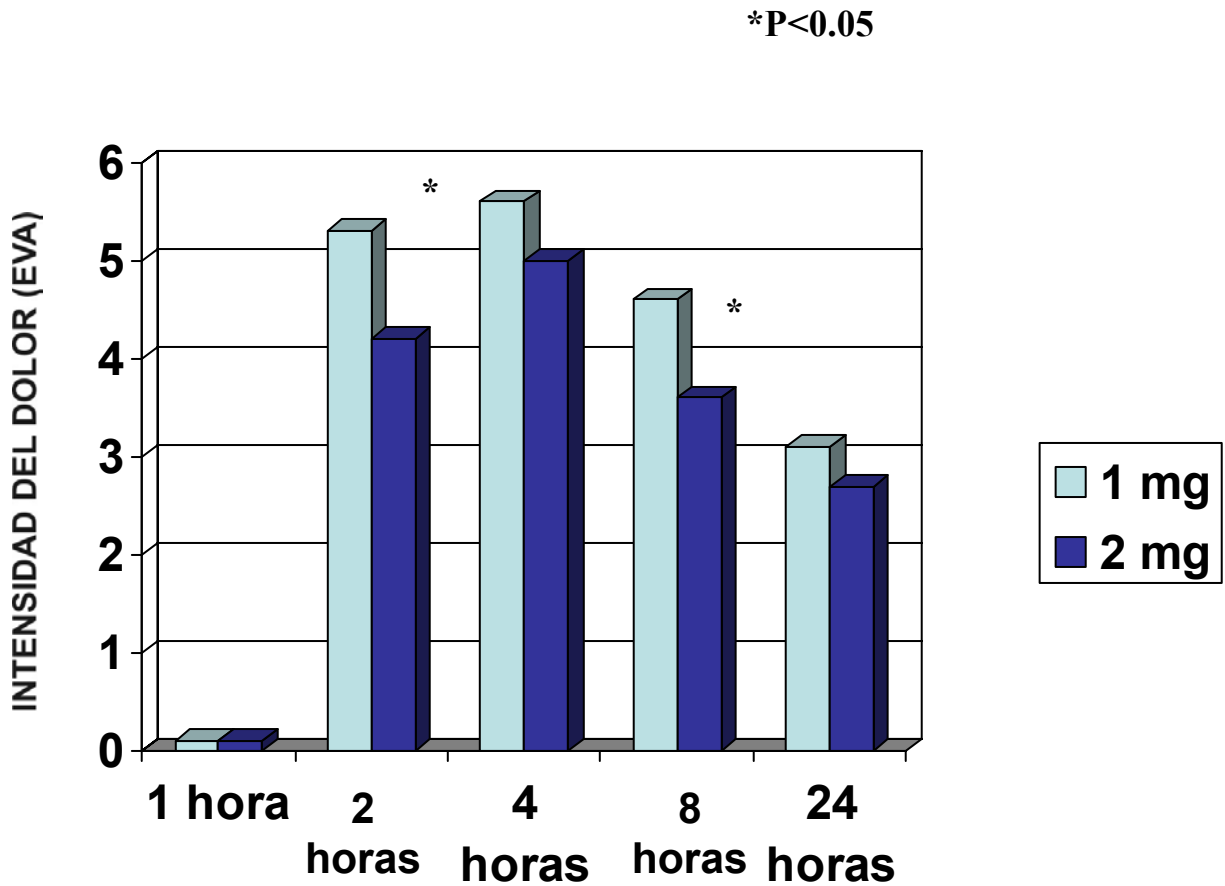


desviación estándar de 2.6, para la octava hora el promedio fue de 3.7 con una desviación estándar de 1.5 y a las 24 horas el promedio fue de 2.7 con una desviación estándar de 0.9.

En este subgrupo el 40% de los pacientes requirieron medicación de rescate. Durante las primeras veinticuatro horas del postoperatorio la presión arterial se mantuvo en un rango de 130/85 a 110/600 mmHg , la frecuencia cardiaca se mantuvo en un rango de 80 a 65 x', la frecuencia respiratoria se mantuvo en un rango de 16 a 22 x'.

La calidad de la analgesia ofrecida por el bloqueo peridural fue considerada como buena en todos los casos. El 100 % de los pacientes fueron sedados con midazolam de 2 a 3 mg durante el transoperatorio. Tres pacientes requirieron la administración de efedrina 10 mg.

Durante las 24 hrs de observación de los pacientes ninguno demostró eventos adversos posteriores a la administración de sulfato de morfina intraarticular.



### TIEMPO DE POSTOPERATORIO EN HORAS

Fig.1 Se muestra promedios y de la intensidad del dolor postoperatorio (EVA). La prueba de ANOVA mostró diferencias significativas en donde se indica (P<0.05)



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para buscar diferencias estadísticamente significativas o no, se empleo la prueba parametrica de Análisis de varianza “ANOVA” los valores de P se muestran en la grafica 1. Todo valor  $< 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.





