



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---



*DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA*

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR

ZUBIRÁN SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO

**“IDENTIFICACIÓN DE FACTORES CLINICO-DEMOGRAFICOS ASOCIADOS A  
LOS REQUERIMIENTOS DE MORFINA INTRAVENOSA PARA EL MANEJO DEL  
DOLOR EN EL PERIOPERATORIO DE UNA MUESTRA DE PACIENTES  
MEXICANOS INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

*ANESTESIOLOGÍA*

QUE PRESENTA EL:

**DR. RAÚL GUILLÉN ROJAS**

ASESORES DE TESIS

DRA. GLORIA CARDONA SALGADO  
DR. DAVID VELÁZQUEZ FERNÁNDEZ

MÉXICO D.F. AGOSTO DEL 2010



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.

*“El éxito de la noche a la mañana por lo regular lleva quince años”*

*Anónimo*

---

**Dr Luis Federico Uscanga Domínguez**  
**Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas**  
**y Nutrición “Salvador Zubirán”**

---

**Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores**  
**Titular del curso de Anestesiología del Instituto Nacional de Ciencias**  
**Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

---

**Dr. David Velázquez Fernández**  
**Asesor de Tesis y Médico adscrito al servicio de Cirugía del Instituto**  
**Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

---

**Dra. Gloria Mercedes Cardona Salgado**  
**Asesor de Tesis y Médico adscrito al servicio de Anestesiología del Instituto**  
**Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

## CONTENIDO

	Página
1 RESUMEN	1
2 AGRADECIMIENTOS	3
3 INTRODUCCIÓN	4
4 ANTECEDENTES	10
5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
6 JUSTIFICACIÓN	14
7 HIPÓTESIS	15
8 OBJETIVOS	16
9 PACIENTES Y MÉTODOS	19
9.1 Diseño del Estudio	19
9.2 Variables Analizadas	19
9.3 Muestra	21
9.4 Criterios de Selección	21
9.5 Análisis Estadístico	22
10 RESULTADOS	23
10.1 Análisis Descriptivo General	23
10.2 Análisis Bivariado para Factores Clínico-Demográficos	28
10.3 Análisis Bivariado para Factores Quirúrgicos	34
10.4 Análisis Bivariado para Factores Anestésicos	37
10.5 Análisis Multivariado	42
11 DISCUSIÓN	43
12 CONCLUSIONES	49
13 BIBLIOGRAFÍA	51

## 1.- RESUMEN

**Antecedentes.-** Debido a su potencia analgésica, la morfina ha sido utilizada por décadas como el estándar de oro para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, la farmacocinética de los opiáceos es pobremente entendida. Además esta respuesta ha mostrado alta variabilidad interindividual en relación a diversos factores como la edad, IMC, género, comorbilidades, adicciones o alcoholismo y tiempo quirúrgico entre muchos otros. Esta variabilidad puede conducir no sólo a mayores requerimientos de opiáceos sino también a una mayor frecuencia de efectos adversos asociados. La identificación de algunos de estos factores en nuestra población podría tener utilidad práctica para predecir y ajustar la dosis, evitando así los efectos adversos asociados a una posología inadecuada. Este ajuste definitivamente redundaría no sólo en una potencial alta temprana y mejor calidad de vida, sino en menores costos para el paciente y la institución.

**Objetivo.-** Identificar de manera exploratoria los factores clínicos y demográficos con valor predictivo para los requerimientos de morfina parenteral en el perioperatorio de una muestra de pacientes mexicanos intervenidos en nuestro instituto.

**Pacientes y Métodos.-** Fueron seleccionados 50 pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestro instituto. Un análisis retrospectivo de más de 70 variables clínicas y demográficas fue realizado considerando como variables dependientes la dosis de morfina en diferentes tiempos perioperatorios. Realizamos un análisis bi- y multivariado para investigar la asociación entre los diferentes requerimientos de morfina en estos pacientes en diferentes tiempos (transoperatorio, a las 12, 24, 36 y 48 horas y como dosis total acumulada). El análisis estadístico así como la elaboración de los gráficos fue llevado a cabo en Excel (Microsoft Office) y SPSS versión 13.0. Consideramos como estadísticamente significativo cualquier valor de  $p \leq 0.05$  para una distribución de dos colas.

**Resultados.-** La edad promedio de nuestra cohorte fue de  $47.6 \pm 16.5$  años (rango 14-74) con un IMC de  $26.1 \pm 6.6$  kg/m<sup>2</sup> (16.1-54.8). El 51% de los pacientes tenían antecedentes de alcoholismo. La gran mayoría de la cirugías estudiadas fueron abiertas (83.7%) y del compartimento abdominal superior (61.2%). El tiempo anestésico promedio fue de  $260.1 \pm 92.1$  min mientras que el operatorio fue de  $215.6 \pm 89.2$  min. El 59.2% de los pacientes recibió Sevoflurano y el Propofol fue el agente inductor con mayor frecuencia utilizado (90%) seguido por el Tiopental (10%). En el 40.8% se utilizó cisatracurio como relajante, atracurio en el 34.7% y vecuronio en el 18.4% restante. En el 73.5% de los pacientes fue necesaria la implementación de algún tipo de inotrópico y el 67.3% de los pacientes recibió AINES de manera transoperatoria. La dosis promedio de morfina en el transoperatorio fue de  $3.0 \pm 2$  mg (0-10) mientras que para la dosis total ésta fue de  $43.4 \pm 17.1$  mg (16.1-111). No existieron diferencias para la dosis de morfina entre géneros, ni con la presencia de obesidad, ni el tipo de ingreso, ni tipo de cirugía, ni si la

cirugía fue abdominal ni el uso de esteroides transoperatorios. El uso de Tiopental como inductor se asoció a un mayor requerimiento de morfina a las 36 hs ( $p \leq 0.01$ ). Pero por otro lado, el uso de Propofol se asoció a una mayor dosis de AINES a las 12 y 36 horas del postoperatorio ( $p \leq 0.04$ ). Aunque en el transoperatorio esto fue a la inversa, los pacientes con Propofol recibieron dosis menores de AINES que los que recibieron Tiopental ( $p \leq 0.0001$ ). Sin embargo ni el tipo de relajante ni inotrópico mostró diferencia para alguno de los grupos en las de morfina ni de AINES. La edad y el uso de AINES de manera transoperatoria resultaron como las variables más significativas tanto para el análisis bivariado como en el multivariado.

**Conclusiones.-** A pesar de que el alcance de este estudio fue sólo exploratorio y con un número muestral limitado, pudimos observar algunas variables clínicas y demográficas significativamente asociadas a los requerimientos de morfina perioperatoria en estos pacientes. En el *análisis bivariado* mostraron significancia estadística la edad, FC, cirugía previa, IRC, DM2, AINES transoperatorios, creatinina sérica y depuración calculada, BT, BD, BI, uso de Svoflurano, mayor tiempo anestésico y sangrado transoperatorio. En el *análisis multivariado* la edad, género, TAD, uso previo de opiáceos, ingreso, AINES transoperatorios y balance de líquidos fueron las variables con significancia. El reconocimiento prematuro de estos factores con valor pronóstico, podría poner en alerta al anestesiólogo sobre la probable necesidad de modificar la dosis de morfina o considerar al menos a aquellos pacientes que van a requerir un ajuste de la misma, con el objeto de evitar efectos adversos o una analgesia insuficiente en el paciente quirúrgico. La utilidad y validación de estas variables necesita ser evaluada en una nueva cohorte y de manera prospectiva con un mayor tamaño muestral.

