



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO.

HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE.

“MORFINA EN EPIDURAL PARA EL MANEJO DEL DOLOR POSOPERATORIO DE HISTERECTOMIA ABDOMINAL Y VAGINAL”.

Que presenta el Dr. Eduardo Rubio Ruiz para obtener el grado de especialista en
anestesiología.

Dra. María Patricia Mendoza Ibarra asesor de tesis.

MEXICO D.F. JULIO 2011.



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.

AUTORIZACIONES.

JEFE DE INVESTIGACION DE LA UNIDAD:

Dra. Leticia Cortes Espinosa

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr. Eduardo Rubio Ruiz

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López

Dr. Daniel Paz García

Dr. Francisco Javier Suarez Serrano

Dra. María Patricia Mendoza Ibarra

INDICE.

| | |
|--------------------------------|----|
| I. INDICE..... | 3 |
| II. RESUMEN..... | 4 |
| III. INTRODUCCION..... | 5 |
| IV. OBJETIVOS..... | 7 |
| V. MATERIAL Y METODOS..... | 7 |
| VI. RESULTADOS..... | 8 |
| VII. ANALISIS ESTADISTICO..... | 11 |
| VIII. DISCUSION..... | 11 |
| IX. CONCLUSION..... | 12 |
| X. REFERENCIAS..... | 13 |

RESUMEN.

Se observó que los 26 pacientes femeninos divididos en dos grupos de 13, uno con analgesia peridural con 1 mg de morfina y otro con 2 mg de morfina eperidural, como se muestra en Cuadro I, cuando se compararon las intensidad de la analgesia alcanzada en los diferentes tiempos mediante la prueba estadística paramétrica de análisis de varianza (ANOVA), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a partir de los 60 minutos posteriores a la administración de morfina ($P < 0.001$) se observó que en el grupo de 1 mg peridural la intensidad de dolor según la EVA fue de 7 a 10 y en el grupo de 2 mg con una intensidad de dolor de 5 a 7 según EVA como se muestra en la fig. 1.

En ambos grupos las presiones sistólicas y diastólicas se mantuvieron dentro de parámetros normales como se muestra en el Cuadro III. La frecuencia cardiaca en los dos grupos se mantuvo dentro de valores normales como se muestra en el Cuadro II, así como, la saturación de oxígeno sin valores fuera de lo normal como se observa en el Cuadro IV.

La frecuencia de efectos adversos en el grupo de 1 mg fue nulo, sin embargo, en el grupo de 2 mg se presentaron 4 casos con nauseas tratados con metoclopramida IV, de los cuales 1 también presentó vómito, y finalmente sólo un paciente con rash cutáneo tratado con difenhidramina 10mg IV.

INTRODUCCION.

La cirugía es una forma de lesión "premeditada". (10) Esa premeditación brinda la posibilidad de prevenir la aparición del dolor actuando sobre sus mecanismos fisiopatológicos, antes de que éstos se manifiesten plenamente. A partir de una editorial de Wall en 1988 (11), se realizaron y publicaron numerosos estudios clínicos para corroborar los efectos preventivos de diferentes tratamientos analgésicos para dolor postoperatorio. El interés por aliviar el dolor es el objetivo principal en la medicina desde que el hombre en su afán por eliminarlo descubrió y mejoró sus conocimientos, logrando un suficiente cúmulo de ellos para su control. (1)

El dolor posoperatorio son experiencias perceptivas y emocionales no placenteras, asociadas a reflejos nerviosos autonómicos y a reacciones de comportamiento, en respuesta a la lesión de diversos tejidos corporales. (2)

La necesidad del tratamiento adecuado se manifiesta por los múltiples fármacos que se han empleado para el alivio del dolor, tales como los anestésicos locales, opiáceos, ketamina, los agonistas adrenérgicos alfa-2, neostigmina y los antiinflamatorios no esteroideos, entre otros. (3-6) Los opiáceos han jugado un papel importante en la terapéutica del dolor posquirúrgico por su potente efecto analgésico y porque pueden administrarse tanto por vía sistémica como por vía regional. Desde que Yaksh y Rudy (1976) demuestran que la Morfina intradural en las ratas produce una antinocicepción proporcional a la dosis, y de la publicación posterior de Wang, Nauss y Thomas (1979), sobre su primera aplicación clínica en pacientes cancerosos, esta vía se comenzó a utilizar con efectividad en los pacientes propensos a sufrir dolor. (7)

