

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**



**SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
" DR. ERNESTO RAMOS BOURS "**

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

TESIS

**ANALGESIA POSTOPERATORIA PERIDURAL CON
MORFINA O FENTANILO, DILUIDOS EN SOLUCIÓN
CLORURO DE SODIO AL 0.9% VERSUS DEXTRAN 40.
ESTUDIO COMPARATIVO, DOBLE CIEGO.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JESÚS OCTAVIO CAMPA MENDOZA

ASESOR

DR. JESÚS RAFAEL PERAZA OLIVAS

Hermosillo, Sonora

Febrero 2003- febrero 2006

0351385

2005



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.

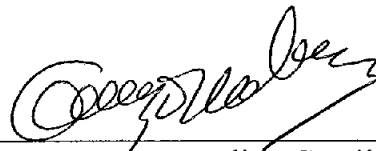
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
" DR. ERNESTO RAMOS BOURS"
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA



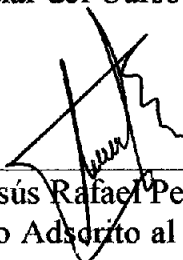
Dr. Víctor Manuel Bernal Dávila
Jefe del Servicio de Anestesiología
Hospital General del Estado de Sonora



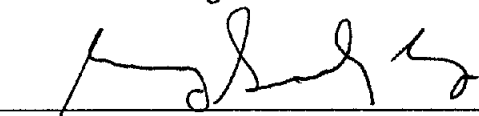
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



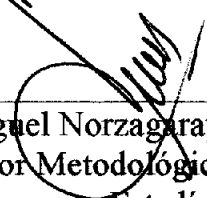
Dr. Hugo Molina Castillo
Profesor Titular del Curso de Anestesiología



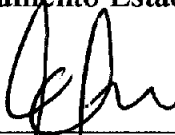
Dr. Jesús Rafael Peraza Olivas
Medico Anestesiólogo Adscrito al Servicio de Anestesiología



Dr. Joaquín Sánchez González
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital General del Estado de Sonora



Prof. José Miguel Norzagaray Mendivil
Asesor Metodológico
Departamento Estadística



Dr. Jesús Octavio Campa Mendoza
Residente de Tercer Año de Anestesiología
Hospital General del Estado de Sonora

DEDICATORIA

Al servicio de Anestesiología; por darme la oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo así como brindarme la mejor enseñanza ayudándome a cumplir mis metas.

Al Dr. Jesús Rafael Peraza Olivas por su gran dedicación a la enseñanza, y su incondicional apoyo para la realización de este estudio, gracias.

A mi Padre: que siempre me a apoyado en mis metas y por tus grandes consejos.

A mi Madre: por ser la mejor mama del mundo y siempre estar preocupada por darme lo mejor y ayudarme incondicionalmente en cualquiera de mis decisiones, dios te bendiga.

A mis hermanas: Katia y Mapy, por ser mis mejores amigas, y por su apoyo incondicional en cualquier momento.

A mi Gilda: Por darme siempre ánimos a salir adelante, ser comprensiva, paciente, por amarme y mantener vivo nuestro amor a pesar de la distancia.

A mis tíos: Por darme siempre apoyo y consejos invaluable, gracias, dios los bendiga.

INDICE

| | |
|---|----|
| Dedicatoria..... | 1 |
| Resumen..... | 3 |
| Capitulo I Marco Teórico..... | 4 |
| 1.1 Manejo del Dolor Postoperatorio Vía Neuroaxial..... | 4 |
| 1.2 Uso de Dextran 40 Vía Peridural..... | 5 |
| Capitulo II. Material y Métodos..... | 5 |
| 2.1 Descripción General del Estudio..... | 5 |
| 2.2 Problema..... | 7 |
| 2.3 Justificación..... | 7 |
| 2.4 Hipótesis..... | 7 |
| 2.5 Objetivos..... | 7 |
| 2.6 Criterios de Inclusión..... | 8 |
| 2.7 Criterios de Exclusión | 8 |
| 2.8 Criterios de Eliminación | 8 |
| 2.9 Cedula de Recolección de Datos | 8 |
| 2.10 Análisis Estadístico | 8 |
| Resultados | 9 |
| Tipos de intervención quirúrgica | 20 |
| Capitulo III | 21 |
| 3.1 Discusión | 21 |
| 3.2 Conclusiones..... | 22 |
| Sugerencias | 23 |
| Cedula de Recolección de Datos | 24 |
| Bibliografía..... | 25 |

“ ANALGESIA POSTOPERATORIA PERIDURAL CON MORFINA O FENTANIL DILUIDOS EN SOLUCION CLORURO DE SODIO AL 0.9% VERSUS DEXTRAN 40. ESTUDIO COMPARATIVO, DOBLE CIEGO.”

Campa Mendoza Jesús Octavio*
Peraza Olivas Jesús Rafael **

*Residente de tercer año de Anestesióloga HGE
** Medico Adscrito del servicio de Anestesiología HGE

RESUMEN

Objetivos: Investigar si la mezcla de opioides como Morfina o Fentanilo y solución hipertónica Dextran 40 administrados en el espacio peridural, proporciona una mayor duración analgésica postoperatoria.

Diseño: Estudio clínico comparativo, prospectivo, doble ciego, longitudinal y aleatorio.

Material y métodos: Se estudiaron 40 pacientes, ASA I y II, edades 18 a 65 años, sin importar sexo, peso o talla, divididos en 4 grupos de 10 pacientes cada uno, postoperados de abdomen alto o bajo y miembros inferiores, manejados con Anestesia General Balancedada (AGB) o Anestesia Regional (BSA o BPD), a los cuales se les administro una solución analgésica vía peridural dosis única denominadas A, B, C o D, en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Postanestésicos. Las soluciones administradas al azar y en forma ciega contenían **A:** 100mcg. Fentanilo+5ml. Cloruro Sodio 0.9%, **B:** 2mg. Morfina+5ml. Cloruro Sodio 0.9%, **C:** 100mcg. Fentanilo+5ml. Dextran 40, **D:** 2mg. Morfina+5ml. Dextran 40. Posterior a la administración vía peridural de la solución analgésica, se inicio valoración de Escala Numérica del Dolor (END) del 1 al 10, latencia, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, Escala de Bromage, duración total analgésica y efectos colaterales indeseables a los 0,15,30 mins. y 1,6,12,18 y 24 hrs. Se anotaron además efectos secundarios como náusea, vomito, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria y necesidad de analgésicos intravenosos de rescate.

Resultados: Con un total de 40 pacientes estudiados la variable demográfica edad mostró media de 37.24 en el grupo (gpo.) A, 40.23 gpo.B, 38.73 gpo.C y 52.69 gpo.D, sin encontrarse significancia estadística " $p>0.05$ ". En la variable demográfica peso se obtuvo media 75.48 gpo.A, 66.3 gpo.B, 73.84 gpo.C, 66.37 gpo.D, sin significancia estadística con " $p>0.05$ ". La variable tiempo de latencia en minutos mostró media 16.43 gpo.A, 17.35 gpo.B, 17.99 gpo.C y 16.69 gpo.D sin significancia estadística con " $p>0.05$ ". En la variable tiempo de duración analgésica en horas (hrs.) se obtuvo media 11.68 para gpo.A, 11.45 gpo.B, 19.51 gpo.C, 22.36 gpo.D encontrándose significancia clínica y estadística con " $p<0.05$ ". Los parámetros hemodinámicas Tensión Arterial Media y Frecuencia Cardiaca se mantuvieron dentro de parámetros normales sin significancia estadística con " $p>0.05$ ".

Discusión: Esta comprobada la eficacia analgésica del Fentanilo y Morfina en el dolor postoperatorio apicados vía peridural, sin embargo existe una relación directamente proporcional de la dosis con los efectos secundarios indeseables como náusea, vomito, prurito, retención urinaria y depresión respiratoria. Estudios previos muestran que la duración analgésica del Fentanilo aplicado vía peridural, fluctúa entre 4 a 8hrs. y la Morfina en dosis de 2 a 5 mg. dura aproximadamente 6 a 24 hrs. Este estudio mostró que el diluir 100mcg. de Fentanilo en 5 ml. Dextran 40 aplicados vía peridural aumento su tiempo de duración analgésica de 15 a 18 hrs. y 2mg. Morfina diluidos en 5 ml. Dextran 40 vía peridural aumento su tiempo de duración analgésica a mas de 24 hrs. con efectos secundarios indeseables mínimos.

Conclusiones: El diluir opioides como Fentanilo o Morfina en solución Dextran 40 en fisiológica 0.9% aumenta su tiempo de duración analgésica, siendo para Fentanilo de aproximadamente 15 a 18 hrs. y para Morfina a mas de 24 hrs. Los efectos secundarios indeseables como náusea, vomito, prurito, retención urinaria y depresión respiratoria fueron mínimos, presentándose retención urinaria en solo un paciente perteneciente al grupo Fentanilo+Cloruro de Sodio 0.9%, náusea y vomito en 3 pacientes pertenecientes al grupo Morfina+Cloruro de Sodio 0.9% y 2 pacientes en el grupo Morfina+Dextran 40, sin presentarse depresión respiratoria en ninguno de los pacientes estudiados.

