

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ “
DIVISIÓN DE ANESTESIOLOGÍA**



**CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON MORFINA-DEXMEDETOMIDINA VS
MORFINA CLONIDINA VIA SUBCUTÁNEA EN CIRUGÍA MAYOR
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. ANA CAROLINA HERNÁNDEZ SILVA

DR. HILARIO GUTIÉRREZ ACAR

Director de Tesis

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”
en la Jefatura del Servicio de**

Anestesiología bajo la dirección del Dr. Hilario Gutiérrez Acar.

Este trabajo de Tesis con No. PROT.02-60-2008 presentado por el alumno Ana Carolina Hernández Silva se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Hilario Gutiérrez Acar, y la División de Investigación epidemiológica a cargo del Dr. Víctor Noé García Edgar con fecha del 11 de Agosto del 2008 para su impresión final.

División de Investigación epidemiológica

Dr. Víctor Noé García Edgar

Tutor Principal

Dr. Hilario Gutiérrez Acar

Autorizaciones

Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Jefe de la División de Anestesiología y Asesor de Tesis
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Alfonso Galván Montaña
Director de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON MORFINA - DEXMEDETOMIDINA VS
MORFINA - CLONIDINA VÍA SUBCUTÁNEA EN CIRUGÍA MAYOR**

Colaboradores:

**Nombre: Dr. Hilario Gutiérrez Acar. Jefe de la División de Anestesiología del Hospital
General “Dr. Manuel Gea González”**

Firma: _____

Nombre: Dr. Víctor Ortiz. Residente de segundo año de Anestesiología

Firma: _____

Nombre: Dr. Erick Duncley. Residente de primer año de Anestesiología

Firma: _____

INDICE

Glosario	IV
Relación de figuras y tablas	V
Resumen	VI
Abstract	VII
1. Introducción	10
2. Antecedentes.....	11
2.1. Generalidades.....	11
2.2. Escalas de valoración del dolor.....	14
2.3 Opiodes.....	15
2.4 Alfa 2 agonistas	21
3. Justificación	23
4. Hipótesis.....	23
5. Objetivos.....	24
5.1. Objetivo General.....	24
5.2. Objetivos Particulares.....	24
6. Material y Métodos	24
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
7. Resultados.....	27
8. Discusión	46
9. Conclusiones	47
10. Perspectivas.....	48
11. Bibliografía.....	49
12. Anexos.....	51
12.1. Anexo No. 1	51
12.2. Anexo No. 2	52

RESUMEN

En este trabajo se analizó la eficacia del uso de morfina-dexmedetomidina versus morfina clonidina vía subcutánea para control del dolor postoperatorio en dos grupos de pacientes Grupo A y B con 11 pacientes cada uno en total 22 pacientes sometidos a laparotomía exploradora. Se les administró 200 mcg de Morfina más dexmedetomidina o clonidina vía subcutánea 30 min antes del terminar la cirugía. Posteriormente se recabaron los datos en base a escalas de valoración de dolor (EDV) y (EACN) a los 30 min, 1 hr, 2 horas y 4 horas posteriores a la cirugía, al igual que los efectos adversos.

Se obtuvo que el grupo A presentó mayor intensidad de dolor a las 2 hrs y 4 hrs postquirúrgicas comparados con el grupo B y registro dolor moderado desde los primeros 30 min posteriores a la cirugía. El grupo B reportó mayor estabilidad en cuanto a TA, FC y control del dolor a los 30 min, 1 hr, 2 h y 4 hr si es estadísticamente significativos pero no representativo por el tamaño de la muestra por lo tanto podemos deducir que los pacientes del Grupo B tienen mejor control del dolor postoperatorio que los pacientes del grupo A.

Abstract

In this work-experiment we analyzed the efficiency of the use of morfina-dexmedetomidina versus morfina clonidina subcutaneous to control the post-surgery pain in two groups of patients Group "A" and "B" each with 11 patients totaling 22 patients who were submitted to laparotomia exploration. They were administered with 200 mcg of morfin in addition to dexmedetomidina or clonidina via subcutaneous, 30 minutes before ending surgery. Afterwards, data was recollected on the basis of pain evaluation scales (EDV) and (EACN) 30 minutes, 1hour, 2 hours, and 4 hours after surgery, and the same was done for contrary effects.

The result being that Group "A" presented more pain intensity, two hours and 4 hours post-surgery compared to Group "B" and registered moderate pain as of 30 minutes after surgery. Group "B" reported major stability as to TA, FC and pain control after 30 minutes, 1 hour, 2 hours, and 4 hours if it is statistically significant, but not representative by the sample size, therefore, we can deduct that patients in Group "B" have better post-surgery pain control than the patients in Group "A".

1. INTRODUCCION

El control dolor postoperatorio sigue siendo un reto para el personal médico ya que su incidencia reporta la literatura es de aproximadamente el 70%. Condiciona a su vez actitudes negativas ante una nueva intervención quirúrgica. Tiene repercusión a nivel hemodinámico importante y esto pudiera agravar el estado de salud del paciente en el periodo postquirúrgico inmediato. Por este motivo se tomó la decisión de estudiar el comportamiento de la morfina con un alfa 2 agonista como la dexmedetomidina y la clonidina y a su vez una alternativa de administración de los fármacos que es poco utilizada como lo es la vía subcutánea. Se formaron 2 grupos de analgesia cada uno con 11 pacientes, Grupo A y Grupo B, 30 min antes de terminar el procedimiento quirúrgico se les administró 200 mcg/Kg de morfina SC más 1 mcg de dexmedetomidina o clonidina según el caso vía SC. En el área de recuperación se valoraba la intensidad del dolor durante 4 horas y mediante 2 escalas de valoración llamadas EDV (Escala descriptiva verbal) en y por la Escala Análoga de Categoría Numérica (EACN) se reportaban en la hoja de recolección de datos. Para poder medir el dolor por medio de la EDV se le mostraba al paciente la tabla análoga visual y de acuerdo a la cara que eligiera se reportaba su correlación ya fuera ausente, moderado, desconfortante, horrible, intenso e intolerante (Ver Figura 1). En la EACN solo mencionaba la intensidad del dolor en una escala del 1 al 10. También se recabaron datos como Tensión Arterial (TA), Frecuencia Cardíaca (FC) y si presentaron o no náusea y vómito. A pesar de que la muestra no es representativa desde el punto de vista estadístico podemos decir que la vía subcutánea es una vía eficaz y segura para estos fármacos, el dolor se controló de manera satisfactoria y el estado hemodinámico del paciente no se modificó significativamente.

2. ANTECEDENTES

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo; es uno de los peor tratados, pudiendo durar horas o días, produce ansiedad y angustia. Condiciona comportamientos posteriores ante una nueva intervención. El trauma quirúrgico y el dolor causan una respuesta endocrina que incrementa la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas del estrés. También se produce taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglicemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo. Todo esto juega un importante papel en la morbi-mortalidad en el periodo postoperatorio (2). Por definición se acepta al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial.

El dolor presenta un componente emocional o subjetivo asociado que cada individuo integra como una vivencia propia, esto desencadena una respuesta neurovegetativa caracterizada por aumentos de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, etc.

El mecanismo fisiopatológico de la transmisión del dolor se origina a partir de un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia, etc.) que es conducido a través de un nervio periférico, formado por fibras especializadas en este tipo de transmisión, hasta el sistema nervioso central y asciende a través de unas vías medulares hasta hacerse consciente en la corteza somatosensorial. La función principal de estos sistemas es la detección, localización e identificación de los procesos patológicos que producen un daño tisular. (1)

El dolor se clasifica en:

AGUDO: Indica la presencia de lesión la cual requiere ser identificada y tratada de manera inmediata, su causa debe ser corregida y su semiología como su inicio, localización, duración exacerbación, extensión e intensidad orientan a su diagnóstico. Desencadena respuesta neurovegetativa y este tipo de dolor responde bien a analgésicos. En cuanto al tiempo no rebasa los 6 meses de evolución.

CRÓNICO: Más que un síntoma constituye una entidad nosológica por si misma. Con la cronificación del dolor se produce una disminución en el umbral de excitación, dando lugar a una serie de modificaciones psíquicas que condicionan la "fijación del dolor".

SOMÁTICO: Es la sensación dolorosa que se produce a nivel de la piel, del aparato locomotor o del tejido conectivo, se habla de dolor somático. Puede adoptar 2 formas: cuando el estímulo se localiza a nivel de la piel, entonces se habla de dolor superficial, mientras que el que se produce a nivel muscular, óseo o del tejido conjuntivo es considerado como dolor profundo.

NEUROPÁTICO: Se produce por alteraciones crónicas somatosensoriales periféricas o centrales, se caracteriza por percibirse como hormigueo, ardoroso, constante, de gran intensidad y difícil de describir.

En cuanto al dolor postoperatorio es importante identificar cuales son los factores que condicionan el grado de dolor como el tipo de intervención quirúrgica, el paciente, posibles complicaciones postoperatorias, tratamiento anestésico, calidad de cuidados postoperatorios. (3)

Referente a la intervención quirúrgica el dolor aparece con mayor frecuencia e intensidad en cirugías torácicas y abdominales, renales, gran cirugía de columna vertebral, grandes articulaciones, cirugía traumatológica de la mano y pie, y, en general, cualquier otro procedimiento de cirugía mayor (4). El tipo de incisión, también tiene gran influencia.

Está demostrado que una incisión abdominal transversa, lesiona menos los nervios intercostales, y origina menor dolor. La intensidad del dolor varía de acuerdo a la presencia de factores psíquicos y emocionales por parte del paciente. La calidad del tratamiento pre, intra y postoperatorio influyen directa o indirectamente en la incidencia y la intensidad del dolor (3). A finales de la década de los años 80, la incidencia de dolor postoperatorio moderado o severo osciló entre el 30 y el 75% (25), aunque en 1988 se produce un avance sustancial en el tratamiento de este dolor con la creación, en Estados Unidos, de una unidad de dolor agudo, sin embargo publicaciones recientes nos indican que incluso con la creación de estas unidades el dolor postoperatorio de moderado a intenso sigue registrándose entre un 50 y un 70% de los pacientes.

Para evaluar el dolor existen diversos métodos entre ellos escalas de evaluación del dolor, su principal atractivo es su sencillez, puesta de manifiesto en el elevado número de pacientes que no encuentran dificultad para entenderlas. La forma más común de medir el dolor clínico es pedir a un paciente que nos indique la intensidad del mismo.

Esta cuantificación se obtiene con la utilización de escalas que reflejan la respuesta del paciente al ser interrogado acerca de la intensidad de su dolor. Buena prueba de ello la constituye el artículo de Aubrun y cols., donde el 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar la sala de recuperación postanestésica, lo cual no sorprende teniendo en cuenta que sólo el 6% de los mismos reciben morfina por vía intravenosa, mientras que un 40% reciben paracetamol. (3)

Entre las múltiples escalas diseñadas, destaca la utilización de la Escala Descriptiva Simple y la VAS (Escala Visual Análoga) En la escala descriptiva la terminología utilizada para valorar el alivio del dolor es similar a la escala descriptiva, 0: no alivio, 1: alivio ligero, 2: alivio moderado y 3: alivio completo. La VAS, que inicialmente se introdujo para valorar diferentes estados de ánimo en pacientes sometidos a estudio psicológico, alcanzó rápidamente una gran difusión en el campo de la analgesiometría. Consiste en una línea horizontal de 10 cm, la longitud no debe ser en ningún caso inferior a esta medida, ya que longitudes inferiores (ej. 5 cm) se asocian a un margen de error muy alto. El registro de puntuaciones, una vez obtenida la respuesta del paciente, debe ser muy precisa y exacta, debiéndose usar siempre la misma regla graduada, anotando la puntuación en milímetros. Por ello, de cara a la puntuación es más conveniente considerar la línea entre 0 y 100 mm. Con la VAS la respuesta del paciente no es de carácter verbal. Éste marca sobre la línea presentada el punto que mejor refleje la intensidad del dolor, o bien la magnitud del alivio experimentado tras la administración de un determinado tratamiento. Con el objetivo de reducir al mínimo posible el índice de respuestas incorrectas, debe explicarse al paciente el procedimiento antes de realizar la prueba. Sin embargo, algunos autores reportan entre un 11 % de error de respuestas erróneas esto no ha impedido que la VAS se haya utilizado con gran profusión en la investigación clínica del dolor (5) (6).

