



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

***“EFECTOS TERAPÉUTICOS Y ANALGÉSICOS DEL
USO DE LA MORFINA POR VÍA PERIDURAL E
INTRAVENOSA EN ANESTESIOLOGÍA”.***

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LA ESPECIALIDAD EN:

ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DR. GIOVANNI PERALTA MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ELÍAS GARCÍA PÉREZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO, D.F, FEBRERO 2008.





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. José Francisco González Martínez
Jefe División de Enseñanza
Hospital General de México O.D.

Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas
Jefe de Servicio de Anestesiología del
Hospital General de México O.D.

Dr. José Elías García Pérez
Asesor de Tesis
Médico Anestesiólogo Adscrito
Unidad de Oncología
Hospital General de México O.D.

Dra. Paulina González Navarro
Coordinador del Curso Universitario
de Anestesiología

Dedicatoria:

A Dios

Gracias por guiar mis pasos en todo momento

A mis padres

Gracias por su amor y apoyo incondicional, por sus consejos y enseñanzas que me han permitido llegar a alcanzar todas las metas que me fijado en la vida, ustedes han sido mis mejores maestros.

A mis hermanos

Gracias por su apoyo incondicional

A Margie

Gracias por su amor su apoyo, por haber recorrido a mi lado este largo camino y por el futuro que poco a poco vamos construyendo

Al Dr. José Elías García

Gracias por su tiempo, paciencia y enseñanzas

A José Antonio Mendoza

Gracias por su apoyo

INDICE

Introducción.....	5
1. Marco teórico.....	7
1.1 Clasificación de los opioides.....	8
1.2 Receptores opioides.....	8
1.3 Mecanismo de la analgesia.....	9
2. Justificación.....	14
3. Hipótesis.....	15
4. Material y métodos.....	16
5. Discusión.....	26
6. Conclusiones.....	28
7. Glosario.....	31
8. Referencias.....	32

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años, el estudio sobre el dolor se ha convertido en el campo de la investigación neurológica de más rápido desarrollo, lo cual ha tenido profundas implicancias clínicas en el tratamiento de los pacientes que sufren de este mal. El dolor está considerado en la gran mayoría de los casos entre los síntomas más importantes que integran la estructura general de lo que consideramos como una enfermedad. Su importancia se va configurando a partir de un saber intuitivo, producto de la experiencia sensorial que la gran mayoría de los seres humanos vamos acumulando momento a momento. En 1900, Sherrington estuvo entre los primeros científicos neurales que definió el dolor como una ayuda psíquica para un imperativo reflejo protectorio. Esta es una definición concisa que subraya la primitiva dimensión de urgencia que tiene el dolor, pues origina respuestas motoras orientadas a remover los tejidos de potenciales noxas. Más recientemente, el tema se ha expandido para abarcar los componentes subjetivos, emocionales y motivación afectiva del dolor ⁽³⁶⁾.

De muchas formas, el dolor trasciende el intento de definirlo, y es mejor considerado como una experiencia que involucra una sensación fisiológica y emocional o, como en el caso de los animales, reacciones conductuales para esa sensación.

La IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) define al dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular actual o potencial. A lo largo de las últimas décadas del siglo XX se han logrado avances significativos en la comprensión de los mecanismos del dolor y su tratamiento. En el seno de los sistemas sensoriales, el dolor constituye una señal de alarma para intentar proteger al organismo. Esto desencadena una serie de reacciones con la finalidad de disminuir la causa, y así limitar las consecuencias de la agresión. Dichos mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso, los cuales, iniciados en la periferia, serán conducidos hacia el asta dorsal de la médula y de ahí a diversas estructuras hasta llegar a centros superiores (tálamo, corteza). Durante los años 1970s y 1980s se acumuló evidencia sobre la existencia de un sistema de analgesia endógeno originado en el tronco encefálico, capaz de controlar mediante vías descendentes la transmisión del dolor en las astas dorsales de la médula espinal. Al respecto, se ha demostrado que la estimulación del cerebro medio en la

sustancia gris periacueductal, rafe magno pontomedular y el núcleo reticular magnocelular produce una potente analgesia, donde los receptores opioides y sus ligandos (encefalinas y endorfinas) fueron identificados como los responsables. Estos descubrimientos han soportado 20 años de progreso en el campo del entendimiento del dolor y de los sistemas de analgesia, con la consecuente innovación en la terapia del dolor.

Hay varios reportes que señalan que la formación de las vías del dolor inicia a partir de la semana 18 de gestación, y la sensación de dolor esta presente aun en los infantes prematuros ⁽³⁾.

1. MARCO TEÓRICO

Los opioides se han usado en el tratamiento del dolor durante miles de años. El opio se obtiene del exudado de las vainas de las semillas de la amapola *Papaver somniferum* y la palabra “opio” deriva de *opos*, un término griego que significa “jugo”. La primera referencia indudable al jugo de la amapola se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C. el opio contiene más de 20 alcaloides. El farmacéutico alemán Sertuener aisló en 1806 lo que llamó el “principio soporífero” del opio y en 1817 le asignó el nombre de morfina por Morfeo, el dios griego del sueño. Siguió luego el aislamiento de los otros alcaloides del opio y para la mitad del siglo XIX comenzó a extenderse el uso médico de los alcaloides puros, en lugar de las preparaciones del opio crudo. En 1828 Bally publicó una memoria acerca del uso de la morfina en cerca de 800 pacientes. Sus observaciones describían las indicaciones terapéuticas de la morfina oral, sus efectos colaterales y dosis así como el desarrollo de tolerancia y posibilidad de abuso. La morfina se utilizó extensamente para tratar a los soldados heridos en la guerra de Secesión de Estados Unidos y en 1869 Claude Bernard describió su empleo como premedicamento. Sin embargo, en ausencia de relajantes musculares y ventilación controlada, los opioides se relacionaban con un riesgo importante de agotamiento respiratorio grave y muerte. Por tal motivo su uso en anestesia fue limitado en aquel tiempo. Con el advenimiento de la cirugía cardíaca al final de los años 50 se desarrolló la “anestesia opioide”. Diez años después, Lowenstein publicó el uso de dosis cada vez mayores de morfina (0.5 a 3 mg/kg) sin efectos circulatorios adversos, pero dos años más tarde describió algunas limitaciones en la técnica, como la supresión incompleta de la reacción al estrés, hipotensión y conciencia durante la anestesia ⁽⁴³⁾.

La fenopiridina, un derivado de la normeperidina se sintetizó en 1957, y el fentanilo un derivado de la 4-anilino piperidina, en 1960. Estos opioides sintéticos eran más potentes y tenían un mejor margen de seguridad (índice entre la dosis letal y la dosis más baja efectiva para cirugía) que la meperidina. Los avances de en la técnica quirúrgica crearon la necesidad de opioides potentes con inicio de acción rápido y duración de la actividad breve y predecible, así como un margen de seguridad máximo para su empleo en la anestesia clínica. El desarrollo del sufentanilo, alfentanilo y otros derivados del fentanilo entre 1974 y 1976, estuvo subordinado a estas necesidades. El opioide potente

más reciente, el remifentanilo tiene una acción de duración ultracorta debido a su rápido metabolismo por hidrólisis del éster ⁽³⁹⁾.