## **2.- AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres por su incansable esfuerzo y eterna ayuda.*

*A mis maestros por colaborar en mi aprendizaje y enseñarme el valor de la Anestesia.*

*A mis compañeros por su solidaridad y confianza.*

*Al Dr. David Velázquez por su desinteresado apoyo; sin el cual esto no hubiera sido posible.*

### 3.-INTRODUCCIÓN

El término “*opio*” es derivado de la palabra griega “*jugo*” y se sabe que éste fue cultivado y utilizado desde el año 344 a.C. en Mesopotamia, aunque hay referencias de su cultivo a partir del neolítico<sup>1-2</sup>. El opio una forma de látex seco que se obtiene de la planta *Papaver somniferum* (Figura 1), cuyo extracto crudo contiene en mayor cantidad morfina que es un opiáceo alcaloide con frecuencia utilizada como potente analgésico<sup>3</sup>. De esta planta se extraen diversos alcaloides con propiedades tanto narcóticas (como la codeína) como no narcóticas (como la papaverina)<sup>3-5</sup>. Por otro lado, *opiáceo* es el término designado para las drogas derivadas del opio, mientras que el término *opioide* se refiere a los fármacos exógenos naturales o sintéticos, que se fijan a los receptores opioides y que poseen acciones similares.



**Figura 1.** *Papaver somniferum* de donde se extraen el opio y sus derivados alcaloides.

Los opiáceos se han usado por miles de años para el tratamiento del dolor por diversas culturas como los sumerios, asirios, persas, griegos y romanos<sup>2,6-7</sup>. Ya en los antiguos papiros egipcios hay reportes del uso del opio para el alivio del dolor en el famoso Papiro de Ebers<sup>8</sup>. También fue originalmente utilizado como potente anestésico para las cirugías prolongadas.

Los parámetros farmacocinéticos de los opioides han sido conocidos desde hace mucho tiempo, sin embargo el metabolismo de los mismos ha sido pobremente entendido, así mismo recientemente se tiene gran interés en el rol de sus metabolitos y en la forma que estos modifican la respuesta de los pacientes a la analgesia y a sus efectos adversos<sup>8-9</sup>.

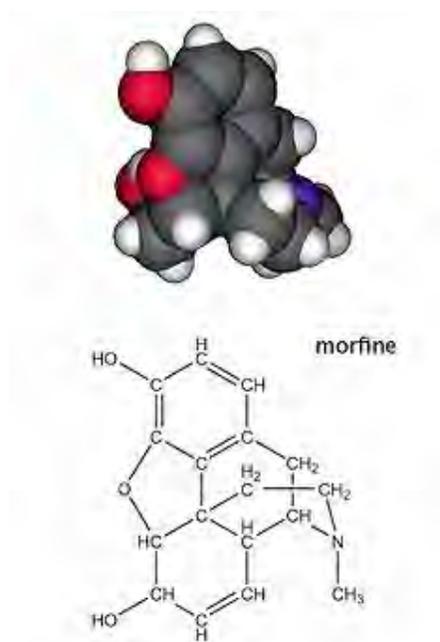
Los opioides estimulan sus receptores, estos existen en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos, y pueden ser estimulados por péptidos endógenos como las encefalinas, endorfinas y dinorfinas<sup>10</sup>. Estos receptores fueron tradicionalmente designados mediante las siguientes letras griegas:

- $\mu$  (agonista de morfina): estos receptores se encuentran primeramente en el cerebro y en el tálamo medial, son responsables de la analgesia supraespinal, de la depresión respiratoria, euforia, sedación, descenso en la motilidad gastrointestinal y dependencia física, los subtipos incluyen  $\mu 1$  y  $\mu 2$ , el primero relacionado con la analgesia y euforia, y el segundo relacionado con prurito, liberación de prolactina, dependencia, anorexia y sedación. Estos receptores también son llamados OP3 o MOR (receptores opioides de morfina)<sup>11-12</sup>.
- $\kappa$  (agonista de ketociclazocina): estos se encuentran en el sistema límbico y otras áreas diencefálicas, tejido cerebral y médula espinal. Son responsables de la analgesia espinal, sedación, disnea, dependencia, disforia y depresión respiratoria. También son conocidos como OP2 ó KOR (ó receptores opioides kappa)<sup>13</sup>.
- $\delta$  (agonista de delta-alanina-delta-leucina-encefalina): estos receptores están localizados ampliamente en el cerebro y sus efectos aún no han sido bien estudiados. Se sabe que son responsables de los efectos psicomiméticos y disfóricos, por lo que también son llamados OP1 y DOR (receptores opioides delta)<sup>14-15</sup>.
- $\sigma$  (agonista de N-alilnormetazocina): estos receptores son responsables de los efectos psicomiméticos, disforia y depresión inducida principalmente por el estrés. Estos no son propiamente considerados receptores opioides pero se consideran sitios de fijación para la fenilciclidina y sus análogos.

En algunas series reportadas la incidencia del dolor severo en el postoperatorio es de 5 a 11%<sup>16</sup>, por lo que el control de éste representa un reto y frecuentemente requiere del uso de opioides parenterales. Las dosis necesarias para un adecuado manejo del dolor postoperatorio son muy variables entre los individuos. Recientes estudios refieren el dolor después de la craneotomía

como moderado a severo y es inadecuadamente tratado hasta en el 50% de los pacientes<sup>17-21</sup>. Un manejo agresivo de la analgesia postoperatoria puede resultar en un paciente muy somnoliento pudiendo enmascarar algunos déficits neurológicos o causar alteraciones respiratorias, así mismo algunos pacientes con alteraciones o déficits neurológicos pueden no ser capaces de comunicar de manera adecuada sus necesidades analgésicas. Un dilema importante es que una analgesia inadecuada puede llevar a agitación, hipertensión, temblor, vómito, sangrado o muchas otras complicaciones<sup>21</sup>.

Dentro del manejo del dolor postoperatorio se deben considerar muchos factores, según las recomendaciones de las “Guías prácticas para el manejo del dolor agudo en el escenario perioperatorio”, se debe hacer una evaluación preoperatoria, considerando la severidad de dolor esperada de acuerdo al procedimiento, las condiciones médicas subyacentes, el riesgo-beneficio de la técnica elegida y las preferencias del paciente de acuerdo a experiencias previas<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Estructura bioquímica de la morfina.