Palabras clave. Analgesia peridural, Dextran 40, Fentanilo, Morfina.

CAPITULO I. MARCO TEORICO

1.1 Manejo del dolor postoperatorio vía neuroaxial.

Tras los reportes en 1979 sobre la existencia de receptores medulares específicos para opiáceos y de sus experiencias preliminares tanto intradurales como peridurales; estas drogas se han utilizado para controlar el dolor en una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos. La actividad analgésica se debe a 2 mecanismos de acción: a) La interacción con receptores específicos en sustancia gelatinosa (láminas II, III y V de Rexed) lo cual disminuye la liberación pre y postganglionar de pépticos neurotransmisores (Sustancia P) en fibras aferentes pequeñas y b) disminución de la respuesta excitatoria del glutamato.

Con cerca de 15 años de uso clínico, tanto la analgesia peridural como espinal han creado una tecnica de primera linea en el manejo del dolor crónico oncológico. Administrados por esta vía pueden: 1) atravesar la duramadre y llegar al Líquido Cefalorraquídeo (LCR), y de allí a la medula; 2) ser absorbidos por el plexo venoso peridural y alcanzar la circulación sistémica; y 3) ser absorbidos por vía peridural.

La absorción vascular, penetración dural, latencia y duración de la analgesia dependen de propiedades fisicoquímicas del opioide: peso y estructura molecular, pK, solubilidad lipídica, siendo esta última la más importante. Mientras mas lipofílico el fármaco mas rápido traspasa la duramadre y mas rápido inicia la analgesia. La morfina, relativamente hidrofílica, permanece más tiempo en el LCR si se compara con el fentanil que es rápidamente absorbido por tejidos medulares; de esta manera la morfina provoca analgesia de mayor duración y puede alcanzar el canal raquídeo hacia niveles medulares más altos. Según reportes preliminares en el uso actual de estos opioides vía peridural, la morfina tiene una duración de 24 horas aproximadamente, mientras el fentanil de aproximadamente 6 horas, por lo que se han intentado la utilización de dichas drogas en infusión continua vía peridural para alargar su duración analgésica. Se han investigado sistemas de encapsulamiento de morfina ligada a lípidos, para cambiar su farmacocinética y aumentar el tiempo de duración analgésica hasta 48 horas, con el fin de evitar la necesidad de catéteres peridurales continuos.

1.2 Uso de dextran 40 vía peridural

El dextran 40 (Rheomacrodex), es un expansor del volumen plasmático, con un peso molecular de 40,000 Daltons. Sus propiedades biológicas se atribuyen a su estructura y alto peso molecular, mejorando la microcirculación y aumentando el volumen plasmático, siendo su principal indicación pacientes en estado de choque hipovolémico. Otro uso referido, ha sido en el tratamiento de la cefalea postpunción de duramadre, inyectando este medicamento en el espacio peridural en volúmenes de hasta 30 mililitros, sin reportarse hasta la fecha, cambios histopatológicos locales o efectos de toxicidad neurológica. Existen reportes mencionando que al mezclar anestésicos locales con dextran, aumenta su tiempo de duración.

CAPITULO II. MATERIAL Y METODOS

2.1 Descripción General del Estudio.

Con autorización del comité de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora " Dr. Ernesto Ramos Bours" y previa hoja firmada de consentimiento informado, se realizó un estudio clínico comparativo, prospectivo, doble ciego, longitudinal y aleatorio de 40 pacientes, edades entre 18 a 65 años, sin importar sexo, peso o talla, ya sea electivos o de urgencia, para cirugías de abdomen, pelvis o miembros pélvicos, sin haberse administrado analgesia preventiva, divididos en 4 grupos de 10 pacientes, denominados A, B, C y D. Se prepararon las siguientes soluciones analgésicas también denominadas A, B, C y D para administrarse vía peridural al terminar procedimiento anestésico-quirúrgico, conteniendo en el **Grupo A**, 100microgramos (mcg.) de Fentanilo diluidos en solución Cloruro de Sodio al 0.9% volumen de 7 mililitros; **Grupo B**, 2 miligramos (mg.) de Sulfato de Morfina diluidos en solución Cloruro de Sodio al 0.9% a volumen de 7 mililitros; **Grupo C**, 100 microgramos de Fentanilo diluidos en Dextran 40 en fisiológica 0.9% volumen de 7 mililitros y **Grupo D**, 2 miligramos de Sulfato de Morfina diluidos en Dextran 40 en fisiológica 0.9% a un volumen de 7 mililitros. Planteándose como problema si el diluir opioides en soluciones de mayor peso molecular proporcionaría una mayor duración analgésica, aplicándose una hipótesis alterna al diluir opioides como morfina o fentanilo en solución Dextran 40 proporciona una mayor duración analgésica postoperatoria, siendo el objetivo principal investigar si la mezcla de opioides y

1.2 Uso de dextran 40 vía peridural

El dextran 40 (Rheomacrodex), es un expansor del volumen plasmático, con un peso molecular de 40,000 Daltons. Sus propiedades biológicas se atribuyen a su estructura y alto peso molecular, mejorando la microcirculación y aumentando el volumen plasmático, siendo su principal indicación pacientes en estado de choque hipovolémico. Otro uso referido, ha sido en el tratamiento de la cefalea postpunción de duramadre, inyectando este medicamento en el espacio peridural en volúmenes de hasta 30 mililitros, sin reportarse hasta la fecha, cambios histopatológicos locales o efectos de toxicidad neurológica. Existen reportes mencionando que al mezclar anestésicos locales con dextran, aumenta su tiempo de duración.

CAPITULO II. MATERIAL Y METODOS

2.1 Descripción General del Estudio.

Con autorización del comité de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora " Dr. Ernesto Ramos Bours" y previa hoja firmada de consentimiento informado, se realizó un estudio clínico comparativo, prospectivo, doble ciego, longitudinal y aleatorio de 40 pacientes, edades entre 18 a 65 años, sin importar sexo, peso o talla, ya sea electivos o de urgencia, para cirugías de abdomen, pelvis o miembros pélvicos, sin haberse administrado analgesia preventiva, divididos en 4 grupos de 10 pacientes, denominados A, B, C y D. Se prepararon las siguientes soluciones analgésicas también denominadas A, B, C y D para administrarse vía peridural al terminar procedimiento anestésico-quirúrgico, conteniendo en el **Grupo A**, 100microgramos (mcg.) de Fentanilo diluidos en solución Cloruro de Sodio al 0.9% volumen de 7 mililitros; **Grupo B**, 2 miligramos (mg.) de Sulfato de Morfina diluidos en solución Cloruro de Sodio al 0.9% a volumen de 7 mililitros; **Grupo C**, 100 microgramos de Fentanilo diluidos en Dextran 40 en fisiológica 0.9% volumen de 7 mililitros y **Grupo D**, 2 miligramos de Sulfato de Morfina diluidos en Dextran 40 en fisiológica 0.9% a un volumen de 7 mililitros. Planteándose como problema si el diluir opioides en soluciones de mayor peso molecular proporcionaría una mayor duración analgésica, aplicándose una hipótesis alterna al diluir opioides como morfina o fentanilo en solución Dextran 40 proporciona una mayor duración analgésica postoperatoria, siendo el objetivo principal investigar si la mezcla de opioides y

solución hipertónica Dextran 40 en el espacio peridural, proporciona una mayor duración analgésica postoperatoria comparándolo con la mezcla en solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0.9%, justificándose que al obtener una adecuada y mayor duración analgésica con esta mezcla vía peridural, se traduciría en una alternativa analgésica más evitando dejar catéteres peridurales para analgesia continua disminuyendo riesgos de contaminación e infección. Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes ASA I y II, edades 18 a 65 años, sin importar sexo peso o talla, postoperados de abdomen, pelvis o miembros pélvicos. Los criterios de exclusión fueron pacientes ASA III, IV y V y los conocidos como contraindicación para aplicar Bloqueo Peridural. Dentro de los criterios de eliminación fueron fallo en técnica de aplicación de bloqueo peridural, punción accidental de duramadre y reacción adversa grave a medicamentos o técnica anestésica. Todos los pacientes se medicaron en sala de quirófano con Midazolam 25 a 50 microgramos por kilogramo de peso y Fentanilo de 0.5 a 1 microgramo por kilogramo de peso, realizándose protocolo para colocación de catéter peridural inerte en espacio L1-L2 o L2-L3, de acuerdo a cirugía a realizar, continuando con manejo bajo Anestesia General Balanceada (AGB) convencional en el caso de cirugías de abdomen alto y/o Anestesia Regional (Bloqueo Subaracnoideo o Bloqueo Peridural,"BSA o BPD") en caso de cirugía de miembros pélvicos y abdomen bajo; una vez terminado el procedimiento anestésico-quirúrgico, se extubó a los pacientes manejados con AGB, pasándose a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), evaluando Escala Numérica del Dolor (END) del 1 al 10 y END así como escala de Bromage en caso de manejo con Anestesia Regional . Al tener END de 5 o mayor en el caso de manejo bajo AGB, así como END de 5 y Bromage de 1 en manejo con Anestesia Regional, se procedió a la administración al azar y en forma ciega de una de las soluciones A, B, C o D preparadas, vía peridural, iniciando evaluación de Escala Numérica del Dolor, tiempo de latencia, frecuencia cardíaca, tensión arterial media, escala de Bromage, medicamento analgésico de rescate y duración efectiva analgésica de la solución administrada a los 0, 15, 30 minutos y a la 1,6, 12, 18 y 24 horas, valorando además depresión respiratoria, grado de sedación bajo escala de Ramsay, náusea, vòmito, prurito, retención urinaria y complicaciones. Se tomaron anotaciones en la hoja de recopilación de datos correspondiente.