1.1 Clasificación de los opioides

Se pueden clasificar como naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales se pueden dividir en dos clases químicas: los fenantrenos (morfina y codeína) y las benzilisoquinolinas (papaverina). Los opioides sintéticos se clasifican en cuatro grupos: los derivados de la morfina (levorfanol), los derivados difenólicos o de la metadona (metadona, d-propoxifeno), los benzomorfanos (fenazocina, pentazocina) y los derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo) ⁽³⁸⁾.

1.2 Receptores opioides

En 1973 tres equipos independientes de investigadores describieron la presencia de sitios de unión de los opioides en el sistema nervioso mediante ensayos de unión de radioligandos. A partir de los experimentos farmacológicos, se postuló la existencia de tres tipos de receptores opioides, se denominaron: μ el receptor de tipo morfina, κ el tipo cetociclazocina, y δ el tipo N-alilnormetazocina. Se encontraron receptores de gran afinidad por las encefalinas en vasos del conducto deferente del ratón, a los que se denominaron receptores δ , además se propuso la existencia del receptor ϵ como sitio de unión de la β endorfina en los vasos del conducto deferente de la rata. Los estudios bioquímicos que han intentado purificar el receptor opioide han fracasado. Desde principios de la década de 1990, los estudios de biología molecular han aclarado la estructura molecular y los mecanismos de traducción de señal de los receptores opioides ⁽³⁷⁾.

Se han aislado cuatro tipos diferentes de de ADNc como miembros de la familia de los receptores opioides. Se han demostrado que tres de ellos corresponden a receptores definidos farmacológicamente como receptores opioides μ , δ y κ . El cuarto de los receptores no se une a ligandos opioides con afinidad alta ⁽³⁹⁾.

El receptor μ se localiza tanto en cerebro como en la medula espinal y se cree que media varios de los efectos farmacológicos de los opioides. Se ha propuesto otra clasificación

del receptor μ como μ_1 , μ_2 y μ_3 . Existe la posibilidad de que se produzcan modificaciones después de la traslocación en el receptor μ , que serían las responsables de los distintos subtipos del receptor μ ⁽⁴⁴⁾.

El análisis hidropático de la estructura primaria del receptor opioide indica que este receptor posee siete dominios transmembrana. Esta es una característica estructural del receptor acoplado a la proteína G. Los receptores opioides μ , δ y κ , y el receptor de la nociceptina comparten un 50% de la secuencia de aminoácidos ^(37,40).

1.3 Mecanismo de la analgesia

El control del dolor que producen los opioides ha de considerarse en el contexto de los circuitos cerebrales que modulan la analgesia y en la función de los distintos tipos de receptores existentes en estos circuitos. Se ha establecido que su efecto analgésico deriva de su capacidad de inhibir de forma directa la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la medula espinal y activar los circuitos de control del dolor que ascienden desde el mesencéfalo a través de la medula ventromedial rostral hasta el asta dorsal de la médula espinal ⁽⁴¹⁾.

Los estudios inmunohistoquímicos y los análisis de hibridación in situ han probado que los receptores opioides se expresan en distintas zonas del sistema nervioso central. Entre dichas zonas se encuentran la amígdala, la formación reticular mesencefálica, la materia gris periacueductal y la médula ventral rostral. Sin embargo, el papel de los receptores opioides en todas estas zonas no se conoce completamente ⁽⁴³⁾.

La distribución de los receptores opioides en los circuitos descendentes del control del dolor indica una gran superposición entre los receptores μ y κ . La interacción entre el receptor κ y el μ podría tener importancia al modular la transmisión del estímulo nociceptivo desde los centros nociceptivos superiores y el asta dorsal de la medula espinal. El receptor μ provoca analgesia en los circuitos descendentes del control del dolor, al menos en parte, al eliminar la inhibición que ejerce el ácido γ - aminobutírico en las neuronas que se proyectan desde la medula ventromedial rostral a la materia gris periacueductal y desde las neuronas medulares que proyectan a la medula ventromedial rostral ^(41,45).

El efecto analgésico de los opioides se debe a los mecanismos locales en la médula espinal, además de la inhibición de los circuitos descendentes. En la médula espinal los opioides actúan en la sinapsis, tanto en la zona presináptica como en la postsináptica. Los receptores opioides se expresan en forma abundante en la sustancia gelatinosa, donde los opioides inhiben la liberación de sustancia P por las neuronas sensitivas primarias. Se sabe que los opioides reducen la liberación de taquicininas inducida por el dolor por los nociceptores aferentes primarios. Sin embargo, se ha demostrado que al menos el 80% de las taquicininas que producen señal como respuesta a estímulos dolorosos permanecen intactas después de la administración intradural de dosis altas de opioides. Los opioides pueden producir analgesia a través de mecanismos periféricos (45,46)

La morfina es el opiáceo menos liposoluble, es una base débil, el 79% de su concentración está en forma ionizada a pH de 7.40 y el 85% a pH de 7.20, se fija principalmente a la albúmina presentando entre 30 y 35% de fijación a proteínas.

La morfina se metaboliza de tres modos principales: glucuroconjugación y N-desmetilación. La glucoconjugación es la principal vía metabólica, transforma la morfina en derivados glucoconjugados en 3,6 ó 3 ó 6, por la acción de la uridinadifosfato UDP-glucoroniltransferasa. Cuantitativamente la conjugación en 3 es la más importante. El derivado 3 glucoconjugado tiene poca actividad farmacológica. Tendría propiedades antagonistas opioides y/o estimularía los receptores NMDA. El derivado 6 glucoconjugado tiene actividad antagonista opioide μ , cuya potencia es 13 veces la de la morfina cuando se administra por vía intratecal en el animal. Como los metabolitos son más hidrosolubles y más polares que la morfina, atraviesan la barrera hematoencefálica, encontrándose en el líquido cefalorraquídeo dos horas después de una inyección parenteral lo que indica la posibilidad de un efecto analgésico del metabolito 6-glucoconjugado a partir de la primera administración de morfina. Por otra parte este metabolito tiene una vida media de eliminación muy larga (10.5 horas) en el líquido cefalorraquídeo, lo que hace suponer una acumulación importante tras varias administraciones sucesivas de morfina. La morfina también se degrada en otros metabolitos menores como normorfina y codeína los cuales pueden tener actividad analgésica. Su principal lugar de degradación es el hígado, lo que explica la baja biodisponibilidad de la morfina oral (aproximadamente 20 a 40%), no obstante también

tiene un metabolismo extrahepático probablemente renal, porque la afectación de la función hepática modifica poco la vida media de eliminación del fármaco ⁽⁴¹⁾.

Se elimina en la orina, principalmente en forma glucuroconjugada, entre 6 y 10% de la dosis corresponde a la morfina libre, el 60% de sus metabolitos glucuroconjugados y el 12% a la normorfina. Se realiza mediante filtración glomerular y excreción tubular, se elimina una parte en la bilis, pero la mayor parte se reabsorbe según un ciclo enterohepático, de manera que es muy pequeña la fracción glucuroconjugada que se elimina en heces ⁽⁴¹⁾.