Debido a su potencia, la analgesia mediada por opioides es actualmente el estándar de oro para el control del dolor postoperatorio. Dentro de éstos, la morfina es el opioide modelo contra el cual son comparados los demás<sup>23-24</sup>. Su uso en el manejo del dolor postoperatorio está muy bien estudiado<sup>24-25</sup>. La morfina fue aislada en 1803 por el farmacólogo alemán Freidrich Wilhelm Adam Serturner. Su nombre se dio en honor al dios griego del sueño morfeo y desde entonces se ha usado para el tratamiento del dolor tanto crónico como agudo. Es un derivado fenantreno y

su estructura química consiste en un anillo benceno con un grupo hidroxifenólico en la posición 3 (Figura 2), un grupo hidroxil-alcohol en la posición 6 y el átomo de nitrógeno. Ambos grupos hidroxilo pueden ser convertidos a ésteres o éteres y dar origen a otros compuestos como la codeína y la heroína<sup>8</sup>.

El nitrógeno terciario es crucial para las propiedades analgésicas de la morfina, ya que un nitrógeno cuaternario es incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Así mismo cambios en el grupo metil del nitrógeno pueden modificar la respuesta analgésica de éste fármaco<sup>8</sup>.

También la forma no alcalinizada de la morfina cruza la barrera hematoencefálica con mayor facilidad mientras que la alcalosis sanguínea puede incrementar la fracción no ionizada (libre) de la misma. Es interesante notar que también la acidosis respiratoria incrementa las concentraciones cerebrales de morfina, porque el incremento del flujo cerebral sanguíneo secundario a una mayor tensión de CO<sub>2</sub> facilita la liberación de la forma no ionizada a través de la barrera hematoencefálica. La vida media de eliminación de la morfina es de aproximadamente 120 minutos.

La morfina se considera un opioide de acción larga. Sus efectos adversos están asociados con la liberación de histamina (lo cual puede causar broncoespasmo, hipotensión y depresión respiratoria mediada por el núcleo accumbens, lo que resulta en un descenso de la respuesta a la tensión del CO<sub>2</sub>). Es importante recordar –como ya se comentó previamente- que la acidosis respiratoria incrementa la liberación de morfina en el SNC, lo que lleva a un incremento en el compromiso respiratorio.

La morfina también disminuye el tono del sistema nervioso simpático, lo que ocasiona la disminución del tono en los vasos periféricos, causando aumento de la capacitancia venosa e hipotensión ortostática. A su vez causa efectos sobre el tracto digestivo, los cuales incluyen espasmo del músculo liso de la vía biliar, del esfínter de Oddi, y disminución de la motilidad intestinal, que en ocasiones pueden dar por resultado constipación. Puede también inducir náusea y vómito por estimulación directa de la zona quimiorreceptora del vómito en el piso del cuarto ventrículo.

Efectos similares ocurren en el sistema genitourinario, resultando en espasmo del trígono vesical, lo que puede causar retención urinaria. Los cambios cutáneos ocurren como una manifestación de la vasodilatación periférica, con rubor y urticaria como respuesta a la liberación de histamina de manera local.

Las formas parenterales de la morfina contienen sulfatos que pueden causar incluso reacciones anafilácticas y algunos otros tipos de reacciones secundarias en individuos alérgicos a las sulfas.

El hígado es el principal órgano relacionado con el metabolismo de los fármacos, muchos de ellos son los sustratos para las enzimas hepáticas como la familia de la citocromo P450, la glucoronil-uridil-transferasa, entre muchas otras. Así mismo los fármacos pueden alterar la actividad de éstas a través de la inducción o inhibición de estos sistemas enzimáticos, las más representativas son las pertenecientes al complejo del citocromo P450 (CYP), localizadas también en el riñón, pulmón, mucosa intestinal, plasma y tejido nervioso. Estas promueven la eliminación de sustancias liposolubles al transformarlas en compuestos más polares o hidrosolubles. Los principales citocromos P450 relacionados con el metabolismo de fármacos son las familias CYP1, CYP2, y CYP3, así la actividad de estas enzimas varía entre los individuos y entre diversos grupos étnicos<sup>26-28</sup>.

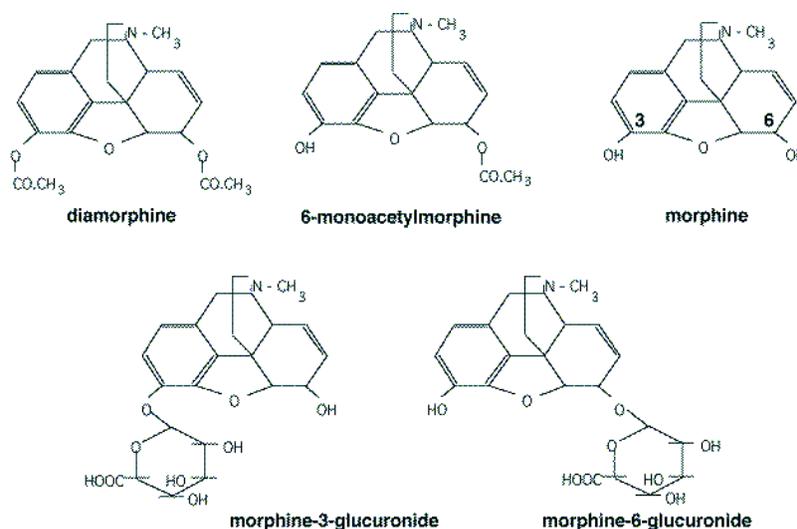
De manera general, las reacciones que sufren los fármacos durante su metabolismo se encuentran divididas en dos fases:

1) Las reacciones de *fase I*, son aquellas en las cuales las enzimas que participan causan un cambio en la estructura bioquímica o molecular del fármaco. Por ejemplo, las reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis que incluyen a las reductasas, oxidasas e hidrolasas<sup>29-30</sup>.

2) Las reacciones de *fase II*, comprenden todas las enzimas que son transferasas ya que transfieren grupos como sulfatos, glutatión, aminoácidos y metilos a los fármacos que han sido metabolizados por enzimas de fase I. Estas enzimas llevan a cabo reacciones de conjugación, en las cuales hay formación de un “*conjugado*” con el fármaco y/o el metabolito producido en las reacciones de fase I<sup>26,31</sup>.

El proceso metabólico de la glucoronidación convierte a los endobióticos<sup>32</sup> y xenobióticos en numerosos metabolitos hidrofílicos, facilitando así la excreción y detoxificación de sustratos, como los opioides y los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)<sup>29, 33</sup>. Estas reacciones son principalmente catalizadas por las enzimas microsomales UDP-glucoroniltransferasas, que son glucoproteínas localizadas en el retículo endoplásmico y las membranas nucleares de la célula<sup>33</sup>, y participan directamente en las reacciones de fase II.<sup>34</sup> Están presentes como una superfamilia de enzimas.

