



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO. ISSSTE  
HOSPITAL GENERAL: "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

"EFICACIA CLINICA EN LA ANALGESIA POSOPERATORIA  
CON INFUSION CONTINUA EPIDURAL CON ROPIVACAINA  
AL 2% VS ROPIVACAINA AL 2% MAS SUFENTANIL"

## **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:  
**DRA. VANIA CEPEDA GARDUÑO.**

BAJO LA SUPERVISION DE:  
Dr. Armando Ávila López  
Profesor Titular de curso y Asesor de tesis.

COLABORACION:  
Dr. Serrano Herrera Marcos A.  
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología UMAE.  
Hospital "Victorio de la Fuente Narváez" IMSS.



No. de Registro UNAM: 287.2009

México D.F 2009



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.

## TESIS DE ESPECIALIDAD

TÍTULO:

**“EFICACIA CLINICA EN LA ANALGESIA POSOPERATORIA CON INFUSION CONTINUA EPIDURAL CON ROPIVACAINA AL 2% VS ROPIVACAINA AL 2% MAS SUFENTANIL”**

Aprobada por:

**DR. RUBEN SANTOS DELFIN.**  
Coordinador de Enseñanza e  
Investigación.

**DR. DAVID MACEDONIO  
GONZALEZ BOBADILLA.**  
Médico Adscrito del servicio  
de Anestesiología y primer Vocal  
del jurado.

**DR. ARMANDO AVILA LOPEZ**  
Profesor Titular de Curso y  
Presidente de Jurado.

**DR. RUDOLF WALLISER  
ROSENKRANZ**  
Médico Adscrito del servicio  
de Anestesiología y segundo  
Vocal del jurado.

**DR. M. JORGE ROSAS GARCIA**  
Jefe del Servicio de Anestesiología  
y Secretario de Jurado.

**DRA. VERÓNICA PALAFOX  
MARTÍNEZ.** Médico Adscrito  
del servicio de Anestesiología y  
tercer Vocal del Jurado

No. de Registro UNAM: 287.2009

México, D. F. 2009.

**A MI FAMILIA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Principalmente, Gracias a dios por permitirme vivir estos momentos hermosos de mi vida...!

A mis padres Dolores y Eusebio, como un testimonio de mi infinito Amor y eterno agradecimiento por mi existencia, valores morales y formación profesional. Por todo su amor y apoyo en esta etapa de mi vida, que es la fuerza que me ayudo a terminar uno de mis anhelos más grandes de mi vida.

A mis Hermanas Yahaira, Cynthia e Indira, por todo su amor, apoyo y palabras de aliento que me impulso para lograr esta meta.

Al Dr. Fernando García Pérez, quiero expresar mi profundo agradecimiento por su ayuda, apoyo y comprensión, que me alentó a lograr esta hermosa realidad.

Al Dr. Armando Ávila López, por todo su apoyo a lo largo de mi formación, y ser mi asesor en el desarrollo de mi tesis.

Al Dr. M. Jorge Rosas García, por su apoyo recibido durante estos años.

Al Dr. Marcos Antonio Serrano Herrera, por su asesoría para la realización del presente trabajo.

A Todos mis Adscritos del servicio de Anestesiología dedico la presente como agradecimiento al apoyo brindado durante estos años de estudio y por sus sabios consejos.

A mis compañeros gracias por su amistad, por esos buenos momentos que compartimos y por su colaboración para realizar este trabajo.

Al laboratorio Baxter por todo su apoyo para llevar acabo este estudio.

***GRACIAS ...***

## ÍNDICE

Resumen.....	8
Summary.....	15
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.DOLOR</b>	
1.1.1.Definición .....	20
1.1.2.Vías de dolor y neurobiología de la Nocicepción.....	20
1.1.3. Mediadores del dolor.....	21
- Mediadores inflamatorios.....	22
1.1.4. Clasificación fisiopatologica del dolor.....	22
1.1.5. Evaluación del dolor .....	23
- La evaluación del dolor durante el movimiento (dinámica Dolor) es más importante que el dolor en reposo.....	24
- La evaluación de los componentes neuropático en el dolor Agudo después de la cirugía.....	25
-La evaluación del dolor crónico.....	25
1.1.6. Complicaciones del mal control del dolor postoperatorio.....	25
- Complicaciones pulmonares.....	27
- Complicaciones Cardiacas.....	27
- Complicaciones gastrointestinales.....	27
- Complicaciones tromboembólicas.....	27
- Complicaciones endocrinometabólicas.....	27
- Disfunción cognitiva Postoperatorio.....	27
1.1.7. Analgesia Preventiva.....	28
1.1.8. Tipos de analgesia multimodal.....	29
1.1.9. Intensidad esperada del dolor.....	29
<b>1.2. OPIODES</b>	<b>30</b>
1.2.1. Opioides endógenos.....	31
- Distribución de péptidos opioides endógenos.....	31

1.2.2. Receptores de opiodes.....	31
- Receptor Mu.....	31
- Receptor Kappa.....	32
- Receptor Delta.....	32
- Receptor Épsilon.....	32
- Receptor Sigma.....	32
1.2.3. Clasificación.....	33
1.2.4. Mecanismo de acción.....	34
1.2.5. Farmacocinética.....	34
1.2.6. Acciones Farmacológicas generales.....	35
- Efectos cardiovasculares.....	35
- Efectos respiratorios.....	36
- Sistema Nervioso central.....	37
- Termorregulación.....	37
- Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares.....	37
- Sistema endocrino.....	37
- Efectos sobre el aparato reproductor.....	38
- Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular.....	38
1.2.7. Fisiología y farmacología clínica de los opiodes Epidural e intratecales.....	38
- Distribución farmacológica en la médula espinal.....	39
- Farmacología clínica de los opiodes espinales.....	39
- Opiodes intradurales.....	40
 1.3. SUFENTANILO.....	 40
 1.4. ANESTESICOS LOCALES.....	 42
1.4.1. Mecanismo de acción de los anestésicos locales.....	42
1.4.2. Características de los anestésicos locales.....	42
1.4.3. Farmacocinética de los anestésicos locales.....	43
1.4.4. Toxicidad de anestésicos locales.....	43
- Toxicidad local.....	44
- Toxicidad cerebral.....	44

- Toxicidad cardiovascular.....	44
- Toxicidad respiratoria.....	44
- Alergias.....	44
1.5. Ropivacaina.....	44
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>50</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
3.2. Particular.....	51
3.1. General.....	51
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>52</b>
4.1 Tipo de Investigación.....	52
4.2. Tamaño de la muestra.....	52
4.3. Grupo de estudio.....	52
4.4. Criterios de inclusión.....	52
4.5. Criterios de exclusión.....	52
4.6. Criterios de eliminación.....	53
4.7. Material y recursos.....	53
4.8. Descripción general del estudio.....	54
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>63</b>
8.1. Tablas y Gráficas.....	63
8.2. Hoja de consentimiento informado.....	76
8.3. Hoja de recolección de datos.....	77
8.4. Hoja de conducción anestésica.....	79
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>80</b>







# EFECTO DE ESTRADIOL, ETINIL ESTRADIOL Y PENTOLAME EN EL PERFIL MINERAL DEL HUESO DE LA RATA

María Estela Ávila<sup>a</sup>, Silvia Antuna,<sup>b</sup> Sonia Angeles García<sup>c</sup>, Adela Margarita Reyes Salas<sup>c</sup>, Martha Medina<sup>a</sup> y Cristina Lemini<sup>a\*</sup>

Departamentos de Farmacología<sup>a</sup> y Biología Celular y Tisular<sup>b</sup>, Facultad de Medicina y Laboratorio de Microscopía Electrónica, Departamento de Geoquímica, Instituto de Geología<sup>c</sup>, UNAM. Autor responsable\* e-mail: clemini@servidor.unam.mx

## 1. INTRODUCCIÓN

Los estrógenos son esenciales para el desarrollo, mantenimiento y equilibrio mineral del tejido óseo [1]. Después de la menopausia la producción hormonal disminuye, se alteran los procesos de remodelación del hueso y el balance mineral, resultando en pérdida de masa ósea (osteopenia) que puede conducir a osteoporosis [2]. El reemplazo hormonal con estrógenos (RHE) se prescribe para la prevención o tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, los efectos adversos que pueden presentarse limitan su uso terapéutico [3, 4]. Los 17β-aminoestrógenos (AEs), [Figura 1] producen efectos anticoagulantes prolongados que contrastan con los procoagulantes del estradiol (E<sub>2</sub>) y de los estrógenos sintéticos (ES) de uso actual que pueden conducir a la trombogénesis [5, 6]. E<sub>2</sub> ejerce sus efectos en el tejido óseo mediante sus receptores ERα y ERβ [7, 8]. Los AEs producen efectos estrogénicos cualitativamente similares a los del E<sub>2</sub>, también a través de estos receptores, aunque con menor potencia [5, 6, 9]. Estos hechos nos hacen hipotetizar que los AEs podrían actuar de una manera similar al E<sub>2</sub> en el tejido óseo, sin embargo, todavía no se ha caracterizado su acción en este sitio por lo que, el propósito de éste trabajo fué comparar los efectos de la administración del 17β-aminoestrógeno pentolame (AEP), etinilestradiol (EE) y E<sub>2</sub> sobre los perfiles minerales del hueso femoral de ratas ovariectomizadas (Ovx) utilizando las técnicas de rayos X y microscopía electrónica.

## 3. RESULTADOS

La figura 2 muestra los perfiles porcentuales de: Ca, P, Si, Mg, Fe y S inducidos por la ovariectomía y después del tratamiento con E<sub>2</sub>, EE y AEP. La ovariectomía disminuye los niveles de Ca, P y Mg y aumenta los niveles del Fe, Si y S. E<sub>2</sub> restaura los niveles de Ca, P, Mg, Fe y S. EE y AEP produjeron el restablecimiento de los niveles normales de Ca y P con todas las dosis administradas, sin embargo, su efecto sobre las concentraciones de Mg es menor que el de E<sub>2</sub>. Los niveles del Si experimentaron una importante elevación después de la ovariectomía, AEP revierte sus valores a niveles basales, no así el EE que aún a la dosis mayor no produjo recuperación. El efecto de EE sobre Fe y Si es semejante al que produce E<sub>2</sub> sobre Fe y S y depende de la dosis administrada. AEP aumenta los niveles de Fe y disminuye los niveles de S de manera muy significativa. Las concentraciones de Na, K, y Cl no mostraron diferencias significativas con respecto a los grupos control tratados con E<sub>2</sub>. Sin embargo, EE modifica los niveles de Na, K, y Cl a diferencia de AEP que mantiene los niveles de Cl y disminuye los de K (datos no mostrados)

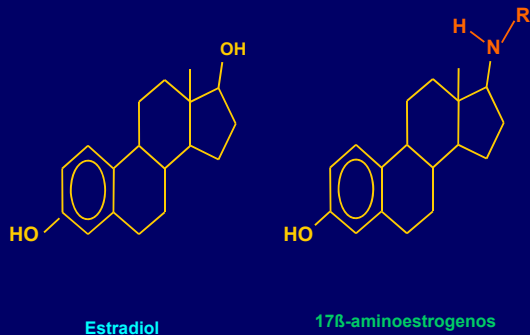
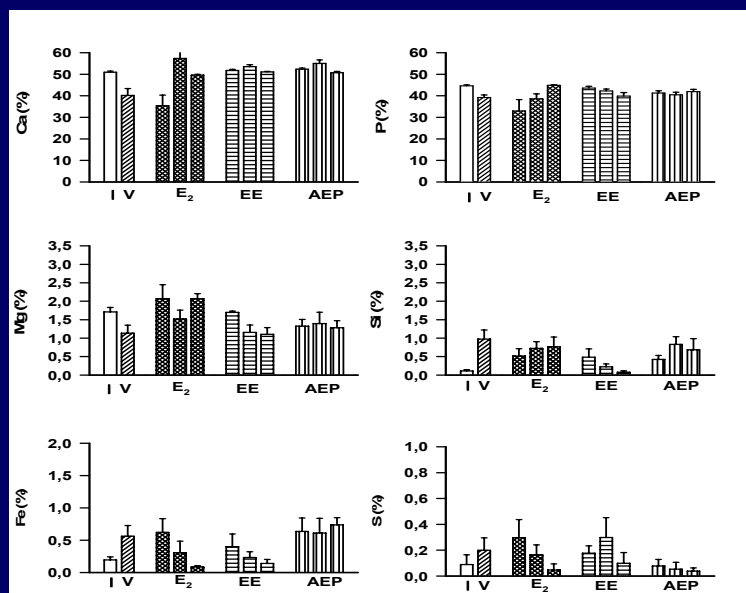


Figure 1. Estructuras químicas del estradiol (E<sub>2</sub>) y de los 17β-aminoestrógenos.



## 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Ca y P son los principales componentes inorgánicos de la matriz mineral de la hidroxiapatita [Ca<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>] para mantener la fuerza mecánica esquelética [11]. Los minerales: S, K, Fe, Cl, Mg, Si, Na, Zn presentes, aunque en niveles bajos o de trazas, ejercen también sus funciones tanto en la matriz mineral como en los componentes no minerales (colágeno, glicosaminoglicanos y glicoproteínas específicas) de la hidroxiapatita [12]. La ovariectomía disminuye la producción de estrógenos alterando la constitución y estructura ósea, induce a la pérdida mineral que puede producir osteoporosis [2]. Nuestros resultados indicaron que después de 6 meses de la ovariectomía el contenido mineral del fémur de la rata se afecta considerablemente. Los estrógenos: E<sub>2</sub>, EE y AEP restauraron sus niveles a los valores normales. Ynsa et al [12] ha reportado alteraciones de Ca y P después de la ovariectomía sin inducir recuperación con el reemplazo de E<sub>2</sub>, sin embargo, su diseño experimental fué diferente, con gran variabilidad [13-18]. EE y AEP fueron más eficaces para revertir los valores del Ca y de P con respecto al E<sub>2</sub>. AEP fué el más eficaz para restaurar los valores normales de Si y Fe, indicando que AEP puede actuar en el tejido óseo a dosis más bajas que las requeridas para producir efectos estrogénicos en útero y pituitaria [6, 9]. Las diferencias entre E<sub>2</sub>, EE y AEP se relacionan con su actividad y selectividad intrínsecas de activación de REα y REβ, en el tejido óseo [7, 8]. AEP es 500 veces menos potente que E<sub>2</sub> en útero y pituitaria, y se une preferencialmente a REα [6, 9] sin embargo, en el tejido óseo tiene una mayor selectividad.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

**Substancias.** 17β-estradiol (E<sub>2</sub>) y etinilestradiol (EE) fueron donados por Syntex (México). Pentolame (AEP) se sintetizó e identificó de acuerdo con los métodos descritos previamente [5].

**Animales.** Los experimentos se realizaron de acuerdo a la norma (NOM-062-200-1999). Se utilizaron ratas Wistar hembras adultas (200 a 250 g) del bioterio de la Facultad de Medicina UNAM, mantenidas a temperatura constante (20-22°C) en ciclos normales luz/obscuridad de 12h/12h, alimento estándar (Nutricubos, Purina) y agua *ad libitum*.

**Ovariectomía.** Las ratas fueron ovariectomizadas (Ovx) bajo anestesia de éter etílico 6 meses antes del tratamiento con los esteroides.

**Diseño Experimental.** Se formaron 10 grupos experimentales de ratas Ovx y 1 grupo de ratas intactas utilizando un diseño de cuadrados latinos (N = 6-8 animales por grupo). Se administraron por vía subcutánea (s. c.) cada tercer día por 30 días E<sub>2</sub> o EE o AEP a las dosis 1, 10, 100µg/kg o propilenglicol (V; 1 ml/kg) tanto a animales Ovx como a hembras intactas (I).

**Determinación de minerales en el hueso.** Fragmentos femorales de los animales se procesaron de acuerdo a técnicas establecidas. Las imágenes fueron obtenidas por microscopía electrónica de barrido (MEB), en un microscopio modelo JSM 35c JEOL. El análisis mineral semicuantitativo se obtuvo mediante dispersión de rayos X en un equipo Tracor-Noran acoplado al MEB del Instituto de Geofísica y Geología de la UNAM.

**Análisis estadístico.** La significancia de las diferencias entre grupos fue estimada utilizando la prueba apropiada para cada caso en particular [10], utilizando el programa Sigma 3.1. Los resultados se expresaron en promedio ± error estándar (ESM). P<0.05 se consideró como el límite de la significancia.

5. BIBLIOGRAFÍA  
1. R. J. Turner & J. Riggs, "Clinical effects of estrogen", *Endocr. Rev.*, Vol. 15, 1994, pp. 275-290.  
2. R. J. Turner & J. Riggs, "Estrogen deficiency and its effect on the jaw bones", *J. Bone Miner. Metab.*, Vol. 24, 2006, pp. 489-519.  
3. M. J. G. Cantavilla, "Estrogens for hormone replacement therapy", *Worm. Worldw.*, Vol. 27, 19, 2006, pp. 638-642.  
4. U. Gaspard, "Risk, benefits and costs of hormone replacement therapy in menopause", *Rev. Med. Longev.*, Vol. 43, 5, 1995, pp. 298-304.  
5. C. Lemini, C. Barahona, C. Silva & G. González, "Estrógenos sintéticos: Efectos de los estrógenos sintéticos (E<sub>2</sub>, EE, AEP) en el tejido óseo de ratas ovariectomizadas", *Rev. Mex. Quim.*, Vol. 58, 1997, pp. 437-441.  
6. A. E. Lemini, M. J. G. Cantavilla, M. Reyes, S. B. Silva, C. Barahona, P. M. M. Silva, "Estrogénica effects of the synthetic aminosteroids 17β-estradiol, 17β-estradiol-17β-aminosteroid, and 17β-estradiol-17β-aminosteroid", *Strology*, Vol. 43, 1998, pp. 433-438.  
7. E. F. S. O. B. J. K. G. T. C. B. L., "Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells", *Science*, Vol. 241, 4881, 1998, pp. 84-86.  
8. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
9. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
10. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
11. J. D. C. Barahona, "Estrogénica effects of the synthetic aminosteroids (E<sub>2</sub>, EE, AEP) in the bone of ovariectomized rats", *Rev. Mex. Quim.*, Vol. 58, 1997, pp. 437-441.  
12. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
13. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
14. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
15. M. D. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
16. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
17. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.  
18. H. M. Frost, W. S. Jay, "On the rat model of human osteoporosis and osteoporosis", *Bone Miner.*, Vol. 18, 3, 1992, pp. 227-236.  
19. M. J. G. Cantavilla, A. E. Lemini, C. Barahona, C. Silva, M. L. C. Barahona, R. García, S. B. Silva, A. Lemini, "Functional estrogen receptors in a human preosteoblastic cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 92, 1995, pp. 3072-3076.