Tras la administración intravenosa, la concentración plasmática alcanza casi inmediatamente niveles máximos ya que la captación pulmonar es desdeñable. Después la difusión tisular de la morfina es muy rápida y la vida media de la fase de distribución es de 3 a 11 minutos. Tras 20 o 30 minutos, la vida media de distribución aumenta y corresponde a la fase Terminal de eliminación. Estudios antiguos describen vidas medias de eliminación prolongadas, de más de 3 horas. En estudios más recientes en los que se utiliza una determinación radioinmunológica más específica, se encuentran vidas medias de eliminación entre 2 y 3 horas. El volumen de distribución de la morfina es elevado, entre 3 y 4 lt/kg, así como su aclaramiento plasmático entre 23 y 33 ml/min/kg. El efecto conjunto de estos dos fenómenos explica la rápida disminución de las concentraciones plasmáticas durante las fases de distribución. Por otra parte, si se confirmase la eliminación principalmente hepática de la morfina, el aclaramiento plasmático se efectuaría por vía hepática, en este caso sería próximo al flujo plasmático hepático, lo que explicaría una elevada extracción hepática y un aclaramiento dependiente del flujo hepático ⁽⁴¹⁾.

La morfina es un fármaco con reconocidas propiedades inmunomoduladoras. La reducción de la respuesta al estrés inducida por su administración se relaciona directamente con la alteración de la actividad de la inmunidad celular, reduciendo significativamente la actividad antibacteriana, histólisis, respuesta linfoproliferativa y producción de citocinas. Esta modulación parece estar mediada por receptores opioides encontrados en las células del sistema inmunológico y sistema nervioso central. Un mecanismo de retroalimentación negativo a través del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal podría potenciar el efecto inhibitorio de la morfina sobre el sistema inmune. Los

opioides son capaces de modular la respuesta inmune innata y adaptativa, actuando sobre los receptores mu, kappa y delta, desminuyen la resistencia a agentes infecciosos incluidos el virus de la inmunodeficiencia humana. Muchos de los efectos inmunosupresores son debidos a la alteración de la producción de citocinas y de la expresión de sus receptores, pero también a la acción directa sobre los receptores opioides de las células linfoides. Se ha visto que estas células expresan RNAm codificando los mismos receptores opioides que las células del SNC. Recientemente se ha demostrado la existencia de receptores delta y kappa en las células T por fluorescencia directa e inmunofluorescencia ⁽²⁰⁾.

El uso de altas dosis de opioides durante la anestesia general suprime la liberación de hormonas de stress secundaria a la cirugía y al dolor. Los reportes farmacológicos indican que la morfina afecta al hipotálamo así al eje hipofisiario-adrenal resultando en una secreción aumentada de hormona antidiurética, hormona estimulante de la tiroides y prolactina así como una disminución en la secreción de factor liberador de corticotropina, por otra parte varios autores han notado aumento en la secreción de hormona antidiurética durante procedimientos quirúrgicos realizados en animales de laboratorio cuando se administra morfina intravenosa, en humanos sucede esto cuando se administra morfina vía peridural ⁽²⁾.

El dolor postoperatorio es uno de los problemas más importantes que tienen que confrontar los pacientes quirúrgicos, el dolor postoperatorio afecta los sistemas cardiovascular, respiratorio y endocrino. Una buena analgesia postoperatoria puede reducir la recurrencia de serias complicaciones postoperatorias. En el desarrollo de métodos para el control de dolor postoperatorio hay actualmente dos técnicas populares: la analgesia controlada por el paciente (ACP) con opioides intravenosos y la analgesia epidural continua (AEC) ⁽⁴²⁾.

La ACP con opioides intravenosos se popularizo alrededor de 1971. Los inicios de la ACP trajeron un nuevo concepto de alivio del dolor. En el momento en el que el paciente requiere alivio del dolor, presiona el botón de un dispositivo electrónico el cual libera una pequeña dosis de opioide en la línea venosa. Los opioides administrados actúan en todas partes del cuerpo que contengan receptores opioides, especialmente el cerebro. Los pacientes pueden titular la administración del opioide de acuerdo al nivel de dolor que presenten. Se ha demostrado que la ACP con opioides comparada con el

tratamiento convencional para dolor con opioides, mejora la analgesia y disminuye el riesgo de complicaciones pulmonares en el periodo postoperatorio. Sin embargo, los dispositivos para ACP son caros y los costos del material son altos⁽⁸⁾.

2. JUSTIFICACIÓN

La morfina es un opiáceo muy potente el cual puede proveer un alto grado de analgesia con dosis bajas por vía peridural en comparación con la vía intravenosa, con sus respectivos efectos adversos en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas y edades.

3. HIPÓTESIS

La morfina vía peridural provee un buen grado de analgesia postoperatoria con dosis relativamente bajas en comparación con la vía intravenosa, con mínimos efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda realizada en Octubre de 2007, Ovid Medline (Enero 2002/Octubre 2007)

All EBM review

Criterios de selección: estudios aleatorizados controlados, revisiones y meta análisis en idioma español e ingles

Base de datos: All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, and CCTR

Estrategia de búsqueda:

1	Morphine/ad [Administration & Dosage]	1632 artículos
2	limit 1 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	459 artículos
3	pain, postoperative.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	6398 artículos
4	limit 3 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	2189 artículos
5	infusions.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	11466 artículos
6	limit 5 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	2796 artículos
7	Combinación de 2, 4, 6	49 artículos
8	Articulos seleccionados	19

1	analgesia epidural.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	1510 artículos
2	limit 1 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	447 artículos
3	morphine.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	4928 artículos
4	limit 3 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	1340 artículos
5	pain postoperative.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	6398 artículos

6	limit 5 to yr="2002 - 2007" [Limit not valid in: DARE; records were retained]	2189 artículos
7	Combinación 2 and 4 and 6	93 artículos
8	Artículos seleccionados	24

La ACP se utiliza para el control de dolor en extremidades inferiores y ha mostrado ser un método efectivo y seguro. 35 pacientes mayores de 18 años ASA I-II, se les administro una dosis IV de 2 mg de morfina la final de la cirugía, y posteriormente el dolor fue evaluado con la escala visual análoga (EVA) y se administraba la siguiente dosis de 2 mg de morfina cuando el EVA rebasaba 4, la dosis de morfina utilizada por hora durante las primeras 24 horas fue de $4.2 \text{ mg} \pm 3.2$. La analgesia se llevo a cabo durante 96 horas, el tiempo para dar de alta a los pacientes vario entre 6 ± 5 días. Los efectos adversos fueron nausea y vomito, prurito y retención urinaria ⁽³⁵⁾.

