



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO OD  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**COMPARACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO POSTOPERATORIO CON  
FENTANYL VERSUS SUFENTANIL PERIDURAL EN INFUSIÓN CONTINUA  
EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA**

# **TESIS**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA GUADALUPE PLIEGO SÁNCHEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

## **ANESTESIOLOGÍA**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. MARÍA MÓNICA GALLEGOS ALLIER**



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.

## INDICE:

TEMA	PÁGINA
Portada.....	1
Índice .....	2
Agradecimientos y Dedicatoria .....	3
Resumen estructurado .....	5
Marco teórico.....	6
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Hipótesis ... ..	15
Objetivos.....	15
Metodología .....	16
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
Operacionalización de variables.....	17
Procedimiento.....	18
Cronograma de actividades.....	20
Análisis estadístico.....	20
Resultados.....	21
Conclusiones .....	26
Aspectos éticos.....	27
Recursos.....	27
Anexos.....	29
Bibliografía.....	33

## **AGRADECIMIENTOS:**

*A Dios por permitir iniciar y concluir esta etapa.*

*A mis Padres que tanto amo por apoyarme incondicionalmente, hermanos (Ernesto y Meifhy) por compartir momentos importantes, aprenderde ellos y entenderme durante la Residencia Médica.*

*A mis familiares por superar y compartir las adversidades durante estos 3 años, confiar y esperar en mí.*

*A los amigos con los que no acudí presencialmente durante sus alegrías y tristezas..... Por entender.*

*A la Dra. Mónica Gallegos Allier por su paciencia, compromiso, apoyo, amistad, y por aceptar asesorarme en mi tesis durante más de un año de trabajo.*

*A todos los Médicos Anestesiólogos del Servicio de Ginecología; especialmente a la Dra. Santacruz.*

*A mis compañeros Residentes de Primero, Segundo y Tercer año, por dar seguimiento en las valoraciones de mis pacientes.*

*A tí por estar, animar, apoyar e inspirar...*

## **DEDICATORIA:**

*A mis Abuelitas Herminia y Angelita que este año físicamente deje de ver, a quienes llevo en mi corazón porque con ellas crecí, me educaron y de quienes aprendí hasta el último momento de su vida.*

*Desde donde estén seguro que será motivo de alegría, ellas para mí un hermoso recuerdo...*



## RESUMEN ESTRUCTURADO

El dolor según la IASP (International Association for the Study of Pain) es “una experiencia sensorial ó emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño” (1), (2).

El dolor postoperatorio, es un tipo de dolor agudo de gran intensidad y no debería representar un problema, pues se disponen de diferentes terapéuticas para su control; tanto así, que la Sociedad Española del Dolor y el New England Medical Center en Boston por citar algunos ejemplos, han implementado protocolos de manejo en el área de Dolor Agudo, que proporcionan guías basadas en amplios conocimientos científicos.

Una de estas opciones es la Analgesia Peridural Continua (APC), motivo de este estudio, el cual comparó el efecto analgésico producido entre dos fármacos (fentanyl vs. sufentanil) durante las primeras 24 horas del postoperatorio.

Este ensayo clínico controlado, fue aleatorizado y doble ciego y se llevo a cabo en dos grupos de pacientes (n= 31 por grupo) del Servicio de Ginecología que aceptaron anestesia neuroaxial (bloqueo peridural) la cual se utilizó para instalar posteriormente el tratamiento del dolor en infusión continua por vía peridural. Se hizo el seguimiento desde el inicio y a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio por medio de la Escala Visual Análoga (EVA).

El análisis de los resultados se realizo tanto con estadística descriptiva como inferencial, con medidas de tendencia central y dispersión así como  $\chi^2$  y U de Mann Whitney para la comparación entre grupos respectivamente. Para las variables cuantitativas se aplico t de Student para muestras independientes. Las tablas y gráficos se construyeron con el programa SPSS versión 17.

**Palabras clave:** fentanyl, sufentanil, dolor postoperatorio, analgesia peridural continua, analgesia epidural continua.

## **DESARROLLO DEL PROYECTO**

### **Antecedentes**

El dolor es definido por la IASP, como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que resulta de un daño tisular (real o potencial) o que se describe en términos de tal daño (1), (2), (3).

The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations al valorar la satisfacción del paciente como un parámetro importante declara al dolor como: “la quinta constante vital” (2001).

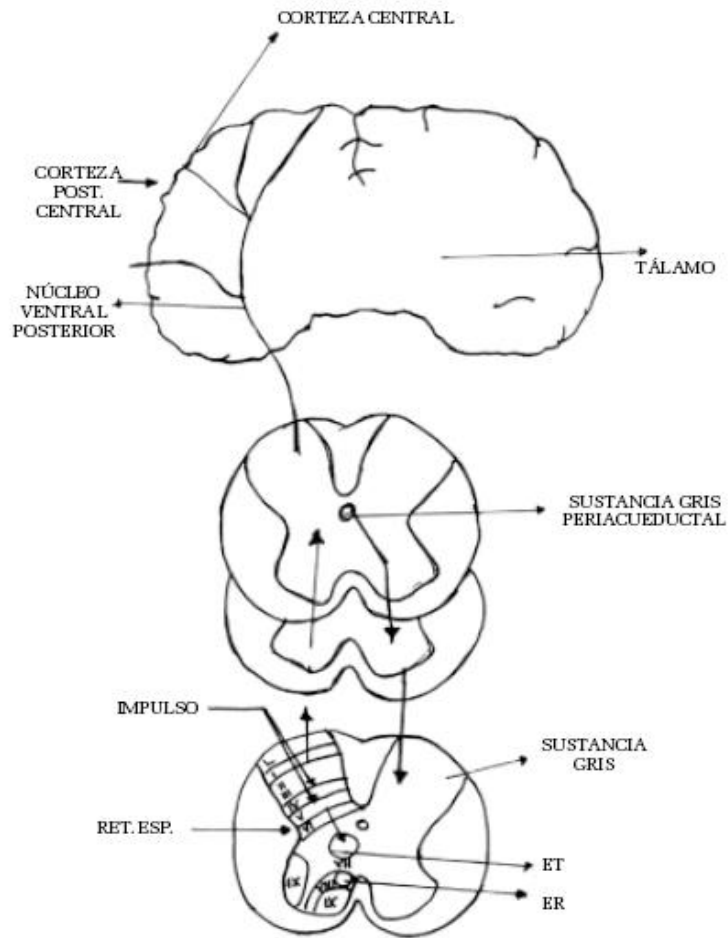
El procedimiento quirúrgico produce lesión celular que es detectada por los macrófagos, los cuales, a través de citoquinas, activan un componente simpático mediado por dopamina y un componente complejo eicosanoide, regulado por la ciclo-oxigenasa productor de prostaglandinas.

El resultado de este paso es disminuir el umbral de excitación del nociceptor (4).

La célula agredida libera potasio, serotonina, bradiquinina e histamina, y la respuesta se amplifica por la agregación tisular-vascular en el sitio quirúrgico; en los receptores se produce una excito-toxicidad responsable de la transducción (química a eléctrica), al activar el receptor. Si no se controla, el dolor agudo postoperatorio puede producir morbilidad en los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, endócrino y metabólico (5).

### **Analgesia en el postoperatorio de cirugía ginecológica**

El manejo analgésico postoperatorio en cirugía ginecológica se ha estudiado de manera experimental comparando desde anti-inflamatorios no esteroideos, como: naproxeno y ketoprofeno , ketorolaco, parches de diclofenaco, hasta diferentes tipos y formas de administración de opioides: fentanyl trans-dérmico, meperidina y analgesia controlada por el paciente (PCA) con morfina, buprenorfina + morfina, nalbufina + morfina, diamorfina subcutánea y endovenosa, PCA epidural de ropivacaína-fentanyl, PCA con ropivacaína, bupivacaína-sufentanil, PCA intravenosa con tramadol u oxicodona + ibuprofeno (1).



Nota: (RET. ESP: Haz retículo espinal descendente - ER: Haz espino-reticular - ET: Haz espinotalámico)

**Fig. 1.** Transmisión del impulso nociceptivo

### **Estructura general de los opioides y su clasificación**

Opioide: es el término empleado para definir cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos similares a la morfina y que se bloquea por un antagonista.