Por vía regional las características físico-químicas del fármaco determinan el tiempo de los opiáceos raquídeos. Por ejemplo, la Morfina, droga de referencia, que al ser hidrófila su comienzo de acción es lento, alrededor de 40 min.; cuando se administra por vía peridural permanecen altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo lo cual puede proveer 12 h o más de analgesia luego de la administración en bolos. (3, 8, 9)

En el presente estudio la intención está dirigida a la administración epidural de morfina dosis única para el control del dolor postoperatorio en pacientes intervenidos en histerectomía abdominal o vaginal.

La analgesia obtenida por los opioides por vía epidural han sido reportados con concentraciones sanguíneas muy bajas de la droga, lo cual apoya la noción de que la farmacodinamia se está llevando a cabo a nivel medular (12, 13, 14). Estudios clínicos controlados han confirmado que existe una relación dosis-respuesta para la morfina epidural cuando se ha utilizado para el control del dolor postoperatorio (15, 16)

La duración de acción varía con diferentes opioides, se ha reportado que la duración de acción de morfina es mayor que la metadona, esta es igual que la meperidina y la meperidina es mayor que el fentanilo (17). El inicio de la analgesia también varía con diferentes drogas. Se ha reportado que la morfina tiene un inicio de acción que excede los 20 minutos y el alivio máximo del dolor aparece de 40 a 90 minutos después de la administración (15, 16, 18, 19).

La dosis de morfina epidural utilizada en diferentes estudios controlados se encuentran en el rango de 3 a 10 mg. En nuestro medio, de manera empírica, se han utilizado dosis de 1 a 2.5 mg aparentemente con buenos efectos analgésicos. Para tener una idea más clara acerca de la seguridad y efectividad de los opioides inyectados por vía epidural, son de vital importancia los estudios de farmacocinética de la droga inyectada por esta vía. La morfina inyectada en el espacio epidural atraviesa la duramadre y la aracnoides para llegar al Líquido Cefalorraquídeo (LCR) en una vida media de absorción de aproximadamente 22 minutos. El tiempo requerido para alcanzar las concentraciones máximas en LCR es de 60 a 90 minutos, lo cual se corresponde con el tiempo reportado para alcanzar el máximo alivio del dolor (15, 16, 18, 19).

Cuando la morfina se ha inyectado con un solo bolo en el espacio epidural, solo una pequeña fracción (3.6%) es lo que pasa al espacio subaracnoideo (20).

Cuando se administran 3 mg de morfina en bolo en el espacio epidural la disponibilidad del 3.6% de la droga que alcanza el LCR representa solo 100 mcg del bolo epidural que alcanza el LCR. Si

asumimos una cinética lineal las correspondientes disponibilidades en el LCR después de bolos de 1 y 2 mg que utilizaremos en el presente estudio son de 36 y 72 mcg respectivamente. Es interesante hacer notar que para el alivio del dolor postoperatorio las dosis de morfina subaracnoideas que se recomiendan de manera empírica se ha establecido de 250 mcg (21). Cuando se administraron bolos de morfina de 3 mg la droga aparece rápidamente en plasma alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 5 minutos después de la inyección las cuales fueron en promedio de 33 ng/ml^{-1} . El promedio de la vida media terminal plasmática fue de 91 ± 34 minutos. En relación a la cinética de la morfina en el LCR han mostrado diferencias importantes interindividuales. Se Ha especulado que estas diferencias pueden explicar la variación en el alivio del dolor; para lo cual probablemente están involucrados sistemas inhibitorios endógenos del dolor, tales como sistemas endorfinicos (22, 23)

OBJETIVOS.