Treinta pacientes sometidos a prostatectomía radical recibieron analgesia postoperatoria a base de morfina intravenosa a dosis de 0.1 mg/kg e iniciándose infusión continúa a dosis necesaria para mantener un valor de EVA debajo de 3. Los pacientes presentaron recuentos leucocitarios altos a expensas del número de neutrófilos (51.3), a nivel local el número de leucocitos (5.9) fue menor, sin embargo se observo un aumento significativo de eosinofilos que se mantuvo hasta las 18 horas del postoperatorio. Se detectaron niveles más altos de glucosa, cortisol, ACTH y GH en sangre periférica, hubo disminución en los niveles de inmunoglobulinas periféricas, sobre todo de IgE. El EVA referido por los pacientes en la 1ra, 4ta, 8va y 12va hora en promedio fue de 1.8, 0.7, 0.5 y 0.2. la incidencia de nauseas en los pacientes fue de 20% y prurito del 13.3% ⁽²⁰⁾.

La revisión de 9 estudios que involucraron a 711 pacientes demostró que en pacientes a los que se les realizo una cirugía intraabdominal, la analgesia epidural continua es superior a la analgesia controlada por el paciente (ACP) con opioides en el alivio de dolor postoperatorio por más de 72 horas pero esta asociada con una mayor incidencia de prurito. No hay suficiente evidencia de otras ventajas de la AEC sobre la ACP ⁽⁸⁾.

Desde que Jensen describió por primera vez el uso de morfina epidural en 1981, varios estudios han provisto evidencia de analgesia prolongada. Desafortunadamente cierto numero de efectos adversos son asociados con el uso de opioides epidurales, entre los que se incluyen nausea y vomito, prurito, retención urinaria e hipoventilación. De estos, el más serio es la depresión respiratoria. La depresión respiratoria que se presenta después de una inyección epidural de morfina en adultos esta bien descrita (3 a 4 casos por cada 1000 administraciones), el riesgo en niños no se conoce aun ⁽⁹⁾.

La cesárea es una de las cirugías en la cual se han estudiado los efectos analgésicos de la morfina peridural convencional, administrando la dosis a nivel del espacio intervertebral L3 - L4, 2 mg de morfina diluidos en 2 ml de solución salina producen analgesia hasta por 24 horas, con un EVA en promedio de 2 ⁽¹⁵⁾.

En pacientes sometidos a cirugía de cáncer oral con reconstrucción a base de colgajo de pectoral mayor, la cual es un procedimiento complejo con duración entre 7 y 10 horas, y que repercute en una estancia intrahospitalaria de entre 12 y 20 días. Se administro una dosis de 3 mg de morfina peridural a nivel de T8 y T9 diluida en 10 ml de solución salina. El resultado obtenido fue EVA de 0 durante 24 horas ⁽¹⁶⁾.

En pacientes adultos sometidos a toracotomía se utilizo una dosis peridural de 4 mg administrados a nivel de L2 – L3 o L3 - L4, posterior al término de la cirugía. El resultado obtenido fue una analgesia de 11.5 horas de duración con un EVA de 3, lo cual obligaba a administrar en la mayoría de los pacientes dos dosis más de 4 mg de morfina para mantener analgesia las primeras 24 horas. Durante las primeras 8 horas después de administración del fármaco, fue alta la incidencia de sedación y con menor frecuencia se presento mareo, prurito, nausea y vomito e hipotensión transitoria ⁽¹⁷⁾.

Un estudio prospectivo aleatorizado comparo la eficacia de tres analgésicos combinados con anestésicos locales: morfina subcutánea continua, morfina peridural continua y diclofenaco sódico, para manejo de dolor postoperatorio en cirugía espinal. Se distribuyeron al azar 73 pacientes todos ellos postoperados de instrumentación de cuerpos lumbares para descompresión de herniación de disco lumbar o por inestabilidad de columna, el manejo de dolor se valoro con la escala visual análoga, uso de suplementos analgésicos, y el tiempo transcurrido hasta su requerimiento así como

efectos adversos producidos por los mismos. Los pacientes recibieron anestesia general a base de oxido nitroso y narcótico, así anestesia local en el sitio en el que se realizaría la incisión (lidocaina 0.5%, 20 ml). Los pacientes que recibieron la infusión continua de morfina subcutánea por medio de una bomba de infusión para 72 horas a dosis de 0.5 ml/hr, llenada con morfina 3 ml (30mg), lidocaina 2% 20 ml y solución salina 30 ml y de una aguja mariposa calibre 23 colocada en el hombro durante la cirugía y posterior a esta, en el esternón.. En los pacientes del grupo de la morfina peridural continua se utilizo una bomba de infusión para 72 horas llenada con morfina 1ml (10mg) lidocaina 2% 15 ml y solución salina 20 ml, la colocación del catéter peridural se realizo tres niveles hacia arriba del sitio de la cirugía. Los pacientes del grupo de diclofenaco sódico recibieron un supositorio de 50 mg al inicio, si este era insuficiente se les administraban 15 mg de pentazocina intramuscular. Los efectos adversos evaluados fueron hipotensión arterial (sistolica < de 90 mmHg) depresión respiratoria, retención urinaria, nausea y vomito, prurito. Los resultados obtenidos indican que el diclofenaco sódico provee un efecto favorable después de la cirugía, pero su tiempo de acción es corto y los pacientes necesitan mayor dosis de analgésicos suplementarios en las siguientes 72 horas, la morfina epidural no dio los resultados esperados y en cambio presento alto indice de efectos adversos (10 pacientes presentaron nausea y 8 presentaron vomito), la morfina subcutánea continua produce moderados efectos analgésicos y baja incidencia de complicaciones (3 pacientes presentaron nausea y 2 pacientes vomito), puede ser un método atractivo de analgesia postoperatoria ⁽¹¹⁾.

La mayoría de los pacientes quirúrgicos experimentan dolor postoperatorio por varios días, varios estudios han demostrado que un mal manejo de dolor postoperatorio puede conducir a serios eventos adversos incluyendo trombosis venosa profunda, infarto al miocardio, isquemia coronaria, por otra parte la analgesia inadecuada puede retrasar la recuperación del paciente. El sulfato de morfina peridural ha probado su eficacia y superioridad analgésica sobre la administración sistémica para el tratamiento de dolor postoperatorio ya que tiene un efecto positivo en el proceso de recuperación y una analgesia prolongada a dosis bajas en comparación con la administración sistémica. De cualquier modo una sola dosis de morfina peridural provee analgesia menos de 24 horas.

El Depo Dur es una nueva dosis única encapsulada de morfina peridural de liberación prolongada (MPLP), usa un sistema de liberación llamado Depofoam el cual esta

compuesto de partículas de lípidos multivesiculares que contiene cámaras acuosas no concéntricas que encapsulan el fármaco activo y lo liberan lentamente.

Se estudiaron 541 pacientes a los cuales se les realizó cirugía de abdomen bajo, de los cuales 452 fueron asignados al azar para recibir tratamiento con 10, 15, 20 y 25 mg de MPLP y 89 fueron asignados a la dosis de 5 mg de sulfato de morfina regular. Los efectos adversos que presentaron los grupos fueron náusea 66%, prurito 51%, fiebre 33%, vómito 25% e hipotensión 22%. No hubo diferencias significativas en cuanto a sedación en los grupos, se administró oxígeno a 417 pacientes (93%). Los resultados de este estudio controlado aleatorizado demuestran que la nueva formulación de MPLP dosis única provee más de 48 hrs de analgesia con mejores niveles de control de dolor en reposo y actividad comparado con la morfina regular, para la cual se necesitan dosis de rescate con fentanil o algún otro analgésico ^(10,31).

