

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIDAD MÉDICA: HOSPITAL GENERAL TACUBA
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**EFFECTO ANALGESICO DE DIFERENTES DOSIS DE
MORFINA INTRAARTICULARES DESPUES DE
CIRUGIA DE RODILLA POR ARTROSCOPIA . FASE
III, DOSIS 5 Y 6 MG DE SULFATO DE MORFINA**

TESIS

*PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA.*

PRESENTA:

MEDICO CIRUJANO

ELEAZER VILLEGAS SANCHEZ

**ASESOR DE TESIS:
ANESTESIOLOGO FRANCISCO GONZALO BUTRON
LOPEZ**

MEXICO, DF.

AGOSTO 20



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.

ISSSTE

**SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
SUBDIRECCIÓN DE REGULACIÓN Y ATENCIÓN HOSPITALARIA
JEFATURA DE SERVICIO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN**

OFICIO No. SGM/SRAH/JSEI/DI/200.203.4-1/ 2768 / 07

México DF 18 julio 2007

**DR. Jesús Cruz Santos
Coordinador de Enseñanza e Investigación.
Presente.**

En atención a su correo electrónico de 10 de julio 2007 en el cual envía documentación para registro de protocolo de Investigación, me permito informarle que el dictamen fue:

FAVORABLE

Para el Protocolo : “ **Efecto analgésico de diferentes dosis de morfina intrarticulares, después de cirugía de rodilla por artroscopia fase III, dosis 5 y 6 mgs de morfina.**”

Otorgándosele el número de registro: **247.2007.**

Así mismo me pongo a sus ordenes para cualquier aclaración, duda o asesoría en el tel 56 06 54 09, fax 56 06 30 02 o a la red 13035.

Atte.

**Dra. Martha Silvia Andalco Higuera
Jefa del departamento**

c.c.p. Dr. Eleazar Villegas Sánchez. Residente del 3er año de anestesiología del H.G. “Tacaba” Lago Notario N. 119 Esq. Golfo de San Lorenzo, Col Tacaba, 11410, Delegación Miguel Hidalgo.

Minuta del departamento de Investigación presente.

Av. Sn Fernando 547, Edif. A-1er piso, Col. Toriello Guerra, México, DF. 14050

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 ANESTESIOLOGO
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.

DR. ELEAZER VILLEGAS SANCHEZ
MEDICO RESIDENTE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y san Judas Tadeo, por que la fé que les tengo, me levanta cuando la fuerza me abandona.

A mi madre que me lleno de cariño y me cuida desde donde quiera que se encuentre.
A mi padre, que me dio la vida y es mi ejemplo de carácter y fortaleza.

Al dr. Francisco Gonzalo Butron por compartir su sabiduría y experiencia así como por la confianza que deposito en mi.

A los médicos adscritos de Anestesiología que compartieron su sapiencia, conocimiento y habilidad, y tuvieron la paciencia para compartirla conmigo.

A mi compañero y gran amigo Dr. Javier Alcántara Guerrero con quien compartimos buenas experiencias y quien siempre me apoyo en las buenas y en las malas.

A mi compañera Alejandra Barragán Díaz, quien dio la chispa importante para que la residencia fuese más agradable.

A la Dra. Ariadna Guadarrama amiga incondicional, quien me ayudo a alcanzar mis objetivos como profesionista.

DEDICO ESTA TESIS A:

Mis hermanos: José Raúl , Alma Janette y Marisol Villegas , quien son el principal motivo que tengo para desear ser mejor cada día.

INDICE,

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	13
MATERIAL Y MÉTODO.....	15
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	27

RESUMEN

Inicialmente se consideraba que los analgésicos opioides ejercían su efecto a través de los receptores ubicados en Cerebro y Medula Espinal, sin embargo de manera mas reciente , se localizaron receptores para opioides a nivel periférico y que se incrementaban de manera local en sitios en donde se presentaba un proceso inflamatorio identificando al sistema inmunológico como factor importante para que este mecanismo se llevara a cabo.

Se han utilizado distintos métodos farmacológicos para el control de dolor postoperatorio en cirugías de rodilla por artroscopia, dentro de los cuales la morfina aplicada a nivel intraarticular ha sido uno de los métodos mas utilizados, sin embargo, considerando los efectos adversos que presentan los opioides (depresión respiratoria, liberación de histamina, nausea, vomito, retención urinaria, etc.) cuando son absorbidos a nivel sistémico, se han utilizado dosis relativamente bajas (0.5 a 2mg) para su aplicación, y en cuyos pacientes se evidenciaba una capacidad analgésica baja.