El término opiáceo, hace referencia a las sustancias morfínicas sintéticas que poseen una estructura no peptídica. Los opioides pueden clasificarse en función de su estructura química en:

- Naturales
- Semisintéticos
- Sintéticos

También pueden clasificarse en función de su acción farmacológica sobre los diferentes receptores:

- Agonistas puros
- Agonistas débiles

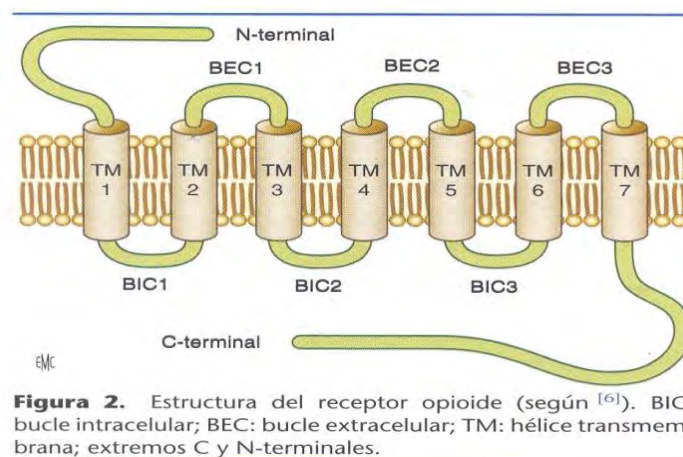
- Agonistas parciales
- Agonistas – antagonistas

(2), (6), (7), (8).

### Mecanismos y sitio de acción de los opioides

La definición de los receptores opioides fue farmacológica hasta 1992 gracias al uso de ligandos de alta afinidad. Estos receptores forman parte de la familia de los receptores acoplados a proteína G y todos poseen:

- Una porción C- terminal intracelular
- Una porción N-terminal extracelular con 7 dominios transmembrana como se observa en la figura:



**Fig. 2** Estructura receptor opioide

La familia de los receptores opioides incluye cuatro miembros:

- $\mu$  también llamado mu, MOP, MOR u OP3
- $\delta$  también llamado delta, DOP, DOR, u OP1
- $\kappa$  también llamado kappa, KOP, KOR u OP2
- El receptor tipo opioide 1 (ORL1) también llamado NOP, N/OFQ u OP4

(2), (6), (7), (8).

### Mecanismo de la analgesia opioide

Como toda sustancia que actúa sobre un receptor, los opioides se definen por una afinidad y una eficacia.

La afinidad de una sustancia para un receptor caracteriza la facilidad con la que esta sustancia se fija en su lugar de recepción específico. La afinidad de los opioides en relación con el receptor  $\mu$  (mu) determina su semivida de



disociación. Por ejemplo el sufentanil que presenta una afinidad 16 veces mayor que el fentanyl tiene una semivida de disociación más larga (25 minutos frente a 1.2 minutos).

La eficacia representa la propiedad que permite al ligando, una vez unido al receptor, producir una respuesta. Esta eficacia varía en función de las condiciones de interacción y las consecuencias de esta interacción (ligando-receptor).

(2), (6), (7), (8).

### **Mecanismo de acción a nivel celular**

Las consecuencias de la interacción entre opioides y receptores son complejas; de manera breve se llevan a cabo como sigue:

- 1.- Los receptores opioides se emparejan con proteínas G de tipo Gi/o
- 2.- Con lo anterior, se inhibe la adenilato ciclasa y disminuye el contenido intracelular del AMP cíclico.
- 3.- Así permiten la apertura de los canales de potasio.
- 4.- Se hiperpolariza la célula a nivel post-sináptico e inhibe la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje.
- 5.- Lo anterior reduce la liberación de neurotransmisores a nivel pre-sináptico.
- 6.- Estos efectos conducen a una reducción de la excitabilidad neuronal (2).

### **Espacio Peridural**

Supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna. Contiene una cantidad importante de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso peridural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena ácigos y drena las venas de la grasa peridural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales.

Cualquier droga depositada en este espacio, disminuirá su concentración en función de la redistribución a tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá de sus propiedades físico-químicas.

Las leyes de la farmacocinética determinan que un medicamento lipofílico se distribuirá preferentemente en los tejidos también lipofílicos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanil y fentanyl difundirán más en la grasa epidural que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y estarán menos disponibles para su acción medular (2), (8).

### **Opioides:**

Los opioides liposolubles Fentanyl y sufentanil, en comparación con la morfina, se comportan desde el punto de vista farmacológico de un modo distinto:

- Un periodo de latencia corto.
- Una duración de pocas horas.
- Un menor riesgo de depresión respiratoria.

Para analgesia en ginecología por vía peridural, los opioides se suelen asociar a algún Anestésico Local.

Fentanyl y Sufentanil son los opioides más usados comúnmente en combinación con anestésicos locales. Los opioides ayudan a reducir al mínimo la dosis analgésica y la concentración de los anestésicos locales (9).

### Cuadro I. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS Y FARMACOCINETICAS DE LOS OPIOIDES AGONISTAS USADOS CON MAYOR FRECUENCIA						
PARAMETRO	MORFINA	MEPERIDINA	FENTANIL	SUFENTANIL	ALFENTANIL	REMIFENTANIL
pKa	7.9	8.5	8.4	8.0	6.5	7.3
No ionizado (pH 7.4) (%)	23	7	8.5	20	89	58
Unión a proteínas	35	70	84	93	92	66-93
Aclaramiento (ml/min)	1050	1020	1530	900	238	3000
Volumen de distribución (estado estable)	224	305	334	123	27	25-30
Eliminación vida- media en horas	1.7 – 3.3	3-5	3.1-6.6	2.2-4.6	1.4-1.5	0.17-0.33

### Cuadro II. Potencias relativas y concentraciones

POTENCIAS RELATIVAS Y CONCENTRACIONES DE VARIOS EFECTOS DE OPIOIDES						
EFFECTO	MORFINA	MEPERIDINA	FENTANIL	SUFENTANIL	ALFENTANIL	REMIFENTANIL
Potencia	1	0.1	100	500-1000	10-20	
Dosis analgésica (mg)	10	100	0.1	0.01-0.02	0.5- 1.5	
Concentración efectiva analgésica mínima (ng/ml)	10-15	200	0.6	0.03	15	
Analgesia de moderada a fuerte (ng/ml)	20-50	400-600	1.5- 5.0	0.05- 0.1	40-80	
Disminución del MAC 50% (ng/ml)	NA	>500	0.5-2	0.145	200	1.3
Analgesia quirúrgica con 70% de óxido nítrico (ng/ml)	NA	NA	15-25	NA	300-500	4.0-7.5
Respuesta ventilatoria al dióxido de carbono disminuido a 50% (ng/ml)	50	NA	1.5-3.0	0.04	120-350	0.9-1.2
Apnea (ng/ml)	NA	NA	7-22	NA	300- 600	
Inconsciencia ( no fiable logrado solo con opioides) (ng/ml)		AGOTADO	15-20	NA	500-1500	

MAC= concentración alveolar mínima, NA= No está disponible.

(8).

### Fentanyl

Opioide sintético agonista, relacionado con las Fenilpiperidinas, su nombre químico N-(1-fenetil-4-piperidil) su fórmula química:

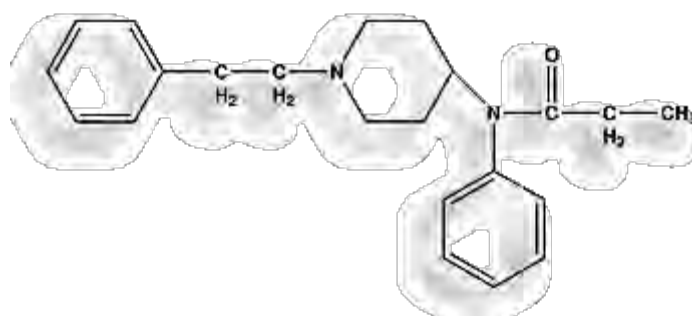


Fig. 3 Estructura química de fentanyl

Potente narcótico analgésico 75 -125 veces más potente que la morfina. Atraviesa la barrera hematoencefálica; acción relativamente breve (15 a 30 minutos), biodisponibilidad total del fentanyl 50%, se une a proteínas plasmáticas 80-85%se metaboliza por dealquilación, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La vida media de eliminación es de 185 a 219 minutos reflejo del gran volumen de distribución (V1/2 terminal 475 minutos), Volumen de distribución: 4.4 L/Kg (335L fase estable), el aclaramiento del fentanyl es de 574ml/minuto (aprox. El 75% de la dosis se excreta dentro de las 24hrs), pK 8.4.

A nivel pulmonar producen depresión ventilatoria dosis dependiente. A nivel gastrointestinal puede causar espasmo del tracto biliar, aumenta las presiones del conducto biliar común, puede causar náusea y vómito, no provoca liberación de histamina. Las reacciones cardiovasculares adversas incluyen hipotensión, hipertensión y bradicardia. A nivel del sistema nervioso central produce visión borrosa, vértigo, convulsiones y miosis. Las reacciones musculo-esqueléticas incluyen rigidez.