El Depo Dur se ha estudiado con diferentes tipos de cirugía para poder identificar la dosis adecuada con mejores efectos analgésicos y mínimos efectos adversos. En cirugía de artroplastia de rodilla Hartrick y Cols. realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego en 168 pacientes mayores de 18 años ASA I, II y III a los cuales se les administró una dosis de Depo Dur de 20 y 30 mg vía peridural, observaron que la analgesia es satisfactoria a las 24 y 48 horas sin requerir analgésicos coadyuvantes. Los efectos adversos observados fueron náusea en 78%, fiebre en el 46%, prurito 43%, hipotensión 36%, alteraciones en la saturación de oxígeno 32% y que estos se observaron en los pacientes tratados con 30 mg de Depo Dur peridural ⁽¹⁴⁾.

Viscusi y Cols. realizaron un estudio aleatorizado doble ciego placebo controlado con 200 pacientes que fueron sometidos a artroplastia total de cadera, fueron asignados aleatoriamente en grupos para recibir dosis únicas de 15, 20 o 25 mg de morfina peridural de liberación prolongada (MPLP) o placebo. Se ha demostrado que la analgesia controlada por el paciente con opioides intravenosos puede proveer adecuado alivio del dolor en reposo, pero no en movimiento, este estudio mostró un mejor control del dolor basado en la escala visual análoga durante las primeras 24 horas. Los datos históricos han demostrado que una dosis efectiva y segura de morfina convencional administrada epiduralmente es de aproximadamente 5 mg con un rango de duración de acción de 12 a 24 horas, con MPLP el tiempo efectivo de control de dolor

postoperatorio fue de 48 horas sin la necesidad de mantener el catéter en el espacio peridural. Los efectos adversos mas frecuentes con MPLP fueron nausea 69%, pirexia 53%, hipotensión 52% vomito 41%, prurito 38% y anemia 33%, 5 de los pacientes presentaron depresión respiratoria los cuales tuvieron que ser tratados con un antagonista de opioides, estos pacientes recibieron una dosis de MPLP de 25 mg. Las dosis de 20 y 25 mg de MPLP se asociaron con una mayor incidencia de en la disminución de la saturación de oxígeno en comparación con la dosis de 15 mg ⁽¹²⁾.

Kukukemre y Col. realizaron un estudio clínico aleatorizado doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de la morfina y el remifentanil administrados intravenosamente como analgesia controlada por el paciente (ACP) para analgesia postoperatoria después de cirugía abdominal mayor como colecistectomía, colectomía, histerectomía radical y laparotomía durante las primeras 24 horas postoperatorias. 60 pacientes fueron colocados en 2 grupos al azar para recibir morfina o remifentanil. El primer grupo recibió remifentanil IV con una dosis de carga de 45 µg y una dosis e mantenimiento de 1 µg/min, dosis en bolo de 15 µg con un intervalo de 10 minutos durante las primeras 24 hrs. El segundo grupo recibió morfina IV en ACP con una dosis de carga de 5 mg y una dosis de mantenimiento de 0.3 mg/hr, la dosis en bolo de 1 mg en un intervalo de 15 minutos. Los resultados mostraron que no hay una diferencia significativa entre la analgesia obtenida con remifentanil o morfina, sin embargo el costo del remifentanil por una dosis promedio total de 23 mg y de 31 mg para la morfina es 40 veces más alto, por otra parte el remifentanil tuvo más efectos depresores a nivel respiratorio ^(13,26,28).

Anualmente 700,000 mujeres en Estados Unidos son sometidas a esterilización permanente por medio de ligación bilateral de tubas uterinas, una tercera parte de estos procedimientos son realizados postparto bajo anestesia peridural. La administración a nivel de L2-L3 de 2 mg de morfina diluida en 8 ml de solución salina produce adecuada analgesia durante 24, disminuyendo la administración de analgésicos coadyuvantes ⁽³⁴⁾.

El efecto sistémico de la morfina peridural y de la morfina intravenosa en los niveles de hormona antidiuretica fue analizado por Bozkurt y Cols., en 50 niños de entre 1 y 12 años sometidos a cirugía genitourinaria mayor o de abdomen bajo, administrando una dosis peridural de 0.1 mg/kg/día a nivel de L3-L4, la infusión se realizo con un bolo inicial de 0.05 mg/kg seguida de una dosis total en infusión de 0.48 mg/kg/día, se tomaron controles a las 12 y 24 horas y los cambios de cortisol y glucosa en sangre

fueron insignificantes, la hormona antidiurética aumento una hora después de la administración de la morfina alcanzando los niveles más altos a las 54 horas. El efecto adverso observado fue vomito. El estudio demostró que los niveles de hormona antidiurética aumentan no importando la vía de administración (IV o peridural) y la concentración mínima efectiva de la morfina varia entre 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para la prevención de dolor postoperatorio durante 24 horas ^(2,6).

El dolor postoracotomia lo describen los adultos con uno de los mas intensos y no hay ninguna razón para creer que es menos severo en niños. Bozkurt y cols. realizaron un estudio en 32 niños a los cuales se les realizo cirugía mayor de tórax no cardiaca con edades entre 2 y 14 años, administrando morfina transoperatoriamente. Se dividieron en dos grupos al azar, administrando 0.1 mg/kg de morfina peridural al grupo 1, el catéter peridural se coloco a nivel de T10-T11 y una infusión de 0.02 mg/kg/hr posterior a un bolo de 0.05 mg/kg, las dosis de rescate en caso de dolor intenso fue de 0.05 mg/kg. Ninguno de los pacientes presento depresión respiratoria relacionada a dolor postoperatorio, el efecto adverso más frecuente fue el vomito. Los niveles sericos óptimos de morfina para una adecuada analgesia se identificaron entre 10.5 y 20 ng/ml. Se concluyo que el efecto analgésico de la morfina vía peridural se debe en mayor parte a su absorción sistémica, una dosis única de morfina peridural no presenta ninguna ventaja sobre las primeras 24 horas de analgesia comparada con morfina en infusión, sin embargo la morfina en infusión representa un uso mayor del opioide ⁽³⁾.

Un estudio similar lo realizaron en 44 niños de 5 a 15 años a los que se les realizo cirugía genitourinaria mayor. Se les dividió en 2 grupos, 1 para peridural y 2 para infusión IV, transoperatoriamente se les administro a los niños del grupo 1 a través de un catéter peridural colocado a nivel de L3-L4 una dosis única de 0.1 mg/kg de morfina, y a los niños del grupo 2 se le administro una dosis de 0.1 mg/kg de morfina intravenosa y una segunda dosis si la cirugía tuvo una duración mayor a 4 horas. Después de la cirugía la analgesia controlado por el paciente (ACP) se inicio de la siguiente manera: peso corporal menor de 20 kg, bolo de 0.5mg, entre 20 y 29.9 kg el bolo fue de 1 mg, entre 30 y 39.9 el bolo fue de 1.5 mg, y un peso mayor a 40 kg, el bolo fue de 2 mg. Los resultados obtenidos fueron: en el grupo 1 la dosis total de morfina por día fue de 0.1 mg/kg, mientras que para el grupo 2 la dosis total por dia oscilo entre 0.56 ± 0.33 mg/dia de morfina, los niveles sericos de morfina medidos a las 12 hr fue de 12 ng/ml,

el control de dolor fue igual en ambos grupos con una EVA de 2 en promedio. Los efectos adversos fueron taquicardia, hipertensión y vomito con más frecuencia en el grupo de morfina peridural, el prurito se presento por igual en ambos grupos pero requirió de tratamiento en el grupo de morfina peridural ⁽¹⁾.