2.2 Problema: ¿ El diluir opioides en soluciones de mayor peso molecular, aplicados en el espacio peridural, proporcionaría una mayor duración analgésica postoperatoria?

2.3 Justificación: El obtener adecuada y mayor duración analgésica, al diluir opioides como Morfina o Fentanilo en solución hipertónica Dextran 40 aplicados vía peridural, se traduciría en una alternativa analgésica más, evitaría el dejar un catéter peridural a permanencia para analgesia continua, disminuyendo riesgos de contaminación e infección, así como costos importantes en bombas de infusión.

2.4 Hipótesis Nula: Al diluir opioides como morfina o fentanilo en solución hipertónica Dextran con peso molecular de 40,000 aplicado en el espacio peridural, no proporcionaría una mayor duración de analgesia postoperatoria, en comparación con dilución en solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0.9%.

Hipótesis Alterna: Al diluir opioides como morfina o fentanil en solución hipertónica Dextran con peso molecular de 40,000 aplicado en el espacio peridural; proporcionaría una mayor duración de analgesia postoperatoria, en comparación con dilución en solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0.9%.

2.5 Objetivos: 1.- Investigar si la mezcla de opioides como morfina o fentanilo y solución hipertónica Dextran 40 en el espacio peridural, proporciona una mayor duración analgésica postoperatoria. 2.-Compararlo con dilución en solución isotónica de Cloruro de Sodio 0.9%. 3.-Evaluar latencia y duración efectiva con ambos tipos de dilución. 4.-Observar los cambios hemodinámicos en el paciente

sometido a ambos tipos de analgesia. **5.-** Valorar una adecuada analgesia con ambas diluciones. **6.-** Investigar efectos colaterales indeseables.

2.6 Criterios de inclusión: Se incluirán todos aquellos pacientes postoperados de abdomen, pelvis o miembros pélvicos, ASA I y II; de 18 a 65 años, sin importar sexo, peso o talla.

2.7 Criterios de exclusión: 1.- Alergia conocida a opioides o dextranos. 2.- Pacientes ASA III, IV y V. 3.- Pacientes con asma bronquial. 4.- Negativa del paciente a la aplicación de catéter peridural. 5.- Alteraciones de coagulación o diátesis hemorrágica. 6.- Hipertensión intracraneal. 7.- Septicemia. 8.- Bacteriemia. 9.- Infección cutánea en el sitio de inyección. 10.- Hipovolemia intensa. 11.- Anticoagulación terapéutica.

2.8 Criterios de eliminación: 1.- Fallo en técnica de colocación de catéter peridural. 2.- Punción advertida de duramadre. 3.- Reacción adversa grave a medicamentos o técnica anestésica.

2.9 Cedula de recolección de datos: Ver anexos.

2.10 Análisis estadístico: Todas las variables investigadas fueron analizadas por medio de Kruskal-Wallis. La escala de Bromage, efectos colaterales y dosis de rescate serán analizadas en forma descriptiva.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la variable demográfica edad, mostró una media para el Grupo A de 37.24±14.04 años; Grupo B media de 40.23±11.28 años; Grupo C media de 38.73±17.88 años y Grupo D media de 52.69±9.35 años, como puede observarse todos los grupos mostraron homogeneidad, por lo tanto no se encontró significancia estadística “ $p>0.05$ ” (ver tabla 1 y grafica 1).

Resultados

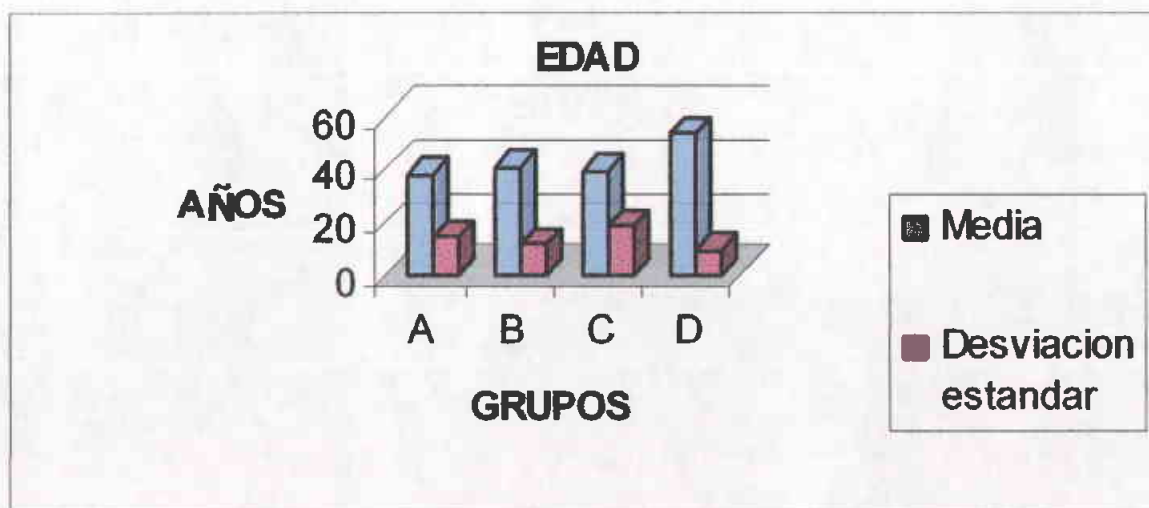
Tabla 1: Variable demográfica edad (años).

| EDAD | A | B | C | D |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| Media | 37.24 | 40.23 | 38.73 | 52.69 |
| Desviación estándar | 14.04 | 11.28 | 17.88 | 9.35 |

$p > 0.05$

Resultados

GRAFICA 1. Variable demográfica edad (años).



En la variable demográfica sexo, se encontró que en el grupo A, 6 pacientes correspondieron al sexo femenino y 4 al masculino, lo que equivale al 60 y 40% respectivamente; Grupo B, 3 pacientes correspondieron al sexo femenino y 7 al masculino, lo que equivale al 30 y 70 % respectivamente; en el Grupo C, 8 pacientes correspondieron al sexo femenino y 2 al masculino, equivalente al 80 y 20% respectivamente; y en el Grupo D, 4 pacientes correspondieron al sexo femenino y 6 al masculino, lo que equivale al 40 y 60 % respectivamente, como puede observarse, la población de los grupos estudiados no mostraron homogeneidad, ya que en el grupo C la población femenina fue mayor, por lo que se encontró significancia estadística con “ $p < 0.05$ ” (ver tabla 2 y grafica 2).

Resultados

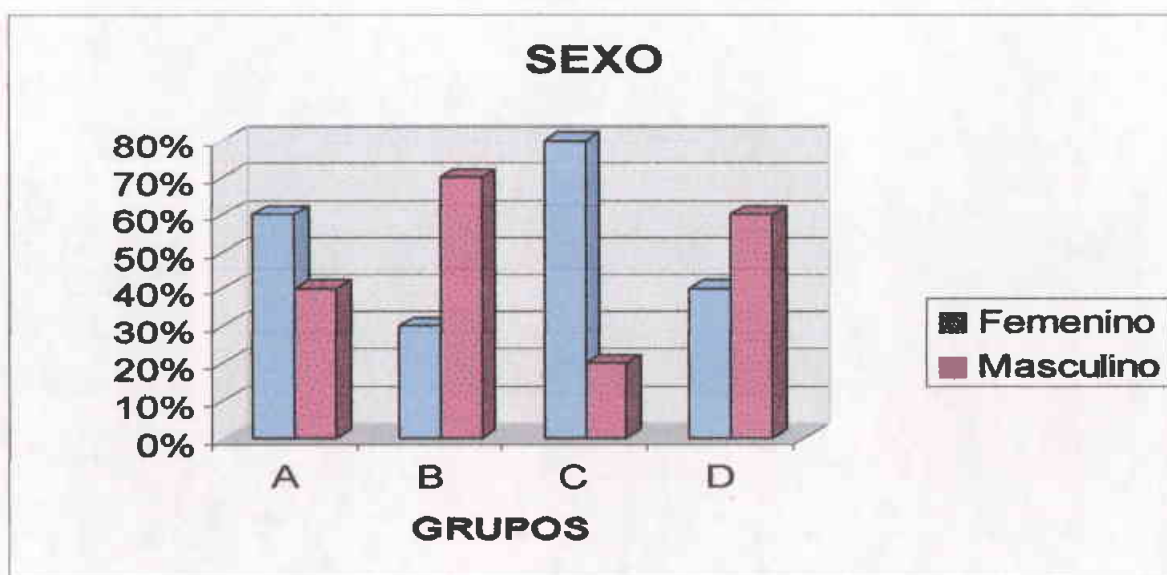
Tabla 2: Variable demográfica sexo.

| SEXO | A | B | C | D |
|-----------|-----|-----|-----|-----|
| Femenino | 60% | 30% | 80% | 40% |
| Masculino | 40% | 70% | 20% | 60% |

$p < 0.05$

Resultados

GRAFICA 2. Variable demográfica sexo.