La intravenosa de la dosis de carga del fentanyl es importante para evitar un aumento brusco del tono vagal (2), (7).

En un estudio realizado en 1997 (vol. 85:1288-93) en el que se administro bupivacaína + fentanyl peridural comparado con bupivacaína + sufentanil y bupivacaína + placebo con un total de 80 pacientes, 20 por grupo; se observó:

**Cuadro III.**

	PLACEBO	FENTANIL	SUFENTANIL 2.5 MCG	SUFENTANIL 5 MCG
Analgésicos intraoperatorios	0	0	0	1
Agentes antiprurífticos intraoperatorios	0	0	1	1
Agentes antiprurífticos en el posoperatorio	1	0	1	9*
Antieméticos intraoperatorios	5*	0	0	1
Sedantes intraoperatorios	1	0	0	0
<sup>2</sup> • P <0.05 X TEST				

(11)

En otro estudio realizado en el 2003 publicado en la Revista Analgesia y Anestesia (vol; 96:1173-7) en el que se administro en el Grupo I Ropivacaína 0.15% + sufentanilo 0.5 mcg/ml y en el Grupo II Ropivacaína 0.10% + sufentanilo 0.5 mcg/ml se publicaron los siguientes efectos adversos:

**Cuadro IV. Efectos adversos y número de pacientes**

VARIABLE	GRUPO I n= 67	GRUPO II n= 63
Nausea%	13	10
Somnolencia%	43	43
Prurito%	10	11

(1)

## Administración Peridural

Ginosar y cols. (2003) realizaron un estudio en voluntarios sanos para intentar confirmar la hipótesis sobre el diferente sitio de acción del fentanyl peridural según se administre en forma de bolos o en infusión continua. Observaron cómo la administración en bolos producía analgesia segmentaria medular, en cambio tras la administración continuase conseguía analgesia sistémica.

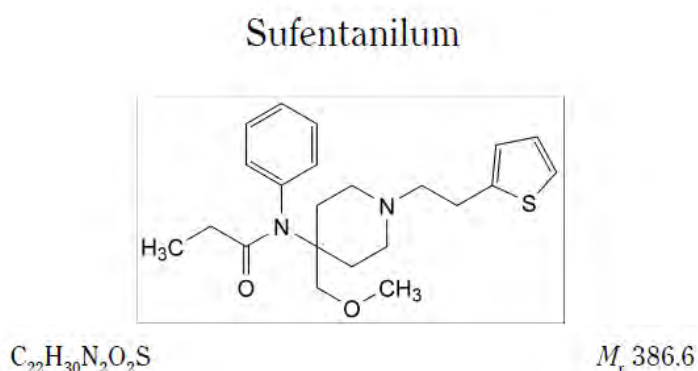
Cuando inyectamos fentanyl sistémico es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el Sufentanil unas 1,000; sin embargo, cuando utilizamos morfina intratecal, lo hacemos en dosis de 100 mcg y produce una calidad analgésica similar a 10 mcg de Sufentanil, pero de mayor duración. Por ello el Sufentanil intradural es tan solo 10 veces más potente que la morfina por esta misma vía. La dosis eficaz intratecal del fentanyl es de 25 a 50 mcg tan solo el 25 a 50% de la dosis utilizada de morfina lo que implica una potencia de alrededor 2 a 4 veces mayor (10).

Fentanyl peridural es uno de los fármacos más usados para producir analgesia, especialmente asociados a anestésicos locales. Reuben y cols. Estudiaron el dolor posoperatorio con fentanyl intradural, encontraron que la duración de la analgesia aumentaba a medida que incrementaba la dosis de opioide desde 5 mcg (20 minutos) hasta 40 mcg (8300) minutos sin notar mejoría con la dos de 50 mcg. Aunque no se incluyo un grupo control de fentanyl IV es razonable asumir que 40 mg vía sistémica no producirá una analgesia de casi 5 horas (10).

No se han publicado estudios específicos histológicos, fisiológicos o evidencia clínica de Neurotoxicidad con Fentanyl a nivel de medula espinal (11).

## Sufentanil

Opioide sintético derivado de las fenilpiperidinas su formula química N-[4 (methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl) ethyl]-4-piperidiny]-N-phenyl-propanamide: 2 hydroxy-1, 2,3-propanetricarboxylate; su estructura química:



**Fig. 4** Estructura química de sufentanil

Es 5 a 10 veces más potente que el fentanyl; presenta mayor afinidad por los receptores  $\mu$ , su potencia es 1000 veces mayor que la morfina. Eficacia similar a la del fentanyl y la morfina (Equianalgesia) con una alta proporción de seguridad (DL50 /DE50 para el nivel más bajo de analgesia).

Si se utiliza vía intravenosa a dosis de 8 mcg/kg de peso sufentanil es un excelente componente analgésico durante la anestesia general, además produce hipnosis y anestesia aun sin el uso de otros agentes anestésicos (2), (7), (8).

La liberación de catecolaminas esta disminuida, a dosis de 25 – 30 mcg/kg, mostrando estabilidad hemodinámica y favoreciendo adecuado balance de oxigenación miocárdica; la bradicardia es infrecuente. Durante el transanestésico, mantiene adecuado gasto cardiaco y una moderada reducción de las resistencias vasculares periféricas, reduciendo la incidencia de hipertensión postoperatoria. La Depresión respiratoria está ligada a la  $t \frac{1}{2} \beta$ . (La mayor afinidad por los receptores  $\mu 1$  explica la menor duración y menor magnitud de esta) (2), (7), (8).

Se explica en un modelo tricompartmental, con un tiempo de distribución de 1.4 min redistribución: 17.1 min, más liposoluble que fentanyl, un Vd: 2.8 L/kg,  $T \frac{1}{2}$  excreción 2.5 a 2.9 hr ( 164 min), el 80 % de la dosis administrada es excretada en 24 hrs. Hepático enzima CYP450 3A4, sólo el 2 % de será eliminado sin cambios.La unión a proteínas 93 %.La hemodilución disminuye las proteínas plasmáticas aumentando el fármaco libre.En acidosis la cantidad de sufentanil libre en plasma alcanza 29 %, mientras fentanyl 52%, y alfentanil 6 %(2). (7), (8).

Con el uso peridural, produce analgesia espinal de rápido comienzo de acción (5 - 10 minutos) y duración moderada (generalmente 4 - 6 horas). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas dentro de los 10 min y son de 4 - 6 veces menores que las obtenidas después de la administración IV (2), (7).

### **Administración Peridural**

Debido a su gran liposolubilidad, este opioide sería una buena opción para su uso epidural en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, sin embargo; produce un efecto analgésico mediado por recaptación vascular y posterior redistribución cerebral. En artículo de la Sociedad Española del Dolor en 2005, se refiere lo siguiente. “hasta el momento actual ningún estudio ha demostrado una selectividad espinal de este fármaco, por lo que su uso epidural como única terapia debería ser abandonado”; Es decir, debido a que su efecto se produce por recaptación a nivel de la vasculatura medular y no a nivel de las laminas del hasta dorsal como la morfina, su efecto podría ser tan eficaz como la administración intravenosa.

El Sufentanil es un opioide lipofílico, ampliamente estudiado para observar su efecto analgésico vía intradural. Lu y Cols. Examinaron el efecto analgésico en mujeres voluntarias y luego tras la administración de Sufentanil intratecal a dosis de 12.5, 25 o 50 mcg en un modelo experimental de presión tibial,

encontraron que las tres concentraciones disminuían el dolor, pero acompañadas de depresión respiratoria. (2), (6), (7), (8).

Debido a su mayor liposolubilidad el sufentanil se fija con mayor rapidez a la médula y se extiende menos en dirección cefálica (6).

Algunos estudios se han necesitado para determinar los mecanismos predominantes de acción espinal del Sufentanil y si la administración intratecal es racional.

Como ya se mencionó el sitio de acción (peridural VS intratecal) de la administración intratecal de Sufentanil ha sido controversial (12)

Debido a que existe una extremada liposolubilidad de Sufentanil, en consecuencia tiene un volumen de distribución prolongado en la médula espinal, con un rápido aclaramiento en la vasculatura de la medula espinal y el espacio peridural en modelos de puercos (12).

Con el empleo de muy poco sufentanil es posible la interacción con los receptores opioides del cordón espinal y se cree a nivel sistémico puede ser los efectos tan importantes como en el cuerno dorsal. Algunos autores especulan que los efectos analgésicos intravenosos e intratecales de Sufentanil pueden ser similares; sin embargo los resultados soportan que haya superioridad de los mecanismos espinales de acción en la administración peridural comparada con la intratecal (12).