FIGURA 1. ESCALAS UNIDIMENSIONALES DE VALORACIÓN DEL DOLOR

ESCALA DESCRIPTIVA VERBAL Y ESCALA VISUAL ANÁLOGA

- Escala Visual Análoga (EVA)

-

0-----100
"sin dolor" "El peor dolor"

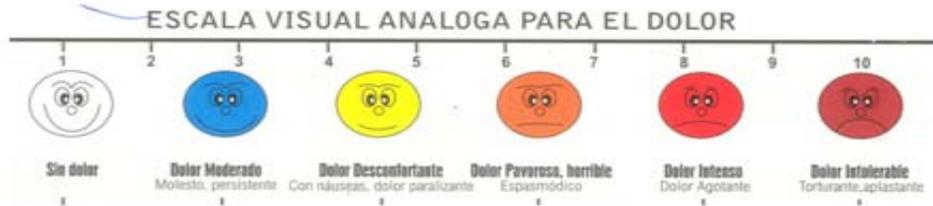


FIGURA 2.

- Escala Análoga de categoría numérica (EACN)

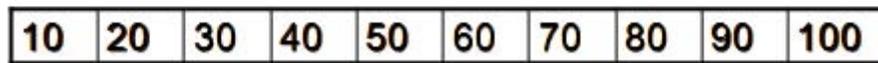
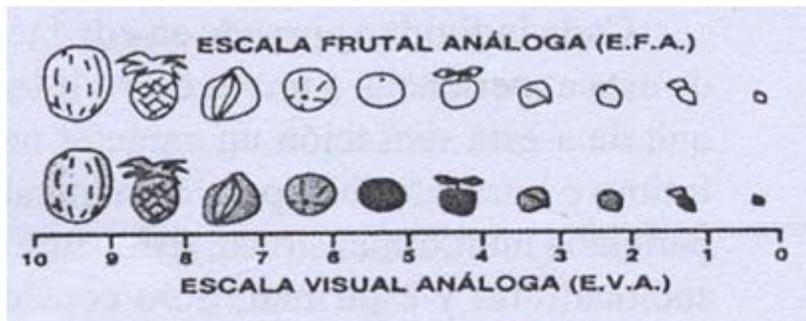


FIGURA 3.

- Escala Frutal Análoga.
- Útil en niños y pacientes con problemas cognitivos, dificultad para la comprensión del lenguaje o con escasa o nula escolaridad.



OPIOIDES

OPIOIDES ENDÓGENOS

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y una distribución desde el punto de vista anatómico característica. Estos precursores son: la proencefalina también llamada proencefalina A, proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina o nombrada también proencefalina B.

DISTRIBUCIÓN

Es a nivel del núcleo arqueado, que se continúa con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico y hacia la médula espinal. Los derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas. Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidas por todo el Sistema Nervioso Central aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en un grupo neuronal en ocasiones se expresa más de un familia dentro de la misma neurona. Los péptidos de la proencefalina se encuentran en áreas relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal), para la modulación de la conducta afectiva (por ejemplo amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral), para la modulación del control motor (núcleo caudal y globus pálido) y para la regulación del sistema nervioso autónomo (en bulbo raquídeo) y de las funciones neuroendócrinas en la eminencia media.

TIPOS DE RECEPTORES

Existen 3 tipos de receptores para los opiodes: Mu, delta y kappa se subdividen en Mu1 y Mu2 K1a, 1b, 2a, 2b, delta 1 y delta 2, épsilon, para el sistema inmunitario. Los receptores mu representan el 22% de los receptores opioides, los delta el 35% y los kappa el 42%. Sus acciones farmacológicas producen analgesia, depresión del centro respiratorio, depresión de la peristálsis del intestino con aumento del tono del músculo liso intestinal, (constipación) depresión de las contracciones del tracto urinario así como aumento del tono del músculo liso, (retención urinaria) acción sobre el sistema nervioso central. Su distribución en a nivel medular al haz paleoespinotálámico en la lámina I, II y IV a nivel supraespinal, en la sustancia periacueductal, nervio trigeminal, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, en la habénula, el sistema límbico (= conducta emocional del dolor), amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo. Fuera del Sistema Nervioso, se los encontró en la Médula suprarrenal, en el intestino, en el tracto urinario, en el pulmón, en los glóbulos rojos y en el sistema inmunitario (= receptor epsilon).

CLASIFICACION

TABLA No. 1. CLASIFICACIÓN

OPIOIDES NATURALES	OPIOIDES SEMISINTÉTICOS	OPIOIDES SINTÉTICOS
Morfina Codeína Papaverina Noscapina	Dionina Heroína o diacilmorfina Hidromorfona (dihidromorfinona) Oximorfona Apomorfina Dehidroxicodeinona Oxicodona	Meperidina Tramadol Metadona Pentazosina Nalbufina Buprenorfina Fentanilo Alfentanil Sulfentanil Dextrometorfan Loperamida Difenoxilato Naloxona Nalmefene Naltrexona Dextropropoxifeno

Los derivados naturales se clasifican en:

FENANTRENOS: Morfina, Codeína, Tebaína

BENCILISOQUINOLINAS: Papaverina y Noscapina

Desde el punto de vista funcional se clasifican según su acción y efectos sobre el tipo de receptor en donde se fijan e interactúan: agonistas (morfina), antagonistas-agonistas (nalbufina), agonistas parciales (buprenorfina) y antagonistas (naloxona).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los eventos que siguen a la unión del receptor con sus agonistas son complejos e intervienen los canales iónicos como el calcio, sodio y magnesio, la calmodulina, la adenilciclasa, los nucleótidos cíclicos y la hiperpolarización de la membrana. Al despolarizarse la fibra C, aumenta el calcio intracelular lo que lleva a la liberación de glutamato y aspartato (aminoácidos excitatorios= AAE), neuroquininas, sustancia P.

La interacción del receptor con el agonista, provoca la disminución en la frecuencia de descargas en las fibras C, es decir se hiperpolariza. El receptor también es postsináptico sobre las neuronas de proyección: sistema límbico, regulación y modulación de la percepción, también intervienen en la modulación del dolor, interviniendo en el mecanismo "WIND UP" (potenciación) mediada por el receptor NMDA-glicina donde los opioides cambian la disponibilidad del magnesio que actúa como regulador de la compuerta.

Los opioides impiden la entrada de calcio al interior de la célula de la siguiente manera 1.- los receptores mu aumentan la salida de iones potasio lo que impide la entrada de calcio. 2.- los receptores kappa inhiben la entrada de calcio a la neurona por disminuir el influjo a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, por lo tanto el aumento de calcio a nivel intracelular disminuye el efecto analgésico de los opioides.

Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona y depende de la presencia de GTP (guanosintrifosfato). Los nucleótidos cíclicos (al AMPc y el GMPc) se ha visto que tienen funciones opuestas en los diferentes sistemas biológicos como por ej. El simpático y el parasimpático. Estos segundos mensajeros, también actúan en el mecanismo de acción de los opioides con funciones opuestas es decir que el AMPc provoca hiperalgesia y el GMPc provoca analgesia. El aumento de AMPc, o su administración, o la estimulación de la adenilciclasa que sintetiza AMPc, producen:

- acción hiperalgésica
- antagoniza la acción de la morfina
- provoca síndrome de abstinencia
- acelera el desarrollo de tolerancia y resistencia cruzada.

Cuando se administra GMPc, o se estimula su síntesis a través de la guanilciclase, o se inhibe al GMPc de su destrucción, se produce analgesia y se vuelve al equilibrio.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

A nivel **cardiovascular** sus efectos se relacionan con la administración de altas dosis de opioides y principalmente con aquellos que son liberadores de histamina. Producen bradicardia sinusal por estímulo parasimpático, revierte con atropina. Se observa un aumento de catecolaminas plasmáticas. Disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal parasimpático en especial a dosis elevadas por lo tanto en aquellos pacientes dependientes de tono vagal aumentado están predispuestos a hipotensión tras la administración de opioides.

Los opioides potentes como el fentanil o remifentanil, por mencionar algunos, deben emplearse con cautela en pacientes con choque hipovolémico ya que pueden agravar el cuadro. Todos los opioides que estimulan al receptor producen disminución de la frecuencia cardíaca la cual es dosis dependiente.

A nivel **respiratorio** tienen un efecto directo sobre los centros respiratorios a nivel del tallo encefálico. Este mecanismo se debe a que reducen la capacidad de reacción al CO₂, disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia, por lo tanto existe una disminución en las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión favoreciendo un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂. Suprime el estímulo respiratorio hipóxico, elimina la función de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo, no afecta a la vasoconstricción pulmonar hipóxica, existe poca respuesta ante el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de la resistencia de la vía aérea.

En el **sistema nervioso central** producen analgesia, somnolencia y cambios del estado de ánimo. En ausencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral al igual que la presión intracraneana. En el EEG se observa la presencia de ondas delta.

Los efectos **gastrointestinales** se observan a nivel del esfínter esofágico inferior, alterando su actividad, retrasan el vaciamiento gástrico por medio de mecanismos centrales y periféricos, disminuye la percepción sensorial a nivel del recto y bloquea la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal. Producen náusea y vómito por estimulación de la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula.

MORFINA

Historia: En 1806 Frederick Sertürner redujo el opio a una solución en ácido mecónico que neutralizó con amoníaco. Sertürner llamó al alcaloide que obtuvo *principium somniferum opii* -por sus virtudes narcóticas- y posteriormente *morphium* en honor del mítico Morfeo, dios del sueño.

En 1806 Frederick Sertürner redujo el opio a una solución en ácido mecónico que neutralizó con amoníaco. Sertürner llamó al alcaloide que obtuvo *principium somniferum opii* -por sus virtudes narcóticas- y posteriormente *morphium* en honor del mítico Morfeo, dios del sueño.

Veinte años después del descubrimiento de la morfina, los laboratorios Merck (antecedente de la actual Merck, Sharp & Dohme) comienzan a fabricar este psicofármaco al por mayor.

El uso de la morfina se propaga cuando Carlos Gabriel Pravaz inventa la jeringa y Alejandro Wood desarrolla el procedimiento hipodérmico. Durante la Guerra Civil estadounidense (1861-1865), gracias a la morfina los soldados dejarían de sufrir terribles dolores. Al término de la guerra la llamada "army disease", esto es, la dependencia física de los pacientes tratados con morfina, asegura durante varios años más, tanto las ganancias de Merck, como las de la primera fábrica de agujas para jeringas que también surgió en la Unión Americana.

En Europa, la producción alemana de este psicofármaco que en 1869 era de unas dos toneladas, en 1871 pasa a ser de cinco. A principios del siglo XX, en los medios de comunicación estadounidenses, los temas favoritos eran los negros cocainizados hasta la exasperación, los chinos en siniestros fumaderos, los mexicanos montando orgías con marihuana y a nivel del alcohol, las consabidas acusaciones a irlandeses e italianos.