## 6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue desarrollado con el apoyo de la Facultad de Medicina y del proyecto DGAPA IN211908.

## **1. INTRODUCCION.**

### **1.1.DOLOR**

#### **1.1.1. DEFINICION:**

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño” (IASP)<sup>(1,8)</sup>.

#### **1.1.2.VÍAS DE DOLOR Y NEUROBIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN.**

La Cirugía produce lesiones tisulares con la consiguiente liberación de histamina y de mediadores inflamatorios, como péptidos (ej.bradicinina), lípidos (ej. prostaglandinas), neurotransmisores (ej. serotonina) y neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso).

Los estímulos nocivos son transducidos por los nociceptores periféricos y transmitidos por las fibras nerviosas A& (que van de un diámetro desde < de 3 n, a una velocidad de conducción de 15m/seg. que conducen el dolor agudo rápido) y las C (de diámetro de 1n, velocidad de 1m/seg. que conducen la sensación de dolorimiento o dolor lento ) desde las vísceras periféricas y las localizaciones somáticas hasta las astas posteriores de la médula espinal, donde se produce la integración de la nocicepción periférica y las aferencias moduladoras descendentes (serotonina, noradrenalina y encefalina)<sup>(2)</sup>.

Las neuronas de las fibras A& Y C, por debajo de la cabeza, se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal; por arriba de la cabeza, están los ganglios sensitivos de los nervios craneales V,VII, IX Y X y relevan en el asta posterior de la médula espinal, principalmente en las láminas de Redex I, II,V. En el ganglio de la raíz dorsal hay una alta concentración de receptores opiáceos y menor en el asta dorsal; siendo esta última el sitio donde el estímulo puede ser conducido a los centros superiores, o inhibido por los sistemas moduladores descendentes y locales, llamada teoría de la compuerta <sup>(3)</sup>.

Algunos impulsos pasan hasta las hasta anteriores y antero laterales para iniciar respuestas reflejas segmentarias (espinales),que pueden asociarse con un aumento del tono del músculo esquelético, una inhibición de la función del nervio frénico o incluso una disminución de la motilidad gastrointestinal. Otros son transmitidos a centros más altos a través de los tractos espinotálamicos y espinoreticulares, donde producen respuestas

suprasegmentarias y corticales que dan lugar en último lugar a la percepción del dolor <sup>(2)</sup>.

A partir de las láminas I, II, y V, aunque pueden contribuir otras láminas, se integran las vías ascendentes de la conducción de dolor, la principal de ellas es el tracto espinotálamico lateral; surgen otros el espinotálamico, espino reticular y espinopontoamigdalino.

La liberación continua de mediadores de la inflamación en la periferia sensibiliza a los nociceptores funcionales y activa a los durmientes. Una aferencia nociceptiva intensa desde la periferia también puede dar lugar a sensibilización central y a hiperexcitabilidad; estas pueden causar cambios funcionales en las astas dorsales de la médula espinal y otras consecuencias que más tarde, hacen en ocasiones que el dolor postoperatorio se perciba como más doloroso de lo que de otra forma hubiera sido. Sin embargo, parece que ciertos receptores (ej. N-metil-D-aspartato [NMDA]) pueden ser fundamentales para el desarrollo del dolor crónico después de una lesión aguda, otros como por ejemplo la sustancia P y la proteincinasa C-y puede también intervenir en la sensación de la médula espinal y en el dolor crónico. Los cambios bioquímicos que tienen lugar en la transmisión y/o modulación del dolor, los podemos agrupar en tres niveles: a) periférico, b) medular c) central <sup>(2)</sup>.

### **1.1.3. MEDIADORES DEL DOLOR.**

En la Sensibilización periférica, los resultados de la lesión tisular en la liberación de mediadores inflamatorios de las células dañadas incluyendo iones (K +, H +), la bradicinina, histamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), ATP y óxido nítrico. La activación vía del ácido araquidónico conduce a la producción de prostanoïdes y leucotrienos. Contratadas células inmunitarias liberación de mediadores incluyendo además los factores de crecimiento y citoquinas. Algunos de estos mediadores activar directamente nociceptores periféricos y conducir a dolor espontáneo, mientras que otros actúan indirectamente a través de células inflamatorias a estimular la liberación de más dolor por agentes inductores <sup>(14)</sup>.

Los mediadores de la inflamación también actuar para modificar las propiedades de la respuesta de las neuronas aferentes primarias posteriores a estímulos (sensibilización periférica). Esto puede ocurrir como resultado de

cambios en la sensibilidad de los receptores de las moléculas, por sí mismas o por vía de modulación del cierre de los canales iónicos <sup>(14)</sup>.

### Mediadores inflamatorios

TNF $\alpha$ :

- Incrementa la sensitación periférica.
- Causan actividad ectópica de neuronas.
- Si es bloqueado entonces no se ve la sensitización; solo probado en el laboratorio en clínica hay estudios que demostraron no efectivo bloquearlo.

Citokinas:

- Afecta directamente el proceso de degeneración y regeneración de los nervios periféricos.
- IL1, IL6, aumenta la conducción del dolor.
- IL10 disminuye la conducción nociceptiva.

IL6, TNF $\alpha$ , IL-1B:

- Estos agentes cuando son inyectados sistemáticamente en pocas cantidades causan una respuesta de alodinia y sensitización central y periférica.

IL6:

- Es Activado por el TNF $\alpha$ .
- Aumenta la secreción de IL-1B.

Nerve Growth factor (NGF):

- La ausencia de este factor causa que el paciente no sienta dolor o que vivan en un estado de hipoalgesia.
- Si se aplica sistémicamente causa hiperalgesia, alodinia y sensitización central y periférica. Otros COX, PGE2 <sup>(14)</sup>

## **1.1.4. CLASIFICACION FISIOPATOLOGICA DEL DOLOR.**

1. Duración:

- Agudo: no más de 3 meses. Generalmente se asocia a daño tisular.
- Crónico: 1 – 6 meses, o 3 meses.

2. Etiología:

- Oncológico.
- No Oncológico.

### 3 .Mecanismo:

- Nociceptivo: Las vías nerviosas y los centros de percepción del dolor se encuentran intactos, está relacionado con un proceso de lesión tisular que puede ser idéntico automáticamente. Se asocia a estados de dolor agudo o crónico y mecanismos inflamatorios y su intensidad están en relación directa al grado de estimulación de los nociceptores <sup>(7)</sup>. A su vez puede dividirse en 2 tipos:
  - Somático, cuando las estructuras involucradas son somáticas, como tejidos blandos, huesos, tendones, etc.
  - Visceral, se caracteriza por ser difuso y mal localizado debido al menos número de nociceptores, viscerales.
- Neuropático: El dolor no se inicia en los nociceptores, sino en las vías de conducción o las estructuras centrales. No en relación directa con el grado de lesión y se asocia a estados crónicos de dolor, aunque la enfermedad o lesión original no progrese <sup>(7)</sup>.

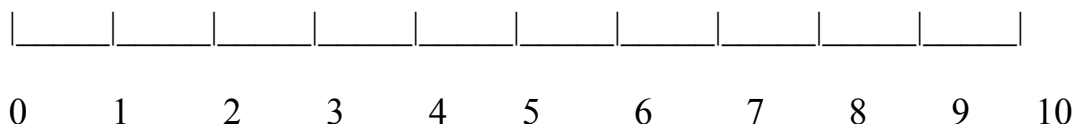
El último tipo de tratamiento, “otros” incluye otros tipos de fármacos, como benzodicepinas, útiles como relajantes de músculo liso en dolor visceral, y otros tipos de fármacos que se estudian en el control del dolor neuropático.

#### **1.1.5. EVALUACION DEL DOLOR.**

El dolor se mide por medio de escalas, las cuales pueden ser de 3 tipos:

1. Fisiológica: Se basan en las mediciones de parámetros fisiológicos como la tensión arterial, frecuencia cardiaca, respiratoria, Spo2; no son específicas, pero son de gran utilidad.
2. Conductuales: Se basan en la respuesta de conducta ante el dolor: llanto, inquietud, agitación, vocalización, etc. No son específicas, pero útiles en el paciente que no coopera con el interrogatorio.
3. De Auto reporte: Son visuales o verbales donde se le presentan al paciente parámetros de comparación para que el mismo identifique la intensidad del dolor. La más empleada es la escala Visual Análoga.

Escala visual análoga.



La Forma de aplicación: Al paciente se le indica que señale la intensidad de su dolor considerando los parámetros de comparación. Donde cero indica la ausencia de dolor y diez es el dolor más severo que pueda imaginar; esta es en realidad una escala numérica análoga. En analfabetos, se muestra la línea continua sin números, con los mismos extremos de comparación, desde ausencia de dolor, hasta el máximo dolor imaginable <sup>(4)</sup>.

La equivalencia:

Dolor Leve	De 0-3
Dolor Moderado	De 4-7
Dolor Severo	De 8-10

La conocida escala analógica visual (EVA) y la escala de calificación numérica (NRS) de evaluación de la intensidad del dolor y son igualmente sensibles en la evaluación de dolor agudo después de la cirugía, y ambos son superiores a uno de cuatro puntos de la categórica escala verbal de calificación (VRS) <sup>(16)</sup>.

**La evaluación del dolor agudo durante el movimiento (dinámica dolor) es más importante que el dolor en reposo.**

El alivio adecuado del dolor durante la movilización dinámica, respiración profunda, y la tos es más importante para reducir el riesgo de complicaciones trombo embolicas y cardiopulmonar después de la cirugía. La inmovilización es también un factor de riesgo conocido para el dolor crónico hiperalgesia después de la cirugía, convirtiéndose en un importante problema de salud en alrededor del 1%, una molestia, pero no insignificante problema en otro 10%. El eficaz alivio de dolor dinámico facilita la movilización y, por tanto, puede mejorar a largo plazo resultado después de la Cirugía <sup>(16)</sup>.

La Evaluación del dolor en reposo sólo no revelan diferencias entre los más potentes métodos de alivio del dolor, como la analgesia epidural torácica óptima, en comparación con menos efectivos epidural o analgesia con opiodes sistémica ; ya que los opiodes sistémicos pueden hacer que el paciente este cómoda, incluso después de una cirugía mayor, cuando se descansa en cama <sup>(16)</sup>.

## **La evaluación de los componentes neuropático en el dolor agudo después de la cirugía.**

Es importante de evaluar y tratar signos de sensibilización central en dolor agudo; por la posibilidad de que ese centro de sensibilización de la médula espinal puede convertirse en dolor neuropático. La Evaluación de la alodinia mecánica, con los filamentos de von Frey, ha demostrado que la sensibilización central de los mecanismos de transmisión del dolor después de la cirugía puede ser reprimida por bajas dosis de ketamina, un receptor antagonista del glutamato. El mismo efecto ocurre con la administración de glucocorticoides<sup>(16)</sup>.

## **La evaluación del dolor crónico.**

Dolor crónico tiene un impacto importante en física, emocional, y la función cognitiva, en la vida social y familiar, y sobre la capacidad de trabajo y garantizar una evaluación significativa. Es más difícil de evaluar que el dolor agudo. Una evaluación completa requiere documentar: la historia de dolor, el examen físico, y las pruebas de diagnóstico específicas como son:

1. Pruebas sensoriales cuantitativos (QST), con medidas concretas y bien definidas de estímulos sensoriales para umbrales de dolor y tolerancia de dolor.
2. Diagnóstico nervio blocks.
3. Test farmacológico
4. Radiografía convencional, tomografía computarizada y resonancia magnética<sup>(16)</sup>.

### **1.1.6. COMPLICACIONES DEL MAL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO.**

Hay una hipótesis de que la reducción a la respuesta en el estrés Quirúrgico (endocrinos, metabólicos e inflamatorios) dará lugar a una menor incidencia de disfunción de órganos postoperatorios y por ende la mejoría. Solo las técnicas de anestesia regional y preferentemente, las técnicas continuas con anestésicos locales pueden dar lugar a una reducción sustancial del estrés quirúrgico responsable. La duración de la analgesia epidural de anestésico local es importante, sino que debe ser de al menos 24 horas y de preferencia 48 horas<sup>(5)</sup>.



El tipo y la localización de la intervención tienen un profundo efecto en la magnitud del dolor postoperatorio. Intervenciones en la región torácica y abdomen superior son más dolorosas que las localizadas en el abdomen inferior que a su vez son más dolorosas que las que afectan a las extremidades. Los pacientes con bloqueo epidural torácico presentan menos dolor, menor consumo de oxígeno y menor incidencia de signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica. Los bloqueos epidurales con anestésicos locales, parecen disminuir significativamente las alteraciones derivadas de la reacción endocrino-metabólica sobre todo cuando la cirugía afecta a extremidades inferiores o hemiabdomen inferior pero no la inhiben en su totalidad en cirugía torácica o de abdomen superior<sup>(30)</sup>.

La analgesia epidural se puede proporcionar seguridad adecuada en los pacientes sometidos a cirugía mayor. Ofrece una serie de beneficios probados como resultado de alivio del dolor y la respuesta al estrés. La analgesia epidural no se ha demostrado fehacientemente que modifique la mortalidad postoperatoria. Como parte de un programa de atención multimodal perioperatoria, se ha demostrado para mejorar la calidad de la recuperación del paciente y reducir la incidencia de complicaciones graves<sup>(22)</sup>.

La técnica de opiodes a nivel epidural son menos eficaces en la respuesta al estrés y son comparables con las técnicas de opiáceos sistémicos y el uso de AINE. Cabe destacar que la gestión predominantemente analgésicos reducirá la respuesta endocrina y metabólica; que otras técnicas tales como cirugía mínimamente invasiva y el uso de altas dosis de glucocorticoides, son necesarios para reducir la respuesta inflamatoria<sup>(5)</sup>.

La ACP es ampliamente utilizado para muchos procedimientos quirúrgicos y de beneficio claro, es como se mejora la satisfacción del paciente. Sin embargo no proporciona un óptimo alivio del dolor después de largos procedimientos y un meta análisis y más recientes estudios al azar han demostrado claramente que la morbilidad postoperatoria (pulmonar, cardiaco y complicaciones de trombo embolicas y la estancia hospitalaria) no se mejora por comparación con el PCA con terapia intermitente con opiodes<sup>(5)</sup>.

Los AINES se utilizan ampliamente para el control del dolor perioperatorio, pero tienen poco efecto sobre las respuestas de estrés quirúrgico y de disfunción de órganos<sup>(5)</sup>.

### **Complicaciones pulmonares:**

Las complicaciones respiratorias son causa del 25% de la mortalidad postoperatoria. Al instaurar una analgesia adecuada en el postoperatorio se observa una mejoría del 15-20% de la espirometría forzada <sup>(30)</sup>.

### **Complicaciones Cardiacas:**

La Técnica de analgesia epidural, que incluyen los anestésicos locales, puede reducir la respuesta simpática y tiene un efecto favorable sobre la respuesta cardíaca <sup>(5, 22,30)</sup>.

### **Complicaciones gastrointestinales:**

El íleo paralítico postoperatorio puede durar días y prolongar la hospitalización y convalecencia. El principal factor patogénico es la activación de reflejos inhibitorios espláncico, que están sujetos a modificación por anestésicos locales en epidural torácica <sup>(5,22,30-31)</sup>.

### **Complicaciones trombo-embólicas :**

Estos efectos pueden estar mediados por una reducción en la pérdida de sangre intraoperatoria, un aumento en el flujo de sangre venosa, disminución coagulabilidad y el incremento de la fibrinólisis después de anestésicos locales a nivel epidural o espinal <sup>(5,22)</sup>.

### **Complicaciones endocrino-metabólicas:**

El dolor postoperatorio es una de las causas involucradas en la respuesta endocrinometabólica a la agresión quirúrgica. Esta respuesta, que incluye la activación del sistema simpático y la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, es el resultado de la estimulación nociceptiva directa vehiculizada por las fibras correspondientes, y, además, de la liberación de sustancias humorales, asociadas con la inflamación provocada por la lesión quirúrgica <sup>(31)</sup>.

### **Disfunción cognitiva Postoperatorio:**

Ocurre en hasta el 20% de los pacientes después de incumplimiento grave de la cirugía cardíaca y puede persistir en alrededor del 10% de pacientes de 3

meses después de la cirugía. La patogénesis no está clara y probablemente multifactorial, incluyendo hipoxemia postoperatoria, trastornos del sueño y el uso de opiáceos y tranquilizantes. En un meta-análisis de todos los estudios aleatorios que comparaban la anestesia regional con la anestesia general, no se encontró ningún efecto en la disfunción Cognitivo postoperatorio .Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizaron una dosis única de la anestesia regional ,así como no se demostraron diferencias entre la analgesia epidural y la analgesia sistémica<sup>(5)</sup>.En cuanto a las reacciones de tipo psicológico ante el dolor, éstas se corresponden con emociones tales como la angustia, miedo, depresión y aprensión, siendo Resultado de una respuesta cortical al dolor <sup>(30)</sup>.

### **1.1.7. ANALGESIA PREVENTIVA.**

En el dolor agudo postoperatorio, no solamente es básico hacer intervenciones apropiadas posteriores a la cirugía, sino que si se puede prevenir la serie de eventos secundarios a la lesión que está por venir, se evitará la temida sensibilización. Ya que son varios los mecanismos involucrados, de igual forma la analgesia ideal será de tipo multimodal <sup>(6)</sup>.