En la variable peso se obtuvo una media de 75.48±7.56 kg. en el Grupo A; media de 66.3±11.44 kg. en el Grupo B; media de 73.84±13.23 kg. para el grupo C y media de 66.37±13.77 kg. para el Grupo D, mostrándose homogeneidad en todos los grupos, por lo tanto no se encontró significancia estadística con “p >0.05” (ver tabla 3 y grafica 3).

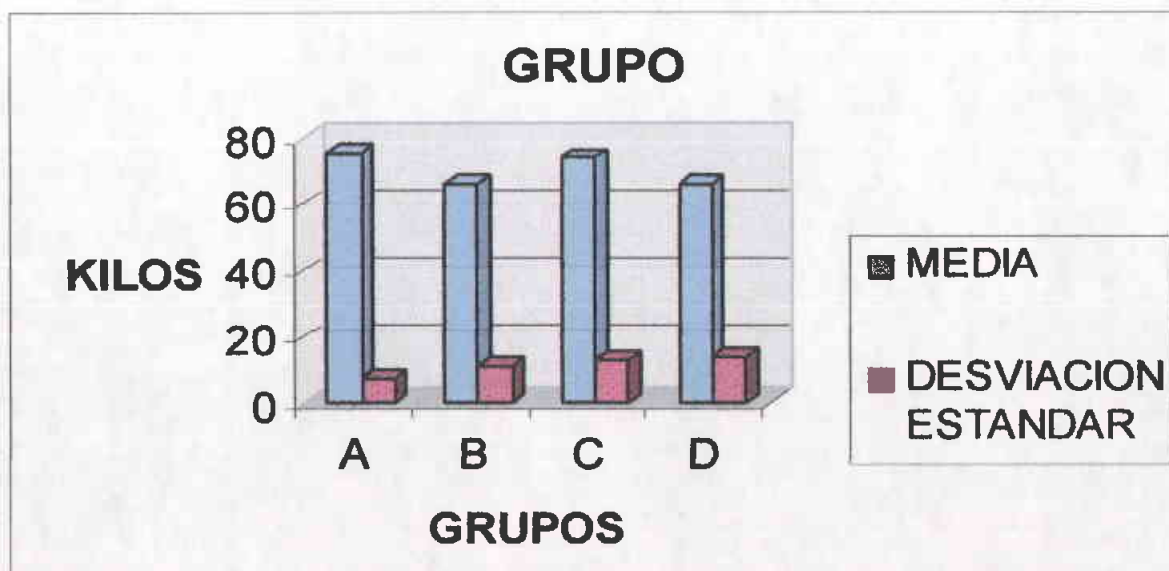
Resultados

Tabla 3. Variable demográfica peso (kg.).

| PESO | A | B | C | D |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| MEDIA | 75.48 | 66.3 | 73.84 | 66.37 |
| DESVIACION ESTANDAR | 7.56 | 11.44 | 13.23 | 13.77 |
| p >0.05 | | | | |

Resultados

GRAFICA 3. Variable demográfica peso (kg.).



Los resultados obtenidos en la variable talla, se encontró para el Grupo A una media de 167.7 ± 4.6 centímetros (cms.), el Grupo B media de 166.3 ± 5.1 cms., el Grupo C media de 166.1 ± 6.45 cms. y el Grupo D media de 164.7 ± 7.23 cms., encontrándose una “ $p > 0.05$ ” sin significancia estadística (ver tabla 4 y grafica 4).

Resultados

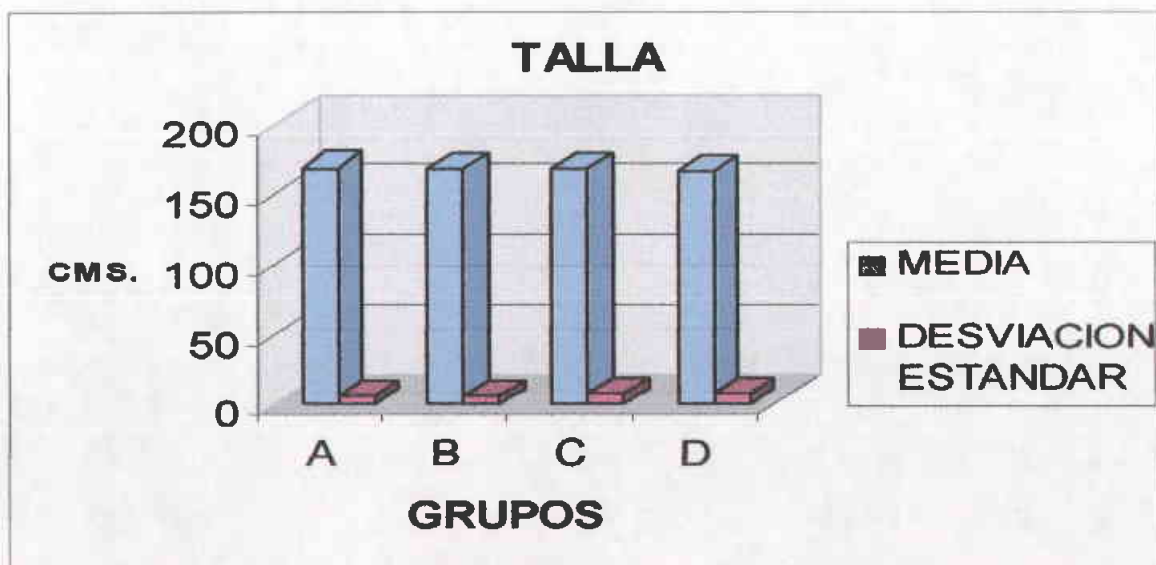
Tabla 4. Variable demográfica talla (cm.).

| TALLA | A | B | C | D |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| MEDIA | 167.7 | 166.3 | 166.1 | 164.7 |
| DESVIACION ESTANDAR | 4.6 | 5.1 | 6.45 | 7.23 |

$p > 0.05$

Resultados

GRAFICA 4. Variable demográfica talla (cm.).



Otra de las variables investigadas fue ASA, la cual muestra en el Grupo A, 2 pacientes ASA I, correspondientes al 20%, 8 pacientes ASA II, correspondientes a un 80%; dentro del Grupo B, 5 pacientes ASA I, correspondientes a un 50% y 5 pacientes ASA II, correspondiendo al 50%; en el Grupo C, 4 pacientes fueron ASA I y 6 pacientes ASA II, lo que equivale al 40 y 60 % respectivamente; y en el Grupo D, 1 paciente ASA I y 9 pacientes ASA II, lo que equivale al 10 y 90% respectivamente, por lo que no se observó homogeneidad en ninguno de los grupo estudiados, encontrándose una “ $p<0.05$ ”, con significancia estadística (ver tabla 5 y grafica 5).