En medio de este clima un diputado por Vermont propone al Congreso de los Estados Unidos una ley para prohibir todo tráfico y uso no estrictamente médico de opiáceos, cocaína, hidrato de cloral y cannabis "por mínimas que fuesen las cantidades".

El gobierno estadounidense organiza en 1912 la Conferencia de La Haya. Ofreciendo mayores descuentos arancelarios, consigue la aceptación de un Convenio que limita a "usos médicos y legítimos" el opio, la morfina, la cocaína y cualquier nuevo derivado de estos "que pudiera dar lugar a abusos análogos". Alemania, Portugal, Holanda, Japón, Rusia, China e Italia se comprometen a examinar la posibilidad de dictar leyes o reglamentos que castiguen la posesión ilegal de las sustancias mencionadas y a tomar medidas para la exportación de opio a los países que deseen limitar su entrada. Francia, Persia, Siam e Inglaterra (que para esas fechas exporta ya cuarenta toneladas de morfina al año), los suscriben bajo reserva.

En 1914 se aprueba en los E.U. la Ley Harrison que regula la inscripción administrativa de fabricantes y dispensadores de opio, morfina y cocaína, previendo sanciones para el incumplimiento. Esta ley estadounidense termina exportándose al resto del planeta: en 1919 se incorporan los Convenios de la Haya en la sección 295 del Tratado de Versalles con el que finaliza la Primera Guerra Mundial

La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina, es una sustancia controlada, opioide agonista utilizada en premedicación, anestesia, analgesia, tratamiento del dolor asociado a la isquemia miocárdica y para la disnea asociada al fracaso ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar. Es el prototipo de opioide con el que se comparan los demás

Farmacocinética: Su farmacocinética se basa principalmente en el metabolismo hepático. Tiene 2 metabolitos la morfina – 6 – glucurónido (M-6-G) y la morfina -3-glucurónido (M-3-G), el primero de éstos tiene la característica de unirse fuertemente al receptor opioide y posee dos terceras partes de la acción de la morfina. La morfina produce sudoración, miosis, analgesia y depresión respiratoria. La M-3-G, tiene la característica de - unirse débilmente al receptor. Produce excitación a nivel central, mioclonías, alucinaciones, delirio agitado, convulsiones e hiperalgesia generalizada.

Algunos pacientes producen ambos tipo de metabolitos y pueden tener los síntomas descritos, mezclados.

La vida media de eliminación es de 114 minutos para la morfina y de 173 minutos para la morfina-3-glucuronido, un inactivo y predominante metabolito.

La toxicidad es directamente proporcional a la cantidad del opioide administrado y al tiempo de tratamiento.

El tratamiento de los fenómenos tóxicos consiste en cambiar de agonista e hidratar al enfermo para acelerar la eliminación del metabolito. (18)

Acciones farmacológicas:

Algunos de los efectos de la morfina se obtienen con dosis de 1 microgramo/kg/ IV, durante 5 a 10 min tales como cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino o sin cardiopatía. Puede producir liberación de histamina que en ocasiones desempeña una función importante en la hipotensión. Enmascara la vasoconstricción refleja causada por incremento de PaCO₂. Deprime todas las fases de la actividad respiratoria como frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar provocando también respiración irregular y periódica, produce también liberación de hormona antidiurética y aumenta la presión del esfínter de Oddi.

ALFA 2 AGONISTAS

Desde mediados del siglo pasado se ha investigado en como lograr nuevos compuestos con acción antagónica alfa, derivados de la estructura imidazólica de la histamina y de la feniletilamina. En 1962, en Alemania, se sintetiza un derivado imidazólico ST155 con el fin de ser un agente descongestivo. Sin embargo se observó que sus efectos principales eran la disminución de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, sequedad de las mucosas y sedación. Ya para 1965 el ST155 se usó con el nombre de clonidina y como antihipertensivo.

Los alfa 2 receptores son una clase de receptores de membrana que regulan sus acciones a través de sistemas de segundos mensajeros, por activación de nucleótidos de guanina, uniéndose a proteínas reguladoras o bien a proteína G. Los receptores de proteína G incluyen receptores adrenérgicos y de otro tipo de monoamina muscarínicos de acetilcolina, algunos para glicoproteínas, hormonas peptídicas y neuropéptidos.

RECEPTORES.

La existencia de receptores imidazolínicos diferentes de los receptores alfa 2 fue establecida en estudios en cerebros de bovinos donde se comprobó la afinidad de la clonidina con estos sitios. Sin embargo, como este fármaco comparte su afinidad tanto con receptores imidazolínicos como con receptores alfa 2, se desarrollaron nuevos compuestos, con alta selectividad sobre receptores imidazolínicos, entre los cuales la moxonidina y la rilmenidina son los de más amplio desarrollo. Su acción se efectúa sobre receptores del tipo I, que corresponden a aquéllos que ejercen acciones reguladores sobre la presión arterial. Existen también receptores imidazolínicos del tipo II los que están relacionados con la estimulación de la liberación de insulina y algunos procesos metabólicos cerebrales, pero no intervienen en la regulación de la presión arterial.

CLASIFICACIÓN.

En base a su localización sináptica se clasifican en: alfa 1 son postsinápticos y alfa y alfa 2 presinápticos; a su vez, los receptores alfa 2, se subclasifican en 3 tipos de iso-receptores, basándose en su afinidad por los ligandos adrenoreceptores. De éstos, el prototipo es alfa 2A, receptor de baja afinidad para el prazosin, pero de alta para oximetazolina, se encuentra en plaquetas humanas. El receptor alfa 2B, de baja afinidad para oximetazolina, pero de alta afinidad para el prazosin, es especialmente prevalente en pulmón y corteza renal de ratas. El alfa 2C se encuentra presente en línea celular de riñón, con gran afinidad.

DISTRIBUCIÓN

Los receptores μ_2 están distribuidos principalmente en núcleos motores dorsales del nervio vago y núcleo del tracto solitario, responsable de los efectos de bradicardia e hipotensión. Otros sitios son tálamo y áreas límbicas, núcleos del hipotálamo paraventricular, periventricular y arcuato, células de la columna intermediolateral y sustancia gelatinosa en la médula espinal; receptores postsinápticos en el músculo arterial y venoso, mediando vasoconstricción, y en miocardio, mediando liberación de norepinefrina.

FARMACODINAMIA

A nivel cardiovascular produce hipotensión por activación de receptores alfa 2 postsinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico como la actividad vagal, y el locus cereleus que es el núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, reduciendo por consiguiente, la actividad simpática.

Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. A nivel periférico la activación de adrenoreceptores alfa-2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas simpáticas, causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la poscarga.

La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción.

Sistema Nervioso Central: Produce sedación. Este efecto se debe a la acción de la clonidina sobre el *locus cereleus*. Otro efecto característico es la ansiólisis y supresión de las crisis de pánico, aunque a grandes dosis pueden tener efectos ansiogénicos. El efecto más sobresaliente sobre el sistema nervioso central es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos.

Sistema respiratorio: No se observan efectos depresores en la ventilación a menos que se administren dosis masivas, sin embargo en modelos animales se ha reportado un efecto hipóxico.

Sistema endócrino. Libera hormona del crecimiento e inhibe la esteroidogénesis sin repercusión clínica. Existe disminución del flujo simpático-adrenal con la consiguiente supresión de la respuesta hormonal al estrés durante y después de la estimulación quirúrgica.

Sistema gastrointestinal. Disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

Sistema hematológico: Sistema hematológico: Inducción de la agregación plaquetaria.

Órganos de los sentidos: Disminución de la presión intraocular, al parecer por reducción de la producción en el humor acuoso.

Sistema renal: Induce la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética (ADH). (20)

3. JUSTIFICACION

A pesar de los avances tecnológicos y de los nuevos medicamentos, el mal control del dolor de los pacientes postoperados sigue siendo uno de los principales problemas a nivel mundial ya que estadísticamente reportan que hasta en un 70% de los pacientes lo presentan tomando en cuenta este gran problema, así como el mal uso de las combinaciones de los fármacos como AINES narcóticos, proporcionando mas efectos secundarios, nos despierta gran interés encontrar la disminución de este porcentaje en el dolor postoperatorio combinando el narcótico como la morfina que es el medicamento de elección en este tipo de dolor al igual que el uso de alfa 2 agonistas como la clonidina o dexmedetomidina que realizan un sinergismo potenciando los efectos y disminuyendo las dosis de los mismos, a su vez disminuirémos los efectos secundarios con mayor potencia analgésica, así como utilizar la vía subcutánea esperando su liberación lenta y prolongando su efecto deseado. Utilizaremos la morfina a dosis de 200 mcg por kg de peso ambos con sinergismo con dexmedetomidina a 1 mcg / kg y clonidina a 2 mcg / kg por vía subcutánea 30 min antes de terminar el evento quirúrgico.

En esta sección se describe la importancia del fenómeno a estudiar y la posible aportación del trabajo de tesis

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluaron la eficacia en el control del dolor postoperatorio con morfina – dexmedetomidina vs morfina – clonidina en pacientes sometidos a cirugía mayor ASA I, II, III.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Se registro mediante la escala descriptiva verbal la intensidad del dolor

Se registro en la Escala análoga de categoría numérica la intensidad del dolor

Se reporto la presencia de náusea y/o vómito.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluaron la eficacia en el control del dolor postoperatorio con morfina – dexmedetomidina vs morfina – clonidina en pacientes sometidos a cirugía mayor ASA I, II, III.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Se registro mediante la escala descriptiva verbal la intensidad del dolor

Se registro en la Escala análoga de categoría numérica la intensidad del dolor

Se reporto la presencia de náusea y/o vómito.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio.

a). COMPARATIVO Se utilizaron 2 alfa 2 agonistas como la dexmedetomidina versus clonidina ambas con Morfina.

b) ABIERTO

c). EXPERIMENTAL Se formaron 2 grupos de analgesia cada uno conformado por 15 pacientes asignados aleatoriamente.

d) PROSPECTIVO: Los datos se obtuvieron de eventos prospectivos

ENSAYO CLINICO Y DOBLE CIEGO

.f) LONGITUDINAL

g) Pruebas de diagnóstico medir sensibilidad y especificidad

SE UTILIZARAN ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA, TABLAS, CUADROS Y GRAFICAS

h) Estudios para medir asociación

PRUEBA HIPÓTESIS E INTERVALOS DE CONFIANZA Y POR TRATARSE DE VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS, SE REALIZARA CHI CUADRADA Y T DE STUDENT

6.2. Ubicación Temporal y Espacial.

Participaron en el estudio 2 médicos residentes de segundo y primer año del servicio de Anestesiología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” teniendo como objetivo valorar mediante escalas de evaluación del dolor a todos aquellos pacientes postoperados de laparotomía exploradora durante las 4 horas posteriores al evento quirúrgico. Se les interrogará por medio de una escala visual (**FIGURA 1**) que tan intenso es el dolor que presentan y el paciente señalará la imagen que corresponda. Al mismo tiempo se le preguntará que de acuerdo a la intensidad del dolor le asigne un valor numérico del 0 al 10 (**FIGURA 2**). El residente anotará en la hoja de recolección de datos estos datos y si el paciente presentó al algún efecto adverso como náusea y vómito.

Las hojas de recolección de datos serán entregadas al investigador principal para su recopilación y análisis.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra.