Los opiáceos son eficaces analgésicos y actualmente son el tratamiento principal del dolor moderado a severo. Los efectos adversos de los opioides y el desarrollo de la tolerancia a los mismos, puede prevenir a los clínicos de administrar un tratamiento utilizando únicamente con opioides, la mejor manera de evitar esto es administrar de manera concurrente agentes analgésicos coadyuvantes con la finalidad de mejorar la analgesia producida por el opioide y reducir la magnitud y/o frecuencia de los efectos adversos. La utilización de combinaciones de fármacos va en aumento. La clonidina, es un alfa 2 agonista, produce efectos antinociceptivos sinérgicos a los opioides en varios modelos animales. La clonidina también produce efectos colaterales tales como sedación, hipotensión, bradicardia y sequedad de boca. Los estudios clínicos indican que la administración de clonidina puede potenciar los efectos analgésicos de los opioides por lo tanto su coadministración permite una disminución en la dosis de ambos fármacos y la posible reducción de los efectos adversos ^(4,5,7,30).

Se ha intentado buscar el método adecuado para disminuir las dosis de morfina intravenosa en niños con cirugía abdominal, utilizando analgésicos coadyuvantes como acetaminofen rectal, sin embargo el uso de este analgésico no mostró diferencias significativas en las dosis de morfina intravenosa.

Sin embargo, en adulto se ha demostrado que una combinación de morfina peridural 3.5mg con una dosis de ketamina peridural 20mg, puede prolongar la analgesia entre 27 a 35 hrs ^(4,22,23,24).

La neostigmina en dosis de 60 µg vía peridural agregada 0.6 mg de morfina peridural puede disminuir el consumo de analgésicos de rescate en las primeras 24 horas si efectos adversos en pacientes de cirugía ortopédica ^(18,19,25,32).

Un estudio realizado en 70 pacientes sometidos a resección colorectal electiva por medio de la adición de ketorolaco 120 mg a 100mg de morfina diluidos en 100 ml de solución salina en el grupo 1, y 100 mg de morfina aforados a 100ml de solución salina

en el grupo 2 administrados en infusión por medio de ACP. Los resultados mostraron que el consumo total de morfina disminuyó notablemente en el grupo número 1 con un promedio de 71.4 mg en comparación con el grupo 2 que fue de 93.3 mg en promedio, dosis consumidas durante 15 días posteriores a la cirugía ^(21,27,29).

El tramadol es una 4-fenilpiperidina sintética análogo de la codeína, esta autorizado su uso para niños mayores de 12 años, es una mezcla racémica de dos enantiómeros (+) tramadol y (-) tramadol, el enantiómero (+) tiene moderada afinidad para el receptor μ , la cual es mucho mayor que para el enantiómero (-). El enantiómero (+) inhibe la recaptura de serotonina y el enantiómero (-) es un potente inhibidor de norepinefrina. Estas propiedades se complementan y resultan en una interacción antinociceptiva. El resultado es un opioide con bajos efectos depresores sobre el sistema respiratorio y una potencia analgésica alta. Estudios animales sugieren que el tramadol tiene una acción espinal selectiva.

En un estudio realizado en 80 niños con edades entre 7 a 14 años, ASA I, programados para varios tipos de cirugía urológica fueron incluidos. El diseño del estudio fue aleatorizado doble ciego. El bloqueo peridural se realizó a nivel de L3-L4, se administraron 0.1 mg/kg de morfina diluido en 0.2 ml/kg al grupo 1, al grupo 2 se administraron 2 mg/kg de tramadol diluidos en 0.2 ml/kg de solución salina. 3 pacientes de ambos grupos necesitaron analgésicos suplementarios en las primeras 6 horas, entre las 6 y 24 horas 11 pacientes del grupo 1 y 12 del grupo 2 necesitaron analgésicos suplementarios. 24 pacientes del grupo 1 y 22 del grupo 2 no necesitaron analgésicos suplementarios dentro de las primeras 24 horas. En el grupo 1 la incidencia de sedación en las primeras 2 horas fue mayor que en el grupo 2, en las horas posteriores la sedación fue similar en ambos grupos. Hubo mayor incidencia de náusea y rash en el grupo 1 que en el grupo 2, el prurito solo se presentó en el grupo 1. Se presentó depresión respiratoria en dos pacientes del grupo 1 durante la primera hora del postoperatorio.

No se ha autorizado aun la administración de tramadol por vía peridural de tramadol en niños, sin embargo los resultados demuestran que la efectividad analgésica es similar en ambos grupos, pero la morfina produce mayores efectos adversos en comparación con el tramadol ⁽⁹⁾.

5. DISCUSIÓN

Werawatganong y Cols. demostraron que la analgesia controlada por el paciente resulta en una escala visual análoga más elevada que la analgesia epidural continua. La analgesia epidural continua provee mejor alivio del dolor postoperatorio sobre todo en cirugía intraabdominal en la fase temprana (primeras 6 horas) la cual se considera como la fase más dolorosa, sin embargo no acorta la estancia intrahospitalaria, tampoco se ha visto mayor ventaja de la analgesia epidural continua sobre la analgesia controlada por el paciente en la disminución de isquemia miocárdica.. Hay datos insuficientes para demostrar alguna diferencia significativa en cuanto a las complicaciones se refiere, sin embargo la mayoría de los estudios refieren que la analgesia epidural continua tuvo un número más alto de complicaciones tales como náusea y vómito. Una de las limitantes de esta revisión fueron los diferentes modelos quirúrgicos de los estudios, además de las diferentes premedicaciones usadas entre los grupos de analgesia controlada por el paciente y la analgesia epidural continua las cuales influyen determinantemente en los resultados. Todos los estudios revisados incluyen morfina, pero algunos incluyen bupivacaina con fentanil, clonidina, ketamina, neostigmina o analgésicos no esteroideos como ketorolaco o acetaminofen. Por lo tanto el efecto del tratamiento puede ser diferente respecto al alivio del dolor en movimiento y los efectos sobre la motilidad intestinal.

En cirugía cesárea una dosis de 2 mg de morfina vía peridural pueden proveer analgesia hasta por 24 horas, al igual que 3mg de morfina vía peridural en cirugía de colgajo de pectoral mayor produce analgesia por un rango de tiempo similar, sin embargo en cirugía de tórax es necesario aumentar la dosis de morfina hasta 4 mg tan solo para obtener analgesia durante aproximadamente 11 horas. La mayoría de los autores coincide que el rango de dosis segura de morfina peridural es de 2 a 5 mg, sin embargo hay una discrepancia en cuanto al reporte de efectos adversos, a mayores dosis el más frecuente e importante es la depresión ventilatoria pero puede presentarse en pacientes con alta susceptibilidad al fármaco con una sola dosis de 2 mg.

