



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**



*“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE EXCRECIÓN DE LA MORFINA
EN LA LECHE/PLASMA DE PACIENTES POSTCESÁREA CON
ANESTESIA EPIDURAL”*

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD
EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. : REBECA CORTES CHAMORRO**

ASESOR: DRA. PAULINA GONZALEZ NAVARRO.

MEXICO D.F.

JULIO 2015



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Francisco Javier Erasmo Yáñez Cortés.
Jefe de Servicio de Anestesiología.
Titular del Curso Universitario de Postgrado.
Hospital General de México.

Dra. Paulina González Navarro.
Médico Anestesiólogo del Servicio de Ginecología Y obstetricia
Profesor Adjunto del Curso Universitario de Postgrado.
Hospital General de México.

Esta tesis fue aprobada por el Comité Ética e Investigación con

No D1/15/203/03/043

AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente por permitirme estar en donde estoy y con quien estoy.

A mi familiar por haberme apoyado en todo este largo camino. A mi madre por apoyarme siempre que lo necesito, por ser mi pilar y sostén. A mi padre por haberme enseñado la difícil tarea del trabajo y la responsabilidad. A mi hermano por estar siempre que lo necesito.

A mi pareja por comprender lo que hago y apoyarme en cada paso que doy. Gracias por estar conmigo en los momentos más difíciles.

A mis Asesores de tesis que por su tiempo, gran paciencia y constante apoyo que brindaron, por creer en este proyecto.

A la Dra. Paulina González mi asesora de tesis principal por creer en mí y sacar la cara por mí, Gracias.

Al Dr. Fernando Herrera Esquivel jefe del servicio de anestesia en ginecología por las facilidades y libertad de haber aplicado este protocolo y haberme proporcionado la fórmula milenaria para la investigación. Mi más grande aprecio.

A cada una de las anesthesiólogas y anesthesiólogos de dicho servicio por todo el apoyo que me brindaron hasta el último momento de la realización de este.

A mis maestras Dras: Alejandra Jiménez Santiago, Ana Elvira Peralta Peñaloza, Patricia Angélica Ibarra Malagón por ser como mis ángeles.

A la Dra. Mónica Gallegos por sus grandes consejos y tips.

A mis compañeros de segundo año de residencia que me ayudaron incondicionalmente. Gracias.

A los ginecólogos por permitir la aplicación de este en sus pacientes.

Y a las pacientes que se prestaron y mostraron su comprensión y colaboración para este proyecto la parte fundamental de esto. Gracias.

RESUMEN ESTRUCTURADO

La farmacología de los opioides difiere significativamente según su vía de administración. En caso de la morfina, los factores farmacodinámicos son considerados la mayor causa de variabilidad en su efecto. El tiempo medio de estancia y la vida media a nivel epidural lumbar hacen que la morfina sea el fármaco de elección por esta vía ya que es la que se libera más rápidamente y asciende rostralmente por su hidrosolubilidad produciendo mayor analgesia postoperatoria.

La morfina se prolonga en los bebés muy pequeños en comparación con los bebés mayores y niños. Sin embargo se ha documentado que la dosis que ingiere el recién nacido son insignificantes para poder provocar algún efecto adverso en él.

Hipótesis: Las pacientes postoperadas de cesárea con analgesia epidural tienen el índice de excreción leche /plasma bajo, por lo tanto la lactancia materna en el recién nacido es segura.

Objetivo: Establecer el índice de excreción de morfina entre leche/plasma después de la administración de un bolo de morfina por vía epidural en pacientes postoperadas de cesárea.

Diseño estadístico: Es un estudio longitudinal, prospectivo, descriptivo, experimental.

Muestra: 20 Mujeres con edad entre 20 y 40 años con embarazo a término del Hospital General de México que requieran cesárea para la resolución de este y para las cuales se requiera bloqueo epidural.

Metodología: Después de un bolo de morfina epidural calculado a $40 \mu /\text{Kg}$ al cierre de Pared abdominal de la cesárea se realizó muestreo de sangre a la hora 0, 0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.50, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas con un muestreo de leche materna las 1, 1.25, 1.50, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas. Se valoró también sus signos vitales, saturación de oxígeno y efectos adversos.

La morfina y sus metabolitos se detectaron a través de un Espectrofotómetro.

Análisis estadístico: Se realizaron medidas de tendencia central, media, mediana y moda así como medidas de dispersión, rango. Cociente de la concentración de excreción de leche/plasma. Frecuencias (porcentaje de reacciones adversas de madre).

Palabras claves: índice de excreción leche/plasma, morfina epidural, analgesia epidural

CONTENIDO

<i>“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE EXCRECIÓN DE LA MORFINA EN LA LECHE/PLASMA DE PACIENTES POSTCESÁREA CON ANESTESIA EPIDURAL”</i> ..	1
RESUMEN ESTRUCTURADO	4
1. Antecedentes:	6
1.1 Históricos	6
1.2 Espacio epidural	7
1.2.1 Cambios en el espacio epidural en el embarazo	7
1.3 Farmacocinética de opioides por vía espinal.....	8
1.3.1 Morfina Epidural	11
1.4 Efectos secundarios de los opioides por vía epidural	12
1.5 Niveles de morfina en leche materna.....	14
1.6 Efecto en el recién nacido amamantados	16
1.6.1 Los efectos adversos:	17
1.7 Métodos para estimar la exposición del lactante al fármaco... ..	17
2 Planteamiento del Problema: .	19
3 Justificación	20
4. Hipótesis	20
5. Objetivos	20
5.1 Objetivo específico:	20
5.2 Objetivos generales:	20
6. Diseño estadístico	21
6.1 Criterios de inclusión:	21
6.2 Criterios de exclusión:	21
6.3 Criterios de eliminación	21
6.4 Variables	22
7. Procedimiento:	23
8. Cronograma de actividades	24
9. Análisis estadístico.....	25
10. Aspectos éticos y de bioseguridad ...	25
11 Relevancia y expectativas	25
12 Recursos disponibles	25
12.1 Recursos Humanos.....	25
12.2 Recursos Materiales.....	25
12.3 Recursos a solicitar	26
12.4 Recursos que se compraran por parte del investigador principal	26
13. Resultados.....	26
14. Discusión	33
15. Conclusiones	34
16 Bibliografía:	34
ANEXO 1.....	37
ANEXO 2	
Hoja de recolección	40

1. Antecedentes:

1.1 Históricos

En la medicina antigua, se utilizaron algunos derivados de plantas para aliviar el dolor que incluyen: alcohol, cannabis, mandrágora y opio. En los últimos dos siglos, el opio y sus derivados se han convertido en los más ampliamente utilizados analgésicos para el dolor severo. La primera descripción de opio postoperatoria fue de James Moore en 1784.

La morfina fue aislada del opio por Friedrich Serturmer en 1805,⁽¹⁾ quien en 1817 lo bautizó con el nombre de morfina, por Morfeo, Dios griego del sueño, reconociendo sus propiedades sedativas.⁽²⁾ Sin embargo, no fue hasta el desarrollo de la aguja y la jeringa hipodérmica, casi 50 años más tarde que el uso de la morfina se generalizó.⁽¹⁾

El 16 de Octubre de 1846, cuando un dentista de Boston, William Thomas Green Morton, dio la primera demostración pública exitosa, de una anestesia moderna para cirugía en una habitación del Hospital General de Massachussets, ahora preservado bajo el nombre del “Ether Dome”.

En Diciembre de 1846 Liston utilizó éter en un hombre al que se amputó una pierna, en Londres.

El 26 de Diciembre Simpson habló con Liston, y tres semanas después utilizó éter con una parturienta en Edimburgo. En Marzo de 1847 apareció un artículo de Simpson describiendo este acontecimiento. En Diciembre de 1847, siete meses después de su primera administración de anestesia obstétrica, Simpson publicó un panfleto titulado: “Respuesta a las objeciones religiosas contra el empleo de agentes anestésicos en el parto y cirugía y obstetricia”. Siete meses después retomó el tema en una carta al Dr. Protheroe Smith, un obstetra de Londres, quien había escrito un panfleto similar. Simpson describió su desencanto cuando descubrió cómo “los pacientes objetan fuertemente contra la súper inducción de analgesia durante la labor de parto, mediante la inhalación de éter o cloroformo, asumiendo que la inmunidad al dolor durante el parto era contraria a la religión y al mandato expreso de las Escrituras”.

La primera mujer famosa que recibió anestesia para su dolor de parto en Estados Unidos de Norteamérica fue Fanny Appleton Longfellow, esposa del poeta Henry Wadsworth Longfellow. Ambos eran decididos futuristas, y al no encontrar ningún médico de Boston que quisiera administrar anestesia a Fanny durante su próximo parto, pidieron al Dr. Keep que lo hiciera. Todo fue de maravilla, y Fanny escribió comentarios excelentes acerca de la anestesia.

La segunda paciente famosa fue la reina Victoria de Inglaterra, quien tuvo tres partos en la década de 1850. Ya muchas mujeres de la aristocracia inglesa habían recibido anestesia durante sus partos cuando el médico de cámara de la reina consultó a John Snow, médico de Londres, quien ya se estaba haciendo famoso por su dominio de la anestesia, y éste administró cloroformo a la reina Victoria durante el parto que tuvo en 1853, para el nacimiento de su hijo el príncipe Leopoldo, y nuevamente en 1857.⁽³⁾

En 1901, un nuevo método de anestesia regional fue descrito en Francia por Jean Sicard (1872-1929) y una semana después por Fernard Cathelin (1873-1945) ambos investigadores

describieron la inyección en la grasa epidural que rodea la duramadre de la médula espinal. Sicard nombró la técnica de "inyección extradural por ruta sacrocoxígea" mientras Cathelin la nombró "inyección epidural por el conducto sacro".

También se especuló que la inyección epidural podría ser una técnica útil para el alivio del dolor en el cáncer rectal, fisuras y hemorroides, una indicación obstétrica, "parto doloroso". Casi 80 años iban a pasar antes de que los opioides fueran inyectados en el espacio epidural para aliviar el dolor por Behar y sus colaboradores publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "The Lancet" en 1979. ⁽¹⁾

En la década de los años 70 se postuló la existencia de tres tipos de receptores opioides, que se denominaron: μ , κ y σ . Se creyó que la analgesia con opioides que se administraba por vía espinal no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales al difundir rostralmente a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) o mediante su redistribución vía sanguínea. Gracias a esto hoy en día conocemos que para utilizarlos dentro de un margen de seguridad debemos elegir la vía espinal adecuada (epidural o intradural), el opioide adecuado y la dosis adecuada para cada paciente. ⁽⁴⁾

Los primeros estudios sobre la excreción de la morfina a la leche materna fueron publicados en la década de 1930. ⁽⁵⁾

1.2 Espacio epidural

El espacio epidural 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.

En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena ácigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales. ⁽⁴⁾

1.2.1 Cambios en el espacio epidural en el embarazo

Tanto la absorción como la dispersión de fármacos administradas en el espacio epidural han sido estudiadas, reportándose importantes cambios.

La compresión aorto-cava, evento presente a partir de la semana 16 de la gestación, genera una especie de pseudo-pinzamiento en la vena cava que incrementa la circulación colateral, representada por los plexos venosos epidurales, creando un aumento de la trama vascular y por consiguiente generando una especie de efecto de masa dentro del espacio epidural. Este incremento en la trama vascular ha sido observado mediante epiduroscopia desde el primer trimestre de la gestación, alcanzando su mayor consecuencia al final de la misma. Estas mismas modificaciones han sido reportadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN), mostrando no sólo una ingurgitación de vasos epidurales, sino también un desplazamiento de la duramadre con la consecuente disminución de LCR a nivel lumbar. Otros componentes que contribuyen a modificar el espacio epidural, son el aumento de presión intraabdominal, cuyos niveles más altos son registrados al final de la gestación,

embarazo gemelar, polihidramnios o durante las contracciones uterinas de la fase activa del trabajo de parto.⁽⁶⁾

1.3 Farmacocinética de opioides por vía espinal

El efecto analgésico de los opioides administrados por vía espinal deriva de su capacidad de inhibir de forma directa la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo a través de la médula ventromedial rostral (MVR) hasta el asta dorsal de la médula espinal.^(4, 7,8)

La administración espinal (epidural o subaracnoidea) de opioides puede producir una profunda analgesia segmentaria sin provocar ninguna alteración significativa en la función motora o sensitiva, ni tampoco efectos subjetivos.^(9,10)

La analgesia epidural con anestésicos locales y/o con opioides es una técnica ampliamente aceptada como una modalidad valiosa para manejo perioperatorio del dolor.⁽¹¹⁾ La inyección de opioides en el espacio epidural permite su unión a los receptores pre y post-sinápticos de la sustancia gelatinosa del asta dorsal medular.