Criterios de Inclusión: Pacientes ASA I, II y III.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con abdomen agudo

Pacientes valorados para laparotomía

Pacientes que sean capaces de contestar

Pacientes con agudeza visual conservada

Criterios de Exclusión: Pacientes menores de 18 años

Pacientes mayores de 80 años

Pacientes IV o V

Pacientes adictos a drogas

Pacientes con insuficiencia renal aguda

Pacientes con insuficiencia hepáticas

Pacientes con trastornos neurológicos

Pacientes con alteraciones psiquiátricas

Criterios de Eliminación: Pacientes que se conocen alérgicos a los fármacos utilizados

Pacientes alérgicos a fármacos similares a los utilizados

Pacientes intubados

Pacientes ingresados en UCI

6.4. Variables.

Independientes. Son causa de variación de los fenómenos en estudio (CAUSA)		Dependientes. Datos que son efecto de las variables independientes en estudio (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
MORFINA DEXMEDETOMIDINA O CLONIDINA SC ASA SEXO FRECUENCIA CARDIACA TENSION ARTERIAL	Categorías dicotómicas Categorías dicotómicas Cuantitativas continuas	EDV EACN NAUSEAS VOMITO	Categorías Cuantitativa Ordinal Dicotómicas

6.5. Tamaño de la Muestra.

Número total de casos del estudio = 30 pacientes

Estudio comparativo, la diferencia que se espera encontrar entre los grupos es de: 10% de analgesia a favor del grupo B el rango de variación de ambos casos: Número de grupos 2, número de casos por grupo 15
Con nivel alfa de 0.05 y potencia de la prueba - de 85%

Se incluyeron únicamente 22 pacientes ya que no contaban con los criterios de inclusión; 3 tuvieron que ser egresados intubados a piso, 2 pacientes ingresaron al área de Cuidados Intensivos, 1 presentó falla renal aguda y 1 tuvo que ser reintervenido por sangrado.

Todos lo pacientes sometidos a laparotomía exploradora entre mayo y julio del 2008, con un total de 30 pacientes, 15 por cada grupo de analgesia

6.7. Análisis Estadístico.

SE UTILIZÓ ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA, TABLAS, CUADROS Y GRAFICAS, PRUEBA HIPÓTESIS E INTERVALOS DE CONFIANZA Y POR TRATARSE DE VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS, SE REALIZARA CHI CUADRADA Y T DE STUDENT

6.8. Descripción Operativa del Estudio

7. RESULTADOS

Se estudiaron todas las variables contra el grupo de analgesia observando lo siguiente:

Tabla 2 Distribución del género entre los dos grupos de analgesia.

Grupo de Analgesia	género	N	Mean	Median	Std. Deviation	Variance	Minimum	Maximum
A	F	5	41.20	34.00	23.424	548.700	20	79
	M	6	45.33	42.50	9.288	86.267	36	60
	Total	11	43.45	42.00	16.348	267.273	20	79
B	F	6	53.50	60.00	22.537	507.900	24	80
	M	5	43.80	48.00	20.229	409.200	18	68
	Total	11	49.09	54.00	21.054	443.291	18	80
Total	F	11	47.91	47.00	22.687	514.691	20	80
	M	11	44.64	43.00	14.403	207.455	18	68
	Total	22	46.27	45.00	18.619	346.684	18	80

Se analizó en primer instancia a nuestra población por grupo de edad y sexo comparado con el grupo de analgesia y se observó un grupo homogéneo, no hubo predominio de ninguno de los 2 sexos sin embargo el rango de edad nos muestra mayor rango entre el sexo femenino.

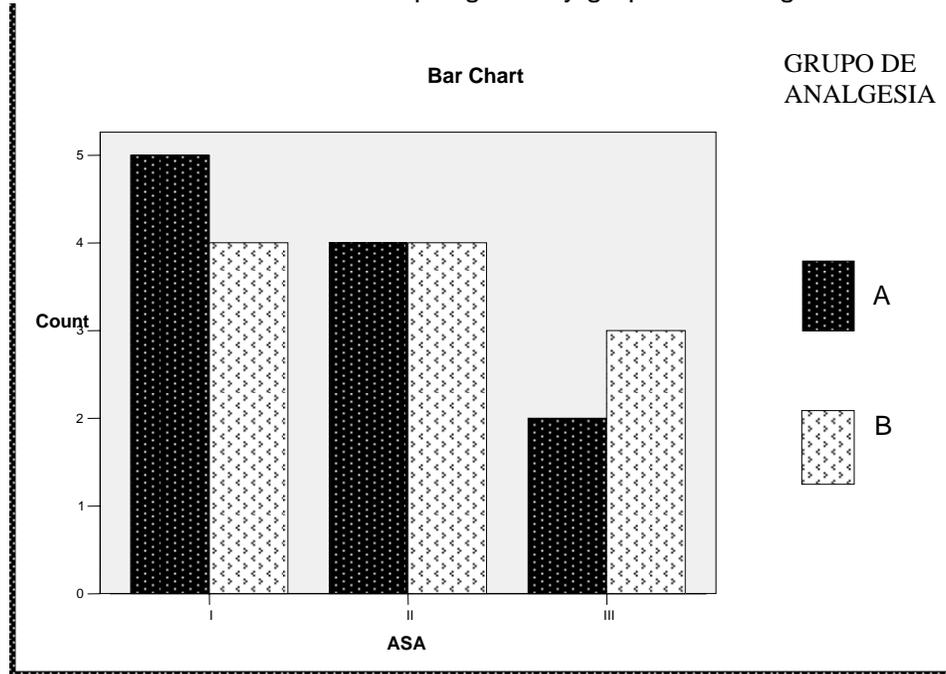
Tabla 3. ASA y grupo de analgesia

		Grupo de Analgesia		Total
		A	B	
ASA	I	5	4	9
	II	4	4	8
	III	2	3	5
Total		11	11	22

Tabla 3-A Prueba de diferencias entre los grupos de analgesia y ASA

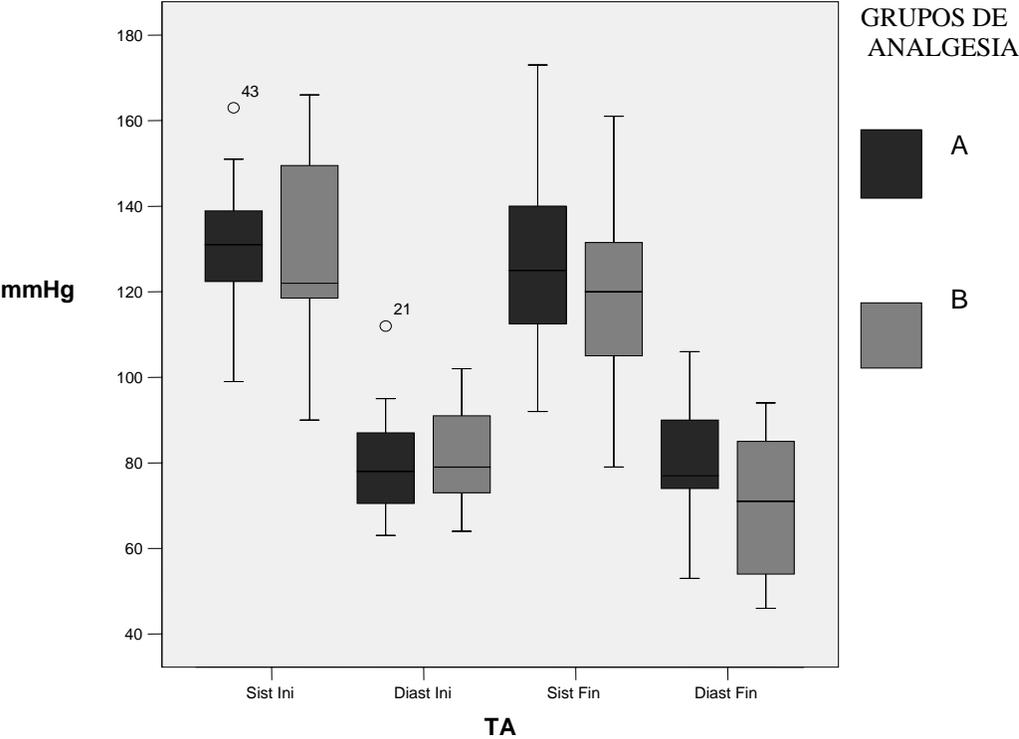
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.311(a)	2	.856
Likelihood Ratio	.313	2	.855
N of Valid Cases	22		

Grafica 1. Distribución por género y grupos de analgesia



En el caso del ASA o riesgo quirúrgico anestésico – quirúrgico el resultado de *chi cuadrada* muestra que NO hay diferencias significativas entre los grupos de analgesia y el riesgo anestésico.

Grafica 2 .TA sistólica t diastólica entre los grupos de analgesia al inicio y final de la QX



Grafica 3 .TA sistólica t diastólica entre los grupos de analgesia a los 30min y la hora después de la QX

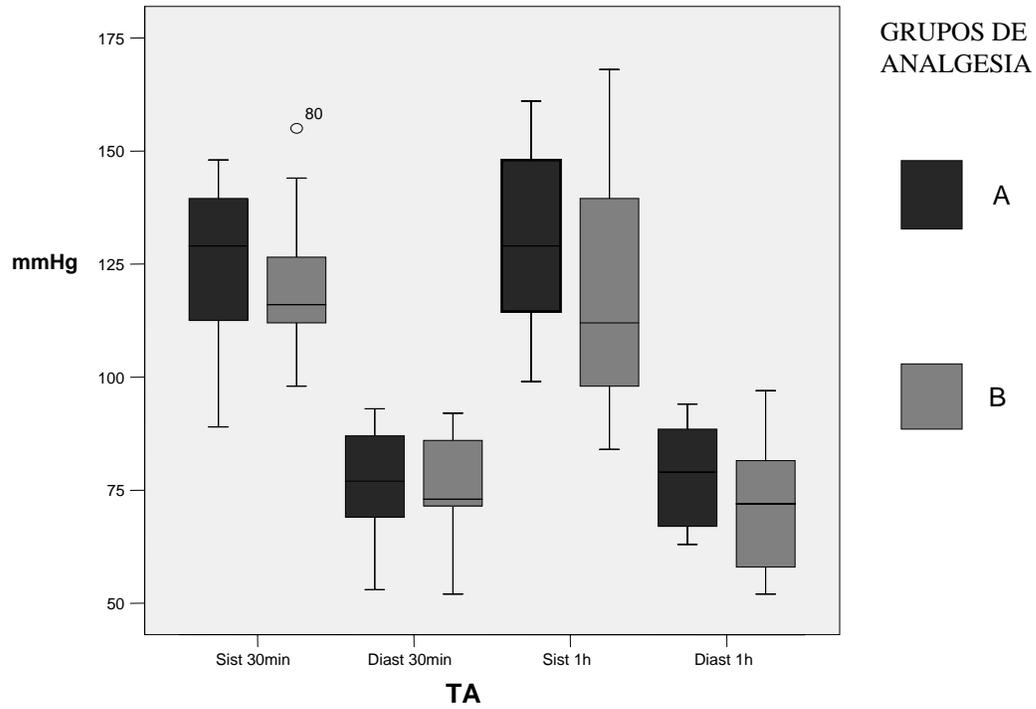


Tabla 4. Resultado de la TA por grupo de analgesia al inicio y final de la QX

Grupo de Analgesia		N 11			
A		TasisINI	TAdiasINI	TAsisFIN	TAdiasFIN
	Promedio	130.00	80.55	128.45	80.27
	Mediana	131.00	78.00	125.00	77.00
	Std. Deviation	17.922	14.264	23.539	14.738
	Variance	321.200	203.473	554.073	217.218
B		N 11			
	Promedio	130.64	82.18	118.82	70.09
	Mediana	122.00	79.00	120.00	71.00
	Std. Deviation	23.256	13.355	23.613	17.271
	Variance	540.855	178.364	557.564	298.291
Total		N 22			
	Promedio	130.32	81.36	123.64	75.18
	Mediana	125.50	78.50	121.00	75.00
	Std. Deviation	20.263	13.510	23.530	16.512
	Variance	410.608	182.528	553.671	272.632