Resultados

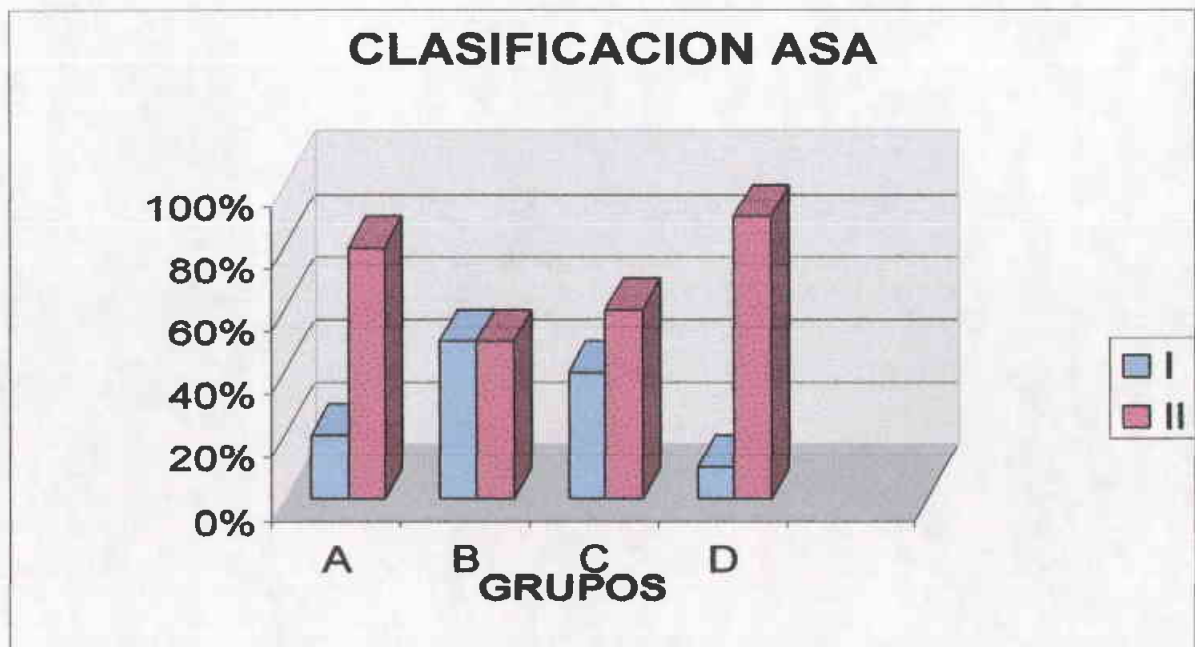
Tabla 5. Variable demográfica Clasificación ASA.

| ASA | A | B | C | D |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| I | 20% | 50% | 40% | 10% |
| II | 80% | 50% | 60% | 90% |

$p<0.05$

Resultados

GRAFICA 5. Variable demográfica clasificación ASA.



Los resultados encontrados en la variable tiempo de latencia tomados en minutos (mins.) se observó para el Grupo A media de 16.43 ± 3.16 mins., Grupo B media 17.35 ± 7.25 mins.; Grupo C media 17.99 ± 3.37 mins. y Grupo D media 16.69 ± 4.16 minutos. Los valores encontrados fluctuaron entre los 16.43 mins. en el cual se utilizo la dilución Fentanilo+Cloruro de Sodio 0.9% y 17.99 mins. donde se utilizo Fentanilo+Dextran 40, en cambio en los otros grupos las variaciones fueron mínimas, pero comparando los 4 grupos y de acuerdo a los valores encontrados no se encontró significancia estadística con una “ $p > 0.05$ ” (ver tabla 6 y grafica 6).

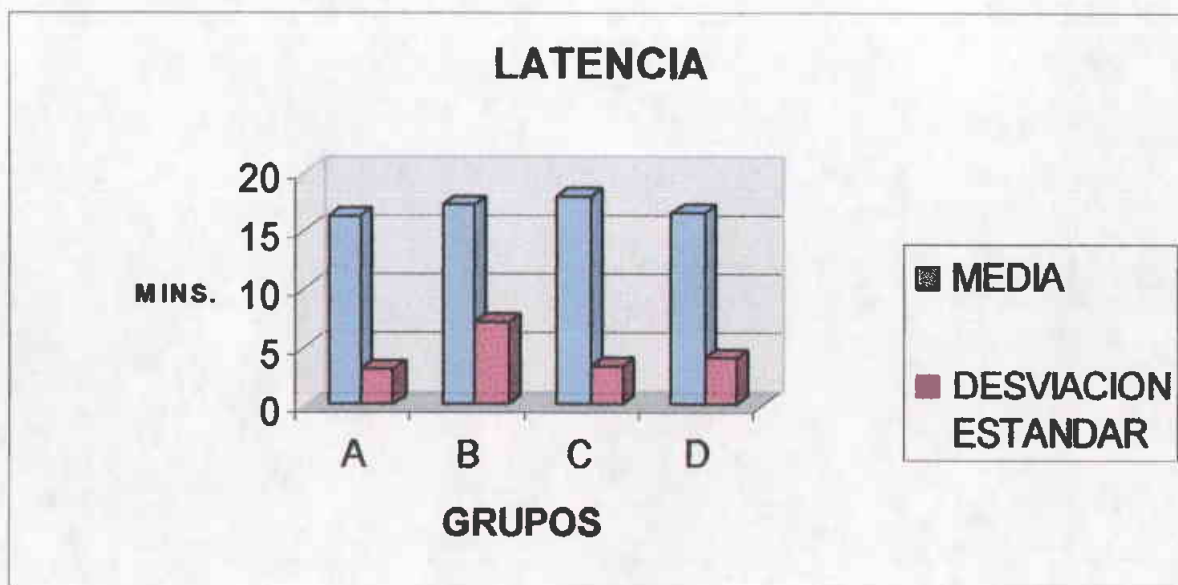
Resultados

Tabla 6. Variable Tiempo de Latencia (mins.).

| LATENCIA | A | B | C | D |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| MEDIA | 16.43 | 17.35 | 17.99 | 16.69 |
| DESVIACION ESTANDAR | 3.16 | 7.25 | 3.37 | 4.16 |
| $p > 0.05$ | | | | |

Resultados

GRAFICA 6. Variable Tiempo de Latencia (mins.).



Los resultados obtenidos en la variable tiempo de duración analgésica medido en horas (hrs.), la cual se estudio durante las primeras 24 hrs. posteriores a la aplicación peridural de la solución analgésica, se observo para el Grupo A, media 11.68 ± 4.27 hrs.; Grupo B media 11.45 ± 5.14 hrs.; Grupo C media 19.51 ± 2.84 hrs. y para el Grupo D media 22.36 ± 2.31 horas, considerando las soluciones analgésicas utilizadas con el uso de los diluyentes utilizados, como puede observarse en la tabla, si se encontró tanto significancia clínica como estadística, con una “ $p < 0.05$ ” (ver tabla 7 y grafica 7).

Resultados.

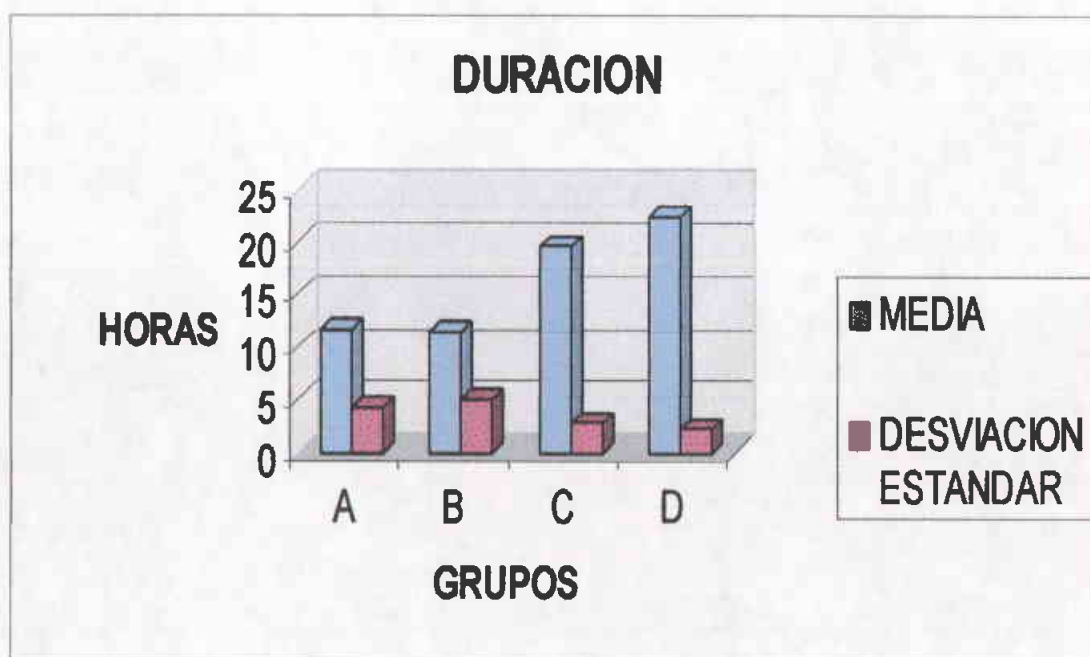
Tabla 7. Variable Tiempo de Duración Analgésica.

| DURACION | A | B | C | D |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| MEDIA | 11.68 | 11.45 | 19.51 | 22.36 |
| DESVIACION ESTANDAR | 4.27 | 5.14 | 2.84 | 2.31 |

$p < 0.05$

Resultados

Grafica 7.- Variable tiempo de duración analgésica (hrs.)