Hay un elevado número de receptores opioides en esta localización, siendo la mayoría receptores μ , seguidos de κ y δ . La activación de los receptores μ produce analgesia supraespinal y espinal, depresión respiratoria y bradicardia. Los receptores κ proporcionan analgesia espinal y sedación, mientras que los receptores δ participan en la analgesia supraespinal y espinal. Cuando los bloqueamos, se produce una interrupción de la transmisión nociceptiva, sin producir bloqueo simpático ni motor.⁽¹²⁾

Tras su administración epidural, se distribuyen hacia la circulación sistémica o bien penetran hasta el LCR para acceder a la médula espinal y producir analgesia. El paso del opioide hacia la circulación o LCR depende fundamentalmente de su liposolubilidad. El inicio de la analgesia es más rápido cuanto más liposoluble es el opioide, sin embargo, la duración de acción es menor. De igual manera, su biodisponibilidad en el LCR y el espacio epidural es determinada principalmente por su solubilidad en grasas. Por lo tanto, los opioides más hidrofílicos, tienen mayor biodisponibilidad.⁽¹⁶⁾ Una vez en el LCR, se favorece la difusión rostral y este hecho expone al paciente a mayor riesgo de depresión respiratoria tardía, pero por otro lado, puede ser ventajoso si el catéter epidural se encuentra a cierta distancia de los dermatomas que interesa bloquear la nocicepción.⁽¹²⁾

Los opioides no solo causan analgesia por el efecto directo en la médula espinal, sino también por la interacción con las neuronas localizadas en lugares distantes al sitio donde se administran los opioides y por lo tanto pueden producir analgesia a través de mecanismos periféricos.^(7,8)

La farmacología de los opioides difiere significativamente según su vía de administración, siendo muy diferente su comportamiento intravenoso, epidural e intratecal, a pesar de que en éstas últimas es sólo una delgada membrana la que las separa. En nuestro caso, nos interesa conocer la farmacocinética vía epidural, la cual, también se modifica según las características propias del fármaco y el nivel de administración (lumbar, torácico o cervical).

⁽⁸⁾

“Determinación del índice de excreción de la morfina en la leche/plasma de pacientes post-cesárea con anestesia epidural”

En caso de la morfina, los factores farmacodinámicos son considerados la mayor causa de variabilidad en su efecto, dependiendo también del umbral individual al dolor, la extensión de la herida quirúrgica y experiencias previas de dolor.

Tabla 28-2. Características de los opioides utilizados en anestesia^a

	Morfina	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pK _a	7,9	8,4	8,0	6,5	7,1
Porcentaje no ionizado (pH = 7,4)	23,0	8,5	19,7	89,0	68,2
Liposolubilidad ^b	1,4	816,0	1.757,0	129,0	17,9
Unión a proteínas (%)	30	84,0	93,0	92,0	70,0
V _{ss} (l/kg)	3,4	4,0	2,9	0,7	0,3
Cl (ml/kg/min)	2,3	12,6	12,7	5,1	39
t _{1/2β} (h)	1,7	3,6	2,7	1,6	0,15
Dosis anestésica ^c	1-6 mg/kg	50-150 µg/kg	5-20 µg/kg	100-250 µg/kg	0,5-1 µg/kg/min
Dosis analgésica ^d	5-15 mg	100-200 µg	15-30 µg	500-1.000 µg	0,025-0,2 µg/kg/min
Relación de potencia	1	50-150	400-1.000	10-15	50-150

^a De Scholz et al, 1996.

^b Coeficiente de distribución octanol-agua.

^c Las dosis altas corresponden al uso del opioide como único anestésico, en combinación con premedicación y relajantes musculares. Para inducción se prefiere el alfentanilo y el mifentanilo por su rápido comienzo de la acción.

^d La dosis analgésica varía en función de la edad del paciente, el desarrollo de tolerancia previa, del grado de ansiedad, el tipo de intervención, etc.

La siguiente tabla muestra algunos parámetros farmacocinéticos de diferentes opioides en diferentes sitios y niveles de administración.

Table 1. Epidural and Intrathecal Pharmacokinetic Parameters

Sampling Site, Parameter	Opioid			
	Morphine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Lumbar epidural				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	9.8 ± 5.9 (F,S)	10.8 ± 4.9 (F,S)	1.3 ± 1.0 (M,A)	2.9 ± 2.0 (M,A)
MRT, min	36.1 ± 12.8 (F,S)	58.6 ± 48.5(S)	88 ± 65 (M,S)	148 ± 76 (M,A,F)
Clearance, ml/min	0.15 ± 0.12 (F,S)	0.10 ± 0.05 (F,S)	1.2 ± 0.9 (M,A)	0.8 ± 0.8 (M,A)
Volume of central compartment, ml	3.9 ± 3.0 (F,S)	2.5 ± 2.0 (F,S)	38 ± 44 (M,A)	38 ± 58 (M,A)
Volume of distribution, ml	12.6 ± 11.5 (F,S)	14.7 ± 9.6 (F,S)	244 ± 240 (M,A,S)	139 ± 103 (M,F)
Term elim. t _{1/2} , min	51.5 ± 12.7 (A,F,S)	100.4 ± 46.5 (M,S)	126 ± 40 (M,S)	165 ± 67 (M,A,F)
Lumbar intrathecal				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	1.7 ± 1.6 (A,F,S)	0.84 ± 0.67 (M)	0.19 ± 0.14 (M)	0.41 ± 0.21 (M)
MRT, min	102 ± 59	71 ± 29	67 ± 40	93 ± 30
Term elim. t _{1/2} , min	80 ± 40	110 ± 89	97 ± 36	100 ± 35
Thoracic epidural				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	4.3 ± 4.1 (F,S)	4.85 ± 3.41 (F,S)	0.19 ± 0.14 (M,A)	0.30 ± 0.25 (M,A)
MRT, min	49 ± 35	97 ± 96	76 ± 43	103 ± 46
Term elim. t _{1/2} , min	60 ± 26 (A,S)	139 ± 124 (M)	107 ± 21	128 ± 35 (M)

A,F,S, or M indicates which opioids are significantly different from that opioid.

A = alfentanil; AUC = area under concentration-time curve; F = fentanyl; M = morphine; MRT = mean residence time; S = sufentanil; Term Elim. t_{1/2} = terminal elimination half-life.

Como podemos ver la vida media de eliminación de la morfina es significativamente más corta que cualquiera de los demás opioides, mientras que la del sufentanil es la más larga. (8)

Las figuras 2 y 3 -mostradas posteriormente- muestran que existe una correlación lineal importante entre el coeficiente de distribución octanol:buffer con el tiempo medio de estancia y la vida media a nivel epidural lumbar, propiedad que hace de la morfina el fármaco de elección para administración vía epidural ya que es la que se libera más

rápidamente y debido a su coeficiente octanol:buffer asciende rostralmente produciendo mayor analgesia postoperatoria. ⁽⁸⁾

Bernards y sus colaboradores, mostraron marcadas diferencias entre los opioides en su farmacocinética que se correlacionan con sus propiedades fisicoquímicas. Como se puede ver en la figura 2 -mostrada en seguida-, hay una correlación significativa entre la liposolubilidad de los opioides y el tiempo medio de estancia tanto en el líquido extracelular del espacio epidural y en el plasma venoso epidural. De igual manera, se muestra en la figura 3 que las vidas medias de eliminación en el espacio epidural también se relacionan linealmente con la liposolubilidad. ⁽⁸⁾

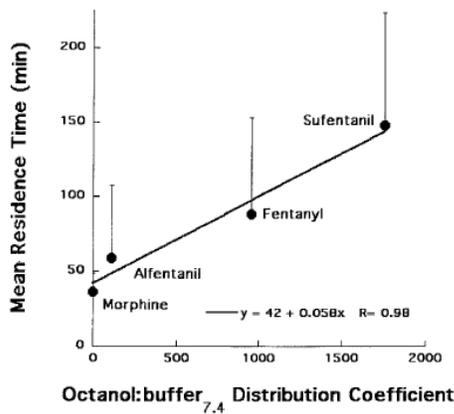


Fig. 2. Relationship between the octanol:buffer_{7,4} distribution coefficients of the opioids and their mean residence times in the extracellular fluid of the lumbar epidural space ($P < 0.0001$).

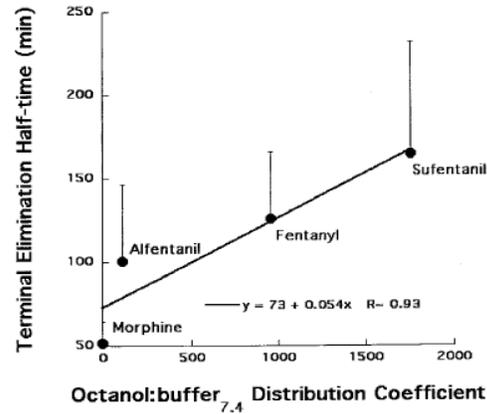


Fig. 3. Relationship between the octanol:buffer_{7,4} distribution coefficients of the opioids and their terminal elimination half-times in the extracellular fluid of the lumbar epidural space ($P < 0.0001$).

Una explicación probable para estos hallazgos es que los opioides hidrofóbicos son secuestrados en el ambiente lipídico que rodea el espacio epidural en mayor grado que los opioides hidrofílicos. La lenta liberación de los opioides secuestrados al fluido extracelular resultará en la prolongación de la vida media de eliminación del fármaco y su tiempo medio de estancia. Finalmente, Bernards refiere que existe una relación lineal entre los coeficientes de distribución octanol:buffer y el contenido residual de opioide en la grasa epidural. (Figura 11).

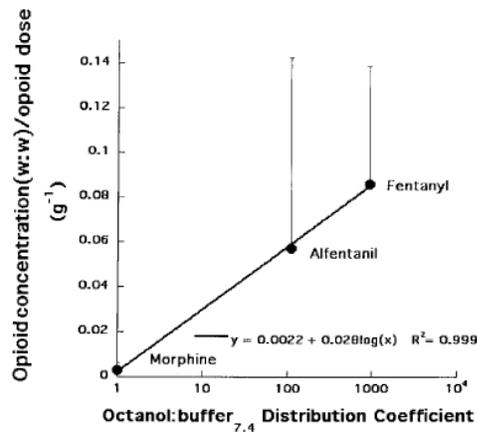
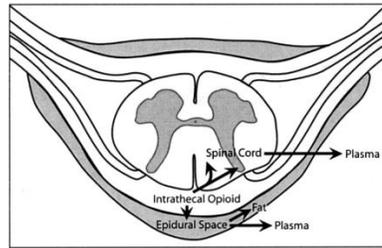


Fig. 11. Relationship between the octanol:buffer_{7,4} distribution coefficients of the opioids and their dose-normalized concentration ($w:w$) in fat taken from the lumbar epidural space at the conclusion of the experiment.

El mayor tiempo de estancia de los opioides hidrofóbicos en el espacio epidural concuerda con el hallazgo de estudios realizados en humanos donde se demostró la escasa o nula analgesia postoperatoria del alfentanil, sufentanil y fentanyl vía mecanismos espinales. Estos opioides tienen poco acceso a la médula espinal debido a su secuestro y a su rápida recaptación vascular desde el espacio epidural. ⁽⁸⁾



Distribución de opioides liposolubles en la Médula Espinal.
Anesth Analg 2005; 101:S30-S40

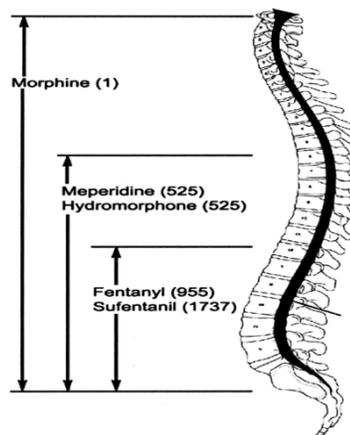
Es importante remarcar que no hay diferencia significativa entre la vida media de eliminación del alfentanil, fentanil y sufentanil entre el espacio epidural y el intratecal. Sin embargo, la morfina tiene una vida media de eliminación significativamente mayor en el intratecal, lo que sugiere que su lento aclaramiento en este espacio es la limitante que controla la concentración de la morfina en el LCR, pudiendo traducirse esto en una analgesia prolongada. Sorprendentemente, la diferencia analgésica entre estas dos vías de administración no es significativa, no así los efectos adversos, los cuales pueden presentarse con mayor frecuencia por vía intratecal. ⁽⁸⁾

La aracnoides es también una barrera metabólica; contiene múltiples sistemas enzimáticos que metabolizan fármacos (citocromo P450, glucoronil transferasa) y producen enzimas capaces de metabolizar neurotransmisores (epinefrina, norepinefrina (NE), acetilcolina, neuropéptidos).