Verificar si la analgesia postoperatoria producida por la morfina inyectada por vía peridural es dosis dependiente

MATERIAL Y METODOS.

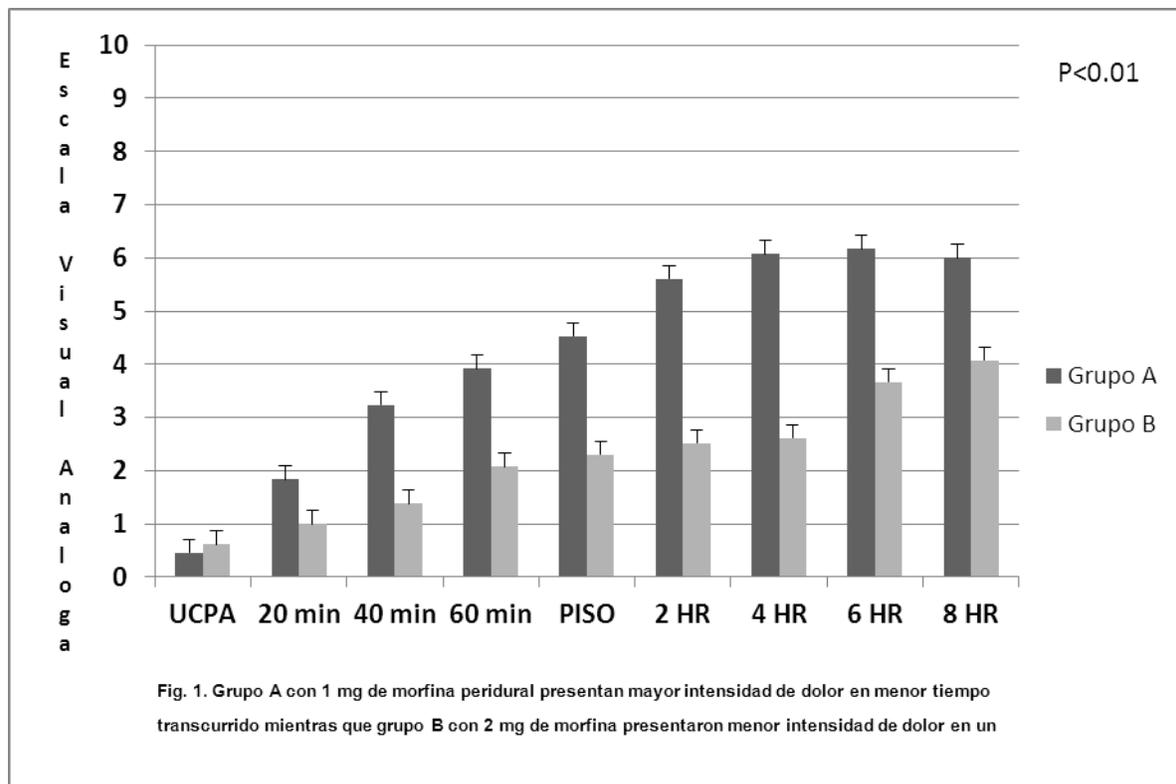
Se estudiaron 26 pacientes adultos de sexo femenino que fueron a ser intervenidos quirúrgicamente de histerectomía abdominal y vaginal. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 13 sujetos cada uno; el grupo A recibió por vía peridural 1 mg de sulfato de morfina pentahidratada en un volumen de 5 ml y el grupo B recibió por vía peridural 2 mg de sulfato de morfina pentahidratada en un volumen de 5 ml.

RESULTADOS.