## **DISCUSIÓN**

En el subgrupo I, en el cual se administraron 1 mg de sulfato de morfina intraarticular el 100% de los pacientes requirieron la administración de analgésicos de rescate. Lo cual nos indica que el efecto analgésico es insuficiente con esta pequeña dosis para las primeras 24 hrs.

Lo cual difiere con los resultados de algunos estudios (37).

En el subgrupo II, cuando se aumento la dosis de sulfato morfina a 2 mg, observamos que la intensidad del dolor disminuía, y solamente el 40% de los casos se requirió medicación analgésica de rescate, lo anterior nos da evidencias inequívocas de que la analgesia de la morfina intraarticular es dosis dependiente. Por otro lado la ausencia de efectos adversos derivados de la administración de morfina intraarticular nos indica que la técnica aplicada es segura.

Es conveniente realizar estudios complementarios con dosis crecientes de sulfato de morfina para encontrar la dosis mas adecuada y segura para el control del dolor postoperatorio para este tipo de cirugías.



## **CONCLUSIONES**

Nuestra investigación nos permitió diseccionar el perfil farmacológico en relación a diferentes tipos de morfina intraarticular y sus efectos analgésicos.

Efectivamente verificamos que la analgesia postoperatoria después de la cirugía de la rodilla por artroscopia utilizando dosis de morfina intraarticular en el rango de 1 a 2 mgs, es dosis dependiente.

Se concluye que la administración de 1 y 2 mg de sulfato de morfina intraarticular nos proporcionó una analgesia insuficiente dentro de las primeras 24 horas por ser dosis dependiente, porque el 40 % de los pacientes requirieron la administración de 60 mg de ketorolaco.

El uso de morfina intraarticular en cirugías de rodilla por artroscopia en pacientes ASA I - II , en dosis de 1 a 2 mgs nos proporciona una analgesia insatisfactoria en el 40% de nuestros pacientes en las primeras 24 hrs, con un marco de seguridad adecuado, no observándose diferencias estadísticamente significativas en las constantes fisiológicas. Confirmando que el efecto analgésico de la morfina intraarticular es dosis dependiente.

Es conveniente realizar estudios complementarios con dosis crecientes de morfina para encontrar la dosis adecuada y segura para el control del dolor postoperatorio para este tipo de cirugía.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory neurons to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5935-5939.
2. Stein C, Hassan AHS, Rchrberger K, et al. Local analgesic effect of endogenous opioide peptides. *Lancet* 1993; 342: 321-324.
3. LaMotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 1976; 112: 407-412.
4. Hiller JM, Simon EJ, Crain SM, Peterson ER. Opiate receptors in cultures of fetal mouse dorsal root ganglia (DRG) and spinal cord: predominance in DRG neuritis. *Brain Res* 1978; 145: 396-400.
5. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, et al. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 1980; 284: 351-351.
6. Ninkovic M, Hunt SP, Gleave JRW. Localization of opiate and histamine H1-receptors in the primary sensory ganglia and spinal cord. *Brain Res* 1982; 241: 197-206.
7. Hassan AHS, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhanced axonal transport of opioide receptors in sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993; 55: 185-195.



8. Kieffer BL. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioide peptides. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15: 615-635.
9. Dado RJ, Law PY, Loh HH, Elde R. Immunofluorescent identification of a delta-opioid receptor on primary afferent nerve terminals. *Neuroreport* 1993; 5: 341-344.
10. JiRR, Zhang Q, LawPY, et al. Expression of u-,&-, and k opioid receptor-like immunoreactivities in rat dorsal root ganglia after carrageenan-induced inflammation. *J Neurosci* 1995; 15: 8156-8166
11. Zhang Q, Schafer M, Stein C. Effect of capsaicin on the expression of cloned opioid receptors in dorsal root ganglia. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22/3:2004.
12. Akins PT, McCleskey EW, Characterization of potassium currents in adult rat sensory neurons and modulation by opioids and cyclic AMP. *Neuroscience* 1993; 56: 759-769
13. Rusin KI, Moises HC. M-opioid receptor activation reduces multiple components of high-threshold calcium current in rat sensory neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 4315-4327
14. Moises HC, Rusin Ji, MacDonald R.L. M-opioid receptor-mediated reduction of neuronal calcium current occurs via a Go-type GTP-binding protein. *J. Neurosci* 1994; 14: 3842-3851
15. Gold MJ, Levine JD. Damgo inhibits prostaglandin E<sub>2</sub>-induced potentiation of a TTX-resistant N. current in rat sensory neurons in vitro. *Neurosci Lett* 1996; 212: 83-86.