1.3.1 Morfina Epidural

La morfina, se considera el estándar de oro de este grupo de fármacos para administración epidural ya que es un opioide hidrofílico que penetra lentamente hasta la médula espinal, el flujo de LCR causa distribución del fármaco del espacio subaracnoideo al cerebro y persiste por periodos prolongados. En la siguiente tabla se muestra el volumen de distribución (Vd) de los opioides en el espacio epidural. ⁽¹²⁾

Fármaco (ml)	Vd Líq.Cerebroespinal	Vd Médula Espinal	Vd Epigrasa
Morfina	3	7.9	45
Alfentanil	2	18	30
Fentanil	15	28	550
Sufentanil	48	101	200



La liposolubilidad de la morfina con respecto a otros opioides
Anesth Analg 2005; 101:S30-S43

	Pka	Peso Molecular	Solubilidad en lípidos
Morfina	7.9	285	1.42
Meperidina	8.5	247	38.8
Fentanil	8.4	336	813
Sufentanil	8.0		1778
Alfentanil			131
Hidromorfona			11.36

La morfina epidural aparece en el LCR a los 15 minutos, pero su concentración pico en LCR es 90-120 minutos, su vida media de eliminación es de 2-4 horas, el 50% de la morfina administrada desaparece de LCR a las 12 horas; su biodisponibilidad epidural es de 2-3.6%. La dosis de bolo es de 1-4 mg (20-50 µg/kg) y de infusión de 25-50 µg/mL a ritmo de 5-10 mL/hora. Ver la siguiente tabla de dosis de opioides espinales, su tiempo de inicio y duración de la analgesia por vía epidural.

	Vía Epidural	Vía Intratecal	Tiempo Inicio	Dura Analgesia
Morfina	1-3mg	100-500 µg	60-90min	12-24horas
Meperidina	25-50mg	35-70 µg	15-20min	4-7horas
Alfentanil	0.5-1mg		5min	1hora
Fentanil	20,50,100 µg	10 µg	4-6min	2-3horas
Sufentanil	50 µg	2.5 µg	5min	4-6horas
Buprenorfina	150-300 µg		30-60min	4-10horas

La siguiente tabla muestra la farmacocinética de diferentes opioides a nivel epidural.

Fármaco	Liposolubilidad relativa	Dosis	Inicio de acción (min)	Pico (min)	Duración (horas)	Rango de infusión
Morfina	1	2-5 mg	15-30	60-90	4-24	0,2-0,4 mg.h ⁻¹
Hidromorfina	1,5	0,75-1,5 mg	10-15	20-30	6-18	0,1-0,2 mg.h ⁻¹
Meperidina	30	25-75 mg	5-10	15-30	4-6	5-20 mg.h ⁻¹
Metadona	80	1-5 mg	10-15	15-20	6-10	0,3-0,5 mg.h ⁻¹
Fentanilo	600	50-100 µg	5-10	10-20	1-3	25-50 µg.h ⁻¹
Sufentanilo	1.200	20-50 µg	5-15	20-30	2-6	10-25 µg.h ⁻¹

1.4 Efectos secundarios de los opioides por vía epidural

Son bien conocidos los efectos secundarios clásicos de los opioides epidurales, como son la tan temida depresión respiratoria, la retención urinaria, el prurito, náuseas, vómito y otros de tipo nervioso como crisis convulsivas y algunos casos extraordinarios de priapismo y nistagmo vertical. (13-14)

Dolin y sus colaboradores examinaron la tolerancia de las técnicas analgésicas, después de cirugía mayor, indicada por la incidencia de náusea, vómito, sedación, prurito, retención urinaria. El prurito tuvo una incidencia de 14.7%, donde la analgesia vía intramuscular se asoció con menor grado de presencia de prurito. Náusea 25.2% (más alto con analgesia controlada por el paciente), vómito en un 20.2% (el cual fue más frecuente en pacientes femeninos 34.2%) independientemente de la técnica analgésica. La retención urinaria se presentó en un 23.0% de los pacientes, la analgesia epidural fue asociada con la mayor

incidencia de retención urinaria, sin embargo depende de la mezcla de técnicas y analgésicos utilizados. ⁽¹⁵⁾

Describiremos los más frecuentes:

Prurito: El mecanismo exacto por el cual se produce el prurito después de la administración epidural de opioides no es completamente claro. Se pensaba que la liberación de histamina era la responsable del prurito producido por los opioides, sin embargo aquellos que no liberan histamina también lo producen.

La morfina produce un aumento marcado de histamina plasmática, el prurito inducido por la morfina espinal está mediado por el receptor μ por lo que la naloxona lo revierte eficazmente. Podría ser que algunos opioides como la nalbufina y el butarfanol, con una eficacia entre media y baja sobre los receptores κ y δ , fueran útiles para tratar el prurito, ya que antagonizan de forma parcial los efectos del receptor μ , manteniendo intacto el efecto sobre el receptor κ y por tanto, conservando el efecto analgésico.

Los receptores de serotonina tipo 3 abundan en el asta dorsal de la médula espinal y en el tracto espinal del nervio trigémino. La morfina puede activar los receptores serotoninérgicos tipo 3 por un mecanismo independiente al de los receptores opioides. La estimulación directa de éstos receptores puede ser la responsable de la producción del prurito, razón por la cual la administración de ondansetrón (antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos tipo 3) puede disminuir considerablemente el prurito producido por morfina. ⁽¹⁶⁾

El prurito facial podría no ser necesariamente un efecto directo de los opioides en el núcleo trigémino; así como podría constituir un reflejo de la transmisión neuronal desencadenada por los opioides en un sitio distante.

Nausea: La náusea se define como la sensación subjetiva del deseo de vomitar sin movimientos musculares expulsivos; con la clasificación siguiente:

- No nausea
- Nausea leve que no necesita tratamiento
- Nausea moderada, puede solicitar tratamiento pero el paciente lo tolera,
- Nausea severa donde el tratamiento es necesario
- Nausea intratable el paciente reclama el tratamiento.

Depresión Respiratoria: Se presenta con una incidencia perioperatoria de 0.1 -1%, independientemente de la vía de administración. ^(15,17). Todos los opioides que estimulan el receptor μ , pueden provocar una depresión respiratoria dependiente de la dosis en humanos, sobre todo debido a un efecto en los centros respiratorios del tronco del encéfalo. ⁽¹⁸⁾ Se ha observado que reducen significativamente el efecto estimulador que ejerce el CO₂ en la ventilación, además de que el umbral de apnea y la presión de CO₂ (PCO₂) teleespiratoria en reposo están aumentados. Así mismo reducen el impulso ventilatorio en respuesta a la hipoxia e incrementan la duración de la espiración durante el ciclo respiratorio. Todo esto se traduce en una disminución de la frecuencia respiratoria con la consecuente reducción del volumen corriente.

La máxima depresión respiratoria tras una dosis analgésica de morfina se alcanza más tarde que con el fentanil 30 ± 15 min. Frente a 5 a 10 min. El tratamiento habitual de la depresión

respiratoria inducida por los opioides epidurales es la naloxona de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ en perfusión por vía intravenosa.

Cardiovascular: A nivel cardiovascular, los opioides reducen el tono simpático y aumentan el tono vagal y parasimpático, ocasionan bradicardia secundaria a la estimulación del núcleo central del vago, aunque también puede influir el bloqueo de los efectos simpáticos. Así mismo se ha descrito el efecto directo de los opioides en las células marcapasos cardiacas. La morfina reduce el tránsito de Ca^{2+} , pero no la contracción cardiaca y aumenta la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} a través de una acción mediada por el receptor δ de los opioides que se expresa en el corazón. ⁽¹⁹⁾

Se ha demostrado que la estimulación del receptor opioide produce una disminución del tamaño del infarto similar a la que causa el pre-acondicionamiento isquémico. Se ha descrito que la estimulación del receptor δ_1 de los opioides produce radicales libres de oxígeno a través de canales de K^+ sensibles al adenosín tri fosfato (ATP) mitocondrial, que logra la atenuación del estrés oxidativo y de la muerte celular en los miocitos cardiacos. También se ha sugerido un papel del receptor de la adenosina A1 y de la proteincinasa C en el efecto cardioprotector de los opioides. ⁽²⁰⁾

Retención Urinaria: Se define como la acumulación de más de 600 ml de orina en la vejiga urinaria asociado a la imposibilidad del vaciamiento de la misma.

La incidencia de retención urinaria postoperatoria (RUPO) es del 4.7% en hombres y del 2.9% en mujeres y se incrementa hasta 2.4 veces en pacientes mayores de 50 años de edad (esto en relación con la degeneración neuronal progresiva).

La incidencia de RUPO en población de cirugía general es alrededor de 3.8%, en artroplastía es variada de 10.8% hasta 84%, posterior a la reparación de una hernia la incidencia es de 5.9% a 38%. En cirugía ginecológica los resultados son difíciles de valorar debido a que el 90% de las pacientes son cateterizadas (en vejiga) durante el procedimiento quirúrgico y llegan a la unidad de cuidados post anestésicos (UCPA) con vejiga vacía. Cirugía pélvica previa incrementa el riesgo de RUPO probablemente por daño directo a los nervios que inervan el tracto urinario bajo.

Otra teoría posible es la difusión rostral de opioides en el fluido cerebro-espinal al centro de micción pontino como mecanismo de producción de RUPO.

La resistencia del detrusor disminuye 5-15 min después de la administración de 4 mg de morfina epidural, con un efecto máximo entre 30 y 120 min y puede durar hasta 10 a 15 horas. Las respuestas autonómicas a la RUPO por sobre distensión de la vejiga, puede causar vómito, bradicardia, hipotensión, hipertensión, disrritmias cardiacas. Otra posible complicación es la infección, que se produce directamente por la inhabilidad de vaciar completamente la vejiga o indirectamente por el cateterismo vesical.

La naloxona ha demostrado que revierten los efectos urodinámicos asociados con opioides epidurales. ⁽²¹⁾

1.5 Niveles de morfina en leche materna

Los siguientes son datos que fortalecen los argumentos de que la morfina administrada a la madre no afectan al recién nacido. Los datos fueron extraídos de las referencias señaladas. 5 madres que estaban lactando con al menos un mes posparto se les administró 1 a 2 dosis de morfina epidural de 4 mg o parenteral (Intramuscular o intravenosa) de 5 a 15 mg

de morfina cada 4 a 6 horas para analgesia postoperatoria. Se tomaron en 10 ocasiones muestras de leche en la madre 8 horas después de la analgesia posoperatoria, el pico máximo después de la morfina epidural fue $82\mu\text{/L}$ y ocurrió 30 min después de la segunda dosis. El pico máximo después de la administración de morfina epidural fue de $500\mu\text{/L}$ y ocurrió a los 45 min después de una sola dosis de 15 mg (10mg intravenosos más 5 mg intramuscular). La vida media fue de 3 horas.⁽²²⁾ Usando el pico máximo de los niveles de este estudio un bebe amamantado recibirá $75\mu\text{/kg}$ día.

6 mujeres que recibieron morfina epidural posparto de 5 mg para analgesia obstétrica se les realizo un muestreo inicial de calostro entre las 24 y 100horas después de la analgesia epidural. La morfina fue indetectable (menor $6\mu\text{/L}$) en 4 de las mujeres.⁽²³⁾ Teniendo en cuenta la pequeña cantidad de calostro consumido por el niño , basado en el nivel del pico de este estudio un lactante solo recibirá una cantidad insignificante de morfina a partir de una dosis epidural de 5 mg para analgesia obstétrica.