Este estudio consistió en la administración de morfina intraarticular a dosis de 5 y 6 mg bajo técnica estéril en pacientes sometidos a cirugía de rodilla en pacientes ASA I y II con posterior evaluación de la calidad analgésica postoperatoria así como la presencia de efectos adversos atribuidos al medicamento durante las primeras 24 horas evaluando de manera constante y programada las variables utilizadas como la Escala Visual Análoga (EVA) y las constantes fisiológicas en comparación con las mediciones basales.

Los resultados del estudio mostraron que las dosis utilizadas de 5 y 6 mg proporcionaron a los pacientes una adecuada analgesia, sin presencia de efectos adversos sistémicos atribuibles al sulfato de morfina aplicada de manera intraarticular en cirugías de rodilla por artroscopia en estos pacientes.

***EFECTO ANALGESICO DE DIFERENTES
DOSIS DE MORFINA
INTRAARTICULARES DESPUES DE
CIRUGIA DE RODILLA POR
ARTROSCOPIA. FASE III, DOSIS DE 5 Y
6 MG 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 ¹ como en humanos ². 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 ^{3,4,5,6}. Por otro lado una vez que se identificaron los receptores para opiáceos en las terminales nerviosas periféricas de las neuronas sensitivas ^{1,2}, los experimentos farmacológicos identificaron que las características de dichos receptores eran similares a las de los receptores localizados en el SNC ⁷. La tecnología para clonar receptores para opioides ², han hecho posible producir antisueros específicos para identificar receptores para opioides μ y κ tanto en los ganglios de las aferentes primarias como en las fibras nerviosas de diámetro pequeño de las aferentes primarias ^{9, 10 y 11}. 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^{12,13}, lo anterior se lleva a cabo mediante las interacciones con la proteína G¹⁴. Además en otro estudio se describió que los agonistas opioides de los receptores μ -opioides producen inhibición de la corriente de sodio resistente a la tetrodotoxina¹⁵. Por todo lo anterior hoy sabemos que los opioides atenúan la excitación de las terminales nociceptivas periféricas¹⁶, así como la propagación de los potenciales de acción¹⁷, 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 simpáticas¹⁹, y la vasodilatación antidrómica evocada por la estimulación de las fibras C²⁰, este último mecanismo también debe ser tomado en cuenta como parte de los efectos anti-inflamatorios de los opioides²¹.

Anteriormente mencionamos que los efectos antinociceptivos de los opioides exógenos son más 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 primarias²², y de ahí son transportados a la periferia en donde su densidad aumenta, la cual puede abolirse ligando el nervio ciático²³.

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 neuronales²⁴. Además la habilidad de los opioides para disminuir la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias a través de la inhibición de la adenil – ciclase y la subsecuente inhibición de las corrientes de cationes, es mucho más pronunciada cuando los niveles de AMP cíclico neuronal están aumentados lo cual es un necesario común en la inflamación²⁵. Por último los agonistas opioides tienen un fácil acceso a los receptores opioides neuronales porque la inflamación implica una disrupción del perineurio²⁶, y también debido a que el número de terminaciones nerviosas sensitivas periféricas está aumentando en los tejidos inflamatorios, un fenómeno conocido como brote (sprouting)²⁷.

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^{28,29}. 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 cebadas³⁰. Estas acciones inmunomoduladoras pueden ser tanto estimuladoras como inhibitorias y han sido asociadas tanto a la activación de los receptores opioides de estas células³¹. Sin embargo aun 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 micro ambiente local puede ser de crucial importancia para las características y liberación de estos péptidos³². Los estudios en modelos en ratas que tienen inflamación localizada unilateralmente en una articulación³³, 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 inflamados³⁴. Histomorfológicamente se han identificado a los linfocitos T y B así como a los macrófagos y monocitos como células que contienen opioides³⁵. También se han detectado pequeñas cantidades de dinorfina (DYN) por inmuno histoquímica³⁶. 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 intravenosas³⁷, o bien se compararon con bupivacaina intraarticular y con combinaciones de anestésico local más el opiáceo³⁸, posteriormente se han usado dosis de hasta 6 mg de morfina³⁹.

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 (Ho)

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 (HA)

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

Evaluar la calidad de la analgesia postoperatoria en cirugía de rodilla por artroscopia en pacientes ASA I y II a dosis de 5 y 6 mg de sulfato de morfina aplicada intraarticularmente así como evidenciar la presencia de efectos adversos.