En niños se observó que una dosis segura de morfina peridural o intravenosa es de 0.1mg/kg, sin embargo hay que tomar en cuenta el estado físico del paciente y valorar riesgo – beneficio ya que la morfina demostró presentar cambios importantes en el

estado inmunológico del paciente aun con una sola dosis. En comparación con los adultos, las dosis por ambas vías son iguales y en este caso sería necesario valorar la mejoría del dolor en movimiento y en reposo para poder decidir cual vía de administración es la mejor, recordando que la vía peridural es la que presenta mayor frecuencia de efectos colaterales.

6. CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes operados se quejan de dolores postoperatorios, incluso si se alivian posteriormente. La incidencia y la intensidad del dolor dependen de varios factores: el tipo de cirugía, los propios pacientes y la calidad del tratamiento empleado. El dolor no está relacionado directamente con la importancia o la gravedad de la intervención quirúrgica, pero algunos tipos de cirugía tienen postoperatorios más dolorosos que otros, por orden de intensidad decreciente es habitual establecer la siguiente clasificación:; cirugía torácica, cirugía abdominal alta, cirugía abdominal baja y ortopédica, por último cirugía periférica. Las diferencias culturales, sociológicas y de la personalidad explican las grandes variaciones del dolor postoperatorio, así los pacientes ansiosos o neuróticos tienen una demanda analgésica superior.

En niños el control del dolor es importante aun en edades prematuras ya que las vías del dolor se desarrollan a temprana edad como 18 semanas de gestación, a dosis de 0.1 mg/kg vía peridural se puede obtener una adecuada analgesia, comparado con la vía intravenosa para la que se puede utilizar la misma dosis pero con un incremento notable de los efectos adversos como depresión ventilatoria, náusea, prurito y retención urinaria en cirugía de abdomen bajo. Sin embargo, debemos de tomar en cuenta que el último efecto adverso no es valorable en el postoperatorio mediato si es que se uso una técnica anestésica combinada (anestesia regional y general) al igual que la colocación de drenajes vesicales que pueden influir en la diferenciación del efecto secundario o indeseable.

La morfina peridural provee una analgesia postoperatoria más consistente que la morfina intravenosa, una sola dosis de 2 mg de morfina peridural puede proveer hasta 24 horas de analgesia, en cirugía intraabdominal y la morfina intravenosa requiere una mayor dosis en promedio 23 mg y de administración continua, la dosis puede variar en cada paciente. Es por esta razón que se han desarrollado nuevos fármacos para mejorar el tiempo de analgesia. Una de las principales ventajas de la morfina peridural sobre la morfina intravenosa es que los pacientes pueden movilizarse más tempranamente debido a que el dolor en movimiento es mínimo.

El Depo Dur fue aprobado recientemente por la FDA, con una dosis recomendada de uso de 10 a 15 mg, sin embargo las dosis de 20 y 30 mg han mostrado una adecuada tolerabilidad y seguridad, típicas de los opioides por vía peridural, es necesario hacer más estudios con dosis de 10 y 15 mg pero en pacientes ancianos para establecer el balance adecuado entre analgesia y efectos indeseados, en cirugía de artroplastia de rodilla. El uso de este nuevo fármaco reduce costos y tiempo de estancia intrahospitalaria ya que no es necesario el uso de bombas de infusión, además de que una vez administrada la dosis es factible el retiro del catéter peridural con lo cual se disminuye el riesgo de una infección en sistema nervioso central. Sin embargo, en México aun no se cuenta con esta formulación y tendremos que esperar algunos años más antes de poder empezar a generar experiencia en su uso.

En modelos animales la morfina endovenosa deprime la inmunidad celular y humoral de manera transitoria, no obstante el impacto real de la morfina sobre el sistema inmunológico no esta aclarado. Se han descrito diferentes efectos sobre el sistema inmune según su vía de administración, demostrando por ejemplo que la morfina subaracnoidea a dosis de 0.5 mg suprime la actividad de las células NK en el primer día del postoperatorio prolongándose el efecto si se añade noradrenalina, parece ser que dicha supresión estaría regulada por el efecto sobre el SNC de los opioides, así la administración periférica de N-metilmorfina, compuesto que no atraviesa la barrera hematoencefalica, no suprime la actividad de las NK. Se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos a recibir morfina como método de analgesia postoperatoria, ya que el uso prolongado de este fármaco podría repercutir negativamente en la recuperación.

La morfina esta indicada en pacientes oncológicos o inmunodeprimidos adecuando las dosis basándose en la función renal y hepática, ya que se ha visto en estudios que los cambios en células NK, linfocitos, IL 1,6 y 10, FNT no muestran cambios significativos en la concentración plasmática, en comparación con la vía endovenosa.

El uso de fármacos coadyuvantes provee de una analgesia multimodal y esto hace que las dosis de morfina disminuyan notablemente, disminuya el tiempo de recuperación del paciente y por ende sus días de estancia intrahospitalaria lo cual representa un ahorro económico importante para la institución.

A pesar de que hay nuevos fármacos con mayor potencia analgésica que la morfina, está continua siendo el estándar de oro de la analgesia postoperatoria ya que tiene la virtud farmacocinética de no tener dosis techo además se pueden individualizar las condiciones fisiopatológicas de cada paciente.

7. GLOSARIO

La IASP - Asociación internacional para el estudio del dolor

μ - Receptor mu

κ - Receptor kappa

δ - Receptor delta

ADNc - Acido desoxirribonucleico cíclico

NMDA - N-metil de aspartato

UDP - uridildifosfato

RNAm - Acido ribonucleico mensajero

SNC - Sistema nervioso central

AEC - Analgesia epidural continua

ACP - Analgesia controlada por el paciente

EVA - Escala visual análoga

NK - Celulas natural killers

IL - Interleucinas

FNT - Factor de necrosis tumoral

ACTH - Hormona adenocorticotrofica

GH - Hormona del crecimiento

MPLP - Morfina peridural de liberación prolongada

ASA - Clasificación del estado físico de la asociación americana de anesthesiólogos

8. REFERENCIAS

- 1.- Bozkurt P. The analgesic efficacy and neuroendocrine response in pediatric patients treated with two analgesic techniques: using morphine epidural and patient controlled analgesia. *Pediatric anesthesia* 2002; 12:248-254
- 2.- Bozkurt P., Kaya G., Yeker Y. Effects of systemic and epidural morphine on antidiuretic hormone levels in children. *Pediatric anesthesia* 2003;13:508-514
- 3.- Bozkurt P., Kaya G., Yeker Y. effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Pediatric anesthesia* 2004; 14:748-754
- 4.- Van der Marel C., Peters J., Bouwmeester N. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *British journal of anaesthesia*. 2007; 98(3): 372-9
- 5.- Bouwmeester N., Van der Anker J., Hop W. Age and therapy related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *British journal of anaesthesia* 2003; 90(5):642-52
- 6.- Castillo C., Castillo L., Nava A. Dose minimization study of single dose epidural morphine in patients undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. *Pediatric anesthesia* 2005; 15:29-36
- 7.- Kakavouli A., McNicol E., Goudas L. Clonidine to supplement opioids for pain (protocol). *Cochrane database of systemic reviews* 2004; 1(CD004599):1-10
- 8.- Werawtganon T., Charuluxanun S., patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2005; 1(CD004088): 1-10