Los resultados obtenidos en la variable grado de intensidad del dolor, medido por medio de Escala Numérica del Dolor del 1 al 10, los cuales se evaluaron a los 0, 15, 30 y 60 minutos (mins.) así como 6, 12, 18 y 24 horas (hrs.), mostraron el siguiente comportamiento. En el **Grupo A** inicio con un promedio de 8.1 a los 0 mins., a los 15 mins. 4.06, 30 mins. 2.1, 60 mins. 0.6, 6 hrs. 0.4, 12 hrs. 1.7, 18 hrs. 2.1, 24 hrs. 2.4. En el **Grupo B** a los 0 mins. 7.9, 15 mins. 6.6, 30 mins. 2.4, 60 mins. 1.4, 6 hrs. 1.6, 12 hrs. 1.7, 18 hrs. 3.1, 24 hrs. 4. En el **Grupo C** a los 0 mins. 7, 15 mins. 5.6, 30 mins. 3.3, 60 mins. 2.1, 6 hrs. 0.6, 12 hrs. 0.5, 18 hrs. 1.1, 24 hrs. 1.3. En el **Grupo D** a los 0 mins. 7.6, 15 mins. 6.6, 30 mins. 3.3, 60 mins. 1.4, 6 hrs. 0.3, 12 hrs. 0.3, 18 hrs. 0.5 y 24 hrs. 0.7 mins. Como puede observarse según la escala numérica del dolor el relación a intensidad y tiempo de duración analgésica, si existe significancia clínica importante y estadística con una “ $p < 0.05$ ” (ver tabla 8 y grafica 8).

Resultados

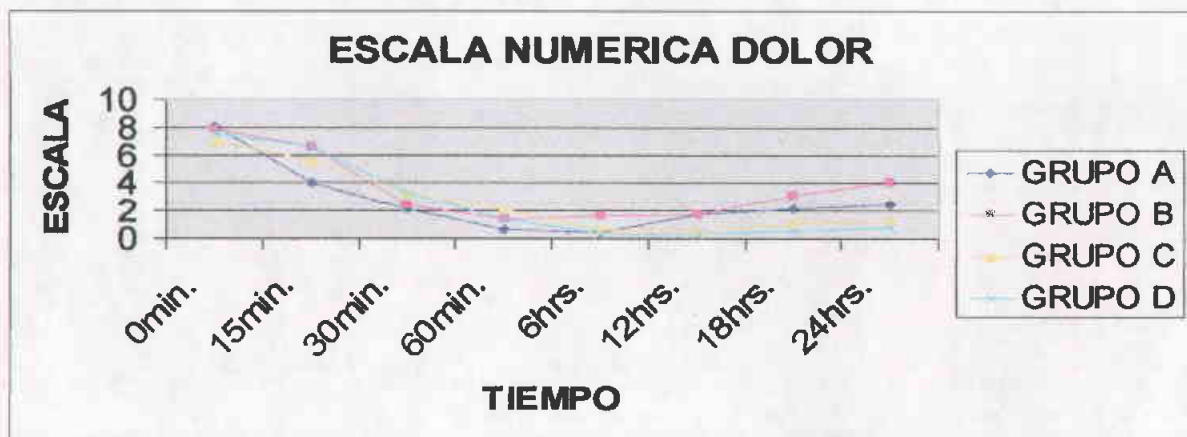
Tabla 8. Variable Grado de Intensidad del Dolor

| ESCALA | NUMERICA DOLOR | | | | | | | |
|--------|----------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| | 0min. | 15min. | 30min. | 60min. | 6hrs. | 12hrs. | 18hrs. | 24hrs. |
| A | 8.1 | 4.06 | 2.1 | 0.6 | 0.4 | 1.7 | 2.1 | 2.4 |
| B | 7.9 | 6.6 | 2.4 | 1.4 | 1.6 | 1.7 | 3.1 | 4 |
| C | 7 | 5.6 | 3.3 | 2.1 | 0.6 | 0.5 | 1.1 | 1.3 |
| D | 7.6 | 6.6 | 3.3 | 1.4 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.7 |

$p < 0.05$

Resultados

GRAFICA 8. Variable Grado de Intensidad del Dolor.



Los resultados encontrados en la variable hemodinámica Tensión Arterial Media, evaluada a los 0, 15, 30 y 60 mins. así como 6,12, 18 y 24 hrs., los cuales fueron reportados en milímetros de mercurio (mmHg), se observó el siguiente comportamiento. **Grupo A** 89.6 ±9.57 a los 0 mins., 89.15±7.95 a los 15 mins., 86.06±7.01 a los 30 mins., 88.06±8.9 a los 60 mins., 87±5.37 a las 6 hrs., 88.8±9.37 a las 12 hrs., 92.6±8.57 a las 18 hrs., 90.9±7.98 a las 24 hrs. **Grupo B** 87.22±12.38 a los 0 mins., 91.13±15.29 a los 15 mins., 87.67±12.59 a los 30 mins., 92.2±9.20 a los 60 mins., 90.5±10.72 a las 6 hrs., 89±8.00 a las 12 hrs., 90.2±7.62 a las 18 hrs. y 90.2±11.15 a las 24 hrs. **Grupo C** a los 0 mins. 95.23±9.94, a los 15 mins. 93.2±7.92, a los 30 mins. 90.13±5.85, a los 60 mins. 88.6±5.96, a las 6 hrs. 85.2±5.71, a las 12 hrs. 87±4.47, a las 18 hrs. 90.1±6.75 y a las 24 hrs. 91.7±9.22. **Grupo D** a los 0 mins. 92.97±12.50, a los 15 mins. 94.74±10.97, a los 30 mins. 93.32±10.57, a los 60 mins. 86.04±13.42, a las 6 hrs. 87.38±13.67, a las 12 hrs. 85±12.56, a las 18 hrs. 89.31±11.71 y a las 24 hrs. 86.7±16.75. El parámetro hemodinámica Tensión Arterial Media se mostró dentro de la normalidad, por lo que no se encontró significancia clínica ni estadística con una “p >0.05” (ver tabla 9 y grafica 9)..

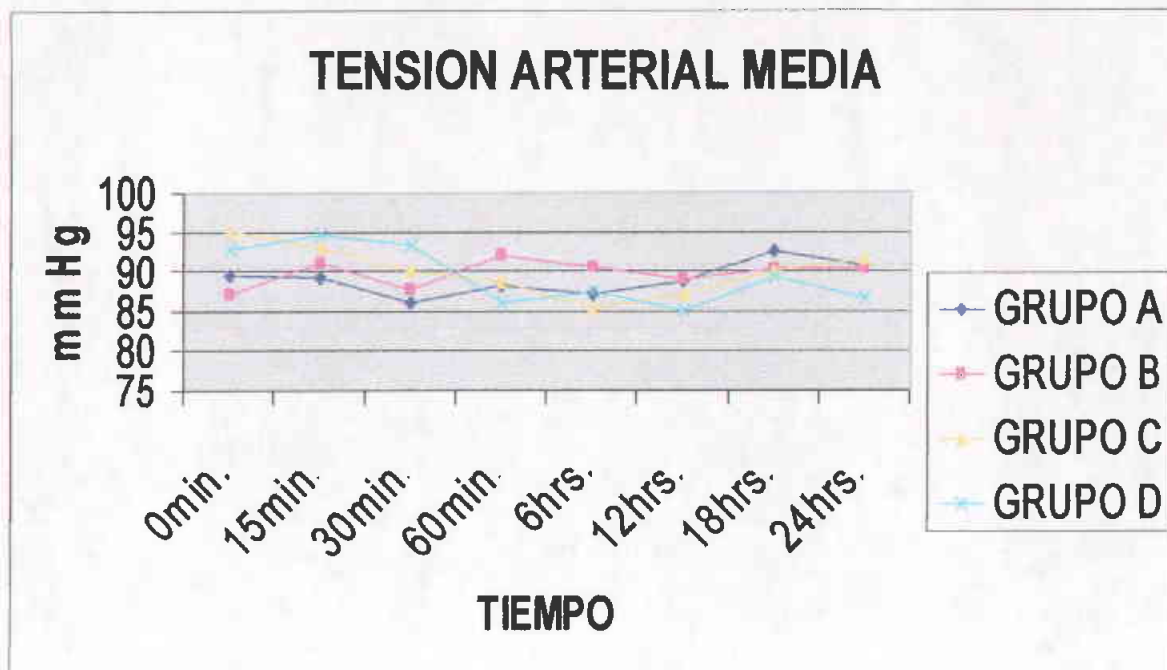
Resultados

Tabla 9. Variable Hemodinámica Tensión Arterial Media (mmHg).

| TENSION ARTERIAL MEDIA | | | | | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| | 0min. | 15min. | 30min. | 60min. | 6hrs. | 12hrs. | 18hrs. | 24hrs. |
| A | 89.6±9.57 | 89.15±7.95 | 86.06±7.01 | 88.06±8.9 | 87±5.37 | 88.8±9.37 | 92.6±8.57 | 90.9±7.98 |
| B | 87.22±12.38 | 91.13±15.29 | 87.67±12.59 | 92.2±9.20 | 90.5±10.72 | 89±8.00 | 90.2±7.62 | 90.2±11.15 |
| C | 95.23±9.94 | 93.2±7.92 | 90.13±5.85 | 88.6±5.96 | 85.2±5.71 | 87±4.47 | 90.1±6.75 | 91.7±9.22 |
| D | 92.97±12.50 | 94.79±10.97 | 93.32±10.57 | 86±13.42 | 87.3±13.67 | 85±12.56 | 89.3±11.71 | 86.7±16.75 |
| p>0.05 | | | | | | | | |

Resultados

GRAFICA 9. Variable Hemodinámica Tensión Arterial Media (mmHg).