Los recursos para prevenir la estimulación de los receptores, se encuentra:

- a) la anestesia local; el momento ideal para realizar la infiltración es antes de la incisión quirúrgica, siempre que esto no ocasione distorsión anatómica de la zona como en el caso del recién nacido o el lactante, para no dificultar la técnica quirúrgica.
- b) La efectividad; se encuentra la anestesia/analgesia regional, que presenta varias ventajas, como mantenimiento de la anestesia, y en caso de anestesia de conducción, poder utilizar en el postoperatorio los catéteres empleados para continuar la administración de analgésicos por esa vía <sup>(6)</sup>.

Los Anestésicos Locales son de gran valor en la analgesia preventiva, sus usos más frecuente se realiza en bloqueos de plexos, infiltración de campo, epidurales <sup>(21)</sup>.

La Analgesia controlada por el paciente (PCA) y la analgesia epidural se han convertido en el pilar del alivio del dolor post-operatorio en la mayoría de los países y la literatura con respecto a su eficacia y la seguridad es amplia <sup>(15)</sup>.

### **1.1.8. TIPOS DE ANALGESIA MULTIMODAL**

La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo:

—Utilización de AINE y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).

—Opioides vía endovenosa con sistemas de PCA (analgesia controlada por el paciente), la cual puede ser empleada en previo entrenamiento del paciente más AINE y/o bloqueos.

—Epidurales continuas con bombas de infusión o en bolos más AINE.

—AINE y opioides e.v.

—Epidurales donde se combinan anestésicos locales y adyuvantes como opioides, bloqueantes de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), benzodiacepinas, agonistas alfa 2 adrenérgicos entre otros.

—Infiltración de campo con anestésicos locales más AINE y/o opioides.

Con la analgesia postoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia postoperatoria con menos efectos colaterales<sup>(21)</sup>.

### **1.1.9. INTENSIDAD ESPERADA DEL DOLOR.**

La planeación de la analgesia, es el poder calcular qué tanto dolor se va a presentar, dependiendo de la cirugía de que se trate, para que nuestro manejo no sea ni insuficiente ni sobrepase los requerimientos del paciente. La zona intervenida y del grado de inervación de la misma, la intensidad del dolor también está determinada por un adecuado plano anestésico/analgésico durante el procedimiento, así como de la forma en que el cirujano manipule los tejidos. . En términos generales, por supuesto, se espera un dolor más intenso mientras la incisión quirúrgica sea mayor, se realice mayor disección y tracción de estructuras, y la incisión por su dirección seccione trayectos de nervios periféricos.<sup>(7)</sup>

## 1.2. OPIOIDES

El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra endorfina es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfina <sup>(9)</sup>.

El opio se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum*. En la práctica actual de la anestesia se dispone de una gran variedad de agentes con propiedades farmacológicas semejantes a las de la morfina, pero no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior para aliviar el dolor. Por tanto, la morfina y el fentanilo son el “estándar de oro” <sup>(9)</sup>.

Los analgésicos opioides desde el punto de vista funcional y farmacológico se clasifican según su acción y efectos sobre el tipo de receptor en donde se fijan e interactúan, de esta manera se dividen en fármacos agonistas (morfina, y algunos fármacos semisintéticos y sintéticos); agonistas parciales (buprenorfina); agonistas-antagonistas (butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina); y antagonistas (naloxona y naltrexona).

Otra clasificación describe a los analgésicos opioides como débiles o fuertes. Esta clasificación es la más sencilla porque sólo la codeína y el propoxifeno son considerados débiles; mientras que el resto de los analgésicos opioides son considerados como fuertes. (Algunos autores incluyen a la oxycodona e hidrocodona como opioides débiles) <sup>(9)</sup>.

Los opiáceos son la base para el alivio del dolor, ellos están lejos de ser perfecto como analgésicos tienen muchos efectos adversos significativos, por ello el desarrollo de nuevos opiodes agonistas selectivamente de acción periférica con perfiles más favorable de seguridad y eficacia.

El objetivo es producir sustancias que activan los receptores opioides periféricos, pero que no cruzan la barrera de sangre, por tanto la producción de analgesia con menos efectos adversos a nivel central <sup>(13)</sup>.

### **1.2.1. OPIOIDES ENDÓGENOS.**

En 1975, se identifican por primera vez las sustancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándosele con el nombre genérico de opioides endógenos. Se han identificado tres familias: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica <sup>(9)</sup>.

#### **Distribución de péptidos opioides endógenos:**

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central (SNC). La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico y hacia la médula espinal. La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor. Los péptidos 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 distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos <sup>(9)</sup>.

### **1.2.2. RECEPTORES DE OPIOIDES**

Los receptores opioides resultan ser los sitios específicos con los cuales interactúan los agonistas opioides endógenos y exógenos y sus antagonistas para exhibir sus acciones y efectos clínicos.

Existen datos convincentes que demuestran que el SNC tiene cuando menos tres clases principales de receptores de opioides, designados mu, kappa y delta, también se cuenta con fuerte evidencia que indica la presencia de varios subtipos de receptores de cada clase. Los receptores Kappa, Mu, y delta comprenden respectivamente el 50%, 40% y 10%, de los receptores opioides espinales <sup>(9)</sup>.

#### **Receptor Mu :**

La morfina es el prototipo de ligando exógeno.

Mu-1: la acción principal de este receptor es la analgesia, pero también es responsable de miosis, náuseas/vómito, retención urinaria y prurito.

Mu-2: Producen depresión respiratoria, la euforia, sedación, bradicardia, íleo y dependencia física son causada por la unión a este receptor <sup>(9)</sup>.

### **Receptor Kappa:**

Producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es el ligando endógeno más selectivo del receptor y el exógeno es la cetociclazocina. Produce analgesia, sedación, disforia y efectos psicomiméticos. Los antagonistas puros de Kappa no producen depresión respiratoria <sup>(9)</sup>.

### **Receptor Delta:**

Las encefalinas resultan ser los ligandos endógenos de los receptores delta. La estimulación de los receptores produce analgesia y efectos de refuerzo positivo (Potenciación) a nivel de los sitios suprarraquídeos, y antinocicepción para los estímulos térmicos a nivel de los sitios raquídeos <sup>(9)</sup>.

Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores delta de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos. El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-encefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptores delta 1, en tanto que la deltorfina es un agonista que se fija preferentemente a los receptores delta 2. El naltrindol es un antagonista altamente selectivo de los receptores delta 1, en tanto que el análogo benzofurano del naltrindol (NTB) es el antagonista selectivo de los receptores delta 2 <sup>(9)</sup>.

### **Receptor épsilon:**

Muestra una notable especificidad por la beta endorfina (ligando endógeno).

Exhibe acciones similares al receptor mu <sup>(9)</sup>.

### **Receptor Sigma:**

La N-alilnormetazocina es el prototipo de ligando exógeno. Este receptor liga los compuestos dextrógiros principalmente. Los principales efectos son disforia, hipertonia, taquicardia, taquipnea y midriasis. El compuesto sintético SKF 10,047 fue utilizado para designar las propiedades del receptor sigma, el cual está asociado a la producción de excitación y disforia pero muestra pobre efecto analgésico. Sus acciones no son revertidas (antagonizadas) por la naloxona. La evidencia sugiere que los receptores sigma son los receptores para la fenciclidina, también conocido como polvo de ángel o PCP <sup>(9)</sup>.

### 1.2.3. CLASIFICACIÓN

#### **Alcaloides naturales del opio**

##### Derivados del fenantreno:

Morfina

Codeína

##### Derivados de la benzilisoquinolina:

Papaverina

Tebaína

#### **Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio**

##### Derivados de la morfina:

Oximorfona

Hidromorfona

Heroína (diacetylmorfina)

##### Derivados de la tebaína:

Buprenorfina

Oxicodona

##### Derivados de la codeína:

Tramadol

#### **Opioides sintéticos**

##### Morfinanos:

Levorfanol

Nalbufina

Naloxona

Naltrexona

##### Fenilheptilaminas:

Metadona

Propoxifeno

##### Fenilpiperidinas:

Meperidina

Fentanil

Sufentanil

Alfentanil

Remifentanil



#### **1.2.4. MECANISMO DE ACCIÓN.**

Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos (buprenorfina) y sintéticos (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclase, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica. Por lo menos parecen participar 3 mecanismos<sup>(9)</sup>.

Los narcóticos se clasifican según su mecanismo de acción en:

- 1) Agonistas puros: producen efectos determinados por el tipo y ubicación del receptor estimulado (Tabla 2).
- 2) Agonistas parciales: con menor actividad intrínseca en receptores  $\mu$ , y efectos clínicos de menor magnitud.
- 3) Agonistas-antagonistas: acción mixta, con actividad agonista en un tipo de receptor y antagonista en otro.
- 4) Antagonistas puros que desplazan a los agonistas de los receptores, con reversión del efecto clínico en forma dosis dependiente<sup>(11)</sup>.

#### **1.2.5. FARMACOCINÉTICA.**

Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo de primer paso (a nivel hepático), reduce el total de fármaco dando una biodisponibilidad baja y aún con los preparados orales de morfina, la biodisponibilidad es sólo 25%, con un rango del 10 al 50%. En general los analgésicos opioides se inactivan mediante conjugación con el ácido glucurónico en el hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria, en el 90% la eliminación del fármaco se realiza sin metabolizarse.

Una vez en el plasma la parte que ha quedado libre del metabolismo de primer paso o la que se ha administrado por vía intravenosa, se distribuye en el plasma mediante el volumen plasmático hacia los tejidos siguiendo la ruta

según la perfusión del órgano como sigue: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón), tejidos con perfusión intermedia (intestinos y músculos), y tejidos pobremente perfundidos (grasa y tejido conectivo).

Existen una serie de factores que influyen en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad. Los opioides más lipofílicos se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal y bucal. La temperatura también influye en la disponibilidad de los analgésicos opioides, de tal forma que si aumenta la temperatura aumenta el pKa y por tanto la disponibilidad del opioide.

El flujo sanguíneo hepático tiene implicaciones muy importantes en la farmacocinética de los analgésicos opioides, de tal forma que los analgésicos opioides con un elevado rango de extracción hepática dependen del flujo sanguíneo hepático para su aclaramiento; en tanto que, el aclaramiento de analgésicos opioides con un bajo rango de extracción hepática estará limitado por el metabolismo enzimático del hígado. De esta manera, la eritromicina que inhibe poderosamente las enzimas del citocromo P450 puede retardar el metabolismo del Alfentanilo y causar una prolongada depresión respiratoria. El fentanilo y sufentanilo que tienen rangos de extracción hepática más elevados, no presentan este problema para su aclaramiento cuando se asocian a eritromicina. Sin embargo, el propranolol puede reducir el aclaramiento pulmonar del fentanilo. Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de histamina como la cimetidina, ranitidina y famotidina, también han sido asociados con una reducción del aclaramiento de varios fármacos (incluyendo los analgésicos opioides) <sup>(9)</sup>.

## **1.2.6. ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES**

### **Efectos cardiovasculares:**

Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina, causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos, excepto con dosis altas de meperidina. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y

aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Los pacientes dependientes de un tono simpático elevado o de la administración exógena de catecolaminas para mantener la función cardiovascular están más predispuestos a sufrir hipotensión tras la administración de opioides<sup>(9)</sup>.

La administración de opioides en anestesia puede no evitar un aumento de la presión arterial especialmente durante la intubación endotraqueal o la estimulación quirúrgica profunda; esta hipertensión está relacionada con la actividad simpática y los reflejos cardiogénicos, ya que puede aumentar la actividad simpática. Los analgésicos opioides potentes como fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo deben emplearse con precaución en los pacientes que tienen una disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico.

Todos los los analgésicos opioides agonistas que interactúan con el receptor mu producen una disminución de la frecuencia cardíaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración más que dependiente de dosis, y no siempre es atenuada por la atropina y el glicopirrolato<sup>(9)</sup>.

### **Efectos respiratorios:**

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico. El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO<sub>2</sub>. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

Todos los opioides que estimulan los receptores mu y delta producen depresión respiratoria dosis-dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y Alveolar del CO<sub>2</sub>. Disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia. Disminuyen el movimiento bronco ciliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas<sup>(9)</sup>.

### **Sistema nervioso central:**

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento.

En ausencia de hipoventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares<sup>(9)</sup>.

### **Termorregulación:**

Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo, una dosificación crónicamente alta puede incrementar la temperatura corporal. La meperidina resulta ser el fármaco más eficaz para el control de los temblores (shivering) en anestesia<sup>(9)</sup>.

### **Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares:**

Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior. Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas). Disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal. Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares<sup>(9, 14)</sup>.

### **Sistema endocrino:**

Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina, con lo que disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), ACTH y Beta-endorfina, resultando la disminución de las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Los analgésicos opioides modifican las

respuestas neuroendocrinas y metabólicas al estrés, ocurre principalmente con los analgésicos opioides potentes como el sufentanil y el fentanilo más que con la morfina <sup>(9)</sup>.

### **Efectos sobre el aparato reproductor:**

Los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada. Atraviesan la barrera placentaria y la madre adicta puede causar adicción en el neonato. Se han empleado como analgésicos en el parto, sobre todo la meperidina. Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria fetal, la cual puede ser antagonizada con la administración de naloxona <sup>(9)</sup>.

### **Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión Neuromuscular:**

Las dosis clínicas no afectan para nada la musculatura pero a altas dosis el fentanilo por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo con dosis de 80-200 mg/kg, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil. El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente claro. Se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos) <sup>(9)</sup>.

## **1.2.7. FISIOLÓGÍA Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS OPIOIDES EPIDURALES E INTRATECALES.**

El uso de opioides intradurales y epidurales constituye una práctica clínica habitual para conseguir analgesia intra y postoperatoria. Cualquier opioide depositado en el espacio epidural o intratecal producirá una analgesia altamente selectiva medular y que esta será superior a la conseguida por otras técnicas analgésicas o vías de administración. En los opiodes hay que saber, cuál produce analgesia selectiva medular y cuál no. Las diferencias son producto de la biodisponibilidad en los receptores específicos de su biofase medular en la sustancia gris. Esta es menor para los opioides lipofílicos, ya que son aclarados hacia el plasma con mayor rapidez que los hidrofílicos, y consecuentemente producen con mayor antelación efectos adversos supra medulares y su vida media es de menor duración

La morfina es probablemente el opioide con mayor acción selectiva medular tras su administración epidural o intradural. La administración epidural de fentanilo ofrece muy pocas ventajas sobre su utilización intravenosa, salvo en obstetricia donde parece producir una analgesia selectiva medular de grado moderado. La Administración del sufentanilo o alfentanilo parece producir analgesia por recaptación sistémica y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales<sup>(10)</sup>.

### **Distribución farmacológica en la médula espinal:**

Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de opioides entre el espacio epidural y la médula espinal: la difusión a través de las vellosidades aracnoideas en los manguitos de las raíces nerviosas espinales, la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente). Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal.

En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán tan bien pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Consecuentemente, la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanilo o sufentanilo<sup>(10)</sup>.

### **Farmacología clínica de los opioides espinales.**

La biodisponibilidad espinal, entendida como la cantidad de fármaco que se une a los receptores medulares específicos, es mayor para los opioides hidrofílicos como morfina, hidromorfina o heroína, que para los lipofílicos. La administración epidural de alfentanilo o sufentanilo, sugiere un efecto clínico

analgésico supra medular, por redistribución plasmática. Todos los opioides administrados por vía intratecal producen parte de su efecto clínico por un mecanismo de acción medular, pero la rápida redistribución plasmática de los fármacos lipofílicos puede contribuir con un efecto supra espinal a la analgesia observada<sup>(10)</sup>.

### **Opioides intradurales.**

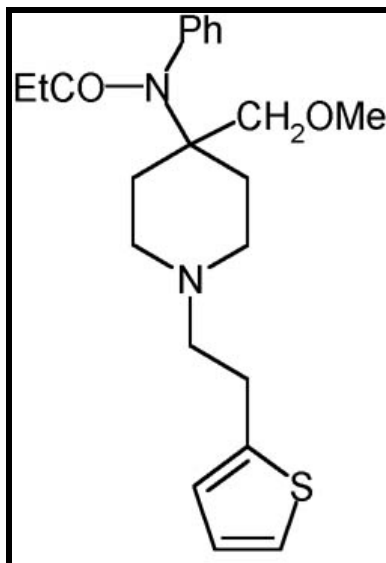
Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros. Los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intradural única, pero útiles en el tratamiento del dolor del trabajo del parto, especialmente en el primer estadio o en el expulsivo.

Los efectos adversos supra espinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz<sup>(10)</sup>.

### **1.3. SUFENTANILO**

El Sufentanil es un análogo del fentanilo, también derivado de las fenilpiperidinas, es entre 5 y 10 veces más potente que éste, con mayor afinidad por los receptores opioides<sup>(9)</sup>; su potencia comparada con morfina es 4500 veces más. Es más liposoluble en comparación con fentanil 1745 vs 955 y tiene menor volumen de distribución 2.8 L/Kg. circunstancias que explican su mayor potencia<sup>(12)</sup>. Se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, de manera específica a la glicoproteína ácida. Se metaboliza principalmente en el hígado por N-dealquilación. Se utiliza en anestesia y produce una analgesia de larga duración, pero proporciona una inducción más rápida y una extubación también más rápida que con la morfina o el fentanilo<sup>(9)</sup>

Su comienzo de acción es intermedio entre alfentanil y fentanil y la duración de acción depende de la dosis y el tiempo de administración. Su eliminación es algo más rápida que la de fentanil. Con la siguiente estructura química:



A dosis altas o goteo continuo se puede esperar una menor duración de acción, con menor depresión respiratoria, por su vida media de eliminación más corta. Su índice terapéutico es mayor comparado con morfina 26.716. La depresión respiratoria es paralela a la acción analgésica. Las dosis bajas de narcóticos producen un efecto muy breve sobre los centros de la ventilación. La duración de la depresión respiratoria estará ligada a la  $t_{1/2}$  B y a todos los factores que la modifiquen. En Alcalosis hay vasoconstricción cerebral, disminuyendo la salida del fármaco del SNC prolongando su acción.