En un estudio realizado con Sufentanil, fue administrado a gatos a través de catéter intratecal, por 5 días sin demostrar anormalidades histopatológicas (11).

En cuanto a los efectos adversos, el prurito ocurre exclusivamente en la administración intratecal de Sufentanil (12).

## **Planteamiento del Problema**

La constante presencia de dolor agudo postoperatorio sigue siendo de interés para el anestesiólogo y para el personal implicado en esta área.

Es inaceptable que con los conocimientos y el arsenal farmacológico de los que se disponen en la actualidad, la incidencia del dolor oscile entre el 30 y 50 %, y en ocasiones hasta el 70% de los casos en el período postoperatorio o en algún momento de la estancia hospitalaria

Las ventajas demostradas de la analgesia peridural continua versus la analgesia endovenosa son: disminución de la morbilidad perioperatoria por menor incidencia general de complicaciones, menor tasa de complicaciones pulmonares, mejor calidad analgésica, movilización precoz y menores costes hospitalarios. Por el contrario, el dolor inadecuadamente tratado proyecta una imagen negativa del médico y de la calidad de atención en una población cada vez más exigente y mejor informada.

Las reacciones adversas producidas con el empleo de opioides por esta vía son: náusea, vómito, prurito, somnolencia, etc.; sin embargo están limitadas por las dosis empleadas y por el corto período de tiempo de su administración.

Este estudio comparó el efecto analgésico postoperatorio a través de la EVA, obtenido con el uso de dos tratamientos por vía peridural en infusión continua, administrados por medio de un dispositivo portátil desechable, conocido como bomba de infusión elastomérica.

### **Justificación**

Disponer de otra alternativa para tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía ginecológica, con el objetivo de mantener a las pacientes confortables y pasar de la vía peridural a la oral directamente, evitando así la administración de fármacos analgésicos por vía intramuscular ó subcutánea es una prioridad.

Todas las modalidades de terapia contra el dolor deben partir del ajuste del tratamiento según la respuesta, situación clínica y necesidades del paciente. Actualmente el uso de bombas elastoméricas para la administración de analgesia postoperatoria continua es una práctica común por la ventaja que representa el empleo del catéter peridural colocado durante la técnica anestésica (bloqueo) para la cirugía.

Combatir, no contra la falta de conocimiento o de insumos, sino contra la falta de una organización eficiente que permita hacer uso óptimo de los recursos disponibles nos llevaría a cumplir con este propósito.

### **Hipótesis**

El efecto analgésico postoperatorio con el empleo de fentanyl peridural en administración continua es más efectivo (60- 65%) que con la utilización de sufentanil por la misma vía en las pacientes sometidas a cirugía ginecológica abdominal.

### **Objetivos**

#### **Primario**

Comparar el efecto analgésico producido por la administración de sufentanil contra fentanyl peridurales en administración continua, durante las primeras 24 horas del período postoperatorio en cirugía abdominal ginecológica.

#### **Secundario**

Comparar entre los tratamientos la presencia ó no, frecuencia e intensidad de efectos adversos como: prurito, náusea, vómito y sedación durante el período postoperatorio inmediato.

## Metodología

### - Tipo y diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego

### - Población y tamaño de la muestra

Pacientes femeninas del Servicio de Ginecología del Hospital General de México que sean sometidas a cirugía electiva ginecológica por vía abdominal en el período comprendido entre junio y noviembre de 2011.

El tamaño de la muestra se obtendrá a través de la siguiente fórmula para:

- Comparación de grupos para variable categórica.

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 * \sqrt{2P(-P)} + Z_{1-\beta}^2 * \sqrt{P_1(-P_1) + P_2(-P_2)}}{(P_1 - P_2)^2}$$

$\alpha = 0.05$

$Z\alpha = 1.96$

$\beta = 0.20$

$Z\beta = 0.84$

$P_1 = 0.65$

$P_2 = 0.30$

$n = 31$  sujetos por grupo

## Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión.

- Pacientes femeninas
- Edad entre 18 y 60 años
- Pacientes con clasificación de ASA 1 y 2
- Programadas para cirugía ginecológica abdominal
- Pacientes que acepten bloqueo peridural
- Que acepten participar en el estudio a través de consentimiento informado firmado.



- Sin empleo de analgésicos y narcóticos dentro de las 72 horas previas al evento quirúrgico.
- Pacientes que hablen español.

#### Exclusión

- Cirugía ginecológica de urgencia
- Pacientes con diagnóstico de dolor crónico
- Pacientes con contraindicación para el uso de bloqueo peridural
- Pacientes con alergias conocidas a opioides
- Pacientes con uso crónico de opioides
- Pacientes con neumopatías, hepatopatías e insuficiencia renal
- Pacientes con peso corporal igual ó mayor a 100 kg.

#### Eliminación

- Pacientes que retiren su consentimiento para participar en cualquier momento
- Pacientes con punción de duramadre
- Pacientes con bloqueo peridural insuficiente o fallido
- Pacientes que requieran sedación durante el transoperatorio
- Pacientes con complicaciones quirúrgicas
- Pacientes con sangrado transoperatorio o postoperatorio que requieran cambio de técnica anestésica o terapia intensiva
- Pacientes con mal funcionamiento o retiro accidental del catéter

#### Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPER.	INDICADOR	VALOR
Fentanilo	Independiente	Dicotómica	Administración opioide Peridural.	Dosis Sí o No	microgramos
Sufentanilo	Independiente	Dicotómica	Administración opioide Peridural	Dosis Sí ó No	microgramos
Efecto Analgésico Postoperatorio	Dependiente	Ordinal	Medición dolor postoperatorio.	Escala Visual Análoga (EVA)	0 - 10
Depresión Respiratoria	Dependiente	Dicotómica	Disminución de la respiración.	Frecuencia respiratoria Saturación de O2	FR < 10 por min. + SpO2 < 90 %
Náusea	Dependiente	Dicotómica	Sensación de proximidad de vómito.	Sí o No	--
Vómito	Dependiente	Dicotómica	Expulsión de contenido gástrico.	Sí o No	--

Prurito	Dependiente	Dicotómica	Sensación de comezón.	Sí o No	--
Somnolencia	Dependiente	Ordinal	Medición de grado de somnolencia	Escala Ramsay	1 - 6

## Procedimiento

Ingreso de la paciente a Sala de Quirófano e inmediatamente después monitorización con: ECG, TA, FC, FR, SpO<sub>2</sub>, sonda vesical (Foley).

Se procede a verificar la permeabilidad de la venoclisis, se administra carga de solución fisiológica a 10 ml por Kg de peso.

La medicación preanestésica intravenosa será: Ranitidina 50 mg, Dexametasona 8 mg y Oxígeno a 3 litros por minutos por puntas nasales.

Previa firma del consentimiento informado, se colocaba paciente en decúbito lateral, se realizó asepsia y antisepsia de región toracolumbar con yodopovidona, colocación de campo estéril, se localizó espacio intervertebral L1-L2 ó L2-L3, se infiltra piel y tejido celular subcutáneo con lidocaína simple al 2% (60 mg) y con técnica de Pitkin se aborda a espacio peridural; se administraba dosis de lidocaína al 2% con epinefrina a criterio del anestesiólogo tratante y Fentanyl 100 mcg (Grupo I ó F) ó Sufentanil 20 mcg (Grupo II ó S) según el grupo al que pertenezca. Se coloca catéter peridural, se fija catéter a piel con tela adhesiva para posicionar a la paciente nuevamente en decúbito dorsal.

Se procede a administrar dosis complementaria de ropivacaína al 0.75% a través del catéter peridural hasta alcanzar nivel sensitivo T5 (maniobra de Pinprick).

Para las dosis subsecuentes, se utilizó lidocaína al 2% con epinefrina ó ropivacaína al 0.75% sin opioide.

Se administró atropina (100 mcg/kg) si la frecuencia cardiaca descendía por debajo de 60 latidos por minuto en cualquier momento del transanestésico y la hipotensión arterial (PAM < 65 mmHg) con cargas hídricas y efedrina intravenosa PRN.

El efecto analgésico será evaluado por un segundo investigador (ciego) a través de EVA en la primera hora y a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio.

Efectos Adversos valorados:

- Prurito.
- Náusea.
- Vómito
- Somnolencia

En caso de náusea y/o vómito: Metoclopramida 10 mg c/ 8 hrs.

En caso de prurito: Difenhidramina 2-4 mg/kg/dosis. PRN (hasta 4 dosis/día).