La morfina es metabolizada por desmetilación y glucoronización, esta última es el modo predominante de su metabolismo. La morfina es glucoronizada en las posiciones 3-hidroxi y 6-hidroxi principalmente a través de la enzima uridina- difosfato-glucoroniltransferasa (UGT2B7)<sup>35</sup> aunque otras enzimas como la UGT1A4 tienen una escasa colaboración<sup>36</sup>. De esta manera se producen la morfina-6 glucorónido (M6G) y la morfina 3-glucorónido (M3G) en un índice de 6:1 (Figura 3). Aunque aproximadamente el 5% del fármaco es desmetilado en normorfina. La glucoronización ocurre casi inmediatamente después de que la morfina entra en la sangre del hígado. Se ha documentado que posiblemente el metabolito M3G en suficientes concentraciones puede potenciar la hiperalgesia<sup>37</sup>. Por otro lado, M6G se cree que es responsable de algunos efectos analgésicos adicionales de la morfina<sup>38</sup>. La desmetilación de ésta se lleva a cabo a través del sistema CYP450 (CYP3A4 y CYP2C8) produciendo también normorfina<sup>39</sup>. Esta también es metabolizada en pequeñas cantidades a codeína e hidromorfona.



**Figura 3.** Derivados bioquímicos del metabolismo de la morfina.

Las interacciones farmacológicas con la morfina son raras, sin embargo algunos estudios muestran que los fármacos que inhiben la UGT2B7 pueden alterar la cantidad de M3G y M6G disponible<sup>40</sup>. Los fármacos que son los más potentes inhibidores de este sistema enzimático incluyen entre otros al tamoxifeno, diclofenaco, naloxona, carbamazepina, algunos antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas.

## 4.-ANTECEDENTES

La incidencia de dolor moderado a severo posterior a procedimientos quirúrgicos mayores se ha reportado en la literatura de manera muy variables, desde el 25 hasta en el 76%<sup>41-42</sup> lo que representa la insatisfacción del paciente relacionada con la presencia de dolor<sup>43</sup>.

De manera rutinaria, la administración de morfina intravenosa es recomendada para el alivio este dolor postoperatorio<sup>44</sup>. Más del 90% de los pacientes que la reciben en el postoperatorio, muestran un alivio del dolor con una adecuada titulación de ésta. Además, aunque la administración parenteral de ésta representa una vía de administración segura, la analgesia peridural representa la mayoría de las veces una opción más segura con una menor incidencia de efectos adversos y un mejor alivio del dolor<sup>45-47</sup>. Sin embargo no siempre es factible realizar ésta última o pueden presentarse complicaciones como vómito que requieran del manejo intravenoso del dolor postoperatorio.<sup>45, 48</sup>

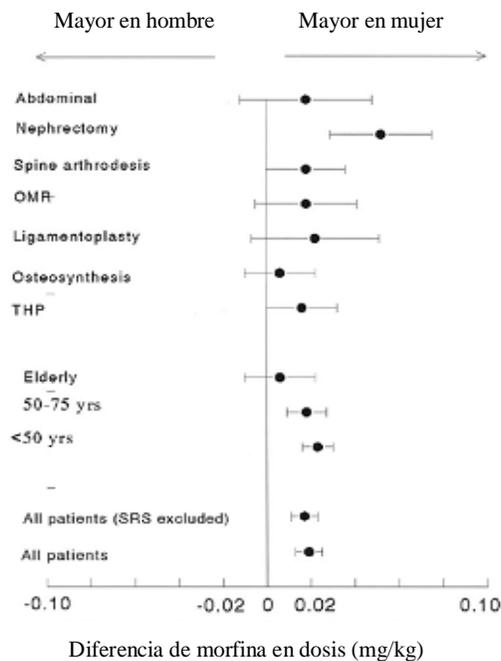
La variabilidad interindividual en relación a la respuesta a opioides puede estar relacionada con la farmacocinética de la morfina. Sin embargo se ha demostrado que muchos otros factores influyen en esta variabilidad, tanto en el consumo de morfina como en los requerimientos postoperatorios de la misma.<sup>49</sup> Adicionalmente otros estudios previos han demostrado que los requerimientos postoperatorios de la morfina se relacionan con ciertos factores como: la intensidad del dolor postoperatorio, edad, raza, género, tiempo quirúrgico y de anestesia, ansiedad preoperatoria, analgésicos preoperatorios, dosis de opioides transanestésicos y factores genéticos entre muchos otros<sup>50-54</sup>

Entre los diferentes orígenes de esta variabilidad en la respuesta a la morfina se debe considerar además la disposición de la misma, su metabolismo hepático, el transporte a través de la membrana hematoencefálica y su fijación a los receptores, estos son factores que pueden ser influidos por la predisposición genética<sup>30, 49, 55-57</sup>.

Macyntire *et al*,<sup>50</sup> realizaron un estudio muy interesante en 1010 pacientes menores de 70 años, quienes fueron tratados con morfina mediante analgesia controlada por el mismo paciente (PCA). Este grupo de autores analizaron si la edad, el peso, el sexo y el sitio de operación modificaban los requerimientos de morfina en las primeras 24hrs, incluyendo la incidencia de náusea y vómito. Macintire *et al* encontraron que las mujeres y la cirugía de abdomen alto tuvieron un menor requerimiento de morfina a las 24 hrs (8mg como media). Por otro lado la intensidad del dolor tanto en movimiento como en reposo estuvo relacionada de manera directamente proporcional con la dosis. La dosis de morfina administrada en las primeras 24 hrs

fue menor conforme el paciente tenía una mayor edad, menor peso pero con una mayor incidencia de náusea y vómito. Estos mismos autores pudieron demostrar diferencias de hasta 45mg de morfina en edades entre 40-70 años, y de 12 mg entre los 40 a 110kg. En este estudio el mejor predictor resultó ser la edad, por lo que inclusive estos autores recomiendan su consideración matemática mediante el empleo de una fórmula que ajusta la dosis de la morfina de acuerdo a la edad ( $Dosis\ 24hrs\ de\ morfina = 100 - Edad$ ).

En otro trabajo, Aubrun *et al*<sup>51</sup> evaluaron los factores pre y transoperatorios que influían en el consumo de morfina y el dolor postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados post-anestésicos. Estos autores evaluaron a 342 pacientes con los que pudieron demostrar una correlación significativa con los medicamentos preoperatorios, duración de la cirugía ( $\geq 120min$ ), dosis elevadas de Sufentanil, y ansiedad preoperatoria. En el análisis multivariado de sus resultados las siguientes variables fueron estadísticamente significativas: dosis de Sufentanil ( $>6\mu g/kg$ ), anestesia general y analgésicos preoperatorios.



**Figura 4.** Comparación de los requerimientos de morfina entre hombres y mujeres. Los resultados se muestran en forma de  $OR \pm IC_{95\%}$ . OMR= Remoción de material de osteosíntesis; SRS: Cirugía relacionada al género y THP: Reemplazo total de cadera (Tomado de Aubrun et al. *Anesthesiology*. **103**, 156-160 (2005)).