Tabla, 4-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia. Resultado de la TA por grupo de analgesia al inicio y final de la QX

Comparación entre promedio por grupo de analgesia y TA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
TA Sist inicio	Between Groups	(Combined)	2.227	1	2.227	.005	.943
	Within Groups		8620.545	20	431.027		
	Total		8622.773	21			
TA Diast Inicio	Between Groups	(Combined)	14.727	1	14.727	.077	.784
	Within Groups		3818.364	20	190.918		
	Total		3833.091	21			
TASist final	Between Groups	(Combined)	510.727	1	510.727	.919	.349
	Within Groups		11116.364	20	555.818		
	Total		11627.091	21			
TA Diast Final	Between Groups	(Combined)	570.182	1	570.182	2.212	.153
	Within Groups		5155.091	20	257.755		
	Total		5725.273	21			

Tabla 5. Resultado de la TA por grupo de analgesia a los 30min y a la hora

Grupo de Analgesia		N 11			
A		Tasis 30m	TAdias30m	TAsis1h	TAdias1h
	Promedio	125.36	76.27	130.00	78.09
	Mediana	129.00	77.00	129.00	79.00
	Std. Deviation	18.581	13.828	20.288	11.920
	Variance	345.255	191.218	411.600	142.091
B		N 11			
	Promedio	120.64	74.82	119.09	71.45
	Mediana	116.00	73.00	112.00	72.00
	Std. Deviation	17.060	13.348	28.364	15.313
	Variance	291.055	178.164	804.491	234.473
Total		N 22			
	Promedio	123.00	75.55	124.55	74.77
	Mediana	121.50	75.00	123.00	74.00
	Std. Deviation	17.574	13.283	24.703	13.815
	Variance	308.857	176.450	610.260	190.851

Tabla 5-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia. Resultado de la TA por grupo de analgesia a los 30min y a la hora de la QX

Comparación entre promedio por grupo de analgesia y TA			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
TA Sist 30min	Between Groups	(Combined)	122.909	1	122.90	.386	.541
	Within Groups		6363.091	20	318.15		
	Total		6486.000	21			
TA Diast 30min	Between Groups	(Combined)	11.636	1	11.63	.063	.804
	Within Groups		3693.818	20	184.69		
	Total		3705.455	21			
TASist 1hora	Between Groups	(Combined)	654.545	1	654.54	1.076	.312
	Within Groups		12160.909	20	608.04		
	Total		12815.455	21			
TA Diast 1hora	Between Groups	(Combined)	242.227	1	242.22	1.287	.270
	Within Groups		3765.636	20	188.28		
	Total		4007.864	21			

Tabla. 6 Resultado de la TA por grupo de analgesia a las 2 h y a las 4h

Grupo de Analgesia		N 11			
A		Tasis 2h	TAdias2h	TAsis4h	TAdias4h
	Promedio	128.27	77.55	126.09	77.00
	Mediana	131.00	82.00	128.00	82.00
	Std. Deviation	19.251	16.676	24.801	18.133
	Variance	370.618	278.073	615.091	328.800
B		N 11			
	Promedio	127.64	75.36	138.27	82.91
	Mediana	118.00	80.00	137.00	85.00
	Std. Deviation	24.316	13.404	25.200	11.202
	Variance	591.255	179.655	635.018	125.491
Total		N 22			
	Promedio	127.95	76.45	132.18	79.95
	Mediana	122.50	81.00	129.50	82.00
	Std. Deviation	21.404	14.806	25.182	15.016
	Variance	458.141	219.212	634.156	225.474

Tabla. 6-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia. Resultado de la TA por grupo de analgesia a las 2 h y 4h de la QX

TA Sist 2h			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Between Groups	(Combined)	2.227	1	2.227	.005	.946
	Within Groups		9618.727	20	480.936		
	Total		9620.955	21			
TA Diast 2h	Between Groups	(Combined)	26.182	1	26.182	.114	.739
	Within Groups		4577.273	20	228.864		
	Total		4603.455	21			
TA Sist 4h	Between Groups	(Combined)	816.182	1	816.182	1.306	.267
	Within Groups		12501.091	20	625.055		
	Total		13317.273	21			
TA Diast 4h	Between Groups	(Combined)	192.045	1	192.045	.845	.369
	Within Groups		4542.909	20	227.145		
	Total		4734.955	21			

En cuanto a la variable TA presentaron variación en los valores a los 30 min, 1 hr, 2 y 4 hrs posteriores a la cirugía sin embargo estadísticamente no es significativo.

Tabla 7 Resultado de la FC por grupo de analgesia al inicio y final de la QX

Grupo de Analgesia		FC inicio de cirugía	FC fin de cirugía
	N	11	
A	Mean	86.18	86.73
	Median	86.00	91.00
	Std. Deviation	8.647	16.936
	Variance	74.764	286.818
B	N	11	
	Mean	85.18	77.00
	Median	89.00	79.00
	Std. Deviation	12.164	9.869
	Variance	147.964	97.400
Total	N	22	
	Mean	85.68	81.86
	Median	88.00	81.00
	Std. Deviation	10.311	14.413
	Variance	106.323	207.742

Tabla 7-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia
Resultado de la FC por grupo de analgesia a inicio y al fin de la QX

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FC al Ini Cirugía	Between Groups	(Combined)	5.500	1	5.500	.049	.826
	Within Groups		2227.273	20	111.364		
	Total		2232.773	21			
FC al Fin de la Cirugía	Between Groups	(Combined)	520.409	1	520.409	2.709	.115
	Within Groups		3842.182	20	192.109		
	Total		4362.591	21			

Tabla 8. Resultado de la FC por grupo de analgesia a los 30min y 1h

Grupo de Analgesia		FC 30min	FC a 1h
	N	11	
A	Mean	82.55	84.45

	Median	83.00	93.00
	Std. Deviation	18.875	18.991
	Variance	356.273	360.673
B	N	11	
	Mean	69.82	75.82
	Median	71.00	74.00
	Std. Deviation	9.745	8.761
	Variance	94.964	76.764
Total	N	22	
	Mean	76.18	80.14
	Median	73.00	77.50
	Std. Deviation	16.041	15.094
	Variance	257.299	227.838

Tabla 8-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia
Resultado de la FC por grupo de analgesia a los 30 min y a la hora después de la QX

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FC a los 30min	Between Groups	(Combined)	890.909	1	890.909	3.949	.061
	Within Groups		4512.364	20	225.618		
	Total		5403.273	21			
FC a la 1H	Between Groups	(Combined)	410.227	1	410.227	1.876	.186
	Within Groups		4374.364	20	218.718		
	Total		4784.591	21			

Con respecto a esta variable (FC) se advierte que a los 30 min y 1 hora si hay una disminución considerable de la frecuencia de aproximadamente del 20 %. Estadísticamente no es significativo probablemente por el tamaño de muestra.

Tabla 9. Resultado de la FC por grupo de analgesia a las 2h y 4h

Grupo de Analgesia		FC 2h	FC 4h
	N	11	

A	Mean	88.09	93.27
	Median	95.00	96.00
	Std. Deviation	17.108	16.181
	Variance	292.691	261.818
B	N	11	
	Mean	82.64	86.18
	Median	80.00	84.00
	Std. Deviation	10.828	15.184
Total	Variance	117.255	230.564
	N	22	
	Mean	85.36	89.73
	Median	85.50	88.50
	Std. Deviation	14.248	15.736
	Variance	203.004	247.636

Tabla 9-A Prueba de asociación entre grupos, valores de F y significancia
Resultado de la FC por grupo de analgesia a las 2h y a las 4h de la QX

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FC a las 2Hor	Between Groups	(Combined)	163.636	1	163.636	.798	.382
	Within Groups		4099.455	20	204.973		
	Total		4263.091	21			
FC a las 4 Hor	Between Groups	(Combined)	276.545	1	276.545	1.123	.302
	Within Groups		4923.818	20	246.191		
	Total		5200.364	21			

Tabla 10. Escala Descriptiva Verbal de dolor a los 30 minutos después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Verbal Análoga de Dolor		Grupo analgesia		Total
		A	B	
EVRA a los 30 min	1 ausente	4	10	14
	2 moderado	5	1	6

	3 desconfortable	1	0	1
	4 horrible	1	0	1
Total		11	11	22

Tabla 10-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Descriptiva Verbal de dolor a los 30 minutos en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.238(a)	3	.065
Likelihood Ratio	8.340	3	.039
N of Valid Cases	22		

Grafica 4. Distribución de dolor a los 30 min en los grupos de analgesia

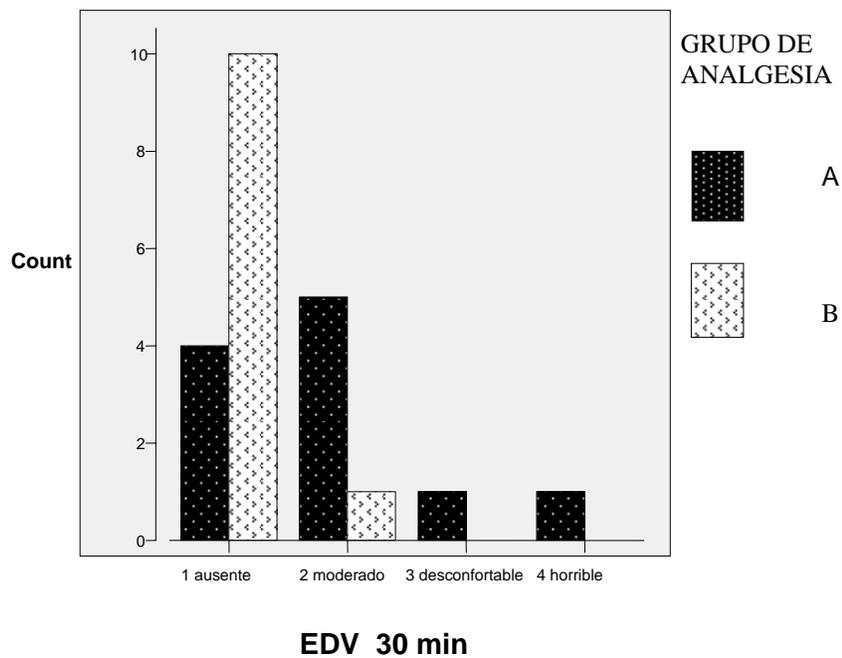


Tabla 11. Escala descriptiva verbal de dolor a la hora después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Verbal Análoga de Dolor	Grupo analgesia	Grupo analgesia		Total
		A	B	
EVRA a la hora	1 ausente	1	7	8

	2 moderado	5	4	9
	3 desconfortable	1	0	1
	4 horrible	2	0	2
	5 intenso	2	0	2
Total		11	11	22

Tabla 11-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Descriptiva Verbal de dolor a la hora en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.611(a)	4	.048
Likelihood Ratio	12.105	4	.017
N of Valid Cases	22		