5 madres a término a las que se les sometió a cesárea se les dio morfina intravenosa 7.5mg después del pinzamiento del cordón umbilical y luego de 1 a 1.5 mg cada 6 min a través de la analgesia controlada por el paciente (ACP) según fuera necesario para un máximo de 48 horas después de la cesárea. Cuando se interrumpió la ACP de morfina, se le dio de 5 a 30 mg vía oral cada 2 a 3 horas según fuera necesario. Se tomaron muestras de calostro y la leche en cada una de las madres 6 veces durante 96 horas después de la cesárea. Los niveles promedio de leche en todas las madres estudiadas fueron de aproximadamente 50 a $65\mu\text{/L}$ en las primeras 48 horas después de la cesárea y luego se redujo alrededor de $20\mu\text{/L}$ en 72 a 96 horas después la cesárea. La dosis acumulativa de morfina intravenosa en el total de las 96 horas fue de 150mg. La dosis media acumulativa de morfina intravenosa más la oral en su totalidad de las 96 horas fue de alrededor de 250mg⁽²⁴⁾ con el uso de los niveles de la leche reportados en este estudio cada 6 horas un bebe amamantado recibirá $5\mu\text{/kg}$ día. Utilizando el nivel máximo de $65\mu\text{/L}$ en las 48 horas después de la cesárea cuando las madres estaban recibiendo morfina intravenosa, y suponiendo el 30% de absorción oral del bebe, éste, amamantado recibirá 0.3% de la dosis materna intravenosa ajustada a peso diario.

Una madre que 21 días después del parto recibió morfina oral 10 mg, cada 6 horas 4 dosis; después 5 mg cada 6 horas por 2 dosis, tuvo un nivel pico de morfina en leche de $100\mu\text{/L}$ a la hora después de la lactancia materna y 4.5 horas después de la primera dosis a de 5 mg.⁽²⁵⁾ Utilizando el nivel pico de la morfina en leche de este estudio , un bebe amamantado recibirá $15\mu\text{/kg}$ / día igual a aproximadamente 3% de la dosis diaria materna, asumiendo una dosis oral diaria materna e morfina 40 mg.

Morfina epidural de 5 mg se les dio a 30 mujeres inmediatamente después de cesárea y a las 24 horas más tarde. Había niveles de morfina en calostro medibles de 12 a 36 horas después del parto en solo 3 mujeres (en un rango de 0.39 a $66\mu\text{/L}$) las 27 mujeres restantes tenían niveles de morfina indetectables ((menor 0.2)).⁽²⁶⁾

Una mujer que dé lactancia materna recibe una dosis de 4 a 8 mg diarios de morfina intratecal continua, su leche fue muestreada en las 7 siguientes semanas posparto. Los niveles de leche fueron indetectables (menor a $8\mu\text{/L}$) en 8 de las 11 muestras. En 3 de las 11 muestras la morfina fue detectada pero solo en niveles por debajo de la sensibilidad de

cuantificación del ensayo (de 8 a 25 μL) y no está relacionado con la dosis materna. ⁽²⁷⁾ Cabe mencionar que en este artículo las unidades de mg podrían estar equivocada por μ . (Dice 8mg debiendo decir 8 μ).

Seis mujeres en quienes tuvieron bebés prematuros nacidos por cesárea se iniciaron analgesia con morfina intravenosa de 7 a 10 mg durante 30 a 60 min y luego 1 mg cada 10 min con analgesia controlada por el paciente, según fuera necesario, para un máximo de 48 horas posparto. La muestra de calostro fue tomada justo antes de la analgesia controlada por las pacientes y 12, 24, 36 y 48 horas después de la cesárea. La dosis media de morfina acumulada fue de alrededor de 60 mg en 48 horas. 3 de las mujeres no podía producir suficiente leche para el muestreo. La morfina y su metabolito activo 6 glucoronido fueron detectados en 3 de las 4 mujeres restantes. Hubo una alta variabilidad interindividual con niveles pico de leche que se producen en momentos diferentes y una amplia gama de niveles medidos en cada una de las mujeres. El nivel pico de morfina en leche fue de 48 μL y el nivel máximo de metabolito 6 glucoronido fue de 1084 μL . los autores reportan niveles de 34, 24, 7, 6.5 y 21 μL y de su metabolito 6 glucoronido niveles de 273, 672, 426, 527 y 350 μL a las 0, 12, 24, 36 y 48 horas respectivamente. Usando los niveles reportado en este estudio los niveles de morfina acumulados en este estudio fueron de 48 mg en 48 horas, entonces un lactante recibirá 2.4 μL diario de morfina y 73 μkg día de su metabolito 6 glucoronido. Usando el nivel pico de morfina en leche de este estudio un lactante recibirá un estimado de 7.2 μL de morfina y 163 μL de su metabolito 6 glucoronido.

12 madres que se sometieron a cesárea en la semana 37 a 41 semanas de gestación recibieron una sola dosis de 2 mg de morfina de vía epidural. El calostro se muestreo varias veces durante las primeras 24 horas después del parto. La concentración promedio más alta de la morfina se informó de 6.4 mg/L y se produjo en el calostro de 3.2 horas después de la cesárea. La concentración de morfina se redujo con una vida media promedio de 2.9 horas por 6 horas después de la dosis, la concentración reportada fue de 1,1 mg/L. a las 24 horas, la droga era indetectable en el calostro. ⁽²⁸⁾

Nota: es probable que este periódico informo de los valores de concentración de la leche en las unidades equivocadas. Los valores reportados fueron probablemente en μL no en mg/L.

1.6 Efecto en el recién nacido amamantados

La morfina se metaboliza a morfina-3-glucurónido metabolito inactivo (60%) y a la morfina-6-glucurónido metabolito activa (10%). La morfina tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 30% en los adultos. La morfina-6-glucurónido tiene una biodisponibilidad oral de alrededor del 4%. ⁽²⁹⁾ Pero es probable que se convierta de nuevo morfina en el intestino del lactante y absorbido como morfina.

El aclaramiento plasmático de morfina se prolonga en los bebés muy pequeños en comparación con los bebés mayores y niños. Dosis intravenosas terapéuticas habituales de morfina en los bebés son 10 μg / kg / hora o de 50 a 100 μg / kg en una sola dosis. Dosis únicas orales habituales de morfina en los bebés son de 100 a 500 μg / kg. ⁽³⁰⁾ En un recién nacido a término con apnea inexplicable y bradicardia con cianosis mientras estaba hospitalizado en la primera semana de vida, la morfina en plasma medido en el bebé era de

1,2 µg / L. el muestreo fue tomado 108 horas después de la última dosis de morfina de la madre y la morfina no se detectó en su leche. No se informó la dosis de la madre. ⁽³¹⁾

Los recién nacidos alimentados con leche materna de madres que usaron morfina intravenosa con el método de analgesia controlada por el paciente (PCA) para control del dolor post-cesárea estaban más alerta y mejor orientada al 3er día del posparto que los bebés de madres que usaron meperidina intravenosa y el control de los lactantes amamantados q no recibieron ni morfina ni meperidina. No hubo diferencia en las tasas respiratorias de los recién nacidos. ⁽³²⁾

1.6.1 Los efectos adversos:

A nivel del SNC, efecto sedante, pueden aumentar el sueño no REM y modificar el electroencefalograma.

Aparato respiratorio: Los opioides inhiben en grado significativo la ventilación; dos tipos de cambios pueden observarse: alteraciones en el control de la respiración y cambios en el patrón respiratorio. Los opioides deprimen la respuesta a la hipercarbia, dependiendo la magnitud de la dosis. Conforme aumenta la dosis de opioide, se produce en primer término una disminución en la “pendiente” de la respuesta, al incremento de CO₂, para aumentar posteriormente la CO₂ en reposo, como resultado de la disminución de la ventilación. Además deprimen la respuesta a la hipoxia, efecto que puede ser importante en la génesis de respiración periódica y apneas. Los cambios en el patrón respiratorio se manifiestan por modificaciones del volumen respiratorio, modificaciones del volumen ventilatorio y/o de la frecuencia. A nivel cardiovascular: causan hipotensión, con o sin bradicardia, bloquean mecanismos de compensación como la liberación de catecolaminas y las respuestas reflejas. En el caso de la morfina tal efectos pueden deberse a la liberación de histamina.

Los efectos adversos a nivel gastrointestinal más frecuentemente descritos son, retraso del vaciamiento gástrico, agravamiento del íleo, náuseas, vómitos, inhibición de la secreción intestinal y espasmo del esfínter de Oddi.

Otro efecto frecuente es la retención de orina como consecuencia de la inhibición del reflejo de micción. Una hipertonia ureteral puede presentarse, pudiendo llegar a originar dilatación del sistema pielocalicial.

Sin embargo Los efectos indeseables, bradicardia, hipercarbia y retención urinaria, se observan con concentraciones séricas superiores a 300 ng/mL. ⁽³³⁾

1.7 Métodos para estimar la exposición del lactante al fármaco.

La cantidad de fármaco excretada por leche materna depende de dos grupos de factores, aquellos que regulan la concentración plasmática fármaco en la materna, y los que intervienen en la transferencia de fármaco desde plasma hacia leche. Sólo la fracción libre o no unida a proteínas del fármaco es capaz de difundir a través de las membranas, una vez que el fármaco alcanza la leche, se unirá a proteínas como lactoalbúmina, caseína y parcialmente a lactoferrina. La cantidad de proteínas, grasa y valores de pH en leche materna varían ampliamente en comparación con los de plasma, además de evidenciarse modificaciones entre el calostro (secreción de los primeros 5 días) y la llamada leche madura (luego de los 30 días). Las diferencias en cuanto a concentración de proteínas entre las dos leches es de 23 g/L para el calostro y 9 g/L para la de la leche madura, mientras que la cantidad de grasa es 29 g/L y 42 g/L respectivamente.

El pH el cual puede ser de 6.6 para el calostro y 7.35 en leche madura. Por consiguiente, los fármacos con características fisicoquímicas como: menor unión a proteínas, mayor liposolubilidad, y estado no ionizado, mostrarán mayor facilidad en el paso de sangre hacia los conductos galactóforos.

La cantidad de fármaco que ingiere el recién nacido es, casi siempre, muy pequeña, la relación existente entre la concentración del fármaco en la leche materna y la del plasma materno se denomina índice de concentración farmacológica entre leche y plasma.⁽⁶⁾

Índice de excreción leche/plasma (L/P) se define como la concentración de fármaco en la leche frente a la concentración simultánea en plasma, cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio.

El índice de excreción leche/plasma depende de:

Porcentaje de fijación a las proteínas plasmáticas: a mayor fijación (ejemplo sobre 80%) mayor dificultad para el paso de la sustancia a la leche; es el caso de antidepresivos inhibidores selectivos o no de la recaptación de serotonina, diclofenaco, eritromicina, fenitoina, nifedipino, quinina, verapamilo, entre otros.

Peso molecular de la sustancia: cuando este es mayor de 700 a 800 daltons, es difícil el paso a la leche por transporte intercelular y, así por ejemplo, no pasan las macromoléculas, como glicopéptidos, glicósidos, digitálicos, macrólidos, ripampicina, entre otros.

Liposolubilidad: a mayor liposolubilidad de la sustancia, mayor pasaje a la leche.

PH, ionización: el plasma es ligeramente más alcalino (pH 7,4) que la leche (pH 7,1). Los medicamentos ligeramente básicos, no ionizados, pasan mejor a la leche, donde se ionizan y se vuelven hidrosolubles y quedan secuestrados.

La Persistencia en leche materna en concentración significativa, lo cual depende de:

Pico o tiempo máximo: tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima desde la administración. Si el medicamento puede afectar al niño,

Vida media de eliminación (T 1/2): es el tiempo que tarda la concentración plasmática de una sustancia en reducirse a la mitad. Cuanto más breve es (pocas horas), más rápido se elimina y será más seguro para la lactancia. Por lo tanto, durante la lactancia se debe evitar medicamentos de depósito.