Los resultados observados en la variable hemodinámica frecuencia cardiaca medida en latidos por minuto (LPM), evaluada a los 0, 15, 30, 60 mins. y 6, 12, 18 y 24 hrs., se observó en el **Grupo A** a los 0 mins. 70.03 ± 14.17 , a los 15 mins. 69.63 ± 13.04 , 30 mins. 69.04 ± 7.14 , a los 60 mins. 70.71 ± 7.97 , 6 hrs. 70.4 ± 8.08 , 12 hrs. 72.7 ± 12.11 , 18 hrs. 73.02 ± 11.27 , a las 24 hrs. 71.5 ± 9.91 . **Grupo B** a los 0 mins. 77.05 ± 15.50 , 15 mins. 79.16 ± 16.08 , 30 mins. 73.08 ± 13.55 , 60 mins. 74.49 ± 12.27 , 6 hrs. 75.9 ± 16.45 , 12 hrs. 73.36 ± 8.88 , 18 hrs. 77 ± 13.45 y 24 hrs. 79.38 ± 17.17 . **Grupo C** a los 0 mins. 73.76 ± 11.97 , 15 mins. 71.85 ± 12.48 , 30 mins. 73.34 ± 13.44 , 60 mins. 73.31 ± 10.73 , 6 hrs. 73.52 ± 10.73 , 12 hrs. 76.95 ± 8.22 , 18 hrs. 75.16 ± 11.47 , 24 hrs. 79.64 ± 12.27 . **Grupo D** a los 0 mins. 85.09 ± 11.47 , 15 mins. 84.40 ± 10.24 , 30 mins. 78.06 ± 12.86 , 60 mins. 75.35 ± 11.15 , 6 hrs. 72.11 ± 8.29 , 12 hrs. 78.01 ± 5.75 , 18 hrs. 76.63 ± 6.29 y 24 hrs. 77.21 ± 8.27 . El parámetro hemodinámico Frecuencia Cardiaca se mostró dentro de la normalidad por lo que no se encontró significancia clínica ni estadística con una “p > 0.05” (ver tabla 10 y grafica 10).

Resultados

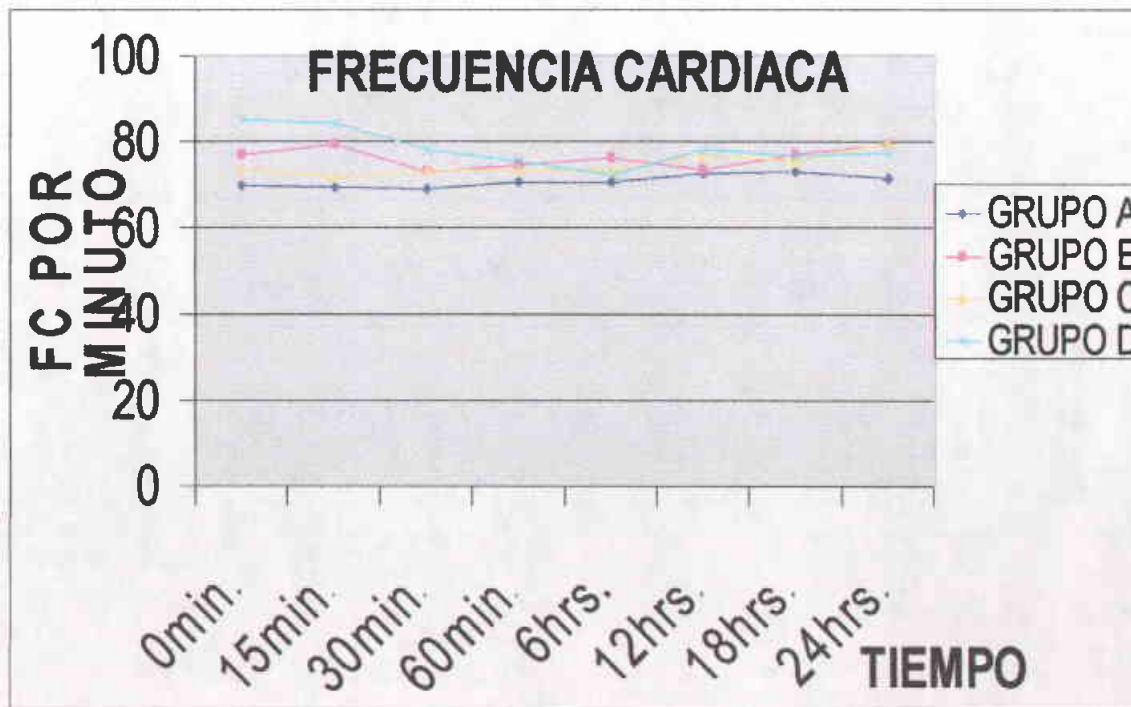
Tabla 10. Variable Hemodinámica Frecuencia Cardiaca (LPM)

| FRECUENCIA CARDIACA | | 0min. | 15min. | 30min. | 60min. | 6hrs. | 12hrs. | 18hrs. | 24hrs. |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------|
| A | 70.03±14.17 | 69.63±13.04 | 69.04±7.14 | 70.7±7.97 | 70.4±8.08 | 72.7±12.11 | 73.02±11.27 | 71.5±9.91 | |
| B | 77.05±15.50 | 79.16±16.08 | 73.08±13.55 | 74.49±12.27 | 75.9±16.45 | 73.36±8.88 | 77±13.45 | 79.38±17.17 | |
| C | 73.76±11.97 | 71.85±12.48 | 73.34±13.44 | 73.31±10.73 | 73.52±10.73 | 76.95±8.22 | 75.16±11.47 | 79.64±12.27 | |
| D | 85.09±11.47 | 84.40±10.24 | 78.06±12.83 | 75.35±11.15 | 72.11±8.29 | 78.01±5.75 | 76.63±6.29 | 77.21±8.27 | |

p>0.05

RESULTADOS

GRAFICA 10. Variable Hemodinámica Frecuencia Cardiaca (LPM).



Resultados

Es importante mencionar que en la variable grado de bloqueo motor, evaluada por medio de Escala de Bromage, ninguno de los pacientes de los cuatro grupo estudiados, mostró bloqueo motor.

TIPO DE INTERVENCION QUIRURGICA

| PROCEDIMIENTO QX | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C | GRUPO D |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Colecistectomía laparoscópica | 1 | 1 | 3 | 1 |
| Colecistectomía abierta | 5 | 2 | 2 | 1 |
| Osteosíntesis Fémur | 1 | | | |
| RTU Vejiga | 2 | | | |
| RTU Próstata | | | | 1 |
| Osteosíntesis tibia | 1 | 1 | | |
| Osteosíntesis tobillo | | | 1 | |
| Prostatectomía abierta | | | 1 | 1 |
| Aseo quirúrgico abdominal | | | 1 | |
| Sigmoidectomía | | | 1 | |
| Osteosíntesis calcáneo | | | 1 | |
| Laparotomía exploradora | | 3 | | |
| Aseo quirúrgico perianal | | 1 | | |
| Hernioplastía abdominal laparoscópica | | 1 | | 1 |
| Curetaje rotula derecha | | 1 | | |
| Exploración anal | | | | 1 |
| Osteosíntesis cadera DHS | | | | 2 |
| Apendicetomía, cierre colostomía | | | | 1 |
| Amputación supracondílea | | | | 1 |

CAPITULO III. Discusión, Conclusiones.

3.1 DISCUSION

Esta comprobada la eficacia analgésica de los medicamentos opiáceos utilizándose por vía peridural, sin embargo, existe una relación directamente proporcional de la dosis con los efectos indeseables, sobre todo náusea, vómito, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, etc. Muchos estudios muestran que la duración promedio del Fentanilo vía peridural, fluctúa de 4 a 8 horas aproximadamente, y la Morfina a dosis establecidas de 2 a 5 miligramos (mg.), la duración puede fluctuar entre las 6 a 24 hrs., en relación a la dosis se refiere que a mayor dosis existe una mayor incidencia de efectos colaterales. En este estudio, en el cual se utilizaron los dos fármacos antes mencionados, utilizándose distintos diluyentes como solución Cloruro de Sodio al 0.9% y solución Dextran con peso molecular de 40,000, se redujeron las dosis en aproximadamente 50% a las dosis recomendadas, encontrándose un significativo aumento en la duración en los grupos en los cuales se utilizó como diluyente Dextran 40, sin encontrarse en forma importante efectos secundarios como náusea, vómito, prurito, etc. Según revisiones bibliográficas, para realizar el presente estudio, se investigó la posibilidad de alteraciones del uso de Dextran vía peridural, cuyo uso se centró en el manejo y/o alivio de cefalea postpunción de duramadre, no presentándose en nuestro estudio ningún tipo de complicación, por lo que consideramos que su uso puede ser seguro.