Grafica 5. Distribución de dolor a la hora en los grupos de analgesia

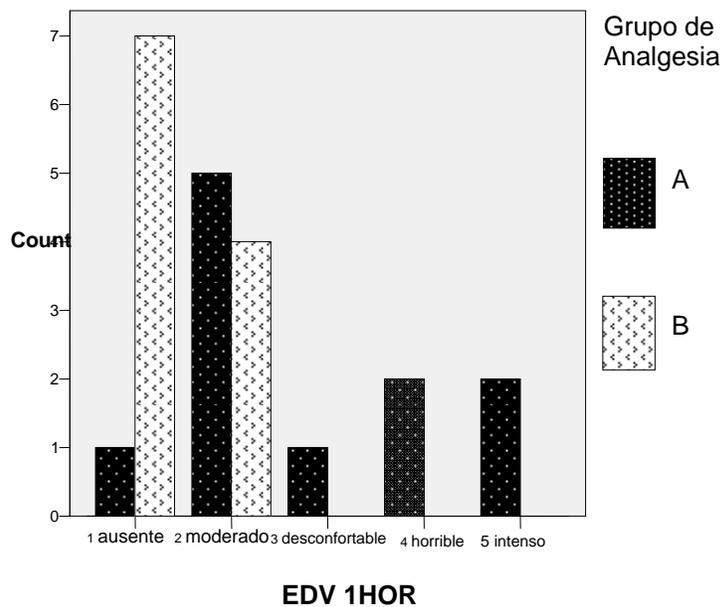


Tabla 12. Escala Descriptiva Verbal de dolor a las 2 horas después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Descriptiva verbal de Dolor		Grupo analgesia		Total
		A	B	
EVRA a las 2 horas	1 ausente	0	2	2
	2 moderado	4	8	12
	4 horrible	3	1	4

	5 intenso	3	0	3
	6 intolerante	1	0	1
Total		11	11	22

Tabla 12-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Descriptiva Verbal de dolor a las dos horas en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.333(a)	4	.080
Likelihood Ratio	10.723	4	.030
N of Valid Cases	22		

Grafica 6. Distribución de dolor a las 2 horas en los grupos de analgesia

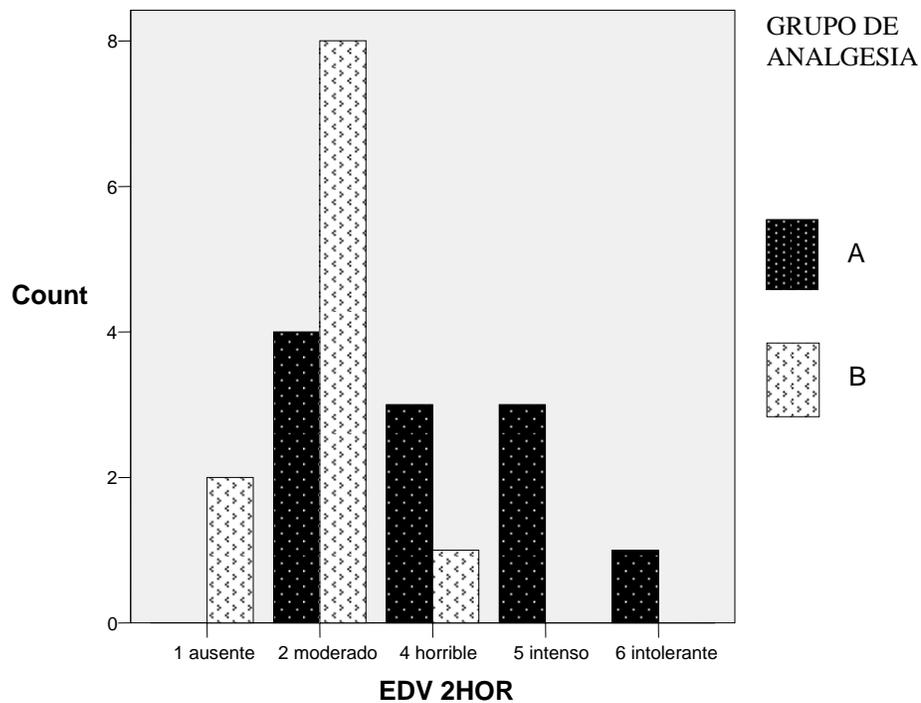


Tabla 13. Escala Descriptiva Verbal de dolor a las 4 horas después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Descriptiva Verbal de Dolor		Grupo analgesia		Total
		A	B	
EVRA a las 4 horas	1 ausente	0	2	2
	2 moderado	3	6	9

	3 desconfortable	0	1	1
	4 horrible	2	0	2
	5 intenso	3	2	5
	6 intolerante	3	0	3
Total		11	11	22

Tabla 13-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Descriptiva Verbal de dolor a las 4 horas en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.200(a)	5	.101
Likelihood Ratio	12.311	5	.031
N of Valid Cases	22		

Grafica 7. Distribución de dolor a las 4 horas en los grupos de analgesia

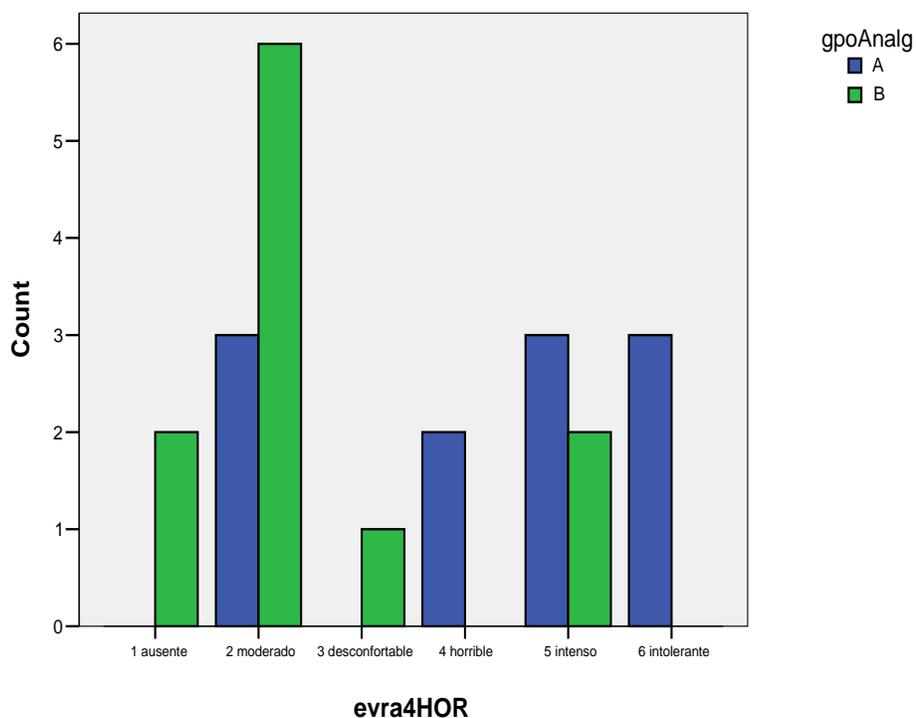


Tabla 14. Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a los 30 min después de la QX en los dos grupos de analgesia

		Grupo de analgesia		Total
Escala Análoga de Categoría Numérica		A	B	
Escala a los 30 minutos	0	4	10	14

	2	2	1	3
	3	1	0	1
	4	1	0	1
	5	1	0	1
	6	2	0	2
Total		11	11	22

Tabla 14-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a los 30 min en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.905(a)	5	.162
Likelihood Ratio	9.928	5	.077
N of Valid Cases	22		

Grafica 8. Distribución de dolor a los 30 min en los grupos de analgesia

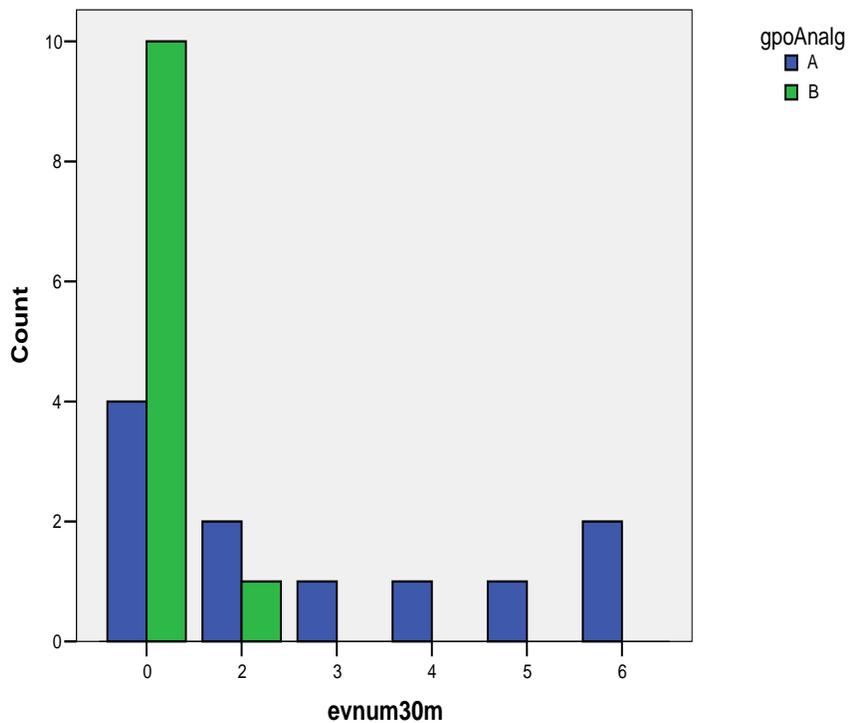


Tabla 15. Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a la hora después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Análoga de Categoría Numérica	Grupo de analgesia		Total
	A	B	
0	1	7	8
1	0	2	2

	2	1	2	3
	3	1	0	1
	4	2	0	2
	5	2	0	2
	6	1	0	1
	7	3	0	3
Total		11	11	22

Tabla 15-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a la hora en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15.833(a)	7	.027
Likelihood Ratio	20.651	7	.004
N of Valid Cases	22		

Gráfica 9. Distribución de dolor a la hora en los grupos de analgesia

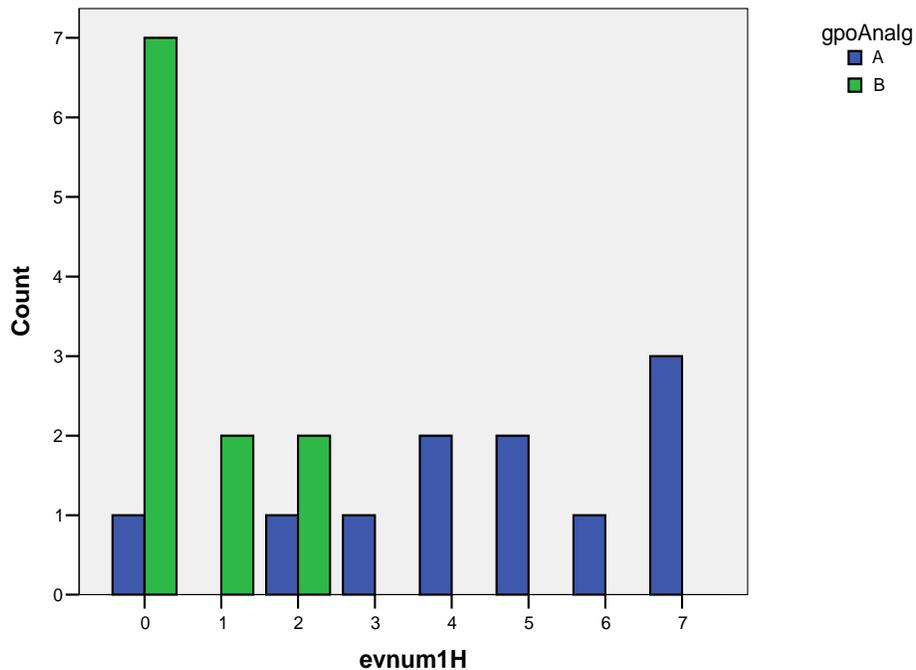


Tabla 16. Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a las 2 horas después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Análoga de Categoría Numérica	Grupo de analgesia		Total
	A	B	
Escala Análoga de 0	0	4	4