Por tanto, el índice de excreción leche/ plasma es un valor orientativo que nos indica si el fármaco se acumula en la leche o no. Una relación L/P < 1 indica que el fármaco no se acumula en la leche y una relación L/P > 1 es característica de los fármacos que se acumulan. El 60 % de los fármacos muestran una relación L/P menor a 1, un 25 % tiene una relación mayor a 1 y alrededor del 15 % mayor a 2. Este número varía de acuerdo a las siguientes causas:

- a. Proporciones de los componentes de la leche al inicio o luego del 5º día.
- b. Método empleado para la determinación.
- c. Número de muestras tomadas para el estudio.
- d. Intervalo de recolección posterior a la ingestión del fármaco (estado de equilibrio).
- e. Cantidad de fármaco ingerida por la madre.

Este conjunto de eventos puede mostrar diferentes rangos en los números de L/P. Para predecir el posible efecto clínico en el recién nacido, debe tenerse pendiente la cantidad

de leche ingerida por el neonato, siendo éstas de 150 mL/kg para 24 horas o 30 mL/kg por lactada (Cuadro 5).

Cuadro 5
Drogas y valores de la relación L/P

Droga	Relación L/P
Diazepam	0,10 - 0,58
Desmetildiazepam	0,08 - 0,52
Midazolam	0,15
Morfina	2,45
Meperidina	1,07 - 1,20
Fentanilo	No detectable
Tiopental sódico	0,4 - 0,5
Propofol	0,6 - 1,3
Lidocaína	0,4
Bupivacaína	No detectable

Muchos agentes anestésicos son excretados por la leche, pero hasta ahora no hay evidencia de que una dosis única conduzca al detrimento del neonato.

El riesgo de efectos adversos se incrementa con: administraciones continuas, neonatos pretérmino, con enfermedades concomitantes o de bajo peso al nacer. Ante estos casos debe tenerse precaución de ajustar las dosis de opioide.⁽³⁴⁾

2 Planteamiento del Problema:

Los procedimientos anestésicos de elección en la mayoría de los casos de cesárea son anestesia neuroaxial con la combinación de opioides y anestésicos locales para dar una mejor anestesia y analgesia. Se desconoce la farmacocinética de la morfina por esta vía de administración, en población mexicana además la presencia de las concentraciones de morfina en leche pueden ocasionar efectos adversos al recién nacido durante el mes de la lactancia.

Tomado en cuenta que en el Hospital General de México se llevaron a cabo 1492 cesáreas durante el periodo de enero a septiembre 2014. 498 pacientes recibieron bloqueo mixto o bloqueo subaracnoideo puro, 270 anestesia general y 768 recibieron bloqueo epidural⁽³⁵⁾ al 15% de estas últimas se les administro una dosis de morfina epidural para analgesia posoperatoria. Considerando que la morfina epidural es un de las mejores alternativas terapéuticas con este fin. Por lo tanto en este estudio se pretende conocer la concentración sanguínea y en leche materna que alcanza un bolo de morfina epidural determinando el índice leche plasma de la morfina.

3 Justificación

La analgesia epidural con morfina es una de nuestras herramientas principales con las que contamos en el Hospital General de México para el manejo del dolor posoperatorio y más en los procedimientos de cesárea. Actualmente el procedimiento cesárea por diferentes circunstancias en las últimas décadas han aumentado significativamente y con esto aumenta el costo de la atención obstétrica; el controlar el dolor posoperatorio adecuadamente nos repercute significativamente en el costo de la atención médica reflejándose en la movilización temprana, mejorando la percepción de la atención médica y disminuyendo la estancia intrahospitalaria, entre otras. Por otro lado una de las mayores interrogantes y preocupaciones surgen cuando se refiere a la lactancia materna y sus posibles efectos en el neonato acerca de la administración de morfina epidural y no existe ningún estudio en nuestro país que nos refiera dichos efectos, ni nos muestra el comportamiento de esta en nuestra población. Aunque hasta el momento no se han reportado efectos secundarios en los neonatos en esta unidad de Ginecología y Obstetricia es importante conocer a través del presente estudio las concentraciones en sangre y leche materna de un bolo de morfina epidural y garantizar al neonato una lactancia segura.

4. Hipótesis

Las pacientes postoperadas de cesárea con analgesia epidural tienen el índice de excreción leche /plasma bajo, por lo tanto, la lactancia materna en el recién nacido es segura.

5. Objetivos

5.1 Objetivo específico:

Establecer el índice de excreción de morfina entre leche/plasma después de la administración de un bolo de morfina por vía epidural en pacientes postoperadas de cesárea.

5.2 Objetivos generales:

- Cuantificar las concentraciones de morfina que se encuentra en el plasma después de la aplicación de morfina por vía epidural.
- Cuantificar las concentraciones de morfina que se encuentra en la leche después de la aplicación de morfina por vía epidural.
- Conocer el perfil farmacocinética de la morfina en pacientes pos operadas de cesárea.
- Establecer la seguridad de la lactancia materna después de la aplicación de morfina epidural para analgesia posoperatoria en el recién nacido.

6. Diseño estadístico

Es un estudio longitudinal, prospectivo, experimental.

Población: mujeres con embarazo a término que requirieron para la resolución del embarazo cesárea.

Muestra: 20 pacientes

6.1 Criterios de inclusión:

Mujeres con edad entre 20 y 40 años con embarazo a término que requieran cesárea para la resolución de éste y para las cuales se requerirá bloqueo epidural por las siguientes causas:

- Desproporción céfalo-pélvica
- Oligo y anhidramnios
- Sufrimiento fetal agudo
- Taquicardia fetal persistente
- Ruptura prematura de membranas
- Falta de progresión en el trabajo de parto
- Periodo intergenésico corto
- Recién nacido con presentación pélvica
- Placenta previa
- circular de cordón

6.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que reciban bloqueo mixto o Bloqueo subaracnoideo
- Alergia a morfina, ketorolaco, ranitidina, ondansetron, lidocaína, bupivacaina u oxitacina.
- No firme consentimiento informado.
- Preclamsia-eclampsia severa.
- Diabetes gestacional.
- Insuficiencia renal.
- Epilepsia.
- Paciente con tratamiento farmacológico preestablecido.
- Paciente que contraindique bloqueo.

6.3 Criterios de eliminación

- Que retire su consentimiento
- Pierdan más de 3 tomas seguidas de sangre y/o leche
- Complicación obstétrica
- Bloqueo insuficiente.
- Punción de duramadre
- Que se le administre tramadol
- Que el procedimiento anestésico termine en anestesia general.

6.4 Variables

VARIABLE	TIPO y Categoría	DEFINICION OPERACIONAL	VALOR
Variable dependiente			
Concentración plasmática de morfina	Cuantitativa Continua	Concentración de morfina en plasmas se obtendrá 1 ml de sangre	µg/mL
Concentración de morfina en leche	Cuantitativa Continua	Concentración de morfina en leche se obtendrá 1 mL de leche	µg /mL
Índice de excreción leche/ plasma	Cuantitativa Continua	Es el cociente de la concentración le che entre la concentración de plasma	
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa discreta	Se obtendrá por pulsioxímetro	Latidos por min
Presión arterial	Cuantitativa discreta	Se obtendrá por toma directa con baumanómetro	Milímetros de mercurio (mmhg)
Saturación de oxígeno	Cuantitativa discreta	Se obtendrá por pulsioxímetro	%
Dolor	Cualitativa ordinal	Se obtendrá por la escala verbal análoga EVA	0-3 leve 4-7 moderado 8-10 severo
Efectos adversos madre	Cualitativa dicotómica	Se obtendrá bajo interrogatorio directo	Si o no
Prurito	Cualitativa dicotómica	Se obtendrá bajo interrogatorio directo	Si o no
Nausea	Cualitativa dicotómica	Se obtendrá bajo interrogatorio directo	Si o no
Vómito	Cualitativa dicotómica	Se obtendrá bajo interrogatorio directo	Si o no
Bradycardia	Cualitativa dicotómica	Con toma de la frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto	Si o no
Depresión respiratoria	Cualitativa dicotómica	Con toma de saturación de oxígeno menor a 90%	Si o no
Miosis	Cualitativa dicotómica	Observando la pupila	Si o no
Variables demográficas			

Edad	Cuantitativa discreta	Interrogatorio directo	años
Semanas de gestación	Cuantitativa discreta	Fecha de ultima menstruación	semanas
Peso real	Cuantitativa continua	Se obtendrá pesando a la paciente en una bascula	kilogramos
Peso ideal	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos=talla en centímetros- 100	kilogramos
Causa de cesárea	Cualitativa nominal	Interrogatorio directo	

7. Procedimiento:

Se inició monitorización a las pacientes con pulsioxímetro, baumanómetro, electrocardiograma, colocación de sonda vesical, se colocaron puntas nasales con oxígeno suplementario a 3 litros por min. Se le tomo una vía periférica con catéter corto 18 G para la toma de muestras seriadas de sangre exclusivamente. En ese momento se tomó la muestra 0 de sangre (1mL) conectando una jeringa de 3 ml al catéter; después se administró 1ml de solución fisiológica al 9% heparinizada (1ml a .5U) por el catéter para mantener permeable la vía y se colocara un tapón, así con las demás muestras.

Medicación preanestésica: ketorolaco 60 mg intravenoso (iv), ondansetron 6 mg, ranitidina 50 mg iv. Se administró carga hídrica de 500cc de solución Hartman por vía intravenosa. Se colocó a la paciente en decúbito lateral izquierdo se realizó asepsia y antisepsia de la región dorso-lumbar se retiró exceso de yodopovidona se colocaron campos estériles se infiltró por planos a nivel de L2 a L3 con lidocaína simple al 2% 3 mL, se introdujo aguja Touhy 17G a este nivel, con técnica de la perdida de resistencia se localizó espacio epidural, se deposita 5 mL de bupivacaína 3.3% 5 mL se colocó catéter epidural se fijó con transport a la espalda se recoloco a paciente en decúbito dorsal . Se terminó de administrar bupivacaína al 3.3% 10 mL fraccionados. Se dio latencia de 20 min y se inició procedimiento quirúrgico.

Después del nacimiento del bebe se administró 20 unidades de oxitocina en la solución de base por vía Intravenosa. El bolo de morfina epidural calculado a 40 μ /Kg de peso ideal se administró al iniciar el cierre de pared abdominal. El muestreo de sangre continuo a las 0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.50, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas de la administración de la morfina epidural. También se le evaluaró frecuencia cardiaca, respiratoria, presión arterial saturación de oxígeno y la presencia de efecto adversos tales como nausea, vomito, depresión respiratoria, miosis, bradicardia.

El muestreo de leche materna (1 mL) se tomó con tiraleche previamente esterilizado; colocando este sobre el pezón, oprimiendo la perilla con la mano de la paciente y así succionando la muestra requerida (1mL) en los siguientes tiempos: 1, 1.25, 1.50, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas. Respectivamente después de la administración del bolo de morfina epidural. Las muestras tanto de plasma como de leche se recopilo en criotubos. Las muestras se mantuvo en refrigeración durante no más de 7 días en un rango de menos 2 a menos 17 °C.

Se transportó en una hielera con gel congelado al Instituto Nacional de Perinatología. Una vez descongeladas se deberán centrifugar y realizar la medición de morfina. Las muestras se deberán manipular como potencialmente infectadas.

La morfina y sus metabolitos fueron detectados a través de un Espectrofotómetro. La prueba se basa entre una competencia entre el fármaco presente en el fluido biológico y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por los sitios de unión del anticuerpo, de tal manera, que la actividad de la enzima se reduce en función de la unión con el anticuerpo, la concentración de fármaco se mide en términos de la actividad enzimática.

Reactivos

1. Anticuerpos policlonales de carnero anti-morfina
2. Morfina marcada con bacteriano G6PDH
3. Calibradores para detección de opiáceos (Morfina) con las siguientes concentraciones de opiáceos:

Concentración de opiáceos de 0.0 ng/mL

Concentración de opiáceos de 3000 ng/mL

Concentración de opiáceos de 1000 ng/mL

Concentración de opiáceos de 2000 ng/mL

Concentración de opiáceos de 4000 ng/mL

Método:

Se realizó una curva de calibración con concentraciones conocidas de opiáceos (0.0 ng/ml, 3000 ng/mL, 1000 ng/mL, 2000 ng/mL y 4000 ng/mL) antes de realizar mediciones de opiáceos en fluidos biológicos de pacientes.