La Hemodilución también disminuye las proteínas plasmáticas aumentando el fármaco libre. En Acidosis la cantidad de sufentanil libre en plasma alcanza 29%, mientras que el fentanil 52% y alfentanil 6% <sup>(12)</sup>.

La vida de eliminación es intermedia entre el fentanilo y el alfentanilo. Tiene una vida media de eliminación prolongada en los ancianos, y una alta afinidad por los tejidos gracias a su naturaleza lipofílica.

El tiempo de recuperación de la respiración espontánea es semejante al del fentanilo. Se pueden realizar anestésias únicamente con este opioides. La reducción de la CAM es la misma que con el fentanilo cuando se asocia con enflurano y otros potentes. Produce escasos efectos sobre la respuesta



hemodinámica en pacientes con buena función ventricular pero las respuestas al dolor no son predecibles. Es el Opioide más potente que actualmente tenemos en anestesia. Estudios en ratas demuestran una disminución de la CAM del 90% con infusiones de  $1 \times 10^3$  mg/kg/min y serían suficientes para completar una Anestesia <sup>(9)</sup>.

La analgesia epidural postoperatoria puede proporcionar una analgesia superior si se compara con opioides sistémicos. Los opioides pueden emplearse solo en perfusiones epidurales postoperatorios y en general no producen bloqueo motor e hipotensión por bloqueo simpático <sup>(2)</sup>.

#### **4. ANESTESICOS LOCALES**

Los anestésicos locales (AL) son fármacos que bloquean de forma transitoria, la conducción nerviosa, originando una pérdida de las funciones autónoma, sensitiva y/o motora de una región del cuerpo.

##### **1.4.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.**

Los AL disminuyen la permeabilidad de los canales de sodio. Esta acción se verá

Influenciada por: el tamaño de la fibra, la cantidad de AL y las características farmacológicas del mismo. Esto explica el bloqueo diferencial. La "concentración mínima inhibitoria" es la concentración mínima de AL que bloquea la conducción del impulso en el 50% de los pacientes.

##### **1.4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.**

1. Potencia anestésica: se correlaciona con su liposolubilidad. Los más liposolubles son la Bupivacaína, Ropivacaina, Etidocaína y Tetracaína.
2. Duración de acción: se relaciona con la unión a proteínas y su capacidad vasodilatadora, la lidocaína es más vasodilatadora que la mepivacaína.
3. Latencia: se condiciona por el pKa. Menor pKa, más rápido inicio de acción.

### 1.4.3. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

La Absorción depende de:

1. Lugar: según su vascularización y fijación del anestésico. Mayores niveles plasmáticos tras una única dosis: interpleural > intercostal > caudal > paracervical > epidural > braquial > subcutánea > subaracnoidea.

2. Concentración y dosis: a mayor dosis, mayor concentración plasmática. Conforme aumenta la dosis, más rápido inicio y mayor duración.

3. Presencia de vasoconstrictor: habitualmente adrenalina 1:200.000, disminuye la velocidad de absorción de ciertos anestésicos locales.

4. Distribución depende de: La forma unida a las proteínas, la forma no ionizada: única forma que atraviesa las membranas. Alcalinización: disminuye el tiempo de latencia. Aumenta la proporción de fármaco en forma no iónica, mejorando la tasa de difusión a través de la membrana. Calentamiento: disminuye el pKa del anestésico local, aumenta la cantidad de fármaco no ionizado, con lo que disminuimos la latencia y mejora la calidad del bloqueo.

5. Metabolismo: Tipo éster: por las pseudocolinesterasas plasmáticas. Un metabolito principal es el ácido paraaminobenzóico (PABA), potente alergizante. Tipo amida: su metabolismo es a nivel microsomal hepático.

6. Excreción renal: la mayoría en forma de metabolitos inactivos más hidrosolubles. Depende de la capacidad del anestésico local de unirse a proteínas y del pH urinario.

### 1.4.4. TOXICIDAD DE ANESTÉSICOS LOCALES.

La toxicidad se produce por el bloqueo de los canales de sodio de todo el cuerpo. Es directamente proporcional a la potencia y se debe a altas concentraciones plasmáticas de anestésico local, las cuales se puede producir por inyección intravascular accidental, absorción sistémica masiva o sobredosificación

Toxicidad local: puede producir irritación, edema, inflamación, abscesos gangrena, hematoma, lesión muscular o del tejido nervioso.

Toxicidad cerebral: Pródromos o síntomas iniciales: Son los signos premonitorios de sobredosificación; adormecimiento peri bucal, sabor metálico, parestesias de lengua, tinnitus, visión borrosa. Signos de excitación: nerviosismo, contracturas, convulsiones tónico-clónicas debidas al bloqueo de las vías inhibitorias. Depresión SNC: Disminución del nivel de conciencia y paro respiratorio. Tratamiento: Midazolam, tiopental 1-2 mg/kg e hiperventilación.

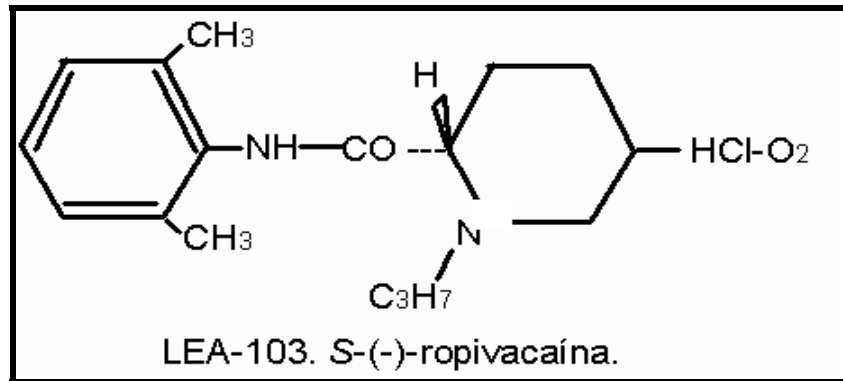
Toxicidad cardiovascular: Se produce disminución del automatismo, de la duración del periodo refractario, de la contractilidad y de la velocidad de conducción miocárdica. Inicialmente se produce estimulación simpática con taquicardia y HTA. Posteriormente disminución del gasto cardiaco, de la tensión arterial, bradicardia con bloqueo aurículo-ventricular moderado y otras alteraciones de la conducción. Finalmente hipotensión importante por vasodilatación, trastornos graves de la conducción paro sinusal y shock. Tratamiento: adrenalina + desfibrilación. El bretillo está indicado en las arritmias ventriculares.

Toxicidad respiratoria: Disminución del estímulo hipóxico. Apnea por depresión del centro respiratorio.

Alergias: El *Grupo de los ésteres:* El alérgeno es el metabolito PABA. Puede dar reacciones cruzadas en pacientes con sensibilidad a sulfonamidas, diuréticos tiacídicos y tintes del pelo .El *Grupo de las amidas:* algunas soluciones contienen metilparaben como conservante que puede dar reacciones alérgicas en individuos sensibles al PABA. En caso de existir alergia no existe sensibilización cruzada entre ambos grupos. Reacciones locales: Eritema local. Reacciones sistémicas: Eritema generalizado, edema, broncoconstricción, vasoconstricción, taquicardia y shock <sup>(2, 12,27)</sup> .

## **1.5 .ROPIVACAINA**

La ropivacaina, fue sintetizada por Akerman en 1985, es un anestésico local que conforma la familia pipercoloxilidida (ppx). La ropivacaina es el primer anestésico local tipo enantiómero puro (compuesto S). La Propilropivacaina (LEA-103, ropivacaina) es un polvo blanco, cristalino, descrita como S-(-)-1-propil-2'-6'-pipercoloxidida hidrocloreto, monohidrato con la fórmula C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O · HCl · H<sub>2</sub>O, con peso molecular de 328.89 <sup>(27)</sup> . Con la siguiente estructura química:



La adición de radicales al extremo aromático o amina del AL aumenta el grado de unión a las proteínas que se considera como el responsable de una mayor duración de acción de la actividad anestésica.

Su menor liposolubilidad ocasiona un bloqueo motor más reducido, ya que penetra con mayor dificultad la fibra nerviosa motora, por lo cual se puede lograr una buena disociación sensitivo-motora, en especial cuando se utilizan bajas concentraciones, ya que penetra con mayor rapidez las fibras C que las A y produce un bloqueo que depende de la frecuencia potente relacionada con su liposolubilidad y peso molecular <sup>(27,29)</sup>.

La diferencia estructural con la bupivacaína estriba en que el grupo butil está sustituido por un grupo propil y en que se prepara como un isómero S (levoisómero) en lugar de una mezcla racémica, estas diferencias la hacen menos liposoluble y de menor toxicidad <sup>(17,29)</sup>.

La Ropivacaina se absorbe hacia el torrente vascular desde el espacio extradural, obteniéndose concentraciones plasmáticas discretamente mayores que bupivacaína ( $C_{max}$  1.34 ± 0.57m g/mL vs 0.97 ± 0.40 m g/ml respectivamente), después de bloqueo braquial las  $C_{max}$  plasmáticas oscilan entre 1.3 a 1.6, dependiendo si se utilizó o no epinefrina. El tiempo medio ( $t_{max}$ ) en alcanzar estas concentraciones es de 0.75 h y 0.88 h. Se une a las proteínas plasmáticas en un 94% a 96%, primordialmente a la a 1-acidoglucoproteína, su volumen de distribución es de 60 L. Se biotransforma por hidroxilación aromática y se elimina a través del hígado en el citocromo P<sub>450</sub>, el CYP1A2 y el CYP3A4, siendo su principal metabolito la 3-hidroxiropivacaína <sup>(17)</sup> y solo el 1% se elimina por riñón metabolito más

importante es el 2',6'-pipecoloxilidida (PPX). Tiene una vida media de 5 a 7 h y de 2 h después de inyección epidural o i.v. respectivamente <sup>(27)</sup>.

En los pacientes de edad avanzada, la vida media de eliminación fue significativamente más largo y el aclaramiento disminuyó significativamente en comparación con los pacientes más jóvenes. La cinética de adsorción fue en promedio mayor en los más jóvenes en comparación con el grupo de edad media. Observando que la edad-diferencias dependientes de la farmacocinéticas no puede influir en el riesgo de toxicidad sistémica en las personas de edad avanza después de una sola dosis. de ropivacaína epidural <sup>(19)</sup> La potencia de ropivacaína varía en los diversos preparados y especies animales que se han estudiado. Por ejemplo, por vía epidural en humanos, comparada con bupivacaína, la potencia anestésica de ropivacaína es menor con una relación de 1.3:1, el bloqueo sensitivo tiene una duración discretamente menor de 3 h vs 3.5 h, produce un bloqueo motor de menor intensidad y duración y origina un bloqueo diferencial más acentuado. Se ha mencionado que incrementar la concentración de 0.75% a 1.0% no tiene grandes beneficios clínicos. En concentraciones analgésicas (< 0.25%), ambas drogas aparentan ser equipotentes <sup>(27)</sup>.

La Ropivacaina resultó ser un anestésico muy útil por vía subaracnoidea. El bloqueo motor y la analgesia quirúrgica son proporcionales a la concentración del anestésico local. La latencia y el tiempo máximo de dispersión varían de forma inversa en relación con la concentración de la Ropivacaina <sup>( 25)</sup>.

La Toxicidad sobre el SNC se manifiesta como cualquier AL inician con inquietud, alteraciones visuales y auditivas, adormecimiento labial y/o lingual, con sabor metálico de la boca y cefalea leve, este puede continuar con contracciones musculares y progresar a convulsiones y coma. En animales como en voluntarios sanos, ropivacaína es menos neurotóxica que bupivacaína. La dosis promedio y la concentración sanguínea arterial de ropivacaína para inducir convulsiones son de 60 mg y 20 ng/mL, respectivamente. Por vía peridural no altera el flujo sanguíneo uteroplacentario ni la circulación fetal <sup>(27)</sup>.

Los eventos adversos documentados con mayor frecuencia y con una incidencia de < del 5% son hipotensión arterial, bradicardia, náusea, vómito, parestesia y retención urinaria, aunque todos ellos están considerados como leves y Transitorios <sup>(17)</sup>.

La Ropivacaina se ha utilizado por diferentes vías de administración, en casi todas las técnicas de anestesia y analgesia regional, con pacientes de ambos sexos y edades que abarcan desde los niños hasta los octogenarios, con estados físicos I - III, al igual que en embarazadas y en enfermos con dolor no quirúrgico, con resultados satisfactorios. Está disponible para uso clínico en concentraciones de 0.2, 0.5, 0.75 y 1% para inyección epidural, troncular y por infiltración <sup>(27)</sup>.

Cuando se administra por infusión epidural continua para analgesia en el trabajo de parto, no se encontró ninguna diferencia entre ropivacaína 0,1% con fentanilo 0.0002% y bupivacaína 0,1% con fentanilo 0.0002% ;aunque el uso de ropivacaína dio lugar a una disminución en la duración de la primera etapa de aproximadamente dos horas en parturientas que obtenidos por vía vaginal, no hubo diferencias en la analgesia, del bloqueo sensorial o motora, el consumo de drogas, y la satisfacción materna(28). En otro estudio la combinación de sufentanil 0.5 mcg/ ml con bupivacaína 0.10% y 0,15% ropivacaína respectivamente en bomba de infusión 6- 10ml/h posterior a la bolo inicial ;produce eficaz y equivalente analgesia durante el trabajo, con similar incidencia de bloqueo motor<sup>(34)</sup>.

Las contraindicaciones principales de la ropivacaína en ginecología son las emergencias obstétricas las de tipo hemorrágico (Desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa central total sangrante) y la hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales. En relación a las emergencias obstétricas en donde la hipovolemia, la anemia y el acretismo placentario concomitantes hacen necesaria la indicación de anestesia general <sup>(17)</sup>.

La Ropivacaina se ha utilizado con éxito para la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a hernio plastia inguinal y colecistectomía abierta dosis (100 mg) de bupivacaína y ropivacaína han demostrado facilitar este tipo de analgesia después de la cirugía de hernia inguinal <sup>(29)</sup>.

En la Analgesia postoperatoria, se puede administrar en el espacio epidural, por infiltración en la herida operatoria, bloqueando los nervios regionales, por instilación peritoneal o en el espacio interpleural. Por vía extradural se ha utilizado en bolos o en infusión continua, siendo esta última la más recomendada, por menos bloqueo motor, disminuye el consumo de analgésicos de rescate favoreciendo la pronta recuperación del paciente. En

Clínica de dolor, existen solo algunos estudios que han informado la utilidad de ropivacaína al 0.25% o menos en pacientes con dolor no quirúrgico. Se recomienda bloqueos neuraxiales repetitivos o continuos en el dolor por Herpes Zoster agudo y algunos la han utilizado en dolor por cáncer (PAC). En un meta-análisis se observó que en todos los tipos de evaluaciones de la cirugía y el dolor, todas las formas de la analgesia epidural (ambos infusión epidural continua y controlada por el paciente con analgesia epidural), son siempre significativamente superior en comparación con la analgesia postoperatoria intravenosa controlada por el paciente, con la excepción de sólo hidrófilos opiáceos epidurales regímenes; sin embargo, los pacientes que recibieron la infusión epidural continua tuvo una incidencia significativamente mayor de náuseas y vómitos, bloqueo motor, pero menor incidencia de prurito<sup>(20)</sup>.

El Manejo del dolor postquirúrgico por vía peridural con bombas de infusión tipo PCA (analgesia controlada por el paciente) en cirugía ginecológica y obstétrica, han tenido éxito, en un estudio manejando diferentes dosis de ropivacaína 3mg/h, 4 mg/h, 5 mg/h, 6 mg/h a todos los grupos se les adicionó 300 mcg de citrato de fentanilo; se observó que los que recibieron infusiones de 3 y 4 mg/h requirieron mas rescates; la evolución del dolor no muestran diferencias en las primeras 8 h pero en las segundas y terceras 8 h existen diferencias significativas entre el grupo de 3mg /h y el grupo de 5 mg/h con  $p < 0.05$ . En cuanto al confort de la paciente se encontró buena respuesta al manejo en todos los grupos<sup>(18)</sup>.

En pacientes tratados con cirugía ortopédica de extremidad inferior en el control del dolor postoperatorio, la mezcla de ropivacaína al 0.75% 1.5 mg/kg de peso por día más fentanilo 5 µg/kg. de peso por día, es similar en eficacia a la mezcla de bupivacaína al 0.5%, 1 mg/kg de peso por día más fentanilo 5 µg/kg de peso por día por vía extradural en la bomba de infusión de 24 horas, pasando 2ml/h<sup>(30)</sup>. La Infusión continua de Ropivacaína 0,1% con 0,5 mcg /ml sufentanil, proporciona alivio del dolor eficaz para analgesia postoperatoria después de reemplazo total de cadera en comparación con el 0,75 y el 1 mcg/ml de sufentanil; reduce el consumo de sufentanil sin compromiso en la satisfacción del paciente, en las puntuaciones de escala visual análoga y el resultado funcional(32). En otro estudio el manejo en la prevención de dolor después de reemplazo total de cadera, con menos efectos adversos y una

mayor satisfacción del paciente fue la infusión epidural de ropivacaína 0,1% y sufentanil 1 mcg/ml a un ritmo de 5-9 ml/h siendo superior a los opioides intravenosa por analgesia controlada por el paciente <sup>(28)</sup>.



## ***2 .JUSTIFICACION:***

La eficacia clínica de la analgesia postoperatoria, mejorará al combinar el anestésico local con un opioide (microdosis) ya que presenta una analgesia espinal selectiva , en ausencia de bloqueo simpático e hipotensión postural, lo que permite una de ambulación temprana, disminuye el consumo de analgésicos de rescate favoreciendo la pronta recuperación del paciente y evita el colapso vascular , o la presencia de convulsiones, siendo éstas las más importantes complicaciones de los anestésicos locales. La presencia de receptores opiodes específicos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal, provoca un tipo de bloqueo de tipo inhibitorio a nivel pre sináptico y pos sináptico e inhibe la excitación de la célula neuronal produciendo un bloqueo selectivo de la conducción del dolor.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1. General**

3.1.1 Evaluar la eficacia de la analgesia postoperatoria cuando se utiliza ropivacaina al 2% vs ropivacaina al 2% + sufentanil en infusión epidural continua.