- 9.- Demiraran V., Kocaman B., Akman R. A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. *British journal of anaesthesia* 2005; 95(4): 510-13
- 10.- Gambling D., Hughes T., Martin G. A comparison of depour, a novel, single dose extended release epidural morphine, with standard epidural morphine for pain relief after lower abdominal surgery. *Anesthesia analgesia* 2005; 100:1065-74
- 11.- Yukawa Y., Fumihiko K., Ito K. a prospective randomized study of preemptive analgesia for postoperative pain in the patients undergoing posterior lumbar interbody fusion. *Spine* 2005; 30(21): 2357-2361
- 12.- Viscusi E., Martin G., Hatrick C. Forty eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel extended release epidural morphine formulation. *Anesthesiology* 2005; 102(5) 1014-22
- 13.- Kucukemre F., Kunt N., Kaygusuz K. remifentanil compared with morphine for postoperative patient controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *European journal of anesthesiology* 2005; 22: 378-385.
- 14.- Hartrick C., Martin G., Kantor G. evaluation of a single dose, extended release epidural morphine formulation for pain after knee arthroplasty. *The journal of bone and joint surgery* 2006; 88: 273-281.
- 15.- Duale C., Frey C. Bolandard F. epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section. *British journal of anaesthesia* 2003; 91(5): 690-4
- 16.- Sighal A., Mishira A., Bhatnagar S. Epidural morphine analgesia compared with intravenous morphine for oral câncer surgery with pectoralis major myocutaneous flap reconstruction. *Acta anesthesiologica scandinavica* 2006; 50: 234-238

17.- Turker G., Goren S., Baycam S. Comparison of lumbar epidural tramadol and lumbar epidural morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated dose study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2005; 19(4): 458-474

18.- Omais M., Lauretti G., Paccola C. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Anesthesia and analgesia* 2002; 95: 1698-1701.

19.- Reinoso F., Saavedra B., Hervilla S. lidocaine with fentanyl, compared to morphine, marginally improves postoperative epidural analgesia in children. *Canadian journal of anesthesia* 2002; 49: 67-71

20.- Valien L., Beisty A., Martínez J. Estudio comparativo de la respuesta metabólica de la morfina administrada vía subaracnoidea frente a morfina endovenosa para el control del dolor postoperatorio en prostatectomía radical. *Revista española de anestesiología y reanimación* 2005; 52: 589-596.

21.- Chen J., Wu G., Mok M. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients a prospective, randomized, double blind study 2005; 49: 546-551

22.- Taurá P., Fuster J., Blasi A. Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesthesia y analgesia* 2003; 96: 475-80

23.- Kvalsvik O., Borchgrevink P., Hagen L. Randomized, double blind, placebo controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy. *Acta anesthesiologica scandinavica* 2003; 47: 451-456

- 24.- Bilguin H., Ozcan B., Bilgin T. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *Journal of clinical anesthesia* 2005; 17: 592-597
- 25.- Cucchiario G., Dagher C., Baujard C. Side effects of postoperative epidural analgesia in children: a randomized study comparing morphine and clonidine. *Pediatric anaesthesia* 2003; 13: 318-323
- 26.- Blumenthal S., Borgeat A., Nadig M. Postoperative analgesia after anterior correction of thoracic scoliosis. *Spine* 2006; 31(15): 1646-1651
- 27.- Lin T., Yeh C., Yen Y. Antiemetic and analgesic sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient controlled analgesia. *British journal of anaesthesia* 2005; 94(6): 835-9
- 28.- Valairucha S., Maboovanon P., Napachoti T. Cost effectiveness of thoracic patient controlled epidural analgesia using bupivacaine with fentanyl vs bupivacaine with morphine after thoracotomy and upper abdominal surgery. *Journal of the medical association of Thailand* 2005; 88(7): 921-7
- 29.- Bonhomme V., Doll A., Yves P. Epidural administration of low dose morphine combined with clonidine for postoperative analgesia after lumbar disc surgery. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2002; 14(1):1-6
- 30.- Tzeng J., Hsing C., Chu C. Low dose dexametasone reduces nausea and vomiting after epidural morphine: a comparison of metoclopramide with saline. *Journal of clinical anesthesia* 2002; 14: 19-23
- 31.- Hess P., Snowman C., Hahn C. Chloroprocaine may not affect epidural morphine for postcesarean delivery analgesia. *Journal of clinical anesthesia* 2006; 18: 29-33

- 32.- Suzuki M., Haraguti S., Sugimoto K. Low dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006; 105:111-9
- 33.- Preoperative intravenous morphine sulfate with postoperative osteopathic manipulate treatment reduces patient analgesic use after total abdominal hysterectomy. *The journal of the American osteopathic association* 2005; 105(6): 273-9
- 34.- Marcus R., Wong C., Lehor A. Postoperative epidural morphine for postpartum tubal ligation analgesia. *Anesthesia y analgesia* 2005; 101: 876-81
- 35.- Weinbroum A. Superiority of postoperative epidural over intravenous patient controlled analgesia in orthopedic oncologic patients. *Surgery* 2005; 138(5):869-76
- 36.- Rey r. Morphine anesthesia: a perspective. *Anesthesiology* 1971;35: 563
- 37.- Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Res* 1995; 23:121-145
- 38.- Gutstein HB., Akil H. Opioid analgesics. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw Hill, 2001, pp 569-619
- 39.- Reinscheid RK. Nothacker HP, Bourson A. A neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*1995; 270:792-794
- 40.- Mestek A. Hurley JH. The human mu opioid receptor: modulation of functional desensitization by calcium/calmodulin-dependent protein kinase and protein kinase C. *Neurosci* 1995; 15: 2396-2406
- 41.- Austin K., Stapleton J., Mather L. relationship between blood meperidine concentration and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53: 460-466

- 42.- Bennett A., Batenhorst R. Bivins B. Patient controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Ann Surg* 1982; 195: 700-705
- 43.- Yeh S., Gorodetzky C., Krebs H. Isolation and identification of morphine 3 and 6-glucuronides, morphine 3,6 glucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine, 6 glucuronide as morphine metabolites in humans. *J. pharm sci.* 1977;66: 1288-1292
- 44.- Yoshimura H. Ida S., Oguri K. Biochemical basis of analgesic of morphine 6-glucuronide in the brain of rats. *Biochem pharmacol* 1973; 22: 1423-1430
- 45.- Owen H., Mcmillan V. Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients expectations and their experiences. *Pain* 1980;41: 303-307
- 46.- Kuraishi Y., Hirota N. Sato Y, Kaneco S. Noradrenergic inhibition of substance P from the primary afference in the rabbit's dorsal horn. *Brain res* 1985; 259: 177-182