En caso de sedación (Ramsay de 4 ó >): se suspendió perfusión peridural.

En caso de depresión respiratoria ( $SpO_2 < 90\%$ ): tratamiento de soporte (Oxígeno) y en su caso traslado a quirófano de inmediato para medidas específicas.

En caso de bradicardia: atropina 100 mcg/kg IV

En caso de dolor (EVA 4 ó >): rescate con ketorolaco c/8 hrs. IV

El inicio de la analgesia postoperatoria peridural continua tendrá lugar al final de acto quirúrgico y en cuanto la paciente presente Bromage de 2 (**cuadro V**).

**Cuadro V.** Dosis para infusión peridural continua por grupo.

<b>GRUPO I ó F</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>Dosis</b>	<b>ml (total)</b>
ROPIVACAÍNA 0.75%	100mg	13
FENTANILO	250 mcg	5
Sol. Na Cl 0.9%	32 ml	32
Volumen	2 ml/ hr	50
<b>GRUPO II ó S</b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>Dosis</b>	<b>ml</b>
ROPIVACAÍNA 0.75%	100mg	13
SUFENTANIL	50 mcg	10
Sol. Na Cl 0.9%	27 ml	27
Volumen	2 ml/ hr	50

## Cronograma de Actividades

	ABR IL 2011	MAY O	JU N	JUL IO	AG O	SE PT	OC T	NO V	DIC	EN E 2012	FE B
Revisión de Bibliografía											
Elaboración de Protocolo											
Trabajo de Campo											
Procesamiento de datos											
Análisis Estadístico											
Informe Final											

### Análisis estadístico

El análisis se inició con estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central y dispersión.

La estadística inferencial se realizó aplicando  $\chi^2$  y la diferencia de EVA entre los grupos aplicando prueba de U de Mann-Whitney.

Para las variables cuantitativas (demográficas, constantes vitales) se utilizó t de student para muestras independientes. Se construyeron cuadros y figuras con el programa estadístico SPSS versión 17.

**Resultados:****Cuadro VI.** Distribución de pacientes por grupo de estudio

		Grupo	
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Grupo Fentanyl	30	50.0
	Grupo Sufentanil	30	50.0
	Total	60	100.0

**Cuadro VII.** Variables demográficas

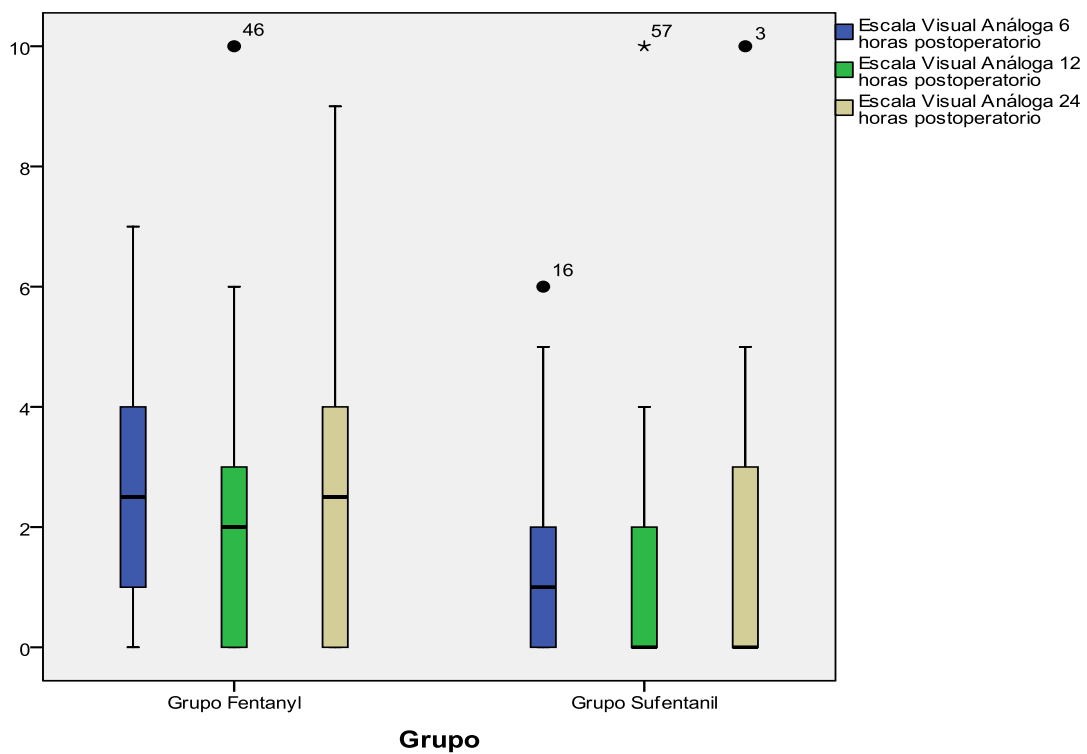
Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad (años)	60	22	50	41.67	6.581
Peso (kg)	60	44	85	64.75	10.040
Talla (cm)	60	140	170	154.33	6.648
N válido (según lista)	60				

**Cuadro VIII.** Distribución de casos de acuerdo al estado físico de ASA

Estado Físico de ASA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ASA 1	26	43.3
	ASA 2	34	56.7
	Total	60	100.0

**Cuadro IX.** Tipo de cirugías realizadas

Cirugía realizada		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Histerectomía Total	53	88.3
	Abdominal		
	Ooforectomía	7	11.7
	Total	60	100.0



**Fig. 5** Comparación de EVA a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio.

El 75 % de los pacientes se mantuvieron en 4 de EVA ó menos durante las primeras 24 horas. Los círculos y estrellas representan los casos extremos, de

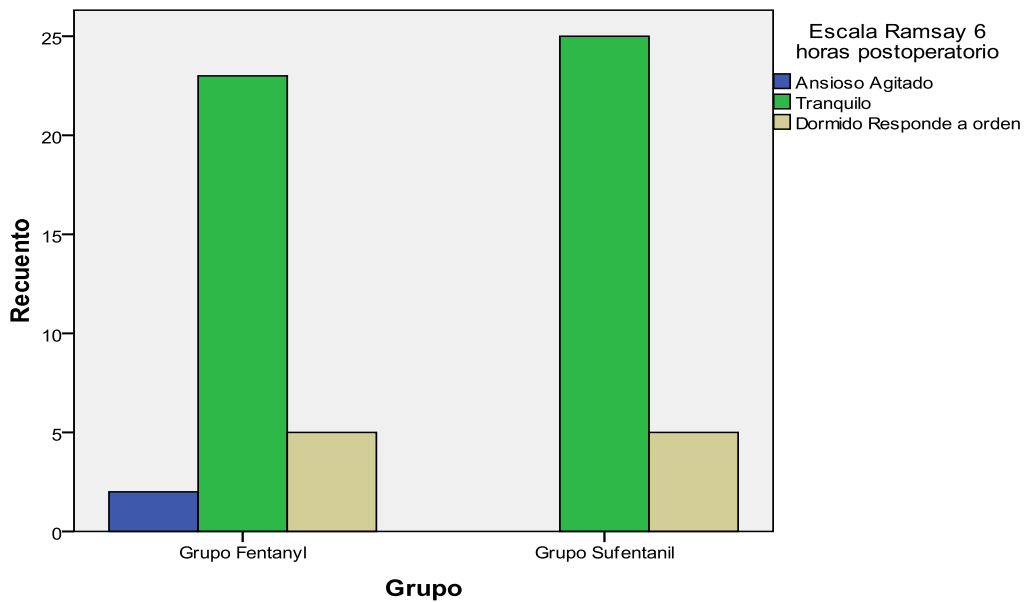
los cuales hay 3 casos en el grupo de sufentanil (el caso 16, el 57 y el 3) y 1 en el grupo de fentanyl (solo el caso número 46).

**Cuadro X.** Escala de Ramsay a las 6 horas postoperatorio.

		Escala Ramsay 6 horas postoperatorio			Total
		Ansioso Agitado	Tranquilo	Dormido Responde a orden	
Grupo	Grupo Fentanyl	2	23	5	30
	Grupo Sufentanil	0	25	5	30
Total		2	48	10	60

En el Grupo I (Fentanyl) 2 pacientes se encontraban ansiosos y agitados, 23 tranquilos, y 5 dormidos con respuesta a órdenes. Del Grupo II (Sufentanil) 0 pacientes se encontraban ansiosos y agitados, 25 tranquilos, 5 dormidos con respuesta a órdenes. Resultado de p valor > 0.05 no significativo, es decir, sin diferencia entre los grupos.