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 diseccionar 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 serán 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 empleara serán bloqueo epidural lumbar con lidocaína al 2% con epinefrina 1:200,000; durante el transoperatorio podrán ser sedados. Una vez terminada la cirugía y antes 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 cm, 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 1 as 2,4,8 y 24 hrs. Si la intensidad del dolor es ≥ 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 registraran la presión arterial y las frecuencias cardiaca y respiratoria, así como la presencia o ausencia de eventos adversos como nausea, vomito, prurito somnolencia, retención urinaria.

El estudio se llevara a cabo en 3 fases, en la primera (fase I), se estudiaran 2 subgrupos (SG1 y SG2), cada uno de los subgrupos estarán formados por 10 pacientes; el SG1 recibirá por vía intraarticular 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 constara 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 constara 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 ciega.

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 INCLUSION

- 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, pliquectomia, liberación de retinaculo lateral y gonartrosis)
- Pacientes en quienes el bloqueo peridural funcione adecuadamente
- Pacientes en los que el transoperatorio no se emplearan opiáceos
-

CRITERIOS DE EXCLUSION

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

CRITERIOS DE ELIMINACION

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

ANALISIS 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 acumularan los promedios aritméticos y las derivaciones estándar. A los requerimientos analgésicos de rescate y a los eventos adversos se les calcularan frecuencias porcentuales.

METODOS MATEMATICOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS

Si las variables de intervalo como la intensidad del dolor, presión arterial, frecuencias cardiaca 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 compararan mediante la prueba parametrica de ANOVA. Toda $P < 0.05$ será considerada como estadísticamente significativamente.

RECURSOS

Humanos: Médicos especialistas y residentes de anestesiología y ortopedia.
Físicos: Relojes, esfingomanómetros, 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 ETICOS

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.

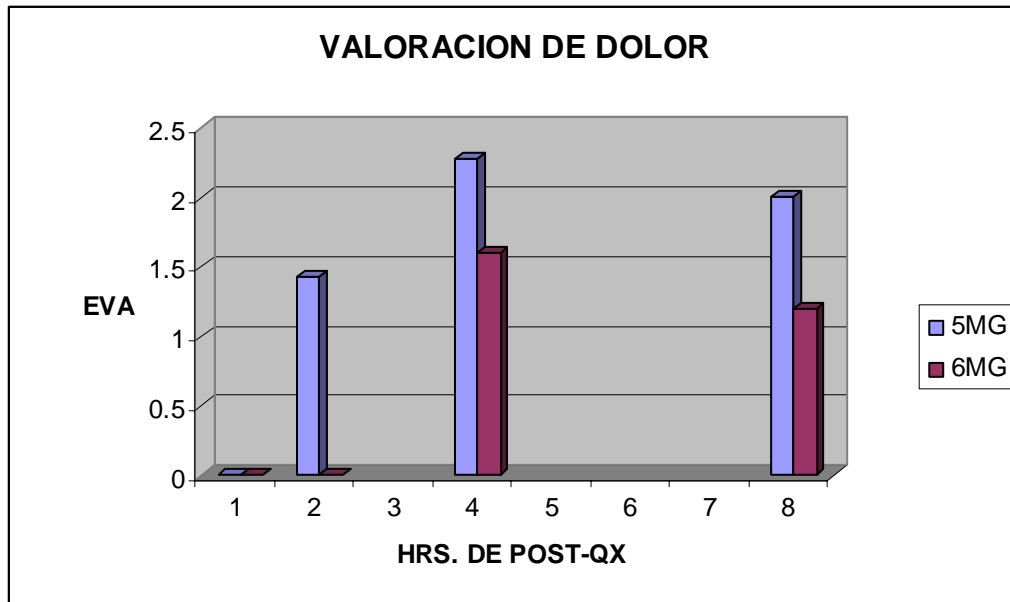
Los datos demográficos se muestran en el cuadro 1.

En el subgrupo **V** que recibieron 5 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 1.428 con una desviación estándar de 0.506, a las cuatro horas el promedio fue 2.285 con una desviación estándar de 0.742, a las ocho horas el promedio fue de 2.00 con una desviación estándar de 0.861 y a las veinticuatro horas el promedio fue 1.428 con una desviación estándar 0.901. En este subgrupo el 100% de los pacientes no requirieron medicación de rescate.

Durante las primeras veinticuatro horas del postoperatorio la presión arterial se mantuvo en el rango de 100/60 a 130/80 mmHg, la frecuencia cardiaca se mantuvo en el rango de 60 a 80 x' y la frecuencia respiratoria en el rango de 16 a 22 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 1 a 2 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 de la administración de la administración de sulfato de morfina intraarticular.