Categoría Numérica	1	0	1	1
	2	2	3	5
	3	1	1	2
	4	0	1	1
	5	0	1	1
	6	3	0	3
	7	4	0	4
	8	1	0	1
Total		11	11	22

Tabla 16-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a las 2 horas en los dos grupos de analgesia

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15.200(a)	8	.055
Likelihood Ratio	20.996	8	.007
N of Valid Cases	22		

Grafica 10. Distribución de dolor a las 2 horas en los grupos de analgesia

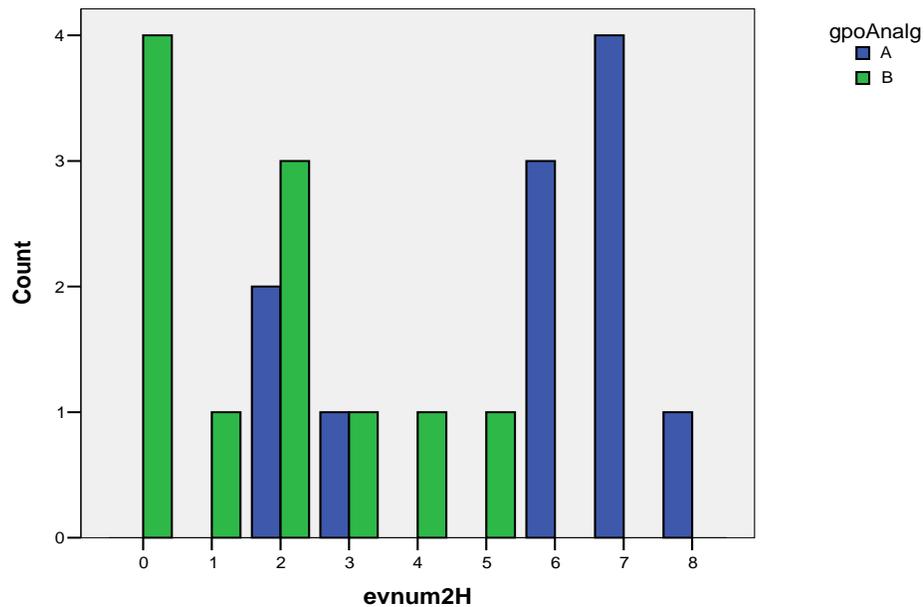


Tabla 17. Escala Análoga de Categoría Numérica Escala de dolor a las 4 horas después de la QX en los dos grupos de analgesia

Escala Análoga de Categoría Numérica		Grupo de analgesia		Total
		A	B	
Escala Análoga de Categoría Numérica	0	0	2	2
	1	0	1	1
	2	0	2	2
	3	1	4	5
	4	1	0	1
	5	1	1	2
	6	1	1	2
	7	2	0	2
	8	2	0	2
	9	2	0	2
	10	1	0	1
Total		11	11	22

Tabla 17-A Prueba de Chi cuadrada para Escala Análoga de Categoría Numérica de dolor a las 4 horas en los dos grupos de analgesia.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.800(a)	10	.140
Likelihood Ratio	19.949	10	.030
N of Valid Cases	22		

Grafica 11. Distribución de dolor a las 4 horas en los grupos de analgesia

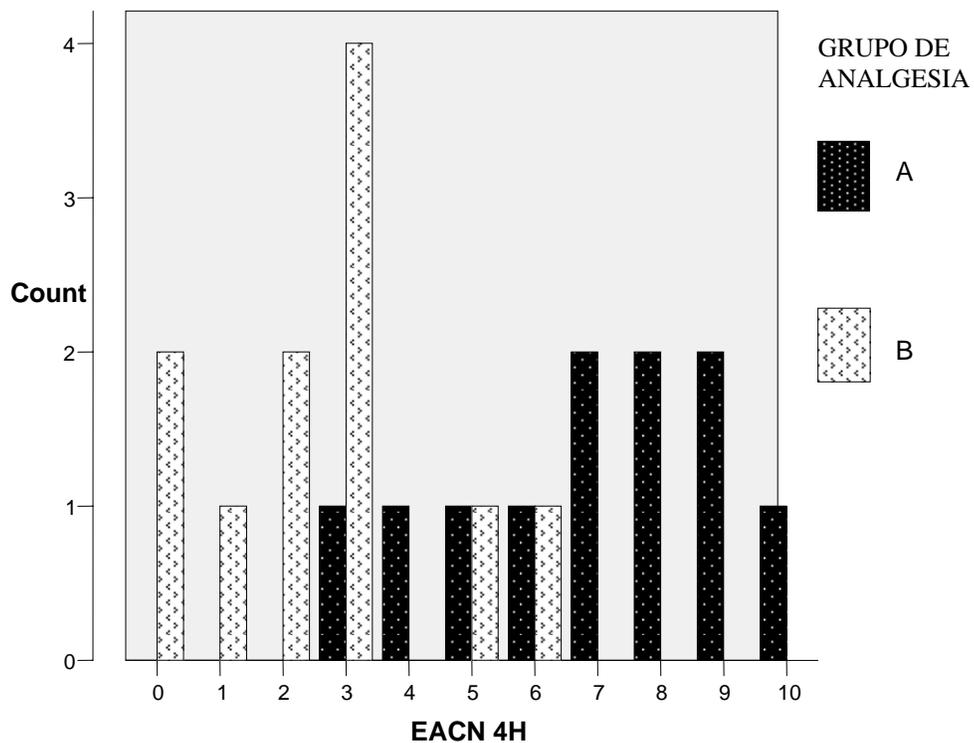


Tabla 18. Efectos adversos en los dos grupos de analgesia al final de la QX

Efectos adversos		Grupo de analgesia		Total
		A	B	
Náusea	No	6	9	15
	si	5	2	7
Total		11	11	22

Tabla 18-A Prueba de Chi cuadrada para efectos adversos al final de la cirugía en los dos grupos de analgesia.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.886(b)	1	.170		
Continuity Correction(a)	.838	1	.360		
Likelihood Ratio	1.932	1	.165		
Fisher's Exact Test				.361	.181
N of Valid Cases	22				

Grafica 12. Efectos adversos por grupo de analgesia al final de la QX

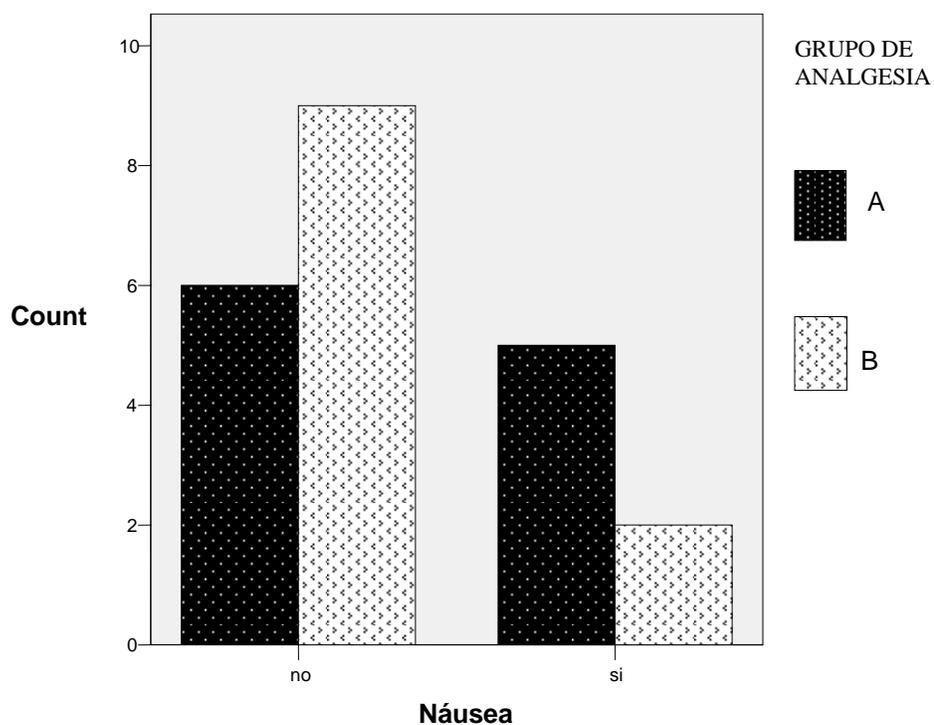


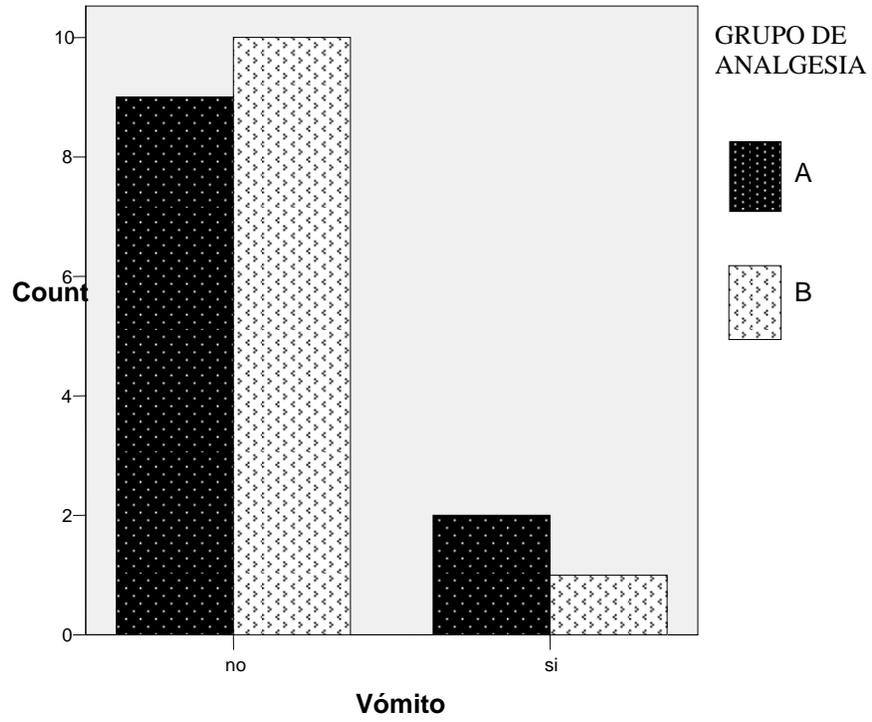
Tabla 19. Efectos adversos en los dos grupos de analgesia al final de la QX

Efectos adversos		Grupo de analgesia		Total
		A	B	
Vómito	no	9	10	19
	si	2	1	3
Total		11	11	22

Tabla 19-A Prueba de Chi cuadrada para efectos adversos al final de la cirugía en los dos grupos de analgesia

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.386(b)	1	.534		
Continuity Correction(a)	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.392	1	.531		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
N of Valid Cases	22				

Grafica 13. Efectos adversos por grupo de analgesia al final de la QX



8. DISCUSION

La Tensión arterial tuvo variaciones importantes sobre todo entre las 2 y 4 horas del postoperatorio en el grupo de Analgesia A se muestran cifras más altas con respecto al grupo B

En cuanto a la Frecuencia cardiaca si se observaron diferencias entre el grupo de Inicio y final de la cirugía sin embargo esta variación no es significativa. A los 30 min se evidenció una disminución importante de la frecuencia cardiaca en los 2 grupos de analgesia con predominio del grupo B probablemente por el efecto del alfa 2 agonista. A las 2 y 4 horas postquirúrgicas se mantiene esta disminución pero de manera más discreta.