**Gráfico de barras**



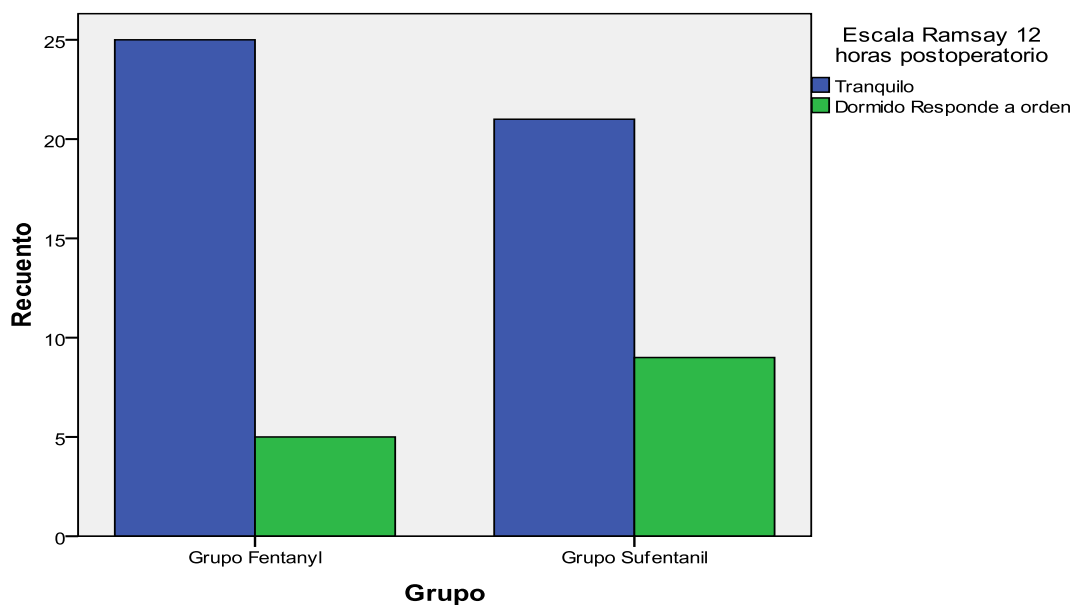
**Fig. 6** Escala de Ramsay a las 6 horas del posoperatorio \* grupo

**Cuadro XI.** Escala de Ramsay a las 12 horas del postoperatorio

		Escala Ramsay 12 horas postoperatorio		Total
		Tranquilo	Dormido Responde a orden	
Grupo	Grupo Fentanyl	25	5	30
	Grupo Sufentanil	21	9	30
Total		46	14	60

En el Grupo I (Fentanyl) 25 pacientes se encontraban tranquilas, y 5 dormidas con respuesta a órdenes. Del Grupo II (Sufentanil) 21 pacientes se encontraban tranquilas, 9 dormidas con respuesta a órdenes. Resultado de p valor > 0.05 no significativo, es decir, sin diferencias entre los grupos a las 12h.

**Gráfico de barras**



**Fig. 7** Escala de Ramsay a las 12 horas del posoperatorio \* grupo

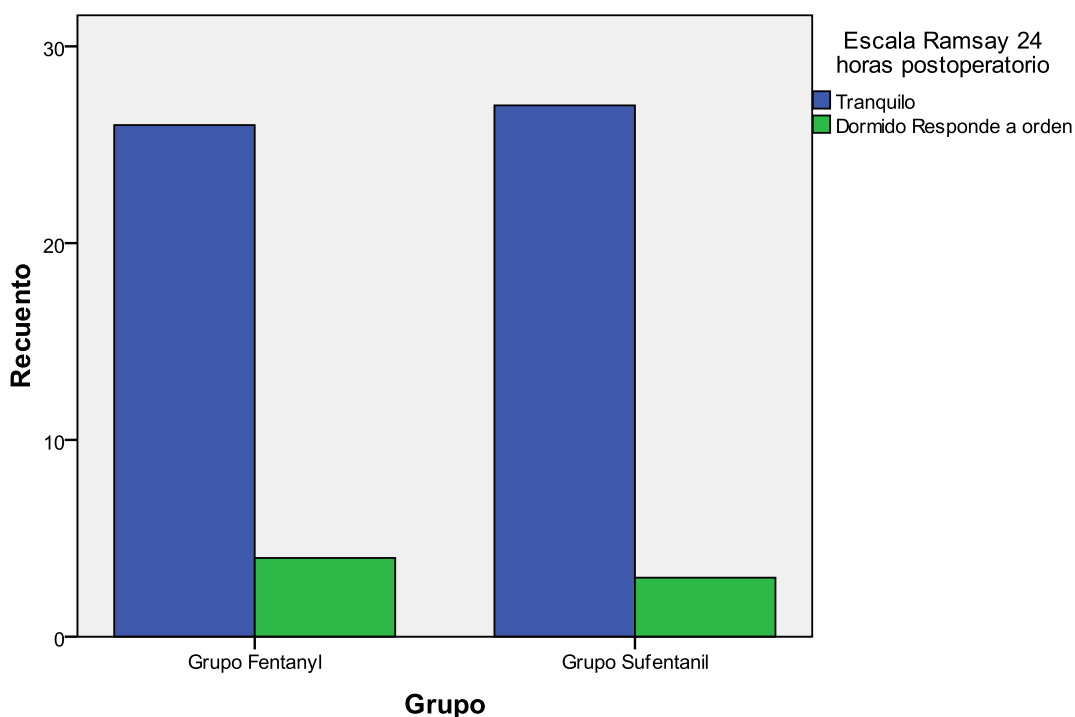


**Cuadro XII.** Escala de Ramsay a las 24 horas del postoperatorio \* grupo

		Escala Ramsay 24 horas postoperatorio		Total
		Tranquilo	Dormido Responde a orden	
Grupo	Grupo Fentanyl	26	4	30
	Grupo Sufentanil	27	3	30
Total		53	7	60

En el Grupo I (Fentanyl) 26 pacientes se encontraban tranquilas, y 4 dormidas con respuesta a órdenes. Del Grupo II (Sufentanil) 27 pacientes se encontraban tranquilas, 3 dormidas con respuesta a órdenes. Resultado de p valor > 0.05 no significativo, es decir, sin diferencia entre los grupos a las 24h.

**Gráfico de barras**



**Figura 8:** Escala de Ramsay a las 24 horas del posoperatorio \* grupo

Gráfico de barras

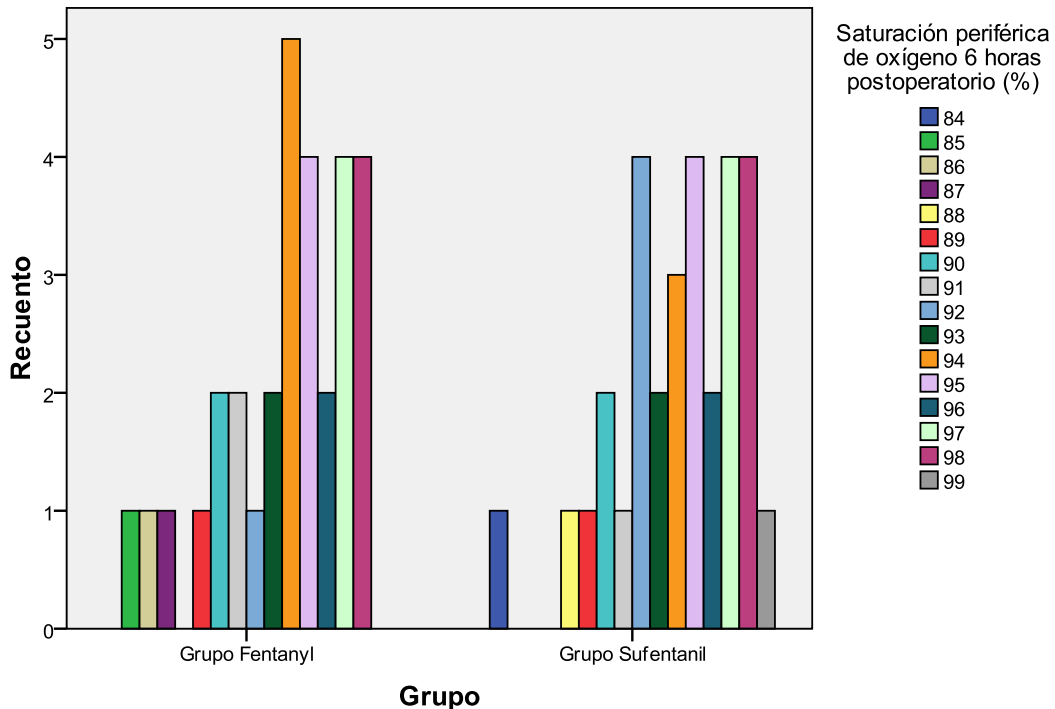


Fig. 9 Saturación de oxígeno para ambos grupos a las 6 horas postoperatorio.