La técnica para determinación de opiáceos detecta morfina, metabolito 3-glucuronido, heroína y codeína, tiene una precisión intra ensayo (CV de 1.6% a 1.9%) y precisión total (CV de 2.9% a 4.2%). El nivel de sensibilidad de la prueba para opiáceos es inferior de 140 ng/mL. Este nivel representa la concentración más baja de opiáceos que puede distinguirse de 0 ng/mL con un nivel de confianza de 95%.

8. Cronograma de actividades

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elección de tema	xx				
Recopilación de bibliografía	xxx				
Elaboración de protocolo	xx				
Recopilación de datos		xx	xxx		
Análisis de resultados				xxx	
Elaboración de trabajo final					xx

9. Análisis estadístico

- Se realizaron medidas de tendencia central, media, mediana y moda así como medidas de dispersión, rango y desviación estándar.
- Cociente de la concentración de excreción de leche/plasma.
- Frecuencias (porcentaje de reacciones adversas de madre).

10. Aspectos éticos y de bioseguridad

Ver carta de consentimiento informado, anexos 1, 2

11 Relevancia y expectativas

1. Beneficiar a la paciente con la seguridad de la lactancia.
2. Divulgar este conocimiento entre la comunidad médica
3. Proyecto de tesis para obtener el grado de Especialista en Anestesiología.
4. Publicación en revista científica de la especialidad

12 Recursos disponibles

12.1 Recursos Humanos

- a) Pacientes sujetos del estudio
- b) Investigador principal: Dra. Paulina González
Médico Anestesiólogo del Servicio de Ginecobstetricia
- c) Investigador asociado: Dra. Aurora Belmont Gómez
Jefa del servicio de farmacología del instituto de perinatología.

Dr. Amancio Chassin Octavio
Jefe de servicio de farmacología clínica del Hospital General de México

Dra. Rebeca Cortés Chamorro
Médico Residente de Tercer año de Anestesiología

12.2 Recursos Materiales

Recurso	Contenido	Presentación
Catéter corto	18G	
Morfina	10 mg	Amp.
Equipo desechable bloqueo epidural	1	Pieza
Lidocaína 2%	50 ml	Fco.
Bupivacaina isobárica	150mg	Fco.
Ranitidina	50mg	Amp.
Ketorolaco	30mg	Amp.
Oxitocina	5 unidades	Amp.

nalmefene	2mg	Amp.
ondansetron	8 mg.	Amp.
Criotubos		

12.3 Recursos a solicitar

Ninguno.

12.4 Recursos que se comparan por parte del investigador principal

5 tiraleches

1 hielera

13. Resultados

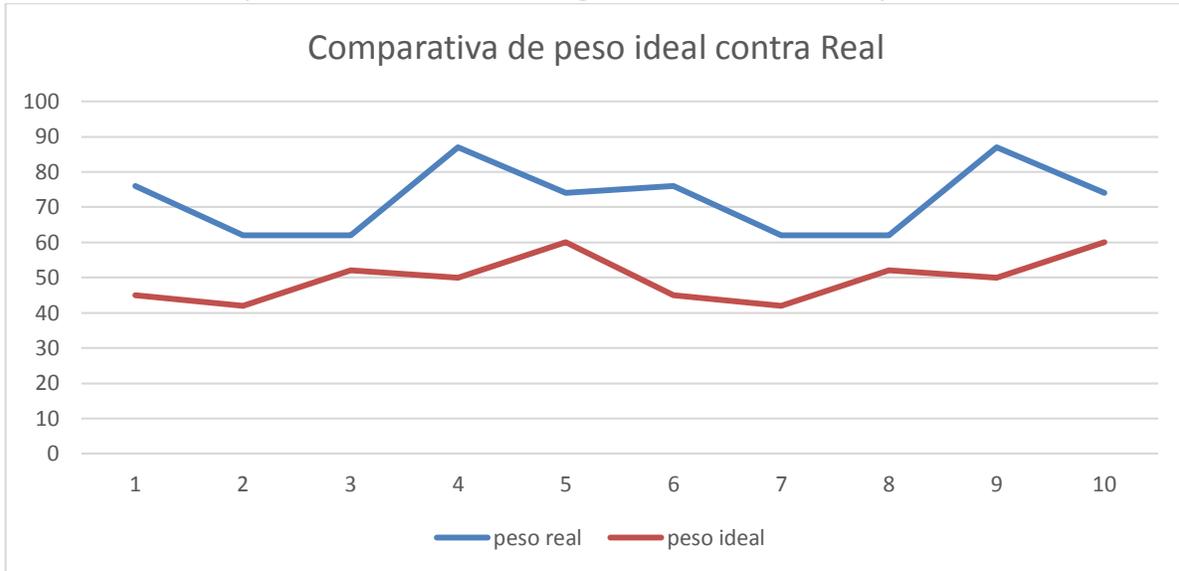
De las 20 pacientes que se estudiaron se eliminaron del estudio 3 por que venían de terapia intensiva y había recibido tratamiento farmacológico previo, 2 más retiraron su consentimiento en las primeras tomas, otra requirió opioide intravenoso por bloqueo insuficiente y 4 no produjeron suficiente leche para realizar un muestreo completo quedando así un universo de 10 pacientes.

Durante el periodo comprendido entre junio y julio del 2015 la unidad de ginecología y obstetricia del Hospital General De México “Dr Eduardo Leceaga” tuvo mantenimiento en el área de Unidad De Cuidados Intensivos Neonatales por lo cual se refirieron a las pacientes a otras unidades de atención médica por lo cual la muestra se redujo a solo 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Tabla demográfica

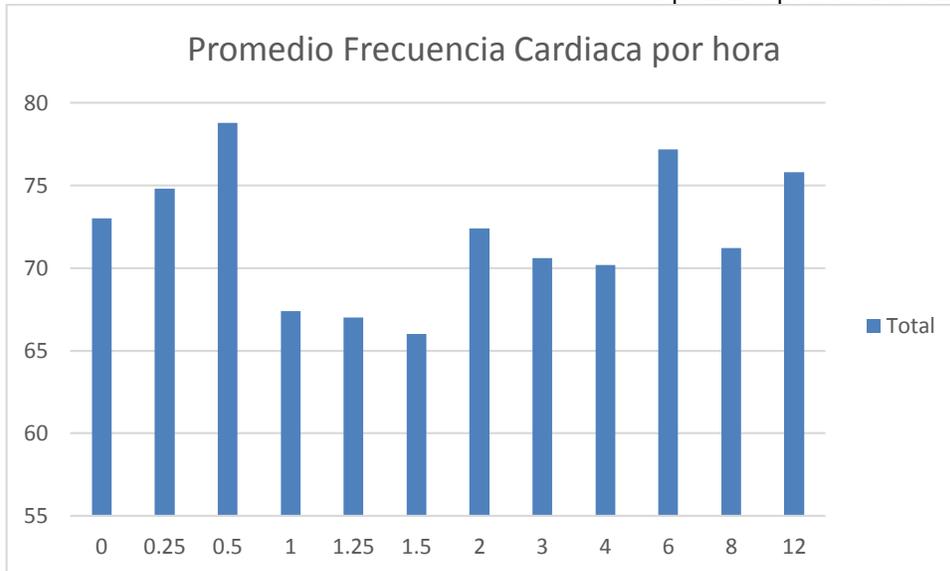
	edad	Peso real	peso ideal	Diagnostico
p1	25	76	45	Desproporción céfalo pélvica
p2	30	62	42	Sufrimiento fetal agudo
p3	34	62	52	Preeclampsia leve
p4	22	87	50	Desproporción céfalo pélvica
p5	20	74	60	oligohidramnios
p6	24	76	45	condilomatosis
p7	23	62	42	Sufrimiento fetal agudo
p8	33	62	52	falta de progresión en el trabajo de parto
p9	35	87	50	Falta de progresión en el trabajo de parto
p10	28	74	60	Periodo intergésico corto.

Las pacientes estuvieron comprendidas entre edades de 20 a 35 años con un rango de peso real de entre 62 a 87 kg .Un peso ideal de 42 a 60 kg (grafica 1) para cálculo de las dosis de morfina epidural. Con semanas de gestación entre la 37.4 y la 40 semanas.



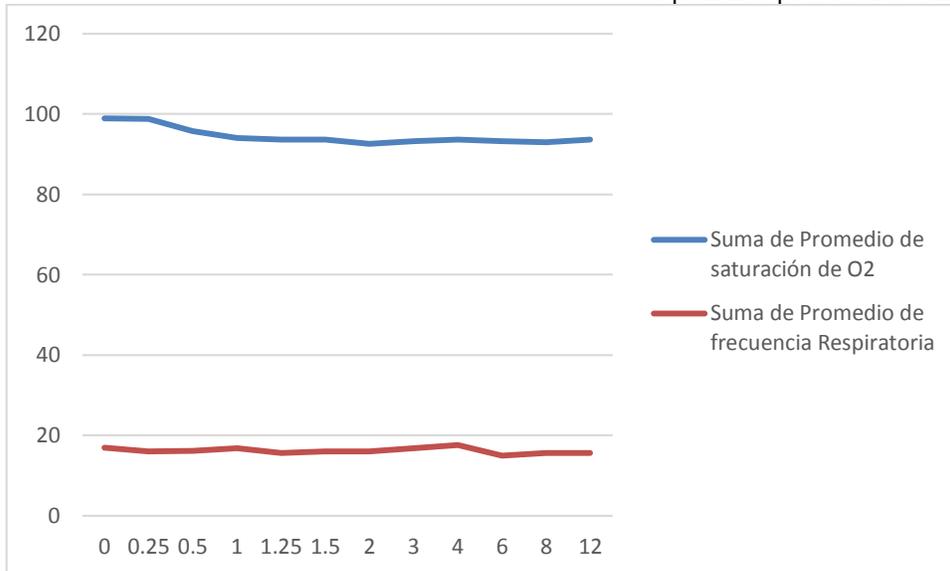
Grafica 1 Expresa la comparación del peso real contra el ideal de las 10 pacientes estudiadas. En eje de las abscisas representa el núm. de pacientes y el eje de las ordenadas los kilogramos.

Con respecto a la valoración de signos vitales tenemos que la frecuencia cardiaca su pico máximo promedio fue a los 30 min de la aplicación de morfina con valor de 79 y declinando parcialmente a la hora probablemente por el efecto del opioide identificándose la frecuencia promedio menor a la hora y media con 66 sin embargo no es significativo como para causar bradicardia (grafica 2).



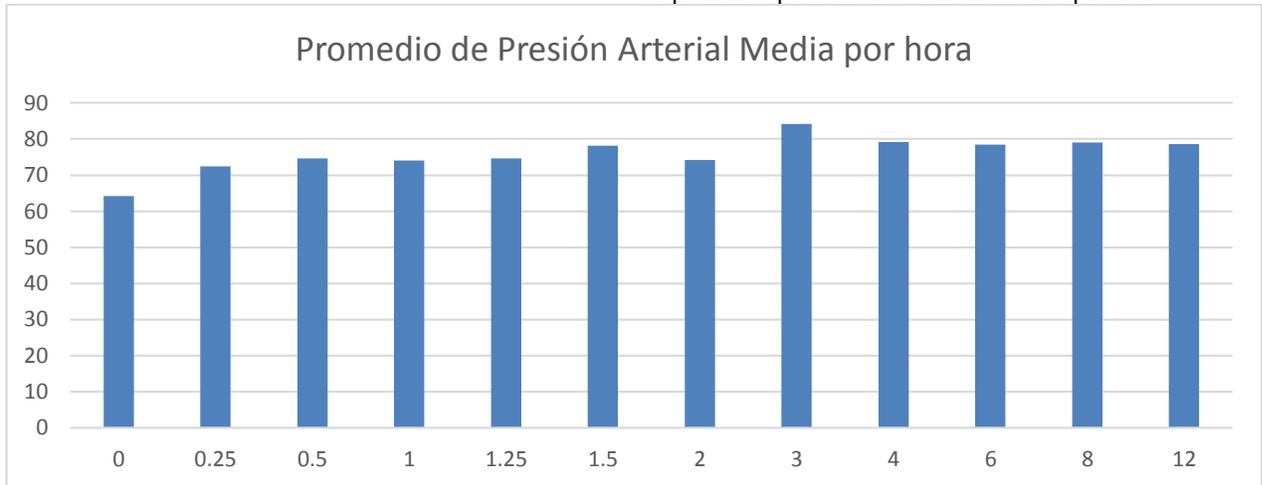
Grafica 2. Expresa el promedio de la frecuencia cardiaca de cada hora de las 10 pacientes estudiadas. En el eje de abscisas se expresa tiempo y en el eje de las ordenadas la frecuencia cardiaca por minuto.