#### **3.2. Particular**

3.2.1 Evaluar la eficacia de la analgesia postoperatoria cuando se utiliza ropivacaina al 2 % en infusión epidural continua.

3.2.2 Evaluar la eficacia de la analgesia postoperatoria con la utilización de ropivacaina al 2 % con sufentanil en infusión epidural continua.

3.2.3 Evaluar los efectos secundarios al administrar el narcótico por vía peridural.

3.2.4 Comparar la eficacia de ropivacaina al 2 % en infusión epidural continua con un grupo control.

3.2.5 Comparar la eficacia de ropivacaina al 2 % con sufentanil en infusión epidural continua con un grupo control.

3.2.6 Establecer la eficacia del control de dolor a través del número de rescates analgésicos intravenosos en los grupos de estudio.

## **4 .MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio de investigación se realizó con la población del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” del I.S.S.S.T.E., que fue sometida a cirugía electiva de abdomen bajo, ginecológica, ortopédica y de miembros inferiores

### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

El estudio fue de tipo observacional, comparativo, longitudinal, abierto y prospectivo.

### **4.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

El estudio incluyó un total de 60 pacientes, divididos aleatoriamente en 3 grupos de estudio.

### **4.3 GRUPO DE ESTUDIO:**

Se dividieron en tres grupos: El Grupo 1, denominado (C), o control, en el cual se utilizó analgesia a través de fármacos intravenosos; El Grupo 2, denominado (R), en el cual se utilizó Ropivacaina al 2% en infusión epidural continua; el Grupo 3, denominado (RS) se utilizó Ropivacaina al 2 % + sufentanil 5 mcg en infusión epidural continua.

### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Ambos sexos.
- Entre los 18 – 55 años de edad.
- ASA I – II.
- Sometidos a anestesia regional, que aceptan mediante consentimiento informado el procedimiento y ser objeto del estudio.
- Cirugía electiva.

#### ➤ 4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Embarazadas.
- Diabéticos no controlados.
- Alérgicos a los medicamentos de estudio.
- Pacientes asmáticos.
- Enfermedad renal Crónica.
- Enfermedad hepática cónica.
- Historia de consumo de drogas.
- Apnea del sueño.
- Obesidad mórbida.
- Que se contraindique la técnica anestésica

#### 4.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes incluidos en el estudio, que presentaron algún evento adverso dentro del periodo de estudio.
- Hipotensión no controlada
- Alergia o idiosincrasia a los medicamentos utilizados.
- Fallas en la técnica anestésica.
- Falla de la bomba de infusión.
- A los que se les administre analgésicos de rescate en más de 5 ocasiones durante el periodo de estudio.

#### 4.7 MATERIAL Y RECURSOS.

La siguiente lista enumera los recursos y materiales utilizados durante el estudio:

- Maquina tipo Olmeda
- Monitor EKG ( DII y V5)
- Baumanómetro automático, programable
- Oximetría de pulso
- Cédula de recolección de datos elaborada por el investigador (*Hoja 1*)
- Hoja de registro anestésico (SM-1-22)
- Tinta de color azul, negro y rojo
- Papel carbón

- Apoyo por parte del Laboratorio BAXTER para el abasto de Bombas de infusión continua de pequeño volumen (2ml/hr)
- Los fármacos adicionales que se requirieron para el estudio fueron proporcionados por el departamento de anestesiología del Hospital
- El narcótico fue aportado por los investigadores

#### **4.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Una vez aprobado el estudio por el comité de ética del Hospital Gral.” Fernando Quiroz Gutiérrez “, el presente trabajo se realizó en el periodo comprendido del 1ero de febrero de 2009 al 31 de Marzo de 2009.

Se estudiaron 60 pacientes, de ambos sexos, de 18 a 55 años, quienes fueron sometidos a cirugía electiva, con clasificación de estado físico ASA I – II, que contaron con el consentimiento informado por escrito.

Todos los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de 20 pacientes cada uno, el grupo 1, denominado (C), o control, en el cual se utilizó analgesia a través de fármacos intravenosos, el grupo 2 denominado (R) se le administrará ropivacaina al 2% en infusión epidural continua con bomba elastomérica con flujo continuo de 2ml/h., el grupo 3 denominado (RS) Ropivacaina al 2% + sufentanil a dosis de 5mcg en infusión epidural continua con bomba elastomérica con flujo continuo de 2ml/h

A todos los pacientes se les revisó el expediente clínico, una vez ingresados a la sala de operaciones, se les realizó monitoreo no invasivo, con estetoscopio, Baumanómetro, oxímetro de pulso, ECG en D II y V5, de acuerdo con el criterio del Anestesiólogo encargado, se tuvo permitido la utilización de fármacos para pre medicación anestésica, a excepción de la utilización de analgésicos por cualquier vía de administración.

Todos los pacientes, se colocaron en decúbito lateral, se les realizó asepsia y antisepsia de la región dorso-lumbar, se localizó el espacio intervertebral L2-L3, se les infiltró la piel con lidocaína al 1% de 30 – 50 mg, se introdujo aguja de Touhy No. 17 identificando el espacio peridural con prueba de pérdida de la resistencia (Pitkin), introduciendo un catéter peridural en dirección cefálica el cual se verificó su permeabilidad con 2 ml de solución fisiológica,

comprobando que no existe salida de sangre o líquido cefalorraquídeo, y se procedió a su fijación. Se consideró que en algunos pacientes la técnica anestésica que se utilizó para el procedimiento quirúrgico fue peridural o mixta, es decir con dosis subaracnoidea.

En todos los pacientes se les llevó registro transquirurgico de conducción anestésica (SM-1-22) para el control de signos vitales los cuales no fueron tomados en cuenta para fines estadísticos.

Previo a la terminación del evento quirúrgico, es decir, 30 minutos antes, a todos los pacientes se les colocó la bomba de infusión con los fármacos dependiendo del grupo que se estudie tomando como Momento 0 una vez que se inicia la infusión, posteriormente se evaluaron y registraron los datos en la cedula de recolección de acuerdo con los tiempos especificados en esta, los cuales fueron tomados en cuenta para fines estadísticos y de análisis. Todos los eventos que se presentaron en el estudio y no fueron contemplados en la evaluación fueron registrados.

Por cuestiones éticas se aplicó analgésico de rescate cuando los sujetos a estudio presentaron niveles de dolor según la escala visual análoga (EVA) por arriba de 5 puntos, y una vez que se alcanzaron rescates mayores o igual a 5 ocasiones se dio por concluido el estudio, cabe mencionar que en el grupo (C) o control fueron registrados el número y tipo de fármaco administrado para el control de dolor posoperatorio, sin importar el numero de veces administradas hasta completar el tiempo establecido para los grupos (R) y (RS).

## **5. RESULTADOS.**

Los resultados aquí expuestos de las variables, se muestran como promedio  $\pm$ desviaciones estándar (DE).

Se estudiaron 60 pacientes, adultos de ambos sexos, fueron seleccionados aleatoriamente con una distribución en tres grupos; en el análisis descriptivo en relación a la edad, el grupo C, presenta un promedio de  $39 \pm 0.36$ . En relación al grupo R que presentan un promedio de  $42 \pm 0.48$ , el grupo RS, presenta un promedio  $42 \pm 0.30$ , con extremos de 21 y 53 años.

El análisis comparativo de los 3 grupos por medio de la prueba de t de student se demuestra un valor de  $p < 0.001$ . Tal como se muestran en la tabla 1 y gráficas 1.

La distribución por grupo en relación al sexo nos muestra que, en los pacientes manejados Grupo C el 90% (18) pertenece al sexo femenino y 10%(2) al sexo masculino; mientras que el Grupo R el 85%(17) son del sexo femenino y 15%(3) del sexo masculino; en el Grupo RS una proporción del 65%(13) pertenece al sexo femenino y 35%(7) del sexo masculino; tal como se muestra en la tabla 2 y grafica 2.

Fueron intervenidos quirúrgicamente para cirugía electiva de abdomen bajo, ginecológica, ortopédica y de miembros inferiores como se observa en la gráfica 3, en un periodo comprendido entre 1 de febrero de 2009 al 31 de Marzo de 2009. Se conjuntaron en tres grupos de estudio: el grupo control (C) en el cual se utilizó analgesia a través de fármacos intravenosos, el grupo (R) se le administrará ropivacaina al 2% en infusión epidural continua con bomba elastomérica con flujo continuo de 2ml/h., el grupo 3 (RS) Ropivacaina al 2% + sufentanil a dosis de 5mcg en infusión epidural continua con bomba elastomérica con flujo continuo de 2ml/h.

Las Variables hemodinámicas se comportaron como sigue: en la frecuencia cardiaca en el grupo C el promedio en el momento cero fue de  $79 \pm 12$ lpm, con error estándar 2.6 con  $p_{(0.991)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable, hasta las 18 hrs de postoperada, observando un incremento de frecuencia cardiaca hasta  $78 \pm 7.9$  lpm, con error estándar 1.7. En el Grupo R el promedio de frecuencia cardiaca en el momento cero fue de  $77 \pm 11$ , con error estándar 2.5,  $p_{(0.991)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable hasta las 18 hrs de infusión, observando un incremento de la frecuencia

cardiaca hasta  $80 \pm 8.6$  lpm con un error estándar 2, recuperando la estabilidad hasta 24 hrs, momento en que se retira bomba de infusión. El Grupo RS el promedio de frecuencia cardiaca en el momento cero fue de  $76 \pm 13.9$ lpm, con error estándar 3 con  $p_{(0.991)} > 0.05$  NS .Observándose una tendencia estable hasta las 4 hrs de infusión, observando un incremento de la frecuencia cardiaca hasta  $77 \pm 9.2$  lpm, con error estándar 2. Recuperando la estabilidad hasta 24 hrs momento en que se retira bomba de infusión. Como se muestra en la tabla 4 y gráficas de la 4 a 7 respectivamente.

En relación a los valores de la tensión arterial sistólica: en el grupo C el promedio en el momento cero fue de  $111 \pm 13$  mmHg, con error estándar 2.9 con  $p_{(0.752)} > 0.05$  NS Observándose una tendencia inestable, a las 6 hrs de postoperado, se observa una elevación súbita de tensión arterial sistólica hasta  $115 \pm 14$  mmHg, con error estándar 3.2. Sin recuperar la estabilidad hasta 24 hrs momento en que termina su evaluación. En el Grupo R el promedio de tensión arterial sistólica en el momento cero fue de  $114 \pm 18.1$ , con error estándar 4,  $p_{(0.752)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable hasta las 12 hrs de infusión, observando un incremento de la tensión arterial sistólica hasta  $116 \pm 8.3$  mmHg, con un error estándar 2.0, recuperando la estabilidad hasta 24hrs, momento en que se retira bomba de infusión. El Grupo RS el promedio de en el momento cero fue de  $110 \pm 10$ mmhg, con error estándar 2 con  $p_{(0.752)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable hasta las 18 hrs de infusión, observando un incremento de la tensión arterial sistólica hasta  $114 \pm 10.9$  mmHg, con error estándar 2.5 Recuperando la estabilidad hasta 24 hrs momento en que se retira bomba de infusión. Como se observa en la tabla 5 y gráficas de la 8, 9, 10,11 respectivamente.

Los valores de la tensión arterial diastólica: en el grupo C el promedio en el momento cero fue de  $69 \pm 11.6$  mmHg, con error estándar 2.6 con  $p_{(0.791)} > 0.05$  NS Observándose una tendencia inestable, a las 8 hrs de postoperado se observa una elevación súbita de tensión arterial sistólica hasta  $71 \pm 7.9$  mmHg, con error estándar 1.7. Sin recuperar la estabilidad hasta 24 hrs momento en que termina su evaluación. En el Grupo R el promedio de tensión arterial diastólica en el momento cero fue de  $65 \pm 9.6$ , con error estándar 2.15 ,  $p_{(0.791)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable hasta las 18 hrs de infusión, observando un incremento de la tensión arterial diastólica hasta  $72.2 \pm 6.4$  mmHg, con un error estándar 1.5. Recuperando la estabilidad hasta 24hrs, momento en que se retira bomba de infusión. El



Grupo RS el promedio en el momento cero fue de  $63 \pm 9$  mmhg, con error estándar 2 con  $p_{(0.791)} > 0.05$  NS. Observándose una tendencia estable hasta las 18hrs de infusión, observando un incremento de la tensión arterial diastólica hasta  $71 \pm 9.8$  mmHg, con error estándar 2. Recuperando su estabilidad hasta 24 hrs momento en que se retira bomba de infusión. Como se muestra en la tabla 6 y gráfica 12, 13, 14, 15 respectivamente.

Los Valores del EVA fueron determinados a través de la prueba estadística chi cuadrada, en el Grupo R el promedio en el momento cero fue de 0, con  $p=0.05$ . Observándose una tendencia estable hasta las 12 hrs de infusión, observando un incremento del EVA hasta  $2 \pm 1.7$  con un error estándar 0.4. Manteniéndose estable con 1 hasta las 24hrs, momento en que se retira bomba de infusión. El Grupo RS el promedio en el momento cero fue 0, con  $p=0.04$ . Observándose una tendencia estable hasta las 8 hrs de infusión, observando un incremento hasta  $2 \pm 2.4$ , con error estándar 0.56 recuperando la estabilidad hasta 24 hrs momento en que se retira bomba de infusión; como se muestra en la gráfica 16 de ambos grupos.

Los Valores del Bromage fueron determinados a través de la prueba estadística chi cuadrada, en el Grupo R el promedio en el momento cero fue de 1, con  $p=0.04$ . Observándose una tendencia hacia la recuperación total hasta las 18 hrs de infusión, observando una recuperación del Bromage de  $4 \pm 0.23$  con error estándar de 0. Manteniéndose con recuperación total hasta las 24 hrs, momento en que se retira bomba de infusión. El Grupo RS el promedio en el momento cero fue 1, con  $p=0.05$ . Observándose una tendencia estable hacia la recuperación total hasta las 8 hrs de infusión, observando un incremento del Bromage hasta  $4 \pm 0$ , con error estándar 0. Manteniéndose estable con 4 hasta las 24 hrs momento en que se retira bomba de infusión; como se muestra en la gráfica 17 de ambos grupos.

Dentro del estudio, se presentaron eventualidades que de alguna manera se solventaron y se atendieron inmediatamente, las cuales, fueron las siguientes:

1.- Hipotensión arterial sistémica se presentó en 5 pacientes del grupo R, 3 pacientes del grupo RS en ambos grupos se administró carga hídrica y vasoconstrictor por vía endovenosa con respuesta favorable y recuperación inmediata de cifras tensionales normales.

2.- Parestesias, se presentaron en 3 pacientes del grupo R, 2 pacientes en el grupo RS en ambos grupos se determinó que el origen de estas fueron efecto

propio del fármaco administrado sin presentar complicaciones que ameritaran manejo especial, solamente vigilancia durante y después de concluido el estudio.

3.-Nauseas o vomito, se presentaron en 1 paciente del Grupo R, al igual que del Grupo RS, ambos grupos se administro antiemético, con respuesta favorable.

4.-Bradycardia leve se presento en 3 pacientes del Grupo R, 2 pacientes en el grupo RS en ambos grupos se administró atropina en una sola dosis, con respuesta favorable e inmediata.

Cabe mencionar que cada uno de estos eventos que se presentarán, no fueron motivo de suspensión del estudio, por lo que todos estos pacientes fueron considerados para el análisis estadístico.

## **6. DISCUSION.**

La Asociación Internacional del Estudio de Dolor, refiere que el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño” (IASP). El dolor agudo postoperatorio es influenciado por múltiples factores. La utilización de analgesia preventiva ha sido evaluada y determinada que es muy efectiva en el control de dolor agudo postoperatorio.

Con la analgesia postoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, con menos efectos colaterales. La efectividad se encuentra la anestesia/analgesia regional, que presenta varias ventajas, como mantenimiento de la anestesia, y en caso de anestesia de conducción, poder utilizar en el postoperatorio los catéteres empleados para continuar la administración de analgésicos por esta vía, la cual permite una de ambulación temprana, disminuye el consumo de analgésicos de rescate favoreciendo la pronta recuperación del paciente y evita el colapso vascular, o la presencia de convulsiones.

En el presente estudio se manifiesta el ejemplo de un par de variedades en el manejo de dolor posoperatorio comparando la utilización de un anestésico local y un narcótico, que al asociarse ambos, queda claro que, la calidad analgésica se demuestra en base a la estabilidad hemodinámica y la cantidad de rescates analgésicos que se llegaron a ocupar en cada paciente, cuando, independientemente la magnitud del evento quirúrgico, la calidad de la analgesia pone a prueba hasta donde son los alcances y percepción individual del dolor, por este motivo, es necesario personalizar las dosis y combinaciones farmacológicas para lograr un buen control del dolor posoperatorio sin los menores efectos secundarios.