En el subgrupo **VI** que recibió 6 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 cero, para la cuarta hora el promedio fue de 1.6 con una desviación estándar de 1.673, para la octava hora el promedio fue de 1.20 con una desviación estándar de 1.09. En este subgrupo el 100% de los pacientes no requirieron medicación de rescate. Durante las primeras veinticuatro horas del postoperatorio la presión arterial se mantuvo en un rango de 110/70 a 125/80 mmHg, la frecuencia cardiaca se mantuvo en un rango de 65 a 85 x', la frecuencia respiratoria se mantuvo en un rango de 16 a 22x'. La calidad de la anestesia ofrecida por el bloqueo peridural fue considerada como buena en todos los casos, el 100 % de los pacientes fueron sedados con midazolam de 1 a 2 mg durante el transoperatorio. Dos 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.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para buscar diferencias estadísticamente significativas se empleo la prueba parametrica de Análisis de varianza “ANOVA” los valores de P se muestran en la figura 1. Todo valor < 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo

DISCUSIÓN.

En el subgrupo V en el cual se administraron 5 mg de sulfato de morfina intraarticular el 100% de los pacientes no requirieron la administración de analgésicos de rescate. Lo cual nos indica que con esta dosis fue suficiente el efecto analgésico para las primeras 24 hrs. Lo cual difiere con los resultados de algunos estudios⁽³⁷⁾; 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 morfina para encontrar la dosis adecuada y segura para el control del dolor postoperatorio para este tipo de cirugía.

CONCLUSIONES

El sulfato de morfina aplicado intraarticularmente para control postoperatorio del dolor brinda analgesia cuya calidad será dependiente de la dosis, sin incrementar los factores de riesgo de morbi-mortalidad propios del paciente.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

El uso de morfina intraarticular en cirugías de rodilla por artroscopia en pacientes ASA I - II, en dosis de 5 a 6 mgs nos proporciona una analgesia satisfactoria en las primeras 24 hrs. , con un marco de seguridad adecuado no observándose diferencias significativas en las constantes fisiológicas, así como también no presentarnos efectos deletéreos propios de los opioides.

BIBLIOGRAFÍA

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 μ -, δ -, and κ 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. Dango inhibits prostaglandin E₂-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. Russell NJW, Schaible HG, Schmidt RF, Opioids inhibit the discharges of pain afferent units from inflamed knee joint of the rat *neuroscience* 1987; 76: 107-112
18. Brodin E, Gazelius B, Panopoulos P, Olgart L, Morphine inhibits substance P release from peripheral sensory nerve endings. *Acta Physiologica 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. Shakhanch 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 agonist and antagonist: and evaluation of their peripheral actions in inflammation. *Med Res Rev* 1992; 12: 525-562
22. Mackawa K, Minami M, Yabuuchi K, et al. In situ hybridization study of mu- and kappa-opioid receptor mRNA in the rat spinal cord and dorsal root ganglion. *Neurosci Lett* 1994; 168: 97-100
23. Hassan AHS, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation on the rat paw changes axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993; 55: 185-195
24. Rasenick MM, Childers SR. Modification of G_s-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 vivo adenyl cyclase. *Neuron* 1994; 13: 179-186
26. Antonijevic I, Mouse SA, Schacter M, Stein C. Perinatal defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci* 1995; 15: 165-172
27. Weihe E, Nohr D, Millan MJ, et al. Peptide neuroanatomy 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 Lett* 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 proopiomelanocortin transcript 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 Behav* 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

ANEXOS

ISSSTE

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS**

Yo _____ en pleno uso de mis facultades mentales autorizo al Hospital General Tacuba ISSSTE y a sus médicos para que me practiquen el o los procedimientos anestésicos necesarios.

Se me ha explicado la naturaleza de los procedimientos anestésicos y tipos de estos, así como los riesgos inherentes, efectos secundarios, reacciones tempranas, tardías, etc.

Así mismo también se me ha explicado los beneficios de su realización.

Entiendo que durante la practica de los procedimientos medico quirúrgicos anestésicos cuya realización considero pueden presentarse contingencias y urgencias que requieran tratamiento, por consiguiente autorizo a que se me practiquen cuanto examen o procedimiento diagnostico y/o tratamiento se requiera.

Igualmente doy mi consentimiento para que se me administre sangre y/o medicamentos sin son necesarios.

Riesgo ASA I II III IV V

Tipo de anestesia_____

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del
Medico anestesiólogo