La presencia del dolor postoperatorio, se puede ver reflejado por mecanismos ya conocidos, disturbios o alteraciones en parámetros hemodinámicas como son hipertensión, taquicardia, y como puede observarse en nuestros resultados, se encontró estabilidad hemodinámica durante el postoperatorio, por lo que en los cuatro grupos el uso de opiáceos es efectivo para controlar el dolor agudo postoperatorio, dicho control

si se reflejo en la duración, ya que Morfina+Dextran 40 mostró ventaja en relación con el Fentanilo+Dextran 40. No pudimos demostrar una duración real del tiempo de duración analgesica sobre todo durante el uso de Morfina+Dextran 40 ya que en más del 90% de los pacientes postoperados, fueron dados de alta en las siguientes 24 hrs. Sin embargo, la Escala Numérica del Dolor reportada en nuestros resultados, muestra que posiblemente dicha duración es mucho mayor a las 24 hrs. Es importante mencionar que en el grupo en el cual se utilizo en Fentanilo diluido con solución Cloruro de Sodio 0.9%, requirieron dosis analgésicas de rescate vía intravenosa después de las 6 horas de aplicada la dosis única vía peridural en un 90%, en cambio, en los grupos donde se utilizo Fentanilo+Dextran, la utilización de analgésico intravenoso de rescate fue de un 15%. En el grupo donde se utilizo Morfina+Dextran, no se requirió dosis de rescate de analgésico intravenoso.

3.2 CONCLUSIONES

- 1.-** El uso de opiáceos vía peridural, son efectivos en el alivio del dolor postoperatorio agudo.
- 2.-** La dilución de opiáceos como Morfina y Fentanilo en solución hipertónica Dextran 40, mostró significancia clínica en cuanto a duración de efecto analgésico.
- 3.-** La duración analgésica del grupo Morfina+Dextran 40, supero las 24 hrs. de duración.
- 4.-** La duración analgésica del grupo Fentanilo+Dextran 40 fluctuó entre las 15 a 18 hrs.
- 5.-** El tiempo de latencia en los cuatro grupos fue muy similar, siendo aproximado a los 20 minutos.
- 6.-** Los efectos indeseables como nausea, vomito, prurito, retención urinaria y depresión respiratoria, fueron mínimos, presentándose retención urinaria solo en un paciente perteneciente al grupo Fentanilo+Cloruro de Sodio 0.9%, nausea y vomito en

3 pacientes pertenecientes al grupo Morfina+Cloruro de Sodio 0.9% y 2 pacientes en el grupo Morfina+Dextran 40, sin presentarse depresión respiratoria en ninguno de los pacientes estudiados.

6.- Todos los grupos presentaron adecuada estabilidad hemodinámica.

7.- La dosis única vía peridural de 2mg. Morfina+Dextran 40, no requirió analgésico intravenoso de rescate durante 24 horas.

8.- La dosis única vía peridural de 100mcg. Fentanilo+Dextran 40, requirió analgésico intravenoso de rescate en un 20%, antes de las 15 horas del postoperatorio.

9.- Los grupos donde se utilizó solución Cloruro de Sodio 0.9% como diluyente, requirieron analgésico intravenoso de rescate en forma importante.

10.- No se mostró sedación postoperatoria en ninguno de los grupos estudiados.

SUGERENCIAS

1.- Administrar la dilución analgésica vía peridural conteniendo opiáceo+dextran 20 minutos antes de terminado el procedimiento, dado la duración de latencia encontrada.

2.- Combinar la dilución analgésica opiáceo+dextran con anestésico local a concentraciones analgésicas.

3 pacientes pertenecientes al grupo Morfina+Cloruro de Sodio 0.9% y 2 pacientes en el grupo Morfina+Dextran 40, sin presentarse depresión respiratoria en ninguno de los pacientes estudiados.

6.- Todos los grupos presentaron adecuada estabilidad hemodinámica.

7.- La dosis única vía peridural de 2mg. Morfina+Dextran 40, no requirió analgésico intravenoso de rescate durante 24 horas.

8.- La dosis única vía peridural de 100mcg. Fentanilo+Dextran 40, requirió analgésico intravenoso de rescate en un 20%, antes de las 15 horas del postoperatorio.

9.- Los grupos donde se utilizó solución Cloruro de Sodio 0.9% como diluyente, requirieron analgésico intravenoso de rescate en forma importante.

10.- No se mostró sedación postoperatoria en ninguno de los grupos estudiados.

SUGERENCIAS

1.- Administrar la dilución analgésica vía peridural conteniendo opiáceo+dextran 20 minutos antes de terminado el procedimiento, dado la duración de latencia encontrada.

2.- Combinar la dilución analgésica opiáceo+dextran con anestésico local a concentraciones analgésicas.

**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
"DR. ERNESTO RAMOS BOURS"**

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE ESTUDIO

NOMBRE _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____ ASA: _____

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO: _____

ESCALA NUMERICA DEL DOLOR (END): 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

HORA DE ADMINISTRACION: _____

TIEMPO DE LATENCIA: _____

END: 0min. ___ 15min. ___ 30min. ___ 1hr. ___ 6hrs. ___ 12hrs. ___ 18hrs. ___ 24hrs. ___

TA: 0min. ___ 15min. ___ 30min. ___ 1hr. ___ 6hrs. ___ 12hrs. ___ 18hrs. ___ 24hrs. ___

FC: 0min. ___ 15 min. ___ 30min. ___ 1hr. ___ 6hrs. ___ 12hrs. ___ 18hrs. ___ 24hrs. ___

BSCALA BROMAGE : 0min. ___ 30min. ___ 1hr. ___ 6hrs. ___ 12hrs. ___ 18hrs. ___ 24hrs. ___

DURACION TOTAL ANALGESICA : _____

DOSIS RESCATE PRN : _____

EFFECTOS COLATERALES

DEPRESION RESPIRATORIA : _____

GRADO SEDACION RAMSAY : _____

NAUSEA : _____

VOMITO : _____

PRURITO : _____

RETENCION URINARIA : _____

COMPLICACIONES : _____

Dr. Jesús Octavio Campa Mendoza
Residente Anestesiología

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Morgan E. Jr., Maged S.M. "ANESTESIOLOGIA CLINICA", 3ª. Edición, 2003. Manual Moderno Editorial.
- 2.- Ready L.B., Loper KA, Nesly M. Postoperative epidural morphine is safe in surgical wards. *Anesthesiology*, 1991, 75: 452-455.
- 3.- James Duke, " SECRETOS DE ANESTESIA", 2a. Edición, 2002. Mc Graw Hill Interamericana. Editorial.
- 4.- Ready L.B., Acute Perioperative Pain. Miller R.D. "ANESTESIA", 5ª. Edición, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p. 2328-2334.
- 5.- Rawal N., Spinal opioids for acute pain managment. En Raj PP Ed., Practical Management of Pain 3a. Edicion., St. Louis, Mosby, 2000, p.689-703.
- 6.- Nordberg G., Hedner T., Mellstrand T., Pharmacokinetic aspects of intrathecal Morphine analgesia. *Anesthesiology*. 1984; 60: 448-454.
- 7.- Barrios-Alarcon J., Aldrete J.A., Paragas-Tapia D., Relief of post-lumbar puncture headache with epidural Dextran 40: A preliminary report. *Reg. Anesthesia* 1989; 14: 78-80.
- 8.- Salvador L.,Carrero E., Castillo J. Prevention of postdural puncture headache with epidural-administered dextran 40. *Reg. Anestesia* 1992;17: 357-8.
- 9.- Aldrete J.A., Persistent postdural puncture headache treated with epidural infusión of dextran. *Headache*, 1994, 34: 264-5.
- 10.- Lander C.J., Korkon G.A., Histopathologic consequences of epidural blood patch and epidurally administered dextran 40. *Anesthesiology*, 1988: 69, A410.
- 11.- Corell D.J., Viscusi E.R., Torjman M.C., Safety and efficacy of sustained-release encapsulated morphine(C0401) for total hip arthroplasty. *Anesthesia-Analgesia*, 1999:88, p 271S.
- 12.- Viscusi E., Martin Gavin, Hartrick, Forty-eight Hours of Postoperative Pain Relief after Total Hip Arthroplasty with a Novel, Extended-Release Epidural Morphine Formulation. *Anesthesiology*, 2005:102, 1014-1022.
- 13.- Extended-release morphine takes ACTION against chronic pain. *Inpharma Weekly*, 2005: 12, April 9, 1482.
- 14.- Goodman&Gilman, "LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA", 15va. Edición, 2000, Mc Graw Hill Interamericana, Editorial.