Se observó que los 26 pacientes femeninos divididos en dos grupos de 13, uno con analgesia peridural con 1 mg de morfina y otro con 2 mg de morfina peridural, como se muestra en Cuadro I.

| Cuadro I | | | | | |
|----------------------|------------|----------|-------------|------------|-------------|
| | DEMOGRAFIA | | | | |
| | NUMERO | SEXO | EDAD | PESO | TALLA |
| GRUPO A 1 MG MORFINA | 13 | FEMENINO | 47.92± 15.1 | 71.3± 10.3 | 155.8 ± 4.8 |
| GRUPO B 2 MG MORFINA | 13 | FEMENINO | 47.62 ±10.5 | 71.3 ± 8.8 | 155.3 ± 7.6 |

Cuando se comparó la intensidad de la analgesia alcanzada en los diferentes tiempos mediante la prueba estadística paramétrica de análisis de varianza (ANOVA), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a partir de los 60 minutos posteriores a la administración de morfina ($P < 0.01$) se observó que en el grupo de 1 mg peridural la intensidad de dolor según la EVA fue de 7 a 10 y en el grupo de 2 mg con una intensidad de dolor de 5 a 7 según EVA como se muestra en la fig. 1.



En ambos grupos las presiones sistólicas y diastólicas se mantuvieron dentro de parámetros normales como se muestra en el Cuadro II.

| Cuadro II | PROMEDIO Y D.E. DE LA PRESION ARTERIAL (mmHg) | | | |
|-----------|--|-------------|----------------------|-------------|
| | GRUPO A 1 MG MORFINA | | GRUPO B 2 MG MORFINA | |
| | SISTOLICA | DIASTOLICA | SISTOLICA | DIASTOLICA |
| BASAL | 104.3 ± 5.13 | 62.8 ± 4.6 | 105.7± 5.3 | 77.8± 5.7 |
| 15 min | 105.4 ± 5.5 | 65 ± 5.1 | 112.9± 9.1 | 61.6±5.7 |
| 30 min | 105 ± 5.7 | 65.5 ±4.8 | 134.4± 8.4 | 79.2± 4.7 |
| 45 min | 106.4 ± 4.9 | 72.8 ± 6.1 | 123.6±6.3 | 67.4 ± 14.9 |
| 60 min | 111 ± 13.6 | 73.6 ± 14.2 | 107.2± 6.3 | 57.5± 3.3 |
| UCPA | 99.2 ± 1.1 | 60.2 ± 1.7 | 97± 5.5 | 65± 5.1 |
| 20 min | 101.5 ± 5.2 | 60 ± 5.7 | 103.2± 6.6 | 65.3± 6.6 |
| 40 min | 111.1 ± 14.3 | 71.5± 9.7 | 109.3± 7.3 | 65.7± 9.3 |
| 60 min | 108.8 ± 6.9 | 62.6± 6.2 | 109.5± 8.2 | 65.7± 8.5 |
| PISO | 108.4 ± 11.8 | 73.1± 8.4 | 104.4 ± 6.6 | 67.2± 5.3 |
| 2 hrs | 116.1 ± 12.8 | 66.0± 10.5 | 135± 15.9 | 61.9± 8.9 |
| 4 hrs | 146.6 ±13.56 | 77±5.5 | 114.9 ± 15.9 | 74.5± 6.0 |
| 6 hrs | 175 ±11.11 | 85.2 ± 10.0 | 149.5± 8.4 | 69.7±12.2 |
| 8 hrs | 175 ± 12.1 | 85.2± 10.2 | 105.9± 7.6 | 78.2± 6.9 |

La frecuencia cardiaca en los dos grupos se mantuvo dentro de valores normales como se muestra en el Cuadro III, así como, la saturación de oxígeno sin valores fuera de lo normal como se observa en el Cuadro IV.

| Cuadro III | | | |
|--|-------------------------|--|-------------------------|
| PROMEDIO Y D.E. DE FRECUENCIA CARDIACA | | | |
| | GRUPO A 1 MG DE MORFINA | | GRUPO B 2 MG DE MORFINA |
| BASAL | 69.43 ± 3.3 | | 76.64± 3.8 |
| 15 min | 74.0 ± 3.1 | | 72.1±5.0 |
| 30 min | 73± 4.5 | | 72.6 ± 2.9 |
| 45 min | 75± 4.1 | | 72.5 ± 3.7 |
| 60 min | 84.2± 8.7 | | 74.8 ± 7.6 |
| UCPA | 63.57± 4.1 | | 72 ± 4.1 |
| 20 min | 69.2 ±1.81 | | 72.7 ± 3.4 |
| 40 min | 81.3 ±9.7 | | 71.7± 3.6 |
| 60 min | 70.6 ±4.7 | | 71.6 ± 3.6 |
| PISO | 66.7 ± 7.4 | | 75.5 ± 5 |
| 2 hr | 75.8 ±.94 | | 63.2 ± 6.3 |
| 4 hr | 67.1±4.2 | | 86.7 ± 4.9 |
| 6 hr | 73.2 ± 8.0 | | 84.2 ± 3.6 |
| 8 hr | 72 ±7.5 | | 80 ± 4.5 |