Los datos reflejados para la frecuencia respiratoria muestran un valor máximo de 22 respiraciones por min a la 4ta hora de la administración del fármaco y un valor mínimo de 12 respiraciones por minuto que se presenta en varios intervalos sin presentar en algún momento apneas. Correlacionando los valores de la saturación de oxígeno contra los obtenidos para la frecuencia respiratoria se observa que no hubo presencia de desaturación y los niveles de saturación se conservaron adecuadamente (grafica 3)



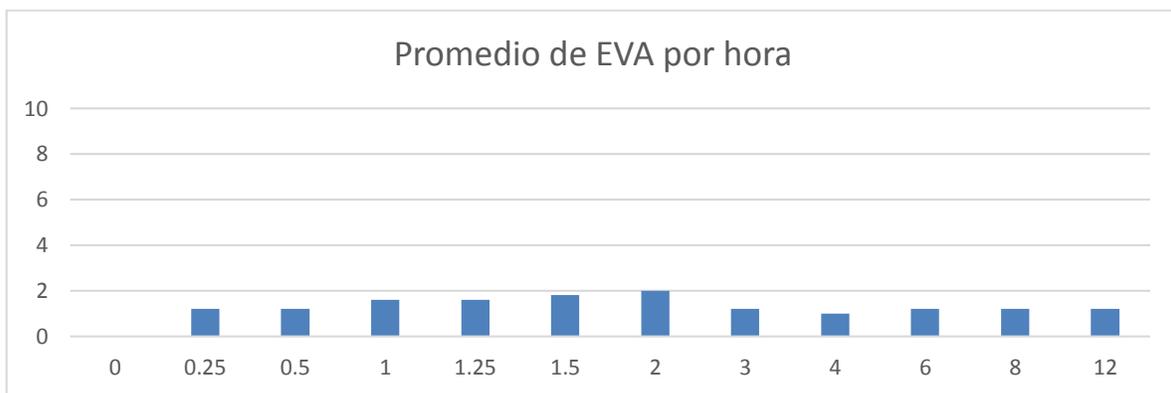
Grafica 3. Expresa el promedio de la saturación de oxígeno así como el promedio de la frecuencia respiratoria por cada hora de las 10 pacientes estudiadas. En el eje de abscisas se expresa tiempo y en el eje de las ordenadas la frecuencia respiratoria por minuto y porcentaje de saturación de oxígeno.

La presión arterial media se mantiene estable a lo largo del tiempo presentando un valor promedio máximo a la tercera hora de administrado el opioide quizá correspondiente a la vida media de eliminación del fármaco por lo cual la presión arterial se restablece, sin embargo no es significativo el cambio como para asegurarlo y el valor mínimo lo encuentro al momento 0 con una presión arterial media de 60 quizá correspondiente al anestésico empleado en el bloqueo neuroaxial (grafica 4).



Grafica 4. Expresa el promedio de presión arterial media de las 10 pacientes estudiadas por hora. En el eje de abscisas se expresa tiempo y en el eje de las ordenadas la presión arterial media en mmHg.

La escala visual análoga en promedio fue menor a 2 manteniendo una tendencia a una adecuada analgesia manifestada durante las 12 hrs estudiadas; no obstante hubo una que refirió desde el principio un EVA de 5 sin embargo dicha paciente refirió durante el estudio contar con diferentes factores que pudieron causar algún tipo de estrés y percibir su dolor más alto o pudo tener un umbral más bajo para la percepción del dolor (grafica 5).



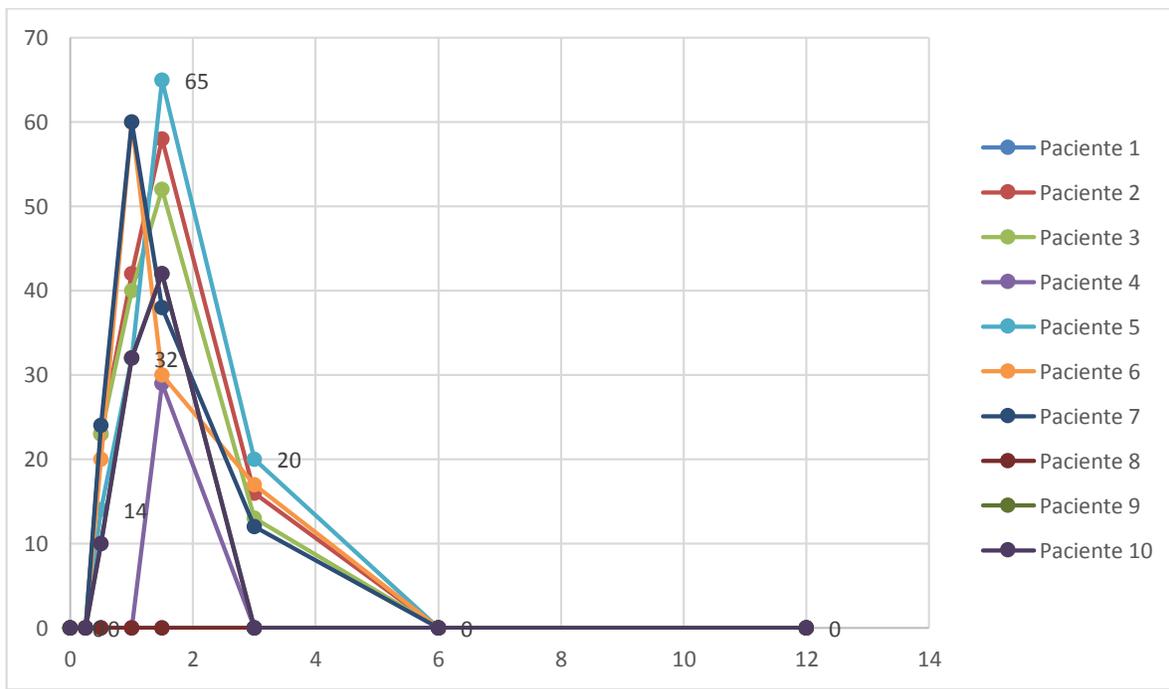
Grafica 5. Expresa el promedio de Escala Visual Análoga por hora. En el eje de abscisas se expresa tiempo y en el eje de las ordenadas EVA.

Con respecto a los efectos adversos vale mencionar que solo 3 pacientes presentaron prurito leve en región nasal entre las 3 y 6 hrs posteriores a la administración del opioide, náusea y vómito no se presentó probablemente por la premedicación de ondansetron (grafica 6).



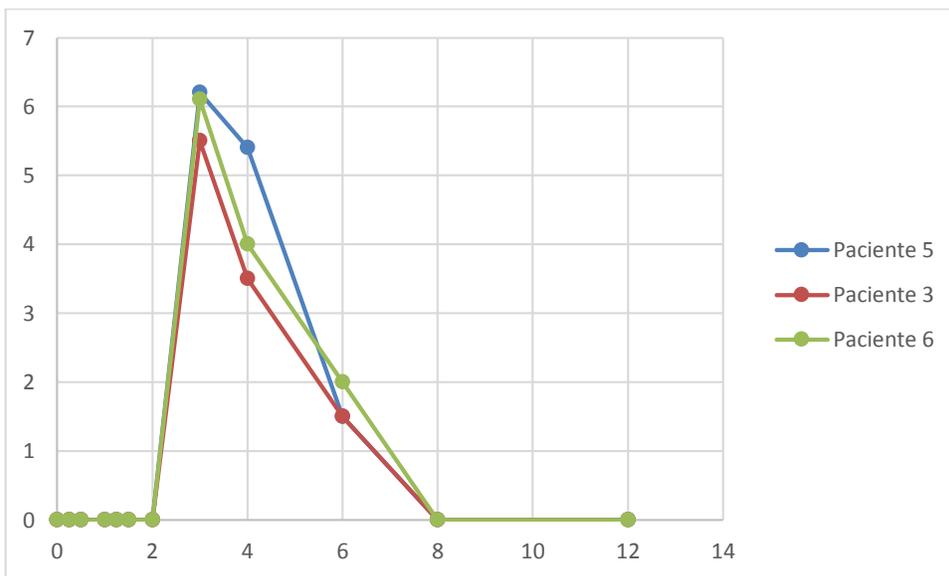
Grafica 6.

A las 10 pacientes estudiadas de acuerdo al método descrito en este protocolo, se les administro morfina en dosis en un rango 1.6 mg a 2.4 mg por vía epidural. La concentración plasmática de morfina máxima se obtuvo entre los 30 y 90 min en un rango de 10 a 65ng/ml después de este tiempo fue indetectable los niveles plasmáticos de esta. En 5 pacientes ya no hubo niveles detectables de morfina desde la 3 hrs (grafica 7).



Grafica 7. Concentración de morfina plasmática. se muestran los resultados de las concentraciones plasmáticas de morfina por vía epidural en la cual podemos observar eje de abscisas es el tiempo que transcurre expresado en horas y el eje de las ordenadas la concentración en ng/ml. como el fármaco se empieza a cuantificar a partir de los 30 min con pico máximo entre la hora y hora y media en la paciente 2 y 8 no se detectaron concentraciones de morfina en plasma.

Solo en 3 de las 10 pacientes se identificaron niveles de morfina en la leche a las 3 hrs después de la aplicación de la morfina epidural. El pico máximo de concentración de morfina reportado fue de 6.2ng/ml y ocurrió en la muestra de calostro obtenida a las 3 hrs después de aplicación de la morfina. La concentración de la morfina decayó a la mitad en promedio cada 2 hrs. A las 6 hrs se encontró la concentración más baja la cual fue de 1.5 ng/ml. A las 12 hrs no se encontró suficiente concentración de morfina para ser medido por la sensibilidad de la prueba (ver procedimiento para más información sobre el equipo utilizado para este estudio) (grafica 8).



Grafica 8 Concentración de morfina en leche. El eje de las “X” representa el tiempo en horas, el eje de las “Y” representa la concentración en ng/ml. Muestra la tendencia de niveles máximos entre la hora 3 y 4.

El índice de excreción leche/plasma solo pudo ser calculado para las pacientes 3, 5 y 6 ya que solo en estas pacientes aparecieron niveles de morfina en leche aunque en concentraciones muy bajas. A la 3 hora presenta la estabilidad el fármaco nivel plasmático contra el nivel de leche y lo cual nos da el cociente de excreción leche plasma entre rangos de 0.31 y 0.4 lo cual nos da la una seguridad en la lactancia por corresponder a un índice <1 según la bibliografía consultada tabla 2..

Tabla 2	C. Leche	C. Plasma	Índice de excreción Leche/Plasma
Paciente 3	5.5	13	0.42
Paciente 5	6.2	20	0.31
Paciente 6	6.1	17	0.36

14. Discusión

Se esperaba que la muestra de este estudio fuera más relevante numéricamente hablando, sin embargo el periodo de tiempo en el cual no se recibieron pacientes en El Hospital General De México “Dr. Eduardo Leceaga” no lo permitió.

Algunos autores consideran que la muestra de 10 pacientes analizados pudiera no ser significativa, por lo cual probablemente se requiera la continuación de este estudio para poder considerarse concluyente.

No obstante, los resultados obtenidos están demasiado por debajo de los valores considerados como terapéuticos según la literatura revisada, por lo cual un aumento en la muestra difícilmente mostraría resultados distintos a los obtenidos.

15. Conclusiones

En pacientes postoperadas de cesárea, el índice de excreción leche/ plasma obtenido se encontró entre 0.31 y 0.42 a la 3ra hora, lo cual nos da la seguridad en la lactancia por corresponder a un índice <1.

Después de la aplicación de la morfina por vía epidural, la concentración plasmática de morfina de un bolo de 40mcg/kg se obtuvo entre los 30 y 60 min en un rango de 10 a 65ng/ml después de este tiempo fue indetectable los niveles plasmáticos de esta. En 5 pacientes ya no hubo niveles detectables de morfina desde la 3ra hora.