En otro estudio publicado por el mismo grupo de autores en el que se analizó a 4317 pacientes, éstos pudieron demostrar que la edad y el género fueron variables determinantes de los requerimientos de morfina en el postoperatorio de estos mismos pacientes. Aubrun *et al*<sup>54</sup> encontraron que las mujeres tienen hasta un 11% de requerimientos mayores y la edad no

resultó estadísticamente significativamente, así mismo las diferencias en el género desaparecían con la edad, contradiciendo lo reportado por otros estudios (Figura 4).<sup>54</sup>

Dahmani y cols.<sup>52</sup> evaluaron en 93 pacientes los factores que predisponían a mayores requerimientos de morfina en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados post-anestésicos. Estos autores encontraron que el género masculino, la raza caucásica, la cirugía mayor o con una duración  $\geq 100$  minutos, el tipo de opioide (Alfentanil) y su dosis (baja), así como el tiempo de inicio de la analgesia en relación a la última dosis de opioide transanestésico se relacionaron con mayores dosis. En el análisis multivariado se encontró correlación significativa de la dosis de morfina con el contexto de la cirugía (emergencia), el tipo (cirugía mayor), la duración ( $\geq 100$ min), la raza caucásica y la intensidad del dolor al llegar a la unidad de cuidados post-anestésicos (Figura 5).

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de P
Contexto de la cirugía (emergencia)	9.5	1.3-67	0.02
Duración de la cirugía (<100min)	7	1.5-33	0.01
Puntaje de dolor al llegar a UCPA (2 o3)	5	2.6-10	0.0001
Raza (caucásica)	5	1.1-22.7	0.03
Tipo de cirugía (mayor)	2.4	1.1-5.8	0.04

**Figura 5.** Tabla que muestra los factores predictivos independientes para los requerimientos de morfina en la unidad de cuidados post-anestésicos (UCPA) en el análisis de regresión múltiple. Modificado de Dahmani S et al. *British Journal of Anaesthesia* 385-389 (2001).

En otro trabajo, Burns y cols.<sup>53</sup> analizaron los requerimientos de morfina intravenosa mediante la analgesia controlada de 100 pacientes entre 18-75 años, sometidos a cirugía abdominal. Estos autores pudieron demostrar que en las primeras 24hrs, los hombres tuvieron mayores requerimientos de morfina, encontrando una correlación inversa con la edad pero sin encontrar relación con el peso de los pacientes.

Finalmente, en un reciente estudio Yen y cols.<sup>58</sup> realizaron una revisión retrospectiva de 1 782 pacientes y mediante análisis de regresión pudieron determinar las variables que influyen en los requerimientos de morfina administrada mediante analgesia controlada en los tres días del postoperatorio. Yen y cols. encontraron que el género masculino se asoció a mayores requerimientos de morfina, así como un mayor peso corporal (aumentando la dosis de morfina 0.86mg por cada kilogramo de exceso de peso), una edad  $\geq 60$  años (cada año disminuye 1.07mg de morfina). También encontraron que la cirugía de tórax tuvo mayores requerimientos de morfina, seguida de la cirugía abdominal y finalmente la cirugía colorectal.

## 5.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe algún factor clínico o demográfico (*como la edad, género, peso, talla, IMC, presencia de co-morbilidades como la obesidad, insuficiencia renal, enfermedad autoinmune, hepatopatía o la DM2, antecedentes de alcoholismo, índice tabáquico, tipo de ingreso o egreso hospitalario, tipo de cirugía o abordaje, tiempo anestésico o quirúrgico, antibióticos, tipo y dosis de AINES o esteroides utilizados, niveles de glucosa, creatinina, magnesio, potasio, hematocrito o hemoglobina, pruebas de función hepática, frecuencia cardíaca, tensión arterial al momento del ingreso del paciente a sala ó el tipo de anestésicos utilizados durante cirugía*) que pueda **predecir** los requerimientos de morfina parenteral para el manejo del dolor postoperatorio de una muestra de pacientes mexicanos sometidos a cirugía de riesgo intermedio en nuestro instituto?

## 6.-JUSTIFICACIÓN

La elección de las diversas técnicas analgésicas en el quirófano se hace la mayoría de las ocasiones en base a esquemas prediseñados, pero también toma en cuenta las necesidades subjetivas del paciente, la preferencia del médico tratante e inclusive los recursos con los que la institución cuenta. El manejo eficiente del dolor agudo y crónico, principalmente en el postoperatorio es indudablemente crítico en el paciente quirúrgico.

Actualmente el médico cuenta con un armamentario terapéutico muy amplio para el control del dolor peri-operatorio. En nuestra institución, como en la mayor parte del mundo, el uso de opiáceos juega un papel muy relevante en el manejo del dolor agudo postoperatorio. Sin embargo, la respuesta individual a éstos –principalmente a la morfina que es el opiáceo con mayor frecuencia utilizado- es muy variable. Como ya comentamos previamente en nuestra introducción, este alto grado de variabilidad obedece a diversos factores de muy diferente índole: tanto genéticos, raciales, demográficos, clínicos así como ambientales. En la medida en la que se conozca y se controlen mejor estas variables, la respuesta terapéutica será mucho más eficiente y segura en el paciente con dolor agudo postoperatorio.

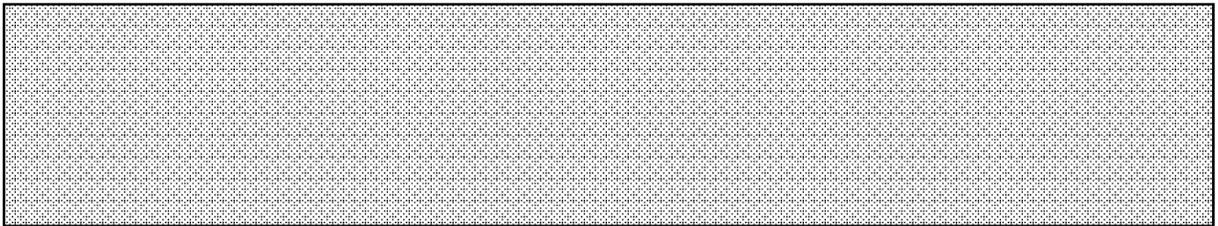
Conocer cuál es el impacto de esta variabilidad clínico-demográfica en una muestra de la población mexicana que se somete a cirugía de riesgo moderado, con el uso de morfina parenteral en el postoperatorio se convirtió en una necesidad vehemente en nuestra institución. El poder contar con una herramienta clínica para lograr una analgesia más eficiente en el postoperatorio inmediato en base a opiáceos, con menores costos debido a una dosis individualizada es un objetivo no sólo factible sino obligatorio en nuestra población. Además el conocimiento de estos factores de riesgo redundará en el beneficio directo al paciente por el impacto en la frecuencia de los eventos adversos asociados a esta terapéutica farmacológica.

Con nuestros resultados podríamos predecir de una manera anticipada y mucho más eficaz, el mejor tipo de esquema o técnica analgésica con base en el contexto de alguna característica clínico-demográfica específica y no sobre elementos empíricos como la preferencia del médico tratante o el subjetivismo del paciente.

Seguramente la identificación de estos factores será trascendental en el manejo de los recursos económicos y costos en nuestra área, que tienen relación directa con el tratamiento del dolor con morfina. Pero en una última instancia, aunque no de menor relevancia, con el manejo humanista del paciente sometido a anestesia.

## 7.-HIPOTESIS

Existen factores clínicos-demográficos que pueden predecir de manera correlacional el requerimiento de morfina parenteral para el manejo del dolor perioperatorio (asociados a los diferentes requerimientos: transoperatorio, postoperatorio a las 12, 24, 36 y 48 horas y dosis total de morfina perioperatoria) en una muestra de pacientes mexicanos sometidos a cirugía de riesgo intermedio.