**Conclusiones:**

Al comparar el efecto analgésico postoperatorio el resultado de  $p (< 0.05)$  ha sido estadísticamente significativo; por lo tanto si hubo diferencias entre los grupos, a favor de Fentanyl como se planteó en la hipótesis; aunque cabe mencionar que clínicamente no se encontraron tales diferencias. Es importante para concluir que en un futuro próximo se aumente el tamaño de la muestra pues aquí se trató de un estudio piloto.

El 75 % de los pacientes se mantuvieron en 4 de EVA ó menos durante las primeras 24 horas. Comparando los valores de EVA con los valores de Ramsay (en los cuales no encontramos diferencias entre grupos) se podría concluir que siempre queda presente la interpretación subjetiva de la escala de EVA por parte de los pacientes; sin embargo, se observó que con la administración de una sola dosis de analgésico de rescate (ketorolaco 30 mg) las pacientes alcanzaban EVA de cero, por lo que en este tratamiento, ketorolaco resultó un excelente analgésico de rescate.

Al comparar la sedación postoperatoria a través de la Escala de Ramsay el valor  $p > 0.05$  por lo tanto, sin diferencias entre los grupos con respecto a esta variable.

Para prurito, náusea y vómito no hubo diferencias significativas entre los grupos a las 24 hrs del postoperatorio. El prurito que se presentó, no tuvo relevancia clínica, no requirió tratamiento pues fue transitorio.

La náusea y vómito pudieron tratarse con éxito con una sola dosis de 4 mg de ondansetron.

Si bien, en un inicio no se consideró como objetivo la saturación periférica de oxígeno, sí se observaron valores de saturación periférica de oxígeno por debajo de 90% a las 6 horas del postoperatorio para ambos grupos (4 pacientes para fentanyl y 3 para sufentanil), con un p valor < 0.05 Clínicamente no se consideró como depresión respiratoria por no cumplir también con el requisito de frecuencia respiratoria menor a 10 por minuto.

### **Aspectos éticos**

En la carta de consentimiento informado se explicaron ampliamente:

- los aspectos que involucran la participación del sujeto en este estudio, el procedimiento anestésico a realizados y la aplicación de la maniobra así como los beneficios que esperamos obtenidos.

En la práctica de la anestesiología existen riesgos por la ejecución de técnicas y administración de medicamentos que están considerados, informados y comentados con todas las pacientes desde la consulta de valoración preanestésica así como la presencia de posibles reacciones adversas y/o de hipersensibilidad a los fármacos.

### **Relevancia y expectativas**

La principal área de aplicación de los resultados de este estudio es en el área quirúrgica, principalmente en el período postoperatorio.

- Beneficio directo de la paciente que fue sometida a cirugía ginecológica.
- Difundir el conocimiento obtenido entre los médicos de la especialidad.
- Obtener la titulación de la especialidad de Anestesiología
- Publicar en revista científica

### **Recursos disponibles**

#### **a) Humanos**

1. Pacientes femeninas del Servicio de Ginecología del Hospital General de México
2. Médicos Anestesiólogos, el Investigador Responsable y dos Asociados

**b) Materiales**

**Cuadro XIII.** Claves del cuadro básico

<b>MATERIAL</b>		
<b>DESCRIPCION</b>	<b>PRESENTACION</b>	<b>CLAVE</b>
CIRCUITO CIRCULAR DE ANESTESIA ADULTO	pieza	MCU0079
ELECTRODOS PARA MONITEREO	pieza	MCU0603300054
EQUIPO DE BLOQUEO PARTA ANESTESIA EPIDURAL	set	MCU0603453424
EQUIPO PARTA VENOCCLISIS SIN AGUJA	pieza	MCU0605320167
PUNZOCAT NO. 14	pieza	MCU0601686603
PUNZOCAT NO. 18	pieza	MCU0601686645
SONDA NELATON NO. 16	pieza	MCU0601686652
TUBO ENDOTRAQUEAL CON GLOBO CALIBRE 7	pieza	MCU0601682511
TUBO ENDOTRAQUEAL CON GLOBO CALIBRE 7.5	pieza	M82529CU06016
<b>MEDICAMENTOS</b>		
ATROPINA	Amp 1 mg/ml	204
DEXAMETASONA	Amp 8 mg/2 ml	4241
DIFENHIDRAMINA	Amp 100 mg/10 ml	406
EFEDRINA	Amp 50 mg/2 ml	2107
FENTANYL	Amp 0.500 mg /10 ml	242
KETOROLACO	Amp 30 mg/ml	3422
LIDOCAINA CON EPINEFRINA AL 2%	Frasco 50 ml	265
LIDOCAINA SIMPLE AL 2%	frasco 50 ml	262
METOCLOPRAMIDA	Amp 10 mg/2 ml	1241
ONDANSETRON	Amp 8 mg/4 ml	5428
RANITIDINA	Amp 50 mg/2 ml	1234
ROPIVACAÍNA 0.75%	Amp 150 mg/20 ml	270
SUFENTANIL	Amp 0.250 mg/ 5 ml	2099
<b>OTROS</b>		
HOME PUMP ECLIPSE C-SERIES	60ml, 2ml/hora	SIN CLAVE

**Recursos a solicitar**

Ninguno

## Anexos

### Hoja de Recolección de datos (Parte 1)

Fecha \_\_\_\_\_ Pabellón \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_  
Peso \_\_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_\_ cm ASA  
1 ó 2  
Fumadora sí ó no Cantidad por día \_\_\_\_\_  
cigarrillos  
PAM basal \_\_\_\_\_ FC basal \_\_\_\_\_ FR basal \_\_\_\_\_ SpO<sub>2</sub> basal \_\_\_\_\_  
%  
Diagnóstico \_\_\_\_\_  
Cirugía realizada \_\_\_\_\_  
Tipo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ incisión \_\_\_\_\_  
Nivel de colocación de BPD \_\_\_\_\_  
Grupo F; dosis de fentanyl \_\_\_\_\_  
Grupo S; dosis de sufentanil \_\_\_\_\_  
Tiempo anestésico (desde la colocación del bloqueo al fin de la cirugía).  
\_\_\_\_\_ min  
Tiempo quirúrgico (desde el inicio de Qx. a último punto sutura)  
\_\_\_\_\_ min  
Comorbilidad \_\_\_\_\_  
Cirugías \_\_\_\_\_ previas \_\_\_\_\_ (cuál)  
Causa \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ eliminación \_\_\_\_\_ del estudio  
Sangrado transoperatorio \_\_\_\_\_ ml  
Bromaje al salir de la cirugía \_\_\_\_\_  
Ramsay al salir de la cirugía \_\_\_\_\_

## Transoperatorio

Variable	Basal	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	Final
PAM mmHg							
FC x'							
FR x'							
SpO <sub>2</sub> %							
Ramsay							
Prurito							
Náusea							
Vómito							

### Ramsay (6 niveles)

1. Paciente ansioso y agitado ó inquieto ó ambos
2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3. Paciente que responde solo a la orden o comando (nivel de sueño que responde a un golpe leve en la raíz de la nariz o estímulo auditivo).
4. Paciente con respuesta enérgica o brusca
5. Paciente con respuesta lenta, poco activa
6. No responde

### Prurito

0. Ausente
1. En cara (leve) (no requirió tratamiento)
2. En cara y mitad superior (moderado) (responde a tratamiento)
3. Generalizado (severo) (no responde a tratamiento)

### Náusea

0. Ausente
1. Presente

### Vómito

0. Ausente
1. 1 ó 2 episodios
2. 3 ó 4 episodios
3. > 4 episodios

## Hoja de Recolección de datos (Parte 2)

Fecha \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

	A 1ª. hora		A las 6 hrs.	A las 12 hrs.	A las 24 hrs.	A las 30 hrs.	Al levantarse
EVA							
Bromage							
Ramsay							
TA							
FC							
FR							
Prurito							
Náusea							
Vómito							
SpO <sub>2</sub>							

### Ramsay (6 niveles)

1. Paciente ansioso y agitado ó inquieto ó ambos
2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3. Paciente que responde solo a la orden o comando (nivel de sueño que responde a un golpe leve en la raíz de la nariz o estímulo auditivo).
4. Paciente con respuesta enérgica o brusca
5. Paciente con respuesta lenta, poco activa
6. No responde