En el grupo control (C) los pacientes que recibieron rescates, donde se utilizo analgésico intravenoso, con un total de 140 dosis , el promedio fue de 7 dosis por paciente, siendo esta cantidad mayor que en el grupo de ropivacaína (R) que se administró la infusión epidural continua con bomba elastomérica de ropivacaina al 2% con un flujo continuo de 2ml/hr que fue en 9 de los pacientes (45%), con un promedio de 1 rescate por paciente; este a su vez fue menor en comparación el grupo ropivacaína/sufentanil (RS) con Ropivacaina al 2% + sufentanil a dosis de 5 mcg en infusión epidural con el mismo flujo,

fueron 13 pacientes (65%), con un promedio de 2 rescates por paciente, aunque el resultado no presentó significancia estadística. El resto de los pacientes que no son mencionados se observó que no requirieron dosis de rescate, por lo que se puede determinar que la percepción nociceptiva dependerá de cada individuo, y a pesar de que se utilizaron estos rescates analgésicos, el valor cuantificado para la escala del dolor se mantuvo dentro de los márgenes éticos, es decir, no se superó un valor mayor a 5, en la escala visual análoga (EVA).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedios de EVA que fue de 2 en el grupo R y RS. Obteniéndose una chi cuadrada de  $p=0.05$  y  $0.04$  respectivamente. Estos resultados se muestran en la gráfica 16 de los grupos. El Bromage menor de 2 se presentaron en dos pacientes, el del grupo R se presentó Bromage de 2 a las 120 min de la infusión, en el Grupo RS se presentó Bromage de 1 a las 4 hrs de infusión, con recuperación del Bromage inmediata al retiro de la bomba de infusión. Determinados a través de la prueba estadística chi cuadrada, en el Grupo R con  $p=0.04$  y RS con  $P=0.05$ .

En este análisis se compararon los valores medidos de TAS, TAD, FC y el EVA así como todos los parámetros estudiados entre los tres grupos. Se consideró que no existen diferencias estadísticamente significativas para un valor de ( $p > 0.05$ ).

## ***7. CONCLUSIONES.***

Al concluir el presente estudio se ha podido establecer una serie de observaciones en cuanto al desarrollo del mismo, así como en la calidad del manejo de dolor posoperatorio, y son las siguientes:

En el hospital donde se ha elaborado el estudio, no se contaba con la experiencia suficiente y recursos materiales para el manejo y control del dolor postoperatorio a través de las bombas de infusión, lo que dificulta poder tener un adecuado desempeño de estas técnicas, pero aun así, creando conciencia entre el personal que, agradeciendo su apoyo, se pudo realizar con éxito y calidad el manejo de todos y cada uno de los pacientes que fueron incluidos en esta investigación.

El cumplimiento de los objetivos planteados ha sido alcanzado satisfactoriamente, y se logró hacer una comparación entre los grupos de estudio, donde se ha podido observar que, el asociar un anestésico local con un narcótico favorece a un control de dolor posoperatorio de calidad con un mínimo de efectos secundarios.

La proyección del presente estudio, donde fueron estudiados grupos de pacientes sanos, es utilizar estos mismos manejos en pacientes con un grado de complejidad mayor teniendo presente que es necesario ajustar las dosis y mantener un control estricto de posibles efectos secundarios al utilizar la asociación anestésico local/narcótico.

## 8. ANEXOS

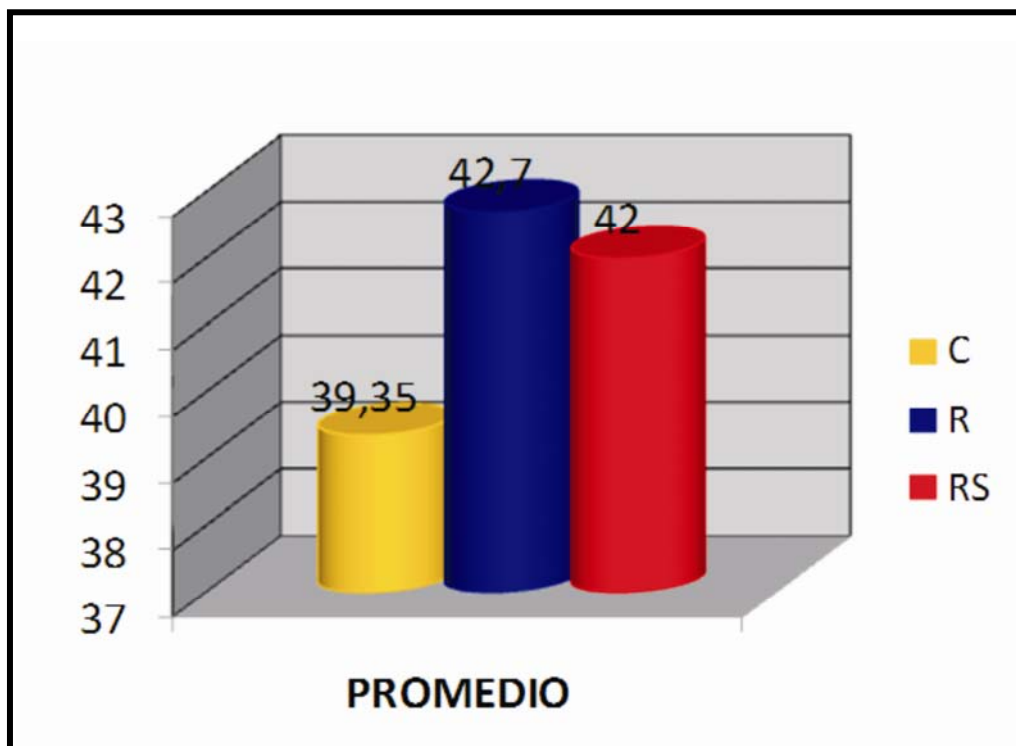
### 8.1. TABLAS Y GRAFICAS

#### GRUPOS DE EDAD Y SEXO

TABLA 1 .PROMEDIO DE EDAD

	EDAD	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO C	39	0.3663
GRUPO R	42	0.4894
GRUPO RS	42	0.3078

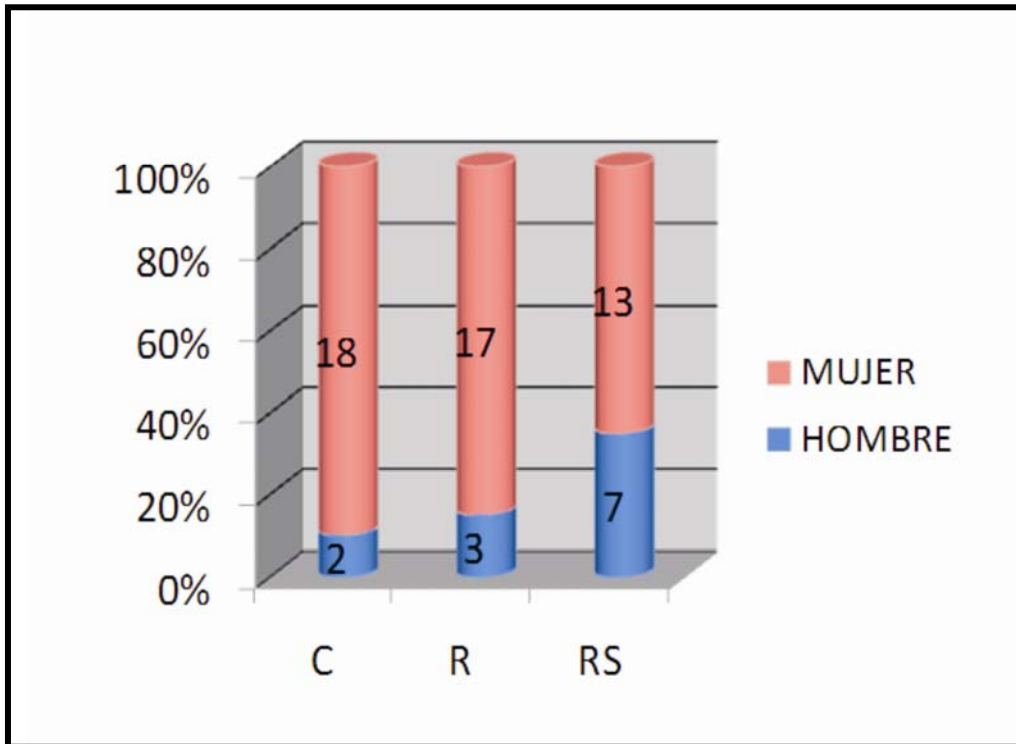
GRAFICA 1. PROMEDIOS DE EDAD.



**TABLA 2 GRUPO POR SEXO**

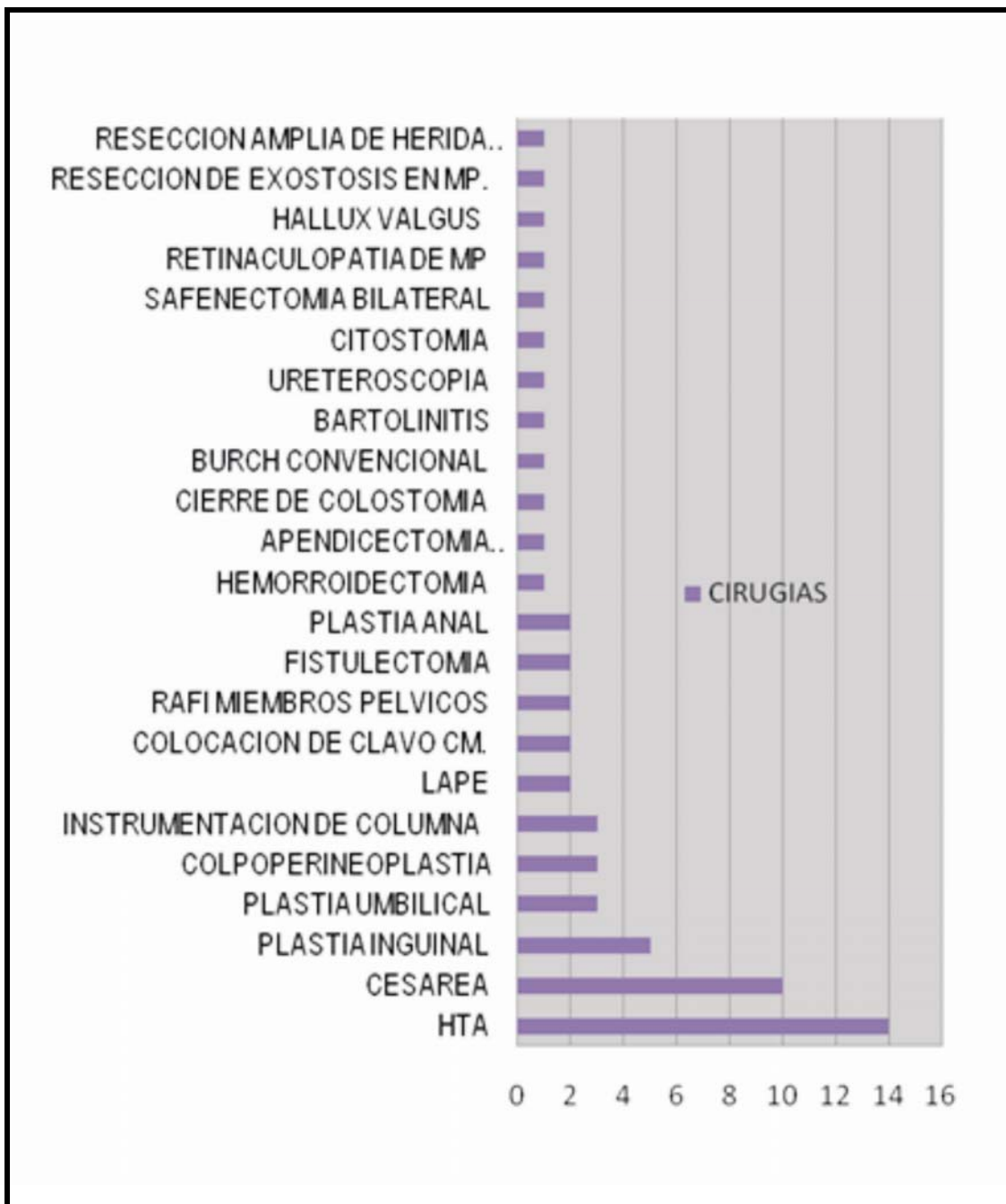
	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
GRUPO C	18	2	20
GRUPO R	17	3	20
GRUPO RS	13	7	20
TOTAL	48	12	60

**GRAFICA 2. PROMEDIOS DE SEXO.**



## TIPO DE CIRUGIA.

GRAFICA 3. TIPO DE CIRUGIA



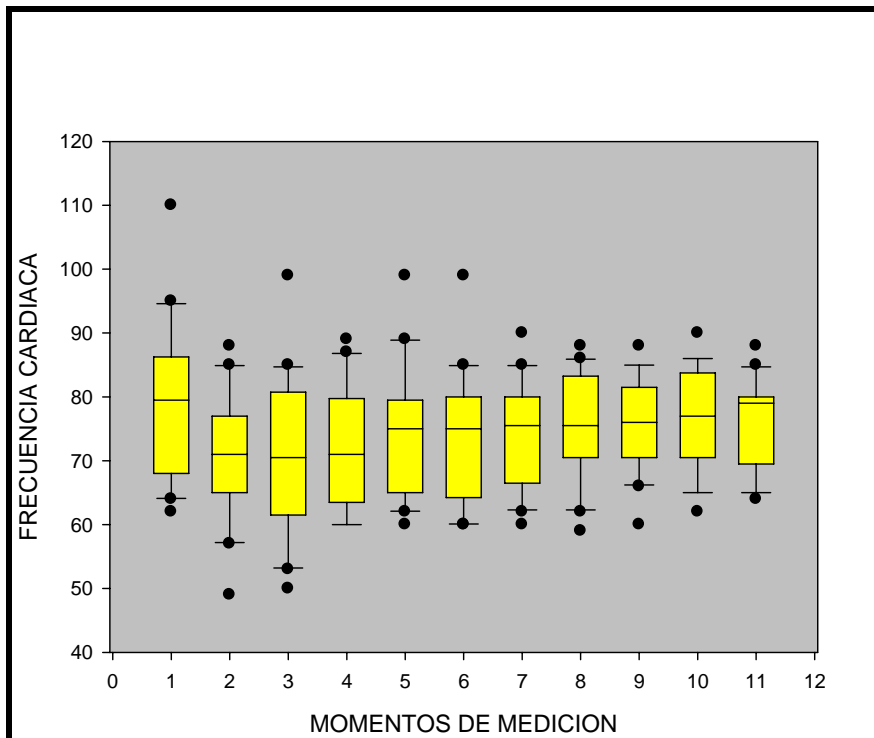


# FRECUENCIA CARDIACA

**TABLA 4. FRECUENCIA CARDIACA**

MOMENTOS	0min	30 min	60 min	90 min	120min	4h	6h	8h	12h	18h	24h
<b>GRUPO C</b>	79	70	71	72	74	73	74	75	76	76	76
DES.V.EST	79.5	71.0	70.5	71.0	75.0	75.0	75.0	75.5	75.5	77.0	79.0
<b>GRUPO R</b>	77	74	73	71	71	72	73	77	77	80	76
DES.V.EST	11.3	8.7	11.0	8.2	7.6	9.8	10.8	11.3	9.6	8.6	5.8
<b>GRUPO RS</b>	76	74	71	72	72	77	75	75	73	76	76
DES.V.EST	13.9	11.8	13.5	12.0	10.4	9.2	11.8	10.6	10.0	8.2	8.6

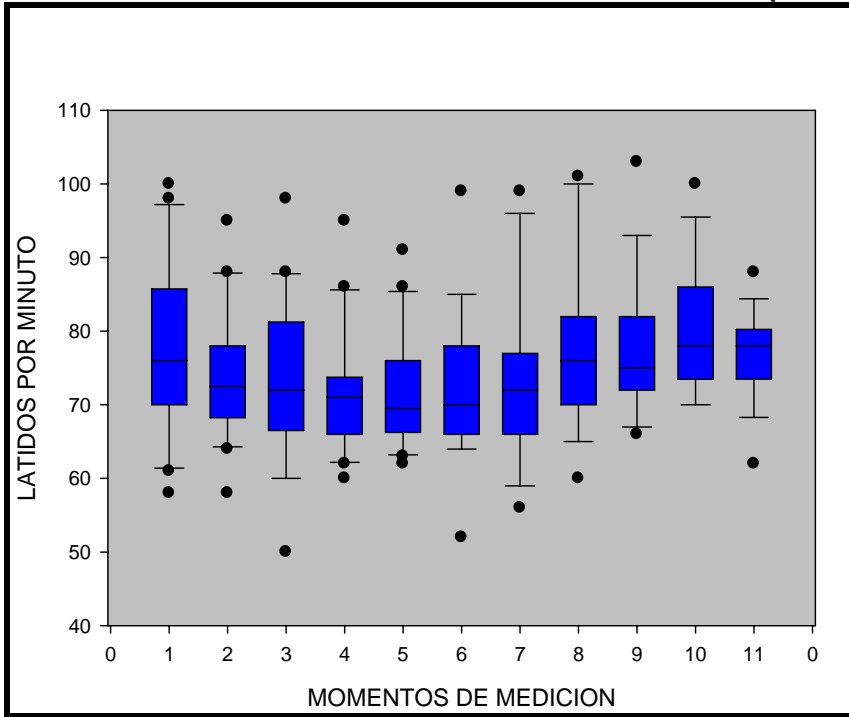
**GRAFICA 4. FRECUENCIA CARDIACA DE GRUPO CONTROL**  
Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.991

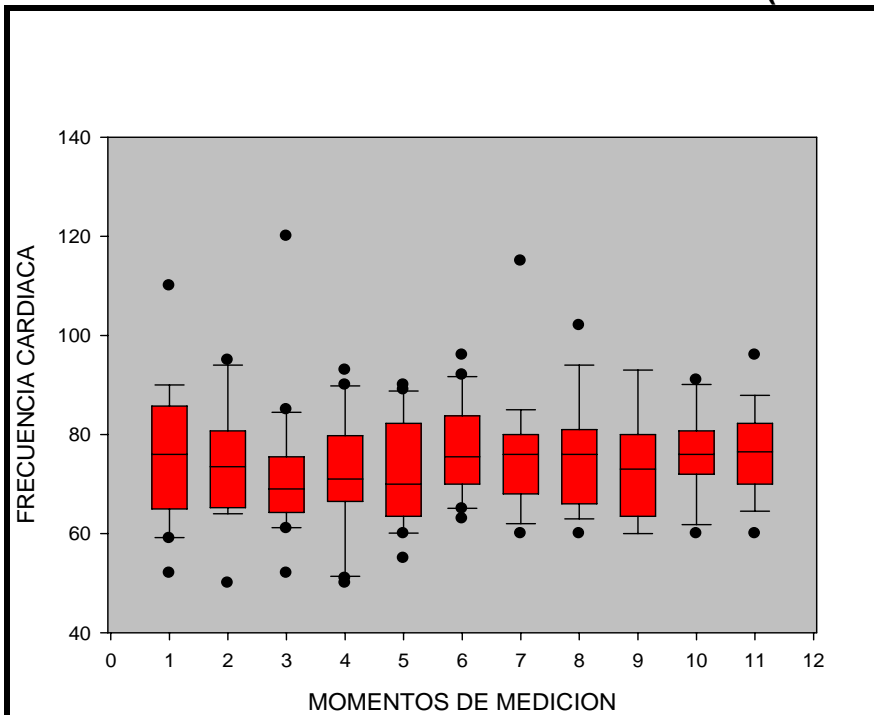
**GRAFICA 5. FRECUENCIA CARDIACA DE ROPIVACAINA**  
**Promedios± Desviación Estándar (máx.- min)**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.991