## 8.-OBJETIVOS

### A) *General*

Determinar de manera preliminar si existen variables clínicas o demográficas que se asocien a mayores requerimientos de morfina para el manejo del dolor postoperatorio de estos pacientes.

### B) *Específicos*

1. Determinar de manera preliminar si alguna de las variables clínicas y demográficas incluidas en el presente estudio se asocia a un mayor requerimiento perioperatorio de morfina parenteral para el manejo del dolor de los pacientes postoperados en nuestro instituto. Las variables a analizar son las siguientes:

- a) Datos demográficos:
  - i. Edad,
  - ii. género,
  - iii. peso,
  - iv. talla,
  - v. índice de masa corporal (IMC)
- b) Obesidad
- c) Tipo de cirugía
  - i. Abierta
  - ii. Laparoscópica
- d) Reoperación
- e) Sitio quirúrgico
  - i. Abdomen bajo
  - ii. Abdomen alto
  - iii. Tórax
  - iv. Cuello
  - v. Extremidades
- f) Servicio de ingreso y egreso
  - i. Hospitalización
  - ii. Estancia corta
  - iii. Terapia intermedia
  - iv. Terapia intensiva

- v. Urgencias
- g) Uso de morfina
  - i. Preoperatorio (antecedentes)
  - ii. Transoperatorio
  - iii. A las 12 horas
  - iv. A las 24 horas
  - v. A las 36 horas
  - vi. A las 48 horas
  - vii. Dosis total
- h) Uso de otros analgésicos
  - i. Ketorolaco
  - ii. Paracetamol
  - iii. Otro o combinaciones
- i) AINES
  - i. Preoperatorio (antecedentes)
  - ii. Transoperatorio
  - iii. A las 12 horas
  - iv. A las 24 horas
  - v. A las 36 horas
  - vi. A las 48 horas
  - vii. Dosis total
- j) Uso de Antibióticos
- k) Uso de esteroides transoperatorios y en las 48hrs
- l) AINES transoperatorios y en las 48hrs
- m) Índice tabáquico
- n) Ingesta previa de alcohol
- o) Laboratorios:
  - i. Hemoglobina,
  - ii. hematocrito,
  - iii. cuenta plaquetaria,
  - iv. leucocitos,
  - v. BUN,
  - vi. creatinina sérica y depuración calculada de creatinina
  - vii. Pruebas de función hepática (ALT, AST, albúmina, FA, BT, BI, BD),
  - viii. glucosa sanguínea y
  - ix. electrolitos séricos (potasio y magnesio),

- p) Magnesio sérico en las primeras 24 hrs del posoperatorio
- q) Signos vitales a su ingreso al quirófano
  - i. Frecuencia cardiaca
  - ii. Tensión arterial sistólica
  - iii. Tensión arterial diastólica
- r) Antecedentes de cirugías previas
- s) Transanestésico
  - i. Tipo de inductor,
  - ii. Tipo de relajante,
  - iii. Tipo de agente inhalado,
  - iv. Uso de inotrópicos o vasopresores,
  - v. Transfusión sanguínea (paquetes globulares o plasma),
  - vi. Diuresis (ml),
  - vii. Sangrado (ml) y
  - viii. Balance de líquidos (ml)
- t) Duración de la anestesia (mins)
- u) Duración de la cirugía (mins)
- v) Comorbilidades
  - i. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2),
  - ii. Hipertensión arterial sistémica (HAS),
  - iii. Insuficiencia renal crónica (IRC),
  - iv. Hepatopatía (grado de Child o esteatosis hepática)
  - v. Enfermedades autoinmunes
- w) Drenajes
- x) Sonda pleural
- y) Complicaciones
- z) Tipo de complicaciones

## 9.- PACIENTES Y MÉTODOS

### 9.1 Diseño del Estudio.-

Fue un estudio exploratorio, observacional, comparativo, analítico, retrospectivo de una cohorte de pacientes seguidos en nuestro instituto. Este estudio tiene un alcance exploratorio. Todos los casos fueron seleccionados, las variables recolectadas del expediente clínico y la base de datos analizada estadísticamente (de manera bi- y multivariada). Este estudio tiene un nivel de evidencia D.

### 9.2 Variables Analizadas.-

- 1) Edad: Medida en años obtenida por interrogatorio directo o por el expediente
- 2) Género: obtenido del expediente
- 3) Peso: medido en kilogramos, obtenido de la historia clínica en el expediente.
- 4) Talla: medida en centímetros, obtenida de la historia clínica en el expediente
- 5) IMC: Se calculará con la fórmula  $\text{Peso} / \text{talla}^2$ .
- 6) Laboratorios ( no más de 3 meses de antigüedad):
  - a. Hemoglobina: medida en g/dl por Biometría hemática tomada del expediente
  - b. Hematocrito: medida en porcentaje por Biometría hemática tomada del expediente
  - c. Leucocitosis: medida en uL por Biometría hemática tomada del expediente
  - d. Nitrógeno uréico: medido en mg/dl por Química sanguínea tomada del expediente.
  - e. Creatinina serica: medida en mg/dl por Química sanguínea tomada del expediente.
  - f. Pruebas de función hepática:
    - Bilirrubina total: medida en mg/dl tomada del expediente.
    - Bilirrubina directa: medida en mg/dl tomada del expediente.
    - Bilirrubina indirecta: medida en mg/dl tomada del expediente.
    - TGP: medida en UI/L tomada del expediente.
    - TGO: medida en UI/L tomada del expediente.

Fosfatasa alcalina: medida en UI/L tomada del expediente.

Albumina sérica: medida en g/dl tomada del expediente.

- g. Electrolitos séricos (K y Mg): medidos en mmol/L, tomados del expediente.
- h. Magnesio sérico en las primeras 24hrs: medido en mmol/L tomado del expediente.
- i. Depuración calculada de creatinina: se hará con la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>59</sup>:

$$\frac{140-\text{edad}(\text{ años}) \times \text{Peso}(\text{ kilogramos})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{ mg/dl})}$$

- 7) Índice tabáquico: numero de cigarrillos al día por años de consumo entre veinte; unidades paquetes/año
- 8) Ingesta de alcohol previa: tomado de la historia clínica en el expediente.
- 9) Duración de la anestesia y de la cirugía: recopilado de la hoja de anestesia.
- 10) Tipo de cirugía: abdominal baja, alta, tórax, extremidades u otras.
- 11) Abordaje (laparoscópico o abierto)
- 12) Complicaciones quirúrgicas
- 13) Tipo de ingreso y egreso: Piso, estancia corta, urgencias o terapia intermedia.
- 14) Reoperación
- 15) Sangrado quirúrgico, diuresis y balance de líquidos, recopilado de la hoja de anestesia.
- 16) Comorbilidades presentes: DM2, HAS, enfermedad autoinmune, y hepatopatía
- 17) Cantidad de morfina trans-anestésica, obtenido de la hoja de anestesia
- 18) Requerimientos de morfina en el postoperatorio: recabando las dosis de morfina administrada a las 12, 24, 36, 48 hrs de las hojas de enfermería.
- 19) Dosis acumulada de morfina en las 48hrs.
- 20) El uso de un anestésico inhalado: obtenido de la hoja de anestesia.
- 21) El uso de inotrópicos: obtenido de la hoja de anestesiología.
- 22) Uso concomitante de AINES recabado de la hoja de enfermería en el postquirúrgico.
- 23) Dosis acumulada de Sulfato de magnesio en las primeras 48hrs, recabada de las hojas de enfermería.
- 24) Presencia de complicaciones

### 9.3 Muestra.-

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes clínicos de 50 pacientes intervenidos quirúrgicamente, que fueron manejados con morfina como analgésico en el postoperatorio inmediato en nuestro instituto. Todas las variables antes descritas, tanto clínicas como demográficas fueron recolectadas y analizadas dentro de una base de datos de los mismos pacientes. Todos los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios expuestos en la siguiente sección.