| Cuadro IV | | | |
|------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| SATURACION DE O2 | | | |
| | GRUPO A 1 MG DE MORFINA | | GRUPO B 2 MG DE MORFINA |
| BASAL | 99.36± .63 | | 99± 0 |
| 15 min | 98.2 ± .42 | | 98.64± 1.33 |
| 30 min | 90 ± 23.6 | | 97.9 ± 2.7 |
| 45 min | 97.8 ± .36 | | 96.4 ± 2.5 |
| 60 min | 96.7 ± 1.9 | | 97.2 ± 2.55 |
| UCPA | 98.2 ±1.3 | | 96.8 ± .94 |
| 20 min | 99.0 ± .26 | | 98.2 ± .97 |
| 40 min | 98.9 ±.47 | | 97.3 ± 2.3 |
| 60 min | 95.2 ± .84 | | 97.5 ±2.3 |
| PISO | 98.3 ± .84 | | 99 ± 0 |
| 2 hrs | 96.7 ± 2.0 | | 97 ± 2 |
| 4 hrs | 94.6 ± 4.5 | | 98.5 ±.65 |
| 6 hrs | 97.6 ± 1.4 | | 93.9±2 |
| 8 hrs | 98.7± 2.3 | | 96.7±3.2 |

La frecuencia de efectos adversos en el grupo de 1 mg fue nulo, sin embargo, en el grupo de 2 mg se presentaron 4 casos con náuseas tratados con metoclopramida IV, de los cuales 1 presentó vómito, y finalmente sólo un paciente con rash cutáneo tratado con difenhidramina 10mg IV.

ANALISIS ESTADISTICO.

DISCUSION.

Las siguientes variables serán consideradas como variables continuas o de intervalo: oximetría de pulso, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y grado de analgesia según la Escala Visual Análoga (EVA), a estas variables se les calculó los siguientes parámetros: promedios y desviaciones estándar y fueron comparadas entre grupos mediante la prueba de hipótesis paramétrica conocida como análisis de varianza (ANOVA). La frecuencia de eventos adversos fue considerada una variable discontinua o nominal y sus proporciones fueron comparadas entre grupos con la prueba de hipótesis no paramétrica conocida como Ji cuadrada. El nivel de significancia será considerada para ambas pruebas estadísticas a partir de P menor de 0.05.

En base a los resultados presentados en este estudio existe una mayor tolerancia al dolor en el grupo B confirmando que la analgesia en epidural es dosis dependiente. La analgesia en el grupo A fue clínicamente insignificante, las pacientes presentaron altos valores de EVA en un tiempo relativamente corto del posoperatorio. Utilizar dosis mayores a 2mg en peridural puede suponer que las molestias que pudieran presentarse en el posoperatorio como náusea mareo y vomito ponen en una clara desventaja la administración de dosis mayores de morfina en peridural.

En este estudio fue evidente la diferencia de analgesia en cada grupo, sin embargo, dentro de cada grupo las diferencias en la escala visual del dolor de cada paciente fue muy notorio con un probable fundamento en el metabolismo de cada paciente así como su idiosincrasia, psicología y educación que hace que el paciente tenga mayor o menor tolerancia al dolor.

CONCLUSION.

En caso de utilizar morfina peridural en dosis mayores de 2 mg recomendamos la prevención de náusea, vómito y prurito, con el afán de dar al paciente el beneficio de la analgesia sin la molestia de los conocidos efectos adversos de la morfina.