16. Andreer N, Urban L, Dray A. Opioid suppress spontaneous activity of polymodal nociceptors in rat paw skin induced by ultraviolet irradiation *Neuroscience* 1994; 58: 793-798
17. Rusell NJW, Schaible HG, Schmidt RF, Opioids inhibit the dischargers of mine afferent units from inflamed knee joint of the rat *neuroscience left* 1987; 76: 107-112
18. Brodin E, Gazelius B, Panopoulos P, Olgart L, Morphine inhibits substance P release from peripheral sensory nerve endings. *Acta Physiul Scand* 1983; 117: 567-570
19. Lavidis NA, Effect of morphine on the nerve terminal impulse and transmitter release from sympathetic varicosities innervating the mouse vas deferens *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2852-2859
20. Shakhanbch J, Lynn B. Morphine inhibits antidromic vasodilation without affecting the excitability of C-polymodal nociceptors in the skin of the rat. *Brain Res* 1993; 607: 314-318
21. Barber A, gottschlich R. Opioid against and antagonist: and evaluation of their peripheral actions in inflammation. *Med Res Rev* 1992; 12: 525-562
22. Mackawa K, Minami M, Yabuuegi K, et al. In situ hybridization study of mu- and kappa-opioid receptor mRNA in the rat spin al cord and dorsal root ganglio. *Neurosci Left* 1994; 168: 97-100
23. Hassan AHS, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation on the rat paw chanced axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increase their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993; 55: 185-195



24. Rasenick MM, Childers SR. Modification of G<sub>s</sub>-stimulated adenylate cyclase in brain membranes by low pH pretreatment: correlation with altered guanine nucleotide exchange. *J Neurochem* 1989; 53: 219-225
25. Ingram SL, Williams JT. Opioid inhibition of in via adeny cyclase. *Neuron* 1994; 13: 179-186
26. Antonijevic I, Mouse SA, Schater M, Stein C. Perincurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neuroscie* 1995; 15: 165-172
27. Wcihe E, Nohr D, Millan MJ, et al. Peptide neroanatomy of adjuvant-induced arthritic inflammation in rat. *Agents Actions* 1988; 25: 255-259
28. Gaveriaux C, Peluso J, Simonin F, et al. Identification of K- and S- opioid receptor transcripts in immune cells *FEBS Left* 1995; 369: 272-276
29. Sedgi M, Roy S, Ramakrishnan S. et al. Complementary DNA cloning of a M-opioid receptor from rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 1995; 209: 563-574
30. Sibinga NES, Goldstein A, Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 219-249
31. Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit Rev Immunol* 1996; 16: 109-144
32. Sharp B, Linnerk. Editorial: What do we know about the expression of proopiomelanocartin transcripte and related peptides in lymphoid tissue? *Endocrinology* 1993; 133: 1921A-1921B
33. Stein C, Millan MJ, Herz A. Unilateral Inflammation of the hindpaw in the rats as a model of prolonged nociceptive thresholds. *Pharmacol Biochem Behar* 1988; 31: 445-451



34. Przewlocki; R, Hassan AHS, Lason W, et al. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue. Functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992; 48: 491-500
35. Cabot PJ, Carter L, Gaiddon C, et al. Immune cell-derived B-endorphin: production, release and control of inflammatory pain in rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 142-148
36. Hassan AHS, Przewlocki R, Herz A, Stein C. Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci Lett* 1992; 140: 85-88
37. Stein C, Comistl K, Haimerl E, Yassouridis A, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N. Eng J Med* 1991; 325: 1123-1126
38. Khoury GF, Chen CAN, Garland DE, Stein C. Intraarticular morphine, bupiracaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77: 263-266
39. Stein C, Schafer M. Peripheral opioid analgesia: basic and clinical aspects. *Seminars in Anesthesia* 1997; 16: 112-116
40. Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-184



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL GENERAL TACUBA**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA**

FECHA \_\_\_\_\_.

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

NUMERO DE EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

CX. PROGRAMADA \_\_\_\_\_

	TENSION ARTERIAL	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA.	E.V.A.
POST-MORFINA I.A.				
1 HR				
2 HRS				
4 HRS				
8 HRS				
24 HRS				
KETOROLACO				
KETOROLACO				
KETOROLACO				

TIEMPO DE LATENCIA \_\_\_\_\_ MIN.

EFFECTOS ADVERSOS \_\_\_\_\_

CALIDAD DE ANESTESIA PERCIBIDA POR LA PACIENTE \_\_\_\_\_

CALIDAD DE ANESTESIA PERCIBIDA POR EL CIRUJANO \_\_\_\_\_

USO DE EFEDRINA \_\_\_\_\_ CANTIDAD EN MG \_\_\_\_\_

USO DE ATROPINA \_\_\_\_\_ CANTIDAD EN MG \_\_\_\_\_

USO DE ANALGESICOS ADYUVANTES \_\_\_\_\_