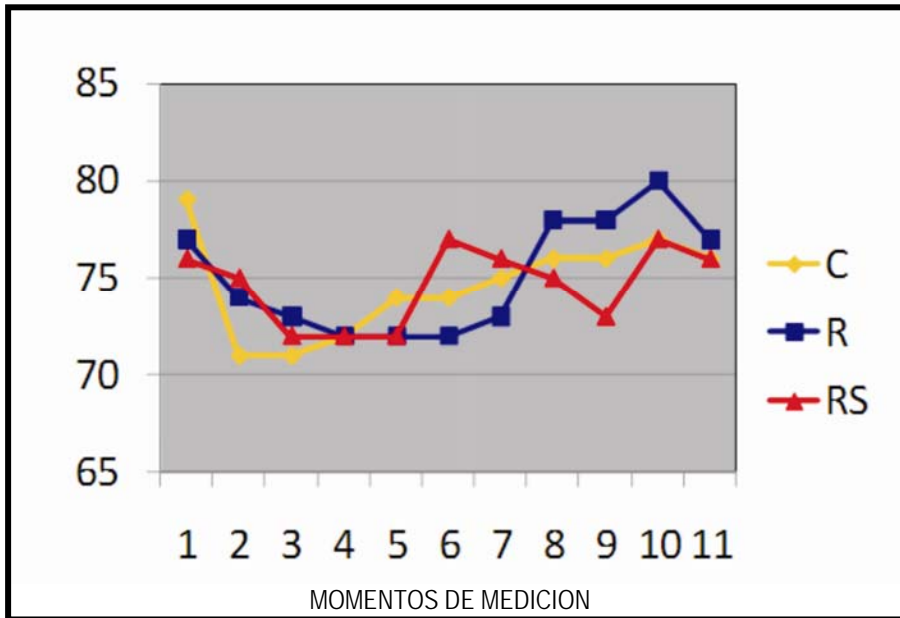
**GRAFICA 6.FRECUENCIA CARDIACA DE ROPIVACAINA CON SUFENTANIL**  
**Promedios± Desviación Estándar (máx.- min)**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.991

**GRAFICA 7. PROMEDIOS DE FRECUENCIA CARDIACA**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

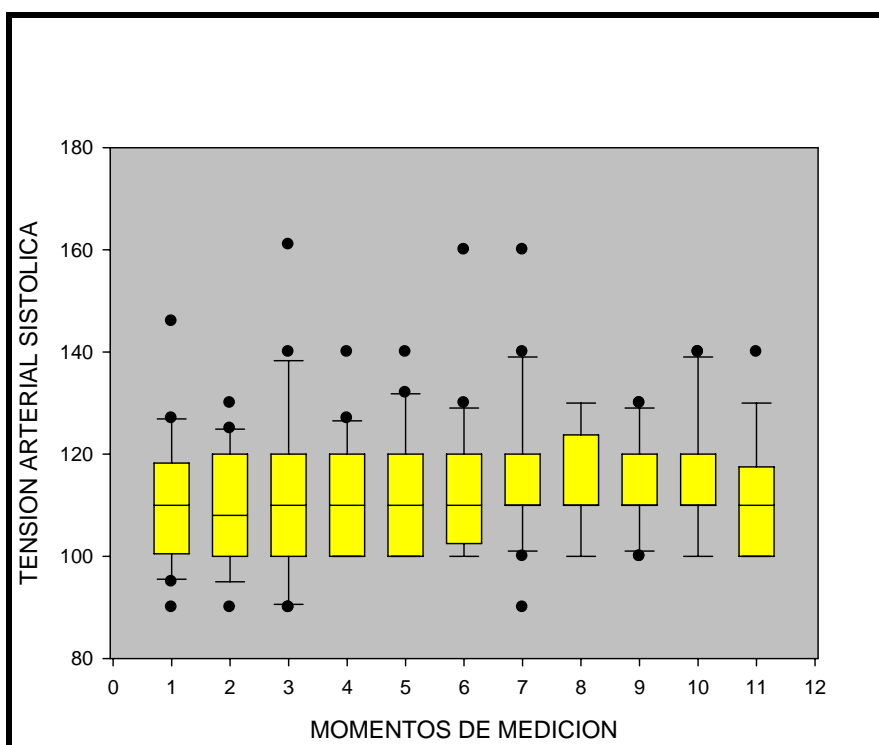
p= 0.991

# PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

**TABLA 5. PRESION ARTERIAL SISTOLICA**

MOMENTOS	0min	30 min	60 min	90 min	120min	4h	6h	8h	12h	18h	24h
<b>GRUPO C</b>	110	108	111	111	112	114	115	114	113	113	111
DES.V.EST	13.0	11.6	17.0	10.8	11.9	13.8	14.6	10.1	8,1	11.8	11.3
<b>GRUPO R</b>	113	109	105	108	108	108	108	111	116	110	113
DES.V.EST	18.1	13.7	14.1	14.3	14.6	8.7	9.8	11.6	8.3	9.0	5.9
<b>GRUPO RS</b>	<b>110</b>	104	106	106	107	112	112	111	113	114	110
DES.V.EST	10.1	9.7	10.6	12.0	8.1	10.6	12.3	15.2	10.1	10.9	7.0

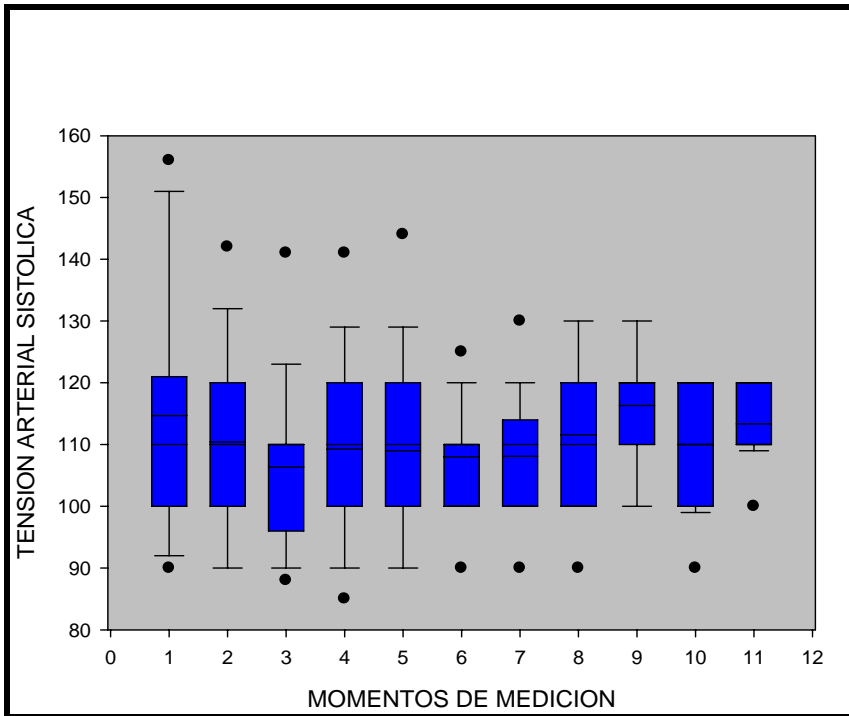
**GRAFICA 8. TENSION ARTERIAL SISTOLICA DE GRUPO CONTROL**  
Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.752

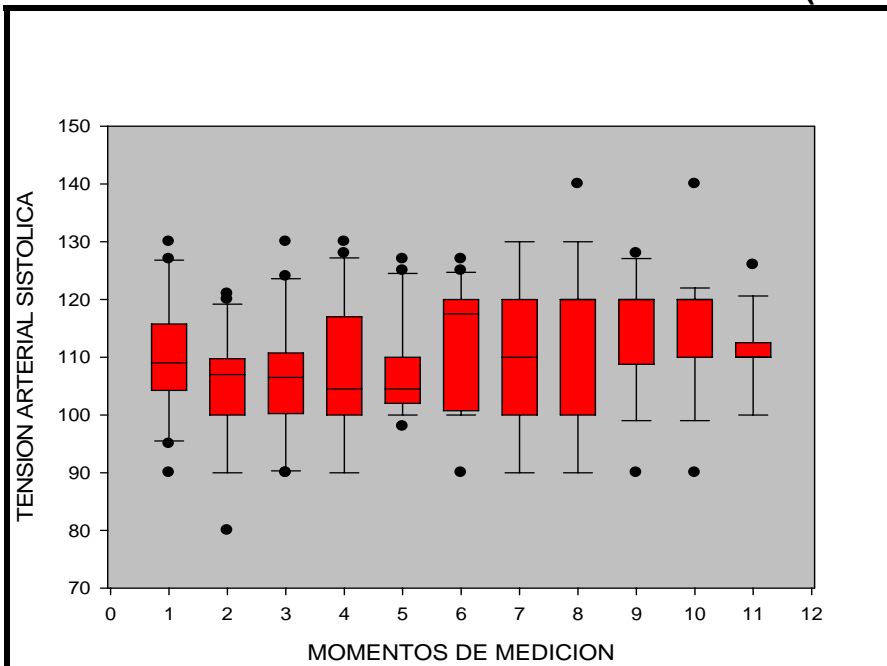
**GRAFICA 9. TENSION ARTERIAL SISTOLICA DE ROPIVACAINA**  
**Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.752

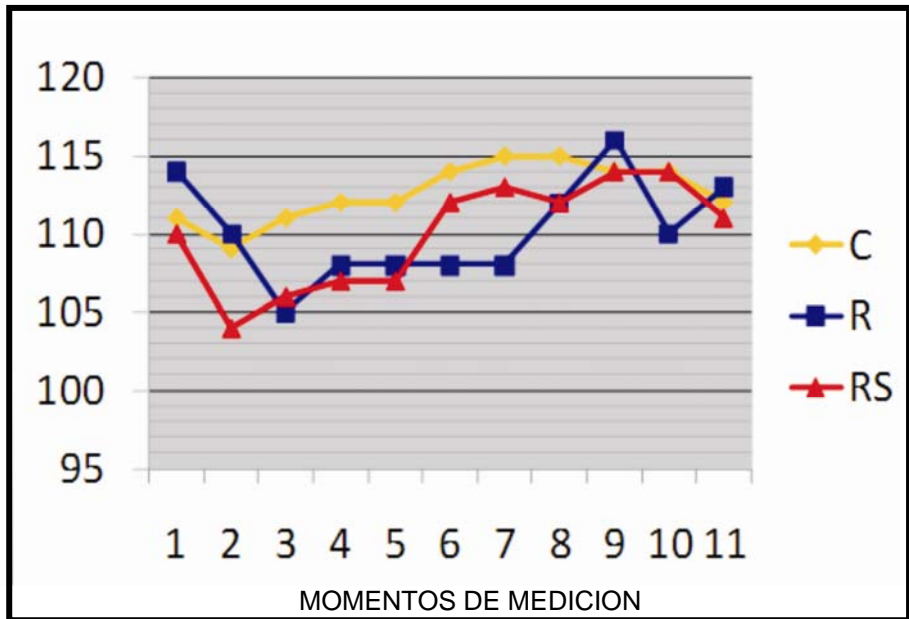
**GRAFICA 10. TENSION ARTERIAL SISTOLICA DE ROPIVACAINA CON SUFENTANIL**  
**Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.752

**GRAFICA 11.PROMEDIOS DE TENSION ARTERIAL SISTOLICA.**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

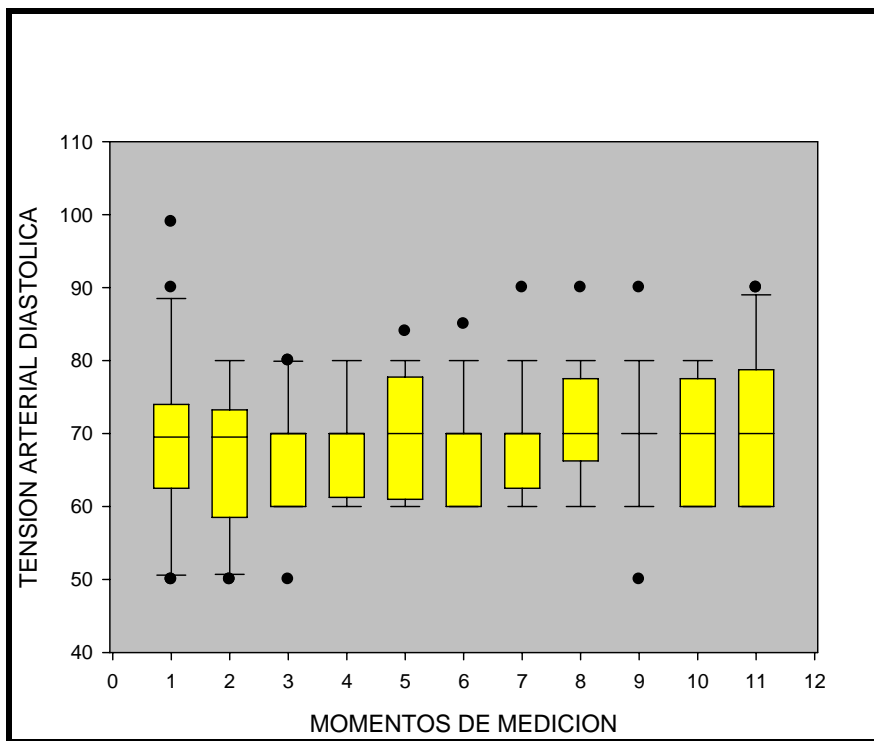
p= 0.752

# PRESIÓN ARTERIAL DIASTOLICA

**TABLA 6. PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**

MOMENTOS	0min	30 min	60 min	90 min	120min	4h	6h	8h	12h	18h	24h
<b>GRUPO C</b>	68	66	67	68	69	68	69	70	70	69	70
DESV.EST	11.6	9.2	8.1	6.5	7.7	7.9	7.5	7.9	8.5	7.5	9.5
<b>GRUPO R</b>	65	64	60	65	65	67	69	71	72	72	70
DESV.EST	9.6	5.8	10.0	8.0	6.4	8.6	9.0	10.1	7.8	6.4	5.9
<b>GRUPO RS</b>	63	65	66	67	62	66	68	69	70	71	69
DESV.EST	9.1	7.8	10.4	11.4	17.6	9.4	10.5	8.8	6.5	9.8	7.3

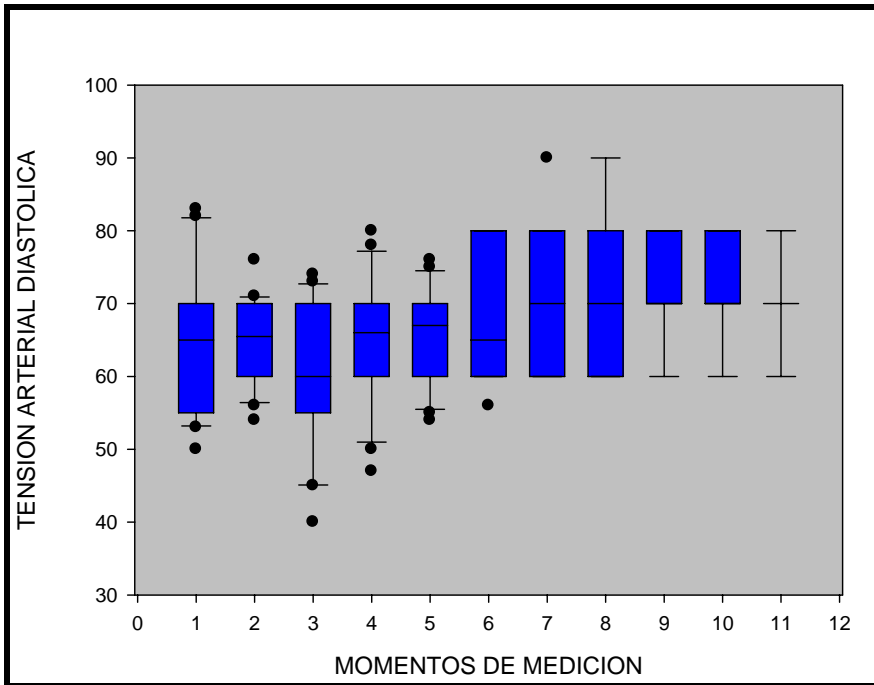
**GRAFICA 12. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA DE GRUPO CONTROL**  
Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.791