Para los grupos de analgesia se distinguió que en el grupo A fueron más los pacientes que refirieron dolor comparado con el grupo B, representado por una relación 4 a 10, es decir que 4 pacientes tuvieron dolor contra 10 que no manifestaron dolor.

5 pacientes del Grupo A informaron dolor moderado a los 30 minutos comparado con el grupo B en donde solo 1 lo notificó. En el caso de dolor desconfortable solo un paciente lo señaló en el grupo A a diferencia de un grado mayor de dolor en un paciente del grupo B.

Estos datos son significativamente diferentes de acuerdo con el análisis estadísticos sin embargo, será necesario incrementar la muestra para evitar un efecto de tipo marginal.

A la hora del postoperatorio se mantiene el número de pacientes con dolor moderado aunque aumenta la cantidad de los mismos que refieren dolor en la categoría de horrible a intenso clasificado por la escala análoga de categoría numérica entre 5 y 8 en el grupo A.

A las 2 hrs el Grupo A se comporta con una tendencia a manifestar un incremento en la intensidad del dolor llegando incluso a la categoría más alta, es decir a intolerante, en el Grupo B también hay aumento en el número de pacientes que expresaron dolor moderado.

Por último a las 4 hrs la incidencia de máximo de dolor en el grupo A aumenta a 3 pacientes contra ningún paciente en el Grupo B, sin embargo se advierte la presencia de dolor desconfortable a intenso, es decir, hay un incremento significativo en la intensidad del dolor

9. CONCLUSIONES

1. El uso de morfina-dexmedetomidina a dosis de 200 mcg más 1 mcg /Kg respectivamente (grupo B) resultó ser más eficaz y seguro para el control del dolor postoperatorio en cirugía mayor en las primeras 2 hrs.
2. La combinación de Morfina-clonidina no es eficiente ya que un número considerable de pacientes, aproximadamente el 45% presentaron dolor moderado a los 30 min comparado con ningún paciente del Grupo B.
3. El ASA, la edad, y el sexo se distribuyeron uniformemente en tre los dos grupos de analgesia.
4. En cuanto a los efectos secundarios se presentaron escasamente y por lo tanto se observo que es segura la vía subcutánea..

10. PERSPECTIVAS

Para poder descartar o afirmar aun más la eficacia de estos fármacos vía subcutánea sería conveniente aumentar la muestra lo cual fue una limitante para este trabajo.

También será relevante clasificar a los pacientes con enfoque de género y edad para analizar con mayor claridad los efectos de ambos tipos de analgesia y con base en una clasificación de las dimensiones de las incisiones quirúrgica.

1. BIBLIOGRAFIA

1. Goodman and Gilman, Hardman Joel, Limbird Lee, Molinoff Perry, et al "Las bases farmacológicas de la Terapéutica" Novena edición, Vol I, Mac Garw Hill interamericana. p.p 557-595.
2. Miller Ronald, Fleisher Lee, Johns Roger, Savarese John, et al "Miller Anestesia" Sexta edición 2005, Elsevier. p.p 379-439
3. J. Martínez –Vázquez de Castro, Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev. Soc. Esp. Dolor 2000; 7: 465-476
4. Bonica J, S. "Postoperative Pain" Ed. The Management of pain, 2da Edición. Filadelfia, 1990:1
5. Serrano-Atero M. S, et al. Valoración del dolor. Rev Soc. Esp. Dolor 2002; 9: 109 – 121.
6. Bossi L, et al. Trattamento del dolor postoperatorio confronto in cloppio cieco fra Diclofenac e Pentazocina. Minerva. Anestesiologia 1984; 50: 373-378
7. Yoburn J, et al. "Pharmacokinetics an Pharmacodynamics of subcutaneous morphine pellets in the rat". J Pharmacol Expther 1985; 235: 282-286.
8. Mazoit Jean, Butscher Karin, et al. "Morphine in postoperative patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of metabolites". Anesthestesia-analgesia 2007; 105: 70-78.
9. Vemirovsky Alexander, Chen Lian hua, et al. "The antinociceptive effect of the combination of spinal morohine with systemic morphine or buprenorfine". Anesthesia-Analgesia 2001; 93: 197-203.
10. Shung-Taitto, Wang Loung, Chai-Jeng, Huang. "The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia concentration dependent or time-dependent." Anesthesia Analgesia 2002; 95:948-951.
11. Mazoit Jean et al. "Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects". Anesthesia-Analgesia 1987; 66: 293-298
12. Shahbaz R. Arain, et al. The efficacy of dexmedetomidina vs morphine for postoperative analgesia after major impatient surgery. Anesthesia-Analgesia 2004 98:153-158.

13. Broekema Alida A., MD*, Alexander Veen, BS*, VBclav Fidler, PhDS, Mathieu J. M. Gielen, MD, PhDt, and Pim J. Hennis, MD, PhD*. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate vs epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesthesia- Analgesia* 1998; 87: 1346-1353
14. Munro G Long, Sleight J. W., Nurse –administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesthesia- Analgesia* 1998; 87:11-15.
15. Talke pekka MD. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytics effects of dexmedetomidina. *Anesthesia-Analgesia* 1997; 85: 1136-1142
16. Poree L. R The analgesia potency of dexmedetomidina is enhanced after nerve injury a possible role for peripheral alpha 2 adrenoreceptors. *Anesthesia- Analgesia* 1998; 87: 941-948.
17. Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998; Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998; 2(4):234-41.
18. PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA EN PARA ANESTESIOLOGOS “Farmacología de opiodes”. Primera Edición 1997; Abbot – Laboratories.
19. Rodríguez Vanessa Clonidina en bloqueo caudal para analgesia postoperatoria en pacientes pediátricos. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2002; Vol. 25 No. 4.
20. Olivero Vásquez Yuliana, Muñoz Juan, Sánchez Joaquín, Glez. Paulina Utilidad de la clonidina por vía peridural en anestesiología. *Revista del Hospital General de México* OCT-DIC 2000; 63 (4): 261-266.

ANEXOS

ANEXO 1

Nombre paciente:

No. expediente:

Edad: Años

Peso

Kg

ASA

Grupo Analgesia

Signos Vitales	TA mmHg	FC lpm	Escala EDV	Escala VAS
Inicio Cirugía				
Finales Cirugia				
15 minutos				
30 minutos				
2 horas				
4 horas				

Efectos Adversos:

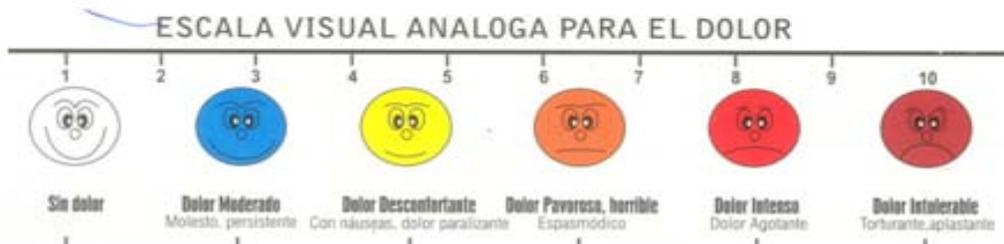
	SI	NO
Nauseas		
Vomito		

ESCALA DESCRIPTIVA VERBAL Y ESCALA VISUAL ANÁLOGA

- Escala Visual Análoga (EVA)

-

0-----100
"sin dolor " "El peor dolor "



- Escala Análoga de categoría numérica (EACN)

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----



ANEXO 2.

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo de la investigación: CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON MORFINA - DEXMEDETOMIDINA VS MORFINA - CLONIDINA VÍA SUBCUTÁNEA EN CIRUGÍA MAYOR.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Titulo tercero. De la investigación de nuevos recursos profilácticos de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación. Capitulo I Artículos 61-64.

Cuando se realice la investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, dx, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaria presentando documentación requerida

Titulo tercero Capítulo II De la investigación farmacológica, Artículos 65-71

I. La justificación y los objetivos de la investigación.

CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA MAYOR UTILIZANDO LA VÍA SUBCUTÁNEA

II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.

Si decido participar en este estudio, se me administrara para control de dolor postoperatorio Morfina-Dexmedetomidina o Morfina-Clonidina vía subcutánea, la administración de uno u otro medicamento, se realizará con base en un sorteo para cualquiera de estas dos formas. El uso de estos fármacos es recomendado ampliamente para el control de dolor, manifestando los pacientes un control adecuado del dolor postoperatorio. Administraremos los fármacos 30 minutos antes de finalizar el procedimiento quirúrgico con una aguja calibre 27 G x 13 mm en el tercio medio de la cara externa del brazo, similar a la aguja que se utilizan en el paciente que se le inyecta insulina. Al término de la cirugía se evaluará mediante escalas de dolor VSA Y EDV y otros datos relacionados con el uso de estos fármacos

III. Las molestias o los riesgos esperados, cómo y quién las resolverá. Este estudio durará 4 horas aproximadamente, que es el tiempo suficiente para evaluar su respuesta al dolor postoperatorio. Si usted llegara a sentir dolor se le aplicará una nueva dosis de analgésico o bien se complementará con la administración de Ketorolaco, Metamizol o algún otro fármaco similar a la aspirina.

Existe la posibilidad de presentar como efecto de estos fármacos náuseas, vómito y comezón, éstos medicamentos se pueden manifestar en cualquier paciente sometido a una Anestesia General. Toda reacción contraproducente será resuelta con el uso de fármacos.

IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar cuál es la mejor combinación para el control de dolor postoperatorio para los pacientes sometidos a esta cirugía, como lo es mi caso y el de otros pacientes.

V. Los beneficios que puedan observarse. Cuando me administren estos fármacos se espera que tenga un control mayor y mejor del dolor postoperatorio. Lo cual deseamos demostrar en nuestra población con mínimos efectos que se puedan presentar con las dosis empleada en el estudio.

VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración. Puedo hacer las preguntas que desee acerca del estudio en cualquier momento. Si tiene alguna pregunta acerca

del estudio, y desea obtener información acerca del tratamiento, por favor ponerse en contacto con:

Médico del estudio: Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Número teléfono: 4000-3000 Ext 3042/3049

Y cualquier queja usted podrá realizarla a: Comisiones de Investigación y Ética del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" esta ubicado en: Calzada de Tlalpán 4800 Col. Sección XVI Delg Tlalpan C. P 14080 México D.F

Pida hablar con el Presidente de las Comisiones: Dr. Alfonso Galván Montaña 4000-3040 y 4000 3100

VI. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio. La participación en este estudio es voluntaria y no está obligado(a) a participar. Usted puede no aceptarlo sin dar explicaciones. Y usted tendrá el manejo de dolor postoperatorio utilizado de forma habitual para su procedimiento quirúrgico, así como el seguimiento estaremos pendiente de su evolución postoperatorio.

He leído este formulario de consentimiento y se me ha permitido hacer preguntas sobre el estudio. El médico o el personal del estudio ha analizado conmigo el estudio, y todas mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Doy mi consentimiento voluntario para este estudio de investigación, conforme a lo descrito en este formulario. La información que se obtenga será utilizada solo para fines de esta investigación y en todo momento se guardara el anonimato de mi participación.

Recibiré una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Titulo del estudio

Nombre y firma del paciente o responsable legal _____
Nombre, y firma del testigo 1 _____
Dirección _____
Relación que guarda con el paciente _____

Nombre, y firma del testigo 2 _____
Dirección _____
Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal
Dra. Ana Carolina Hernández Silva R3A _____

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.
Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Alfonso Galván Montaña, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000 3040.