Después de la aplicación de la morfina por vía epidural, se encontró que solo en 3 de las 10 pacientes se identificaron niveles de morfina a las 3 horas después de la aplicación de esta. El pico máximo de concentración de morfina reportado fue de 6.2ng/ml y ocurrió en la muestra de calostro obtenida a las 3 horas. La concentración de la morfina decayó a la mitad en promedio cada 2 horas. A las 6 horas se encontró la concentración más baja la cual fue de 1.5 ng/ml. Después de las 12 horas no se encontró suficiente concentración de morfina para ser medido por la sensibilidad de la prueba.

Podemos concluir con los datos obtenidos que la tendencia de la aplicación de morfina epidural es segura tanto para la madre como para el recién nacido y que las constantes hemodinámicas evaluadas para las pacientes se mantuvieron en rangos aceptables y de seguridad.

Con respecto a la Escala Visual Análoga podemos concluir que da una buena analgesia por lo menos durante las 12 horas que fueron las horas que se estudiaron en este protocolo con respecto a las concentraciones plasmáticas y concentraciones de leche de la morfina por vía epidural casi fueron imperceptibles y eso nos da un marco de seguridad amplio para la aplicación de ésta.

16 Bibliografía:

1. - Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 2000; 47: 367–374.
- 2.- Salgado M, Suárez LM, Martínez Y, Acosta A, García A. Morfina epidural en la operación cesárea. *Rev. Ciencias Médicas* 2005; 9(3): 21-30
- 3.- Casillas B, Zepeda VA. Analgesia obstétrica moderna. *Anestesia en México* 2009; 21(1): 12-22
- 4.- Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12:33-45.
5. - Spigset O, Staffan H. Analgesics and breast-feeding. *Paediatr Drugs* 2000; 2(3):223-238

- 6.-Tejada P, Cohen A, Ingrid J. Font IJ, Bermúdez C, Schuitemaker JB. Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007; 67(4):246-267
- 7.-Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004; 17: 441-7.
8. - Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anesthesiology* 2003; 99: 455-65.
- 9.-Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anesthesiology* 2004; 21 (4): 329-30.
- 10.-Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anesthesiology* 2003; 99: 466-75.
11. - Eugene R, Viscusi MD, Emerging Techniques in the Management of Acute Pain: Epidural Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: S23-S29.
- 12.- Vidal MA, Aragón MC, Torres LM. Opioides como coadyuvantes de la analgesia epidural en pediatría. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 348-356.
- 13.- Ruan X, MD, J. Patrick Couch, MD, Rinoo V. Shah, MD, HaiNan Liu, MS, Frank Wang, MD and Srinivas Chiravuri, MD. Priapism — A Rare Complication Following Continuous Epidural Morphine and Bupivacaine Infusion. *Pain Physician* 2007; 10:707-711.
- 14.-Gordo R, Villarejo A, Domínguez C, Ballesteros L, Ruiz G. Nistagmo vertical secundario a la administración de morfina epidural. *Rev Neurol* 2007; 44
- 15.-Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, prurits and urinary retention. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-91.
16. - Yavuz Gürkan, Kamil Toker. Prophylactic Ondansetron Reduces the Incidence of Intrathecal Fentanyl-Induced Pruritus. *Anesth Analg* 2002; 95: 1763-1766.
- 17.-Ramírez JA, Gutiérrez B. Analgesia epidural postoperatoria Estudio comparativo doble ciego entre fentanyl/bupivacaína vs morfina/ bupivacaína. *Rev Mex Anest* 2006; 29 (1):15-19.
- 18.- Aragón MC, Calderón E, Pernia A, et al. Analgesia perioperatoria en cesárea: eficacia y seguridad del fentanilo intratecal. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 68-7
19. - Nakae Y, Fujita S, Namiki A. Morphine enhances myofilament Ca (2+) sensitivity in intact guinea pig beating hearts. *Anesth Analg* 2001; 92:602-608.
20. - McPherson BC, Yao Z. Signal transduction of opioide-induced cardioprotection in ischemia- reperfusion. *Anesthesiology* 2001; 94: 1082-1088.
- 21.-David S. Warner, M.D., and Mark A. Warner, M.D. Postoperative urinary retention. *Anesthesiology* 2009; 110:1139-57.
22. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:426-8.
- 23.- Bernstein J, Patel N, Moszczynski Z et al. Colostrum morphine concentrations following epidural administration. *Anesth Analg* 1989; 68:S23.
- 24 Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990; 73:864-9.

25. Robieux I, Koren G, Vandenberg H et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *Clin Toxicol* 1990; 28:365-70.
26. - Zakowski MI, Ramanathan S, Turndorf H. A two-dose epidural morphine regimen in cesarean section patients: pharmacokinetic profile. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:584-9.
27. Oberlander TF, Robeson P, Ward V et al. Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact* 2000; 16:137-42.
28. Guo Q, Zheng KY, Chen FY, Yu HY. [Study on pharmacokinetics of morphine in the latex of lying-in women after PCA]. *Chin Pharm J (China)*. 2008; 43:127-8.
29. - Penson RT, Joel SP, Roberts M et al. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:347-54.
- 30.-Oikkola KT, Maunuksela EL, Korpela R et al. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:128-36
31. - Naumburg EG, Meny RG, Findlay J et al. Codeine and morphine levels in breast milk and neonatal plasma. *Pediatr Res* 1987; 21(4):240A.
32. -Wittels B, Glosten B et al. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg* 1997; 85:600-6.
- 33.-Dinerstein A, Brundi M. El dolor en el recién nacido prematuro *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998; 17: 97-192.
34. Manuel Purizaca Modificaciones fisiológicas en el embarazo *Rev Per Ginecol Obstet* 2010; 56:57-69.
- 35.-Cuaderno estadístico de enero a septiembre del 2014. Dirección de Planeación y Desarrollo de Sistemas Administrativos. Departamento de estadística del Hospital General de México.

ANEXO 1

SEVICIO DE ANESTESIOLOGIA

México, D. F. a de del 2015

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Determinación del índice de excreción de la morfina en la leche/plasma de pacientes post-cesárea con anestesia epidural”

Yo _____; he sido invitada a participar en el protocolo de investigación titulado **“Determinación del índice de excreción de la morfina en la leche/plasma de pacientes post-cesárea con anestesia epidural”**

1. El presente proyecto corresponde a una investigación con riesgo mínimo.

2. I.- El objetivo del presente estudio es conocer la cantidad de un medicamento en su sangre y leche materna, este medicamento será administrado durante la anestesia cuando inicie el cierre de su herida con el fin de aliviar el dolor después de su operación Cesárea a través de una inyección y colocación de un catéter que es un pequeño tubo en la espalda (Bloqueo Epidural).

II.- Este medicamento se llama Morfina que es potente para controlar el dolor, el inicio de su efecto tarda 60 minutos y puede durar de hasta 12 horas su efecto para calmar el dolor, este tipo de anestesia es la que más se usa en operación Cesárea y además la morfina es el mejor medicamento que tenemos en este hospital para controlar el dolor de su herida después de que termine su operación.

III.- La morfina tiene las ventajas de aliviar el dolor o de hacerlo más tolerable y la dosis para aliviar el dolor es 10 veces menor que cuando se administra por su vena, la duración de su efecto es prolongada. Otras ventajas son que al controlarse el dolor, usted podrá caminar más pronto disminuyendo el riesgo de complicaciones originadas por el reposo prolongado en cama; tales como formación de coágulos de sangre que se pueden liberar y obstruir la circulación a otras partes de su cuerpo causando grave daño, así como recuperar la función intestinal más rápido. Como alternativas se tienen: fentanil, sufentanil, sin embargo por la disponibilidad en el hospital y las ventajas ya mencionadas anteriormente se escoge morfina para este protocolo.

IV.- Aunque es mínimo existe el riesgo de que este medicamento pueda en un momento dado causar efectos secundarios a usted tales como comezón en la cara, náusea y/o vómito, o que disminuya levemente la cantidad de oxígeno que transporta su sangre. **Si presenta náusea y/o vómito se le administrará un medicamento para prevenirlos (ondansetron 0.1mg/kg) y la comezón principalmente en la cara también disminuirá con este mismo medicamento. Si presentara saturaciones bajas de oxígeno se colocara puntas nasales con oxígeno más nalmefene 10mcg/kg.**

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

“Determinación del índice de excreción de la morfina en la leche/plasma de pacientes post-cesárea con anestesia epidural”

V.- Se tomarán varias muestras desde que entra a la sala hasta 12 horas después de la administración de la morfina. Las muestras de sangre serán de un total de 12 de 2 ml cada una las cuales se tomarán a través de un pequeño catéter (tubito de plástico) en mi vena, en la cual tenemos el riesgo de picarla más de una vez, de tronar su vena o dejar un moretón; Al no obtener 3 muestras seguidas de sangre se elimina mi participación, la primera muestra de sangre se tomará antes de la administración de la morfina por su espalda, después a los 15 min, 30 min, 1 hr, 1:15hr, 1:30 hr, 2 hrs, 3hrs, 4 hrs, 6 hrs, 8 hrs y 12 hrs.

Se tomarán 9 muestras de mi leche de 1 ml para lo cual se le dará un tiraleche previamente esterilizado el cual debe colocar de lado de la boca ancha sobre el pezón y oprimir la perilla para sacar la muestra puede ser un poco doloroso pero tolerable. El riesgo de usar este es causar infecciones, inflamación del seno, colecciones de pus sin embargo la succión que genera el recién nacido también lo pueden causar, aunque también tiene la opción de extraer la leche sin necesidad de tiraleche con tan solo oprimir el pezón. Y las muestras de leche serán a partir de la 1hr después de la administración de la morfina; 1:15hr, 1:30 hr, 2 hrs, 3hrs, 4 hrs, 6 hrs, 8 hrs y 12 hrs.

VII.- Usted tiene la garantía de que recibirá respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos (interrogatorio y exploración física), riesgos, beneficios y otros relacionados con la investigación.

VIII.- Tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que esto afecte su tratamiento o estancia en el hospital.

IX.- Se le garantiza que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

X.- Si usted lo desea se le proporcionará información actualizada de los resultados del estudio, aunque este pueda afectar su voluntad para continuar participando.

XI.- El estudio no le causará gastos extras ya que el hospital cuenta con todos los recursos.

XII.- En caso de que se presente algún efecto secundario relacionado a la administración de morfina, en el hospital se le dará el tratamiento correspondiente las 24 horas del día, los 365 días del año.

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

“Determinación del índice de excreción de la morfina en la leche/plasma de pacientes post-cesárea con anestesia epidural”

XIII.-No requiere de indemnización por parte de esta institución ya que los efectos secundarios con esta dosis de morfina (40mcg/kg) son mínimos, ya que el comportamiento del medicamento en el organismo según la información mundial reportada en la actualidad alcanza su máximo efecto entre los 60 y 90 minutos después de que se administre por su espalda.

Declaro haber leído y comprendido la información presentada en este consentimiento informado y acepto participar en este estudio de manera voluntaria.

Nombre, firma o huella de la paciente o representante legal

Nombre, firma o huella del cónyuge

Nombre, firma, dirección, y parentesco con la paciente del Testigo 1

Nombre, firma, dirección, y parentesco con la paciente del Testigo 2

Nombre y firma del investigador responsable

XV.- Para cualquier aclaración en relación a sus derechos como sujeto de investigación puede dirigirse con la Dra. Rebeca Cortés Chamorro Residentes de 3er año al teléfono 7711966684 las 24 hrs o con la Dra. Estela García Elvira, presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México O. D. al tel. 27892000 Ext. 1330

Lugar y Fecha _____

ANEXO 2

Hoja de recolección

Fecha:	Abreviatura:	Edad:
Semanas de gestación:	Indicación de cesárea:	Hora de aplicación de morfina:
Peso real:	Peso ideal:	Dosis de morfina aplicada:

No muestra	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
TIEMPO	0	0.25	0.50	1.00	1.25	1.50	2	3	4	6	8	12
HR												
Frecuencia cardiaca												
Frecuencia respiratoria												
Presión arterial (PAM)												
Saturación de oxígeno												
EVA(1-10)												
C. morfina sangre												
c. morfina leche	xxx	xxxx	xxx									
Índice leche/plasma												
Efectos adversos(si/no)												
Prurito												
nausea												
vomito												
bradicardias												
Depresión respiratoria												
Miosis												