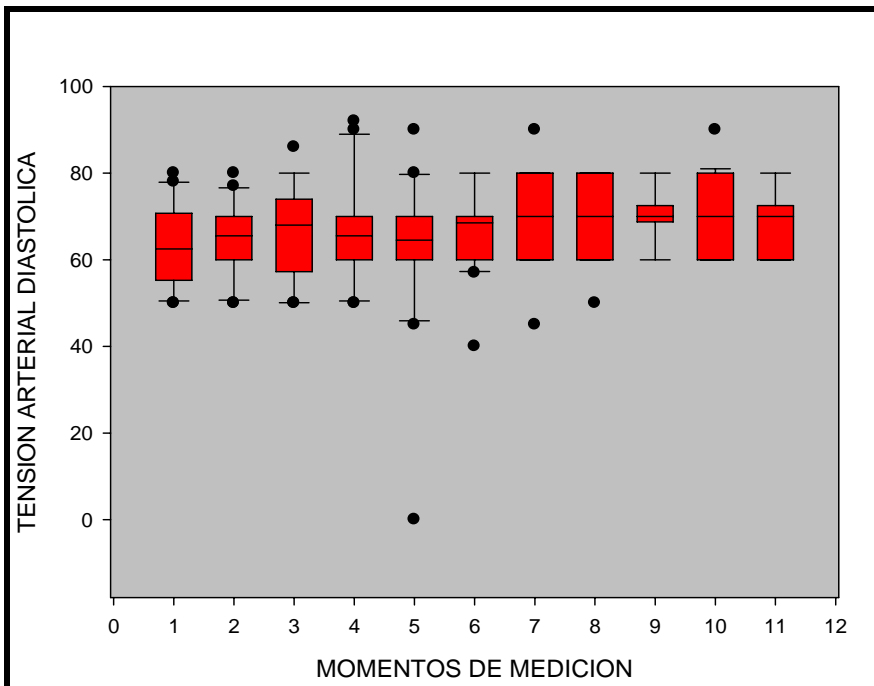
**GRAFICA 13. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA DE ROPIVACAINA**  
**Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)**



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.791

**GRAFICA 14. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA DE ROPIVACAINA**  
**Promedios ± Desviación Estándar (máx.- min)**

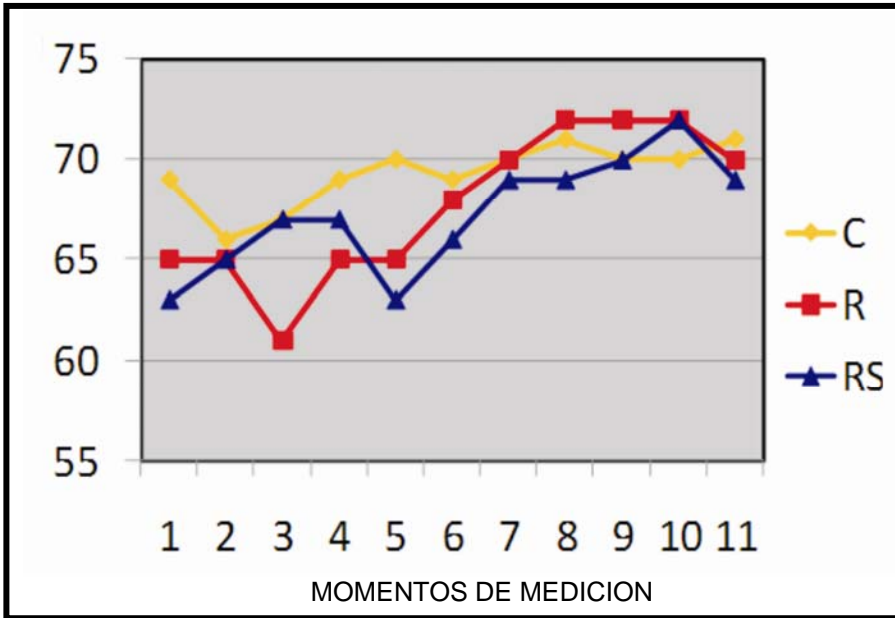


MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.791



**GRAFICA 15.PROMEDIOS DE TENSION ARTERIAL DIASTOLICA.**

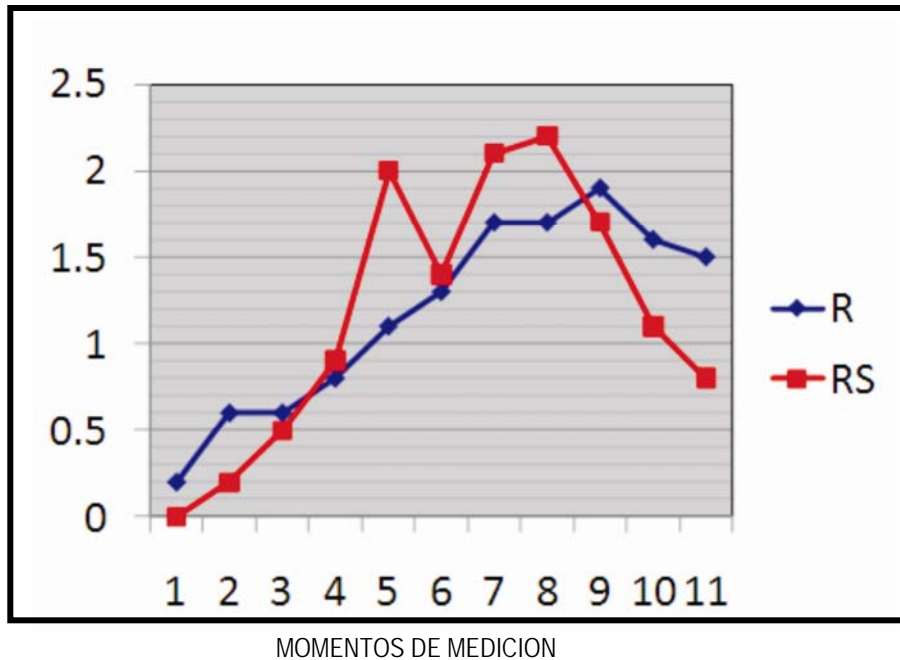


MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

p= 0.791

## ESCALA VISUAL ANÁLOGA.

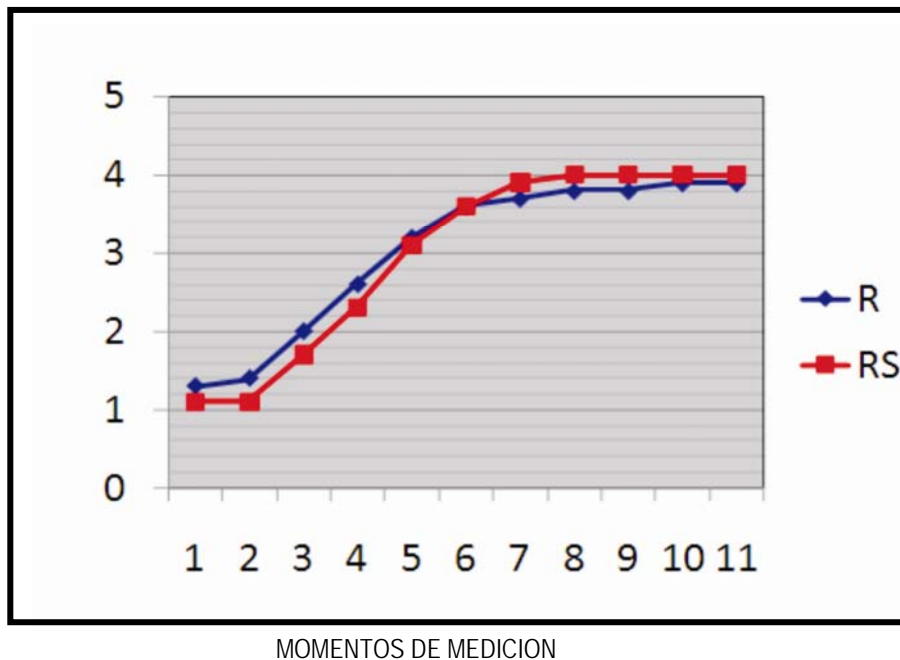
GRÁFICA 16. PROMEDIOS DE ESCALA VISUAL ANÁLOGA.



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

## BROMAGE

GRÁFICA 17. PROMEDIOS DEL BROMAGE.



MOMENTOS DE MEDICION	
1	0 min
2	30 min
3	60 min.
4	90 min.
5	2 hrs.
6	4 hrs.
7	6 hrs.
8	8 hrs.
9	12 hrs.
10	18 hrs.
11	24 hrs.

## 8.2 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .

### *Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado*

#### **Carta de consentimiento informado**

*(Autorización de procedimientos Médico-quirúrgicos)*

**NOMBRE DEL PACIENTE** \_\_\_\_\_  
**EDAD** \_\_\_\_\_ **SEXO** \_\_\_\_\_ **REGISTRO** \_\_\_\_\_

¿La edad y el estado de conciencia del paciente le permite firmar este documento? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO (S) PRINCIPAL (S)**

\_\_\_\_\_

**PROCEDIMIENTO (S) ANESTÉSICO (S)**

\_\_\_\_\_

**NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN PROPORCIONA LA INFORMACIÓN Y REALIZARÁ EL (LOS) PROCEDIMIENTOS (S)**

\_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad en pleno uso de mis facultades, reconozco que se me explicó y entendí SATISFACTORIAMENTE el (los) procedimiento (s) que se me propone (n), quedando ENTERADO (A) de los BENEFICIOS para mi salud, entendiendo a la vez los RIESGOS propios del (los) procedimiento (s) así como de los medicamentos que se utilicen, las secuelas y las complicaciones que se pueden presentar con relación a la técnica anestésica, así como de los medicamentos utilizados, considerando que el balance entre riesgo y beneficio es positivo para mi salud. En pleno conocimiento de lo anterior, y al estar de acuerdo, DOY MI CONSENTIMIENTO EN FORMA VOLUNTARIA Y POR DECISIÓN PROPIA PARA QUE SE REALICE EL (LOS) PROCEDIMIENTO (S) EXPLICADO (S) Y LOS QUE RESULTEN COMPLEMENTARIOS A PARTIR DEL MISMO, ASI COMO EL (LOS) PROCEDIMIENTO (S) DE URGENCIA QUE PUDIERAN REQUERIRSE; DE LA MISMA MANERA PUEDO DESISTIRME A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SIN QUE ESTO AFECTE LA CALIDAD DE ATENCIÓN QUE PARA MI INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA-ANESTÉSICA SE REQUIERA.

Por lo anterior, firmo al margen y al calce para la constancia y efectos legales a que haya lugar

**NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL**

\_\_\_\_\_

**TUTOR FAMILIAR, PARENTESCO**

\_\_\_\_\_

**TESTIGOS (NOMBRE COMPLETO Y FIRMA**

\_\_\_\_\_

**LUGAR, FECHA Y HORA**

\_\_\_\_\_

### 8.3 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Cedula \_\_\_\_\_ -

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

#### GRUPO DE ESTUDIO :

- Ropivacaína al 2% en infusión epidural continua ( R )
- Ropivacaína al 2 % + sufentanil 5 mcg en infusión epidural continua ( RS)

.DOSIS ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

TIPO DE CIRUGÍA: PROGRAMADA

CIRUGÍA REALIZADA: \_\_\_\_\_

PREMEDICACION SI NO FARMACOS:

EVENTO	HORA	FC	TA	EVA	BROMAGE
Momento Cero.					
30 min.Post Infusión.					
60min. Post Infusión.					

90 min. Post Infusión.					
120min.Post Infusión.					
4h.Post Infusión.					
6h.Post Infusión.					
8h.Post Infusión.					
12 h. Post Infusión.					
18h.Post Infusión.					
24h.Post. Infusión.					

**OBSERVACIONES:**

## **9. BIBLIOGRAFIA.**

1. Philip J. Siddall, MBBS PhD, FFPMANZCA, and Michael J. Cousins, MD FANZCA, FFPMANZCA. Persistent Pain as a Disease Entity: Implications for Clinical Management. *Anesth Analg* 2004;99:510-520.
2. Ronald D. Miller, MD. *Anestesia sexta edición*. 2005, 6ta. Edición. 2729- 2751.
3. Macpherson RD. New directions in pain management. *Drugs of Today* 2000, 38(2):135-145.
4. Berde CB, Schechter NL, Yaster M eds. *Pain in Infants, Children and Adolescents*. 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2003.
5. H. Kehlet and K. Holte Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, Vol. 87, No. 1 62-72
6. Bovill, J.G. MD, PhD, FCARCSI. Updaten on Opiod and Analgesic Pharmacology. *Anesthesia* 2001;92(3S): 1-5.
7. Soichiro Inoue MD, Hiromasa Mitsuhashi MD y colaboradores. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005 17, 167-171.
8. Inturrisi Che *Clinical Pharmacology of opioids for Pain*. *The clinical Journal of Pain* 2002, 18 (53):S3.
9. Dr. Mario Villarejo - Díaz,\* Dr. José Ramón Murillo-Zaragoza, Dr. Hilario Alvarado-Hernández. *Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides*. Educación e investigación clínica. Vol. 1, núm. 2 . Mayo-agosto 2000. págs. 106-137.
10. B. Mugabure<sup>1</sup>, E. Echaniz<sup>1</sup> y M. Marín<sup>2</sup>. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor* v.12 n.1 Narón (La Coruña) ene.-feb. 2005.
11. Dr. Jorge Dagnino Sepúlveda. Dr. Alejandro González Arellano. *Analgesicos narcóticos*. Boletín de la escuela de medicina Volumen 23 no. 3 , 1994 .
12. J. Antonio Aldrete, Uriah Guevara López, Emilio M. Capmourteres. *Texto de Anestesiología teórico - Práctica*. Segunda Edición, 2004 . Manual Moderno.
13. I. Power . Recent advances in postoperative pain therapy. Review article. *British Journal of Anaesthesia* 2005 95(1):43-51.

14. B. L. Kidd<sup>1</sup> and L. A. Urban. Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, Vol. 87, No. 1 3-11.
15. D.J. Rowbotham. Advances in pain. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, Vol. 87, No. 1 1-2.
16. H. Breivik<sup>1,2,\*</sup>, P. C. Borchgrevink<sup>4</sup>, S. M. Allen<sup>2</sup>, L. A. Rosseland<sup>2</sup>, L. Romundstad<sup>2</sup>, E. K. Breivik Hals<sup>3</sup>, G. Kvarstein<sup>2</sup> and A. Stubhaug. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008 101(1):17-24.
17. Dr. Manuel Marrón-Peña,\* Dr. Jaime Rivera-Flores .Ropivacaina neuroaxial para operación cesárea. Artículo de revisión. *Revista Mexicana de Anestesiología..* Vol. 31. No. 2 Abril-Junio 2008 pp. 133-138.
18. Dr. Arturo Jaime-Córdova, Dr. Pedro Hernández-Favela, Dra. Rocío de la Natividad Ortiz-Ruiz, Dr. Ernesto Nava y Lara. Manejo del dolor postquirúrgico por vía peridural con bombas de infusión tipo PCA (analgesia controlada por el paciente) en cirugía ginecológica y obstétrica. *Revista Mexicana de anestesiología* Vol. 30. No. 1 Enero-Marzo 2007,pp 32-39.
19. Mischa J. G. Simon, MD, Bernadette T. Veering, MD, PhD, Arie A. Vletter, BSc, Rudolf Stienstra, MD, PhD, Jack W. van Kleef, MD, PhD, and Anton G. L. Burm, MSc, PhD. The Effect of Age on the Systemic Absorption and Systemic Disposition of Ropivacaine after Epidural Administration. *Anesth Analg* 2006;102:276-282.
20. Christopher L. Wu, M.D., Seth R. Cohen, B.S.,† Jeffrey M. Richman, M.D., Andrew J. Rowlingson, B.A. Genevieve E. Courpas, B.A.,§ Kristin Cheung, M.D.,\_ Elaina E. Lin, B.A. Spencer S. Liu, M.D. Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural Analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids. *Anesthesiology* 2005; 103:1079–88.
21. N. González de Mejía<sup>1</sup> Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 12: 112-118, 2005.
22. Susan M Nimmo, BSc (Hons) MB ChB (Hons) MRCP FRCA, Consultant Anaesthetist Benefit and outcome after epidural analgesia. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care and Pain | Volume 4 Number 2 | 2004.*
23. Dra. Juana Cárdenas-Jurado, Dr. Antonio Castellanos-Olivares, Dra. Isidora Vázquez-Márquez, Dr. Abraham Cedillo-Maguey, Dr. José Manuel González-Santillán,\* Dr. Orlando Juárez-Crescencio. Analgesia postoperatoria por vía extradural en pacientes tratados con cirugía ortopédica de extremidad inferior. Ropivacaina simple más fentanilo vs bupivacaína simple más fentanilo. *Revista Mexicana de Anestesiología.* Vol. 27. No. 2 Abril-Junio 2004 pp 86-91
24. Kampe S ,Kiencke P, Delis A, Auweiler M, DP König, Karper SM. The continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% with 0.5mcg/ml sufentanil provides effective

postoperative analgesia after total hip replacement; a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*, Jun-2003 Jul; 50 (6):580-5.

25. Dra. Lourdes Alce Despaigne, Dr. Víctor Navarrete Zuazo†, Dr. Reinier Redondo Gómez‡. Anestesia espinal con ropivacaina. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2003; 2 (3): 31-36

26. H. J. Clément, L. Caruso, F. Lopez, F. Broisin, M. Blanc-Jouvan, E. Derré-Brunet, A. Thomasson, G. Leboucher and J. P. Viale. Epidural analgesia with 0.15% ropivacaine plus sufentanil  $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$  versus 0.10% bupivacaine plus sufentanil  $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ : a double-blind comparison during labour. *British Journal of Anaesthesia*, 2002, Vol. 88, No. 6 809-813

27. Dr. Víctor M. Whizar Lugo, Dr. Roberto Cisneros Corral, Dra. Enna Chombo Sánchez. Anestesia Regional y Dolor Postoperatorio. Nuevos Anestésicos Locales Isoméricos : Ropivacaina y levobupivacaína. PAC Anestesia -2; 2001

28. Kampe S, Randebrock G, P Kiencke, Hünseler U, K Cranfield, König DP, Diefenbach C. Comparison of continuous epidural infusion of ropivacaine and sufentanil with intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement. *British Journal of Anaesthesia* 2001, Dic; 56(12):1489-93.

29. J. B. Whiteside and J. A. W. Wildsmith. Developments in local anaesthetic drugs. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, Vol. 87, No. 1 27-35.

30. F. Muñoz-Blanco, J. Salmerón, J. Santiago y C. Marcote. Complicaciones del dolor postoperatorio. *R e v. Soc. Esp. Dolor* 2001, 8: 194-211.

31. J. Martínez-Vázquez de Castro y L. M. Torres. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 7: 465-476, 2000.