### 9.4 Criterios de Selección.-

#### a) *Inclusión*

- Pacientes postoperados ASA I - IV que hayan permanecido hospitalizados por 48hrs o más.
- Pacientes sometidos a cirugía de abdomen alto, bajo o tórax, clasificada como riesgo intermedio, alto de la ACC/AHA
- Pacientes que hayan tenido como manejo postoperatorio del dolor morfina o combinaciones con AINES o con otro opioide durante las primeras 48 hrs del postoperatorio
- Pacientes que cuenten con resultados de laboratorio (Química sanguínea, pruebas de función hepática, biometría hemática) recientes 3 meses anteriores a la cirugía.
- Pacientes cuyo estado postoperatorio no se complique con su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

#### b) *Exclusión*

- Pacientes sometidos a cirugía neurológica o cardíaca.
- Pacientes sometidos a cirugía que no hayan requerido del uso de morfina u otra analgésico
- Pacientes con manejo analgésico postoperatorio mixto con bloqueo espinal o peridural.
- Pacientes reoperados inmediatamente (dentro de las siguientes 24 horas después de haber finalizado la cirugía primaria) por complicaciones.
- Pacientes que no hayan completado 48hrs en el posoperatorio de administración de morfina intravenosa

- Pacientes que no cumplan con alguno de los criterios de inclusión antes mencionados

## 9.5 Análisis Estadístico.-

Para las variables que tengan un escalamiento categórico como género o la presencia de algunas comorbilidades serán analizadas por tablas de 2 x 2 y la prueba de Chi cuadrada. Para variables de escalamiento dimensional como edad y el índice de masa corporal se analizarán mediante la prueba t de Student o ANOVA. En el caso de ser necesario (heterocedasticidad de varianzas principalmente; con una prueba de Leven significativa para las variables con escalamiento dimensional) se realizará un análisis no paramétrico. Se realizó un análisis descriptivo y bivariado de todas las variables incluidas en el presente estudio y su relación con los diferentes requerimientos de morfina en el transoperatorio, en el postoperatorio (a las 12, 24, 36 y 48 horas) y de acuerdo a la dosis final acumulada de morfina parenteral utilizada para el manejo del dolor en estos pacientes. Se realizará además un análisis multivariado de regresión lineal múltiple con varios tipos de modelamiento con el objeto de determinar variables que tengan codependencia o funcionen como confusores potencialmente. Se considerarán como significativos estadísticamente aquellos valores de p o error alfa inferiores al 0.05 ó 5% respectivamente.

La mayoría de las pruebas estadísticas así como los gráficos serán procesados por Excel de Microsoft Office y por el software estadístico SPSS versión 13.0.

## 10.- RESULTADOS

### 10.1 Análisis Descriptivo General

Un total de 50 pacientes seleccionados fueron incluidos en el presente estudio. Los expedientes de todos estos pacientes fueron evaluados y más de 70 diferentes variables incluidas y analizadas posterior a la elaboración de una base de datos mediante el programa de Excel (Microsoft Office).

Nuestra cohorte estuvo conformada por 23 mujeres (46%) y 54 varones (54%). La edad media del grupo fue de  $47.8 \pm 16.3$  años (rango 14-74). Sólo un paciente tuvo 14 años, el resto de los pacientes tuvieron arriba de 19 años de edad. La moda para la edad fue de 42 años y sólo el 18% de los pacientes excedían los 65 años de edad.

El peso promedio de los pacientes fue de  $69.8 \pm 15.9$  kg (45 a 129). La mediana se ubicó en 67.4 y la moda en 65 kg. Sólo 2 pacientes (4%) excedieron los 100 kg de peso corporal. La talla promedio de nuestra cohorte fue de  $1.63 \pm 0.1$  m (1.48 a 1.85). La mediana se ubicó en 1.63 mientras que la moda en 1.6 m. Sólo 3 pacientes (6%) midieron menos de 1.5 m y 2 (4%) más de 1.8 m. El IMC calculado promedio para nuestra cohorte fue de  $26.1 \pm 6.5$  kg/m<sup>2</sup> (16.1 a 54.8). La mediana para el IMC se ubicó en 25.6 y la moda en 22.41 kg/m<sup>2</sup>. En 4 pacientes el IMC fue igual o menor a 18 kg/m<sup>2</sup> (8%), pero en 7 el IMC fue superior a los 30 kg/m<sup>2</sup> (14%), es decir estos pacientes eran obesos. El resto de los pacientes (86%) tenían un IMC dentro de rangos normales o no deben de ser considerados obesos.

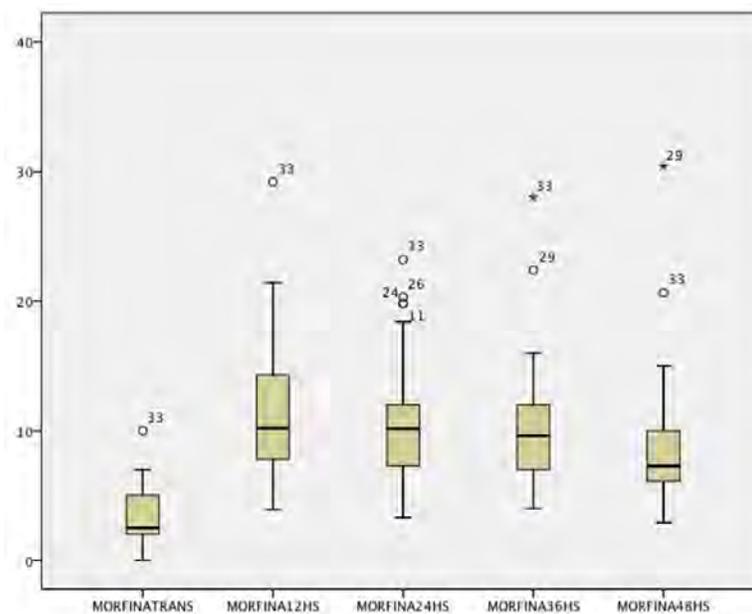
El seguimiento clínico estuvo completo en el 100% de los pacientes, con un promedio de  $17.8 \pm 7.6$  meses de seguimiento (3 a 38) para la cohorte. La mediana de seguimiento fue de 18 meses mientras que la moda fue de 15. El 94% de los pacientes fueron seguidos por al menos 6 meses, y más del 70% de los pacientes fueron seguidos por al menos un año.