### Prurito

0. Ausente
1. En cara (leve) (no requirió tratamiento)
2. En cara y mitad superior (moderado) (responde a tratamiento)
3. Generalizado (severo) (no responde a tratamiento)

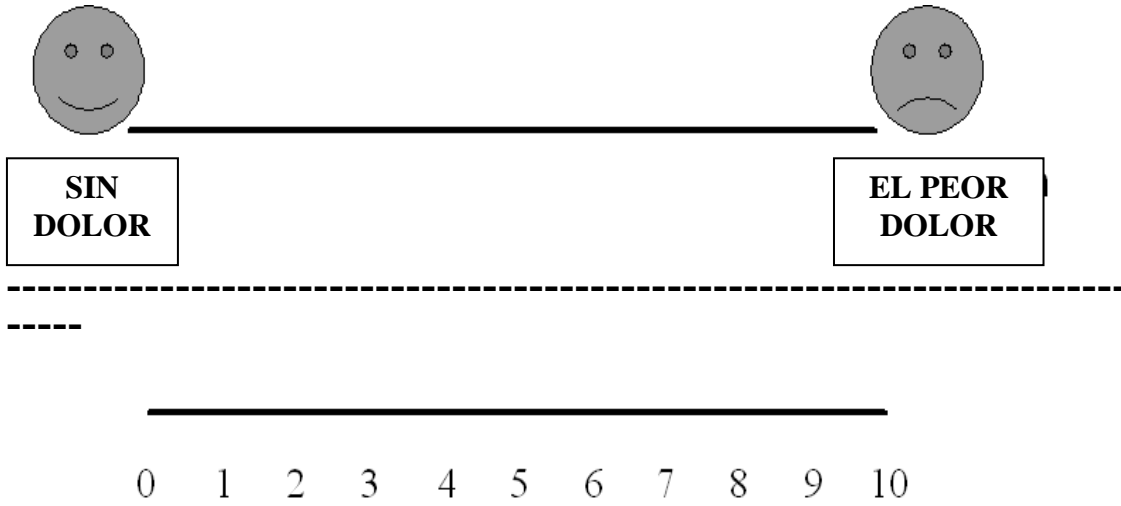
### Náusea

0. Ausente
1. Presente

### Vómito

0. Ausente
1. 1 ó 2 episodios
2. 3 ó 4 episodios
3. > 4 episodios

## ESCALA VISUAL ANALÓGA (EVA)





## Bibliografía

1. Emerging Techniques in the Management of Acute Pain: Epidural Analgesia. Eugene R. Viscusi, MD. Department of Anesthesiology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.
2. Miller's Anesthesia – 7th Edition, Ronald D. Miller, Lars I Erikson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Krons, William L Young, Churchill Livingstone Editions Cap 2, 51.
3. Merskey H. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain 1986; Suppl 3: S1
4. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. Anesthesiology 2006; 104: 601-607.
5. Griego J. Fisiopatología del dolor agudo y postoperatorio. En: Ochoa G, Bejarano P (eds.). Dolor agudo y postoperatorio en adultos y niños. ACED, Bogotá. 1995; 17-26
6. Tratado EMC Ediciones Techniques de Mexico Rio Tigris 115- Col Cuahutemoc 2011 Elsevier Masson SSA.
7. Dr. Antonio Pacual. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona. Simposio SEOM de cuidados continuos en oncología médica (Toledo 2004). Receptores Moleculares en Dolor.
8. Barash- clinical Anesthesia 4th ed Cap 29, 14.
9. Comparison of efficacy of bupivacaine and fentanyl with bupivacaine and sufentanil for epidural labor analgesia. Simit Karla, NamitaSaraswat, G.S. Agnihotri. Saudi Journal of Anaesthesia Vol. 4, Issue 3, September-december 2010.
10. Rev. Soc. Esp. Dolor, 12: 33-45, 2005. Fisiología y Farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales Oide en B. Mugabure, E. Echaniz y M. Marín.
11. Regional anesthesia and pain management section, editor Denise J. Wedel. Review Article. The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). Peter S. Hodgson, MD\*, Joseph M. Neal, MD\*†, Julia E. Pollock, MD\*†, and Spencer S. Liu, MD\*† Departments of Anesthesiology, \*Virginia Mason Medical Center and †the University of Washington, Seattle, Washington. Anesthesia y Analgesia 1999, 797-809.

12. Vol. 90, pp. 5391-5393, June 1993. Review. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Michael J. Brownstein. Laboratory of Cell Biology, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD 20892.
13. Pain and regional anesthesia.. *Anesthesiology* 2005; 103:813–20 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Intraoperative Epidural Analgesia Combined with Ketamine Provides Effective Preventive Analgesia in Patients Undergoing Major Digestive Surgery. Patricia Lavand'homme, M.D., Ph.D.,\* Marc De Kock, M.D., Ph.D.,† Hilde Waterloos, R.N.‡
14. Review Article. Dennis M. Fisher, M.D., Editor. *Anesthesiology*. 1999; 91:1919–27 1999 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.. Intraoperative and Postoperative Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Intrathecal Opioids in Patients Undergoing Cesarean Section with Spinal Anesthesia. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials Jørgen B. Dahl, M.D., Ph.D.,\* Inge S. Jeppesen, M.D.,† Henrik Jørgensen, M.D.,‡ Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D.,\* Steen Møiniche, M.D.§.
15. Ropivacaine 0.15% Plus Sufentanil 0.5 µg/mL and Ropivacaine 0.10% Plus Sufentanil 0.5 µg/mL Are Equivalent for Patient-Controlled Epidural Analgesia During Labor. Emmanuel Boselli, MD, Richard Debon, MD, Frédéric Duflo, MD, Boris Bryssine, MD, Bernard Allaouchiche, MD, PhD, and Dominique Chassard, MD, PhD. *Anesthesia y Analgesia* 2003; 96:1173-7.
16. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl Wolfram Wilhelm<sup>1</sup> and Sascha Kreuer<sup>2</sup> Corresponding author: Wolfram Wilhelm, [wolfram.wilhelm@smh-online.de](mailto:wolfram.wilhelm@smh-online.de) Published: 14 May 2008 *Critical Care* 2008, 12(Suppl 3):S5 (doi:10.1186/cc6152)
17. *Minerva anesthesiologica*. Subarachnoid sufentanil as sole agent vs standarspinal bupivacaine in transurethral resection of the bladder. M. marandola, A. antonucci, G. Tellar, A Fegiz, R. Fazio, S. Scicchitano, G. Delogu.
18. *Saudi journal of anaesthesia*. Evaluation of the surgical factor in posoperative pain control. Mohamed E. Shams, hosam M Atef.
19. Bases anatómicas del dolor. J. C. PR~nos FRuros y M. T. VÁzQLTEz OsoRlo Departamento de Ciencias Morfológicas 1. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
20. (*Acta Anaesth. Belg.*, 2006, 57, 373-379). The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery. P. LAVAND'HOMME and M. DE KOCK.
21. Obstetric Anesthesia. Section edition beth Glosten. Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section

Gunnar Dahlgren, MD, PhD\*, Christer Hultstrand, MD\*, Jan Jakobsson, MD, PhD\*, Mikael Norman, MD, PhD†, Eva W. Eriksson, Mm, and Helena M&-tin, MD† Divisions of \*Anaesthesiology & Intensive Care and †Paediatrics, Karolinska Institute, Danderyd Hospital, Danderyd, Sweden.

22. Vol. 90, pp. 5391-5393, June 1993. Review. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Michael J. Brownstein. Laboratory of Cell Biology, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD 20892.
23. Pain and Regional anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103:813–20 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Intraoperative Epidural Analgesia Combined with Ketamine Provides Effective Preventive Analgesia in Patients Undergoing Major Digestive Surgery. Patricia Lavand'homme, M.D., Ph.D.,\* Marc De Kock, M.D., Ph.D.,† Hilde Waterloos, R.N.‡
24. Review Article. Dennis M. Fisher, M.D., Editor. *Anesthesiology*. 1999; 91:1919–27 © 1999 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Intraoperative and Postoperative Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Intrathecal Opioids in Patients Undergoing Cesarean Section with Spinal Anesthesia. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials Jørgen B. Dahl, M.D., Ph.D.,\* Inge S. Jeppesen, M.D.,† Henrik Jørgensen, M.D.,‡ Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D.,\* Steen Møiniche, M.D.§.
25. Katz N. Nociception. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR (eds). *Postoperative pain management*. New York, Churchill Livingstone, 1993; 17.
26. Dr. Antonio Pacual. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona. Simposio SEOM de cuidados continuos en oncología médica (Toledo 2004). Receptores Moleculares en Dolor.