REFERENCIAS:

1. Griego Pizarro JM. Fisiopatología del dolor agudo y postoperatorio. En: Ochoa Amaya G, Bejarano Ramírez PF, editors. Dolor agudo y postoperatorio en adultos y en niños. Santa Fe de Bogotá: Editorial Gente Nueva; 1995. p. 17.
2. Moral García MV, Pérez Castañedo J, Hansen Ferrer E, Colilles Calvet C. Analgesia postoperatoria. En: Aguilera Celorrio L. Anestesia total intravenosa: principios básicos. España; 2002. p. 239-64.
3. Arismendi Gómez BS, Sosa F. Morfina vs Morfina-Clonidina epidurales como métodos analgésicos postoracotomía o esternotomía. Rev Venezolana Anestesiol 1999; 4(1):41-50.
4. Chaparro Gómez LE, Chávez Vega A, Díaz Cortés JC. Ketamina y analgesia preventiva en la artroplastia primaria de cadera: un estudio aleatorizado doble ciego. Rev Col Anestesia 2003;31:85-91.
5. Cordoví L, Sánchez N, Machado M, Gutiérrez A. Neostigmina intratecal en la analgesia preventiva de la artroscopia terapéutica: ensayo clínico. Rev Cubana de Anestesiol y Reanim 2002;1(1):4-22.
6. Agüero MO, Cordero I, Alfonso G. Dolor posoperatorio: Eficacia del Tenoxicán en la analgesia preventiva. Rev Cubana de Anestesiol y Reanim 2003;2(2):12-8.
7. Stanton-Hicks M. Técnicas analgésicas subaracnoideas y extradurales. En: Smith G, Covino BG. Dolor agudo. Ciudad de la Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1987. p. 241-68. (Edición Revolucionaria).
8. Olguin C M. Analgesia postcesárea: opioides neuroaxiales, vía de elección. Rev Chilena Anestesia 2002;31(2):1-3.

9. Vargas Schaffer G. Los Opiodes en el tratamiento del dolor. Rev Venezolana de Anestesiol 2002;7(1):30-41.
10. Advances in Acute pain Manegement. John C. Rowlingston, MD. IARS 2000, Review Course, pág. 65-72.
11. The prevention of postoperative pain. Wall, PD. Pain 1988;33:289-290.
12. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Graham JR, Wilson PR: Peridural meperidine in humans: Analgetic response, pharmacokinetics and transmission into CFS, Anesthesiology 55:520-526, 1981.
13. Weddel SJ, Ritter RR: Serum levels following epidural administration of porphine ans correlation with relief of postsurgical pain. Anesthesiology 54:210-214, 1981.
14. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Nielsen CH: Rostral spread of epidural morphine. Anesthesiology 56:431-436, 1982.
15. Martin R, Salbaing J, Blaise G, Tetrault JP, Tetrault L: Epidural morphine for postoperative pain relief: A dose-response curve. Anesthesiology 56:423-426, 1983.
16. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B: Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. Anesthesiology 58:545-551, 1983.
17. Torda TA, Pybus DA: Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. Br J Anaesth 54:241-295, 1982.

18. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 59:473-480, 1980.

19. Gustafsson LL, Friberg-Nielsen S, Garle M, Mohall A, Rane A, Schildt B, Symreng T: Extradural and parenteral morphine: Kinetics and effects in postoperative pain. A controlled clinical study. *Br J Anaesth* 54:1167-1174, 1982.

20. Sjöström S, Hartuig P; Persson P, Tamsen A: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in Humans: *Anesthesiology* 1987;67:877-888.

21. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 60:448-454, 1984.

22. Tamsen A, Sakurada T, Wahlström A, Terenius L, Hartvi P: Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebrospinal fluid. *Pain* 13:171-183,1982.

23. Puig M, Laorden ML, Miralles FS, Olaso MJ: Endorphin levels in cerebrospinal fluid of patients with postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 57:1-4, 1982.