Aproximadamente el 98% de los pacientes (49 sujetos) ingresaron por piso de hospitalización, y sólo 1 por estancia corta (2%). En cuanto al egreso, la mayoría (94% ó 47 sujetos) egresaron a un piso de internamientos, 1 (2%) a EC, 1 (2%) a urgencias y 1 (2%) a la unidad de terapia intensiva.

Seis pacientes (12%) reportaron el uso de opiáceos de manera previa, mientras que los 44 pacientes restantes (88%) negaron haber sido expuestos de manera previa a su uso.

En 42 pacientes (84%) se realizó una cirugía abierta mientras que sólo en 8 (16%) ésta fue laparoscópica. Ocho pacientes (16%) fueron sometidos a una cirugía de abdomen bajo, 31 (62%) a una de abdomen alto y los 11 restantes (22%) a una cirugía de tórax. Sólo 1 paciente (2%) se requirió re-operar. El antecedente de una cirugía previa fue reportado en 41 pacientes (82%).

La dosis de morfina transoperatoria fue en promedio para la cohorte total de  $2.9 \pm 1.9$  mg (0 a 10) con una mediana/moda de 2.5 mg. La dosis de morfina promedio a las 12 horas fue de  $11.2 \pm 4.9$  mg, dosis que fue gradualmente disminuyendo hasta alcanzar los  $8.6 \pm 4.7$  mg a las 48 horas (Figura 6). La dosis total promedio de morfina IV utilizada fue de  $43.3 \pm 16.9$  mg (16.1 a 111.04 mg), con una mediana de 40.1 y una moda de 32.6 mg.

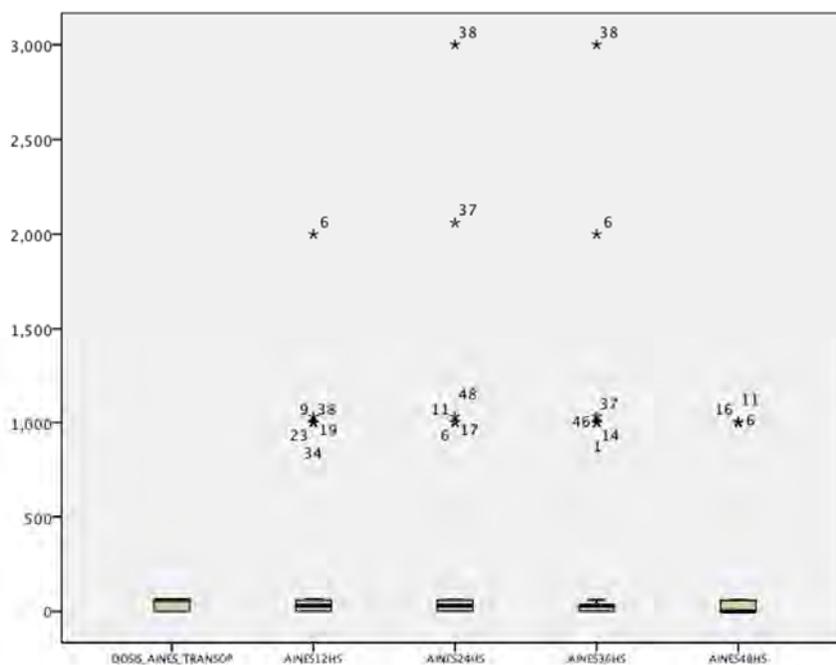


**Figura 6.** Diagramas de barras y bigotes que muestra las variaciones en la dosis (requerimiento) de morfina transoperatoria, a las 12, 24, 36 y 48 horas en la cohorte total de pacientes del estudio.

En 8 pacientes (16%) se requirió del uso de otro analgésico de manera transoperatoria. En 34 pacientes (68%) se utilizaron AINES de manera transoperatoria. El promedio de la dosis de estos AINES fue de  $37 \pm 27.3$  mg (0 a 60) para el transoperatorio, mientras que la dosis de AINES a las 12 horas fue de  $178.1 \pm 416.8$  mg (0 a 2g) misma que se mantuvo de manera similar hasta las 48 horas en donde se muestra un decremento ligero (Figura 7). Como se puede observar en esta figura, la variación individual en las dosis de AINES fue muy grande para algunos individuos que destacan como valores extremos, mientras que para el grupo total la variación en la distribución es estrecha relativamente.

El AINE más utilizado fue el Ketorolaco en 29 pacientes (58%), seguido por una combinación de Ketorolaco más Paracetamol en 10 pacientes (20%) o sólo Paracetamol en 4 pacientes (8%). Se utilizó ningún AINE en 7 pacientes (14%).

La dosis total de AINES fue de  $688.3 \pm 1372.6$  mg (0 a 7.6 g). Todos los pacientes recibieron antibioticoprofilaxis para la cirugía. En 32 pacientes (64%) se requirió del uso de esteroides de manera transoperatoria, y sólo en 8 (16%) su uso se continuó hasta en las siguientes 48 horas.



**Figura 7.** Diagramas de barras y bigotes que muestra las variaciones en la dosis de AINES desde el transoperatorio hasta las 48 horas del postoperatorio en la cohorte estudiada.

El índice tabáquico (IT) promedio de nuestra cohorte fue de  $9.2 \pm 18.3$  (0 a 82.3), aunque la moda fue de 0 (46.9%). Sólo 7 pacientes (14%) tenían un IT igual o superior a 20, y sólo 4 (8%) igual o superior a 40.

Antecedentes de alcoholismo fueron reportados como positivos en 26 pacientes (52%) mientras que en el 48% restante éste fue insignificante o nulo.

En cuanto a los valores de laboratorio para nuestra cohorte total, éstos se muestran en la tabla 1. La mayoría fueron tomados de manera preoperatoria y se reportaron en el expediente (con mayor frecuencia durante su ingreso al área de hospitalización).

Se muestran los resultados del magnesio postoperatorio al igual que la depuración calculada de creatinina.

Como se puede observar para la mayoría de los pacientes los valores de moda y mediana se encontraron dentro de rangos normales.

Laboratorio	Promedio	Mediana	Moda	DE	Min	Max
Albúmina	3.3	3.4	3.6	0.80	1.4	4.7
AST	34.9	26	26	23.9	13	117
ALT	33.5	22	21	24.9	7	114
Fosfatasa Alcalina	126.7	87.5	78	109.5	45	452
Bilirrubina Total	1.73	0.8	0.7	3.98	0.3	20.7
Bilirrubina Directa	0.65	0.15	0.1	1.93	0.0	9.7
Bilirrubina Indirecta	1.1	0.6	0.6	2.1	0.3	11
Creatinina Sérica	0.77	0.71	0.70	0.28	0.4	1.97
Depuración de Creatinina	114.96	93.7	33.16	61.56	33.2	262.9
BUN	12.8	11.1	5.0	9.41	2.6	57.0
Glucosa	77.8	94	88	3.8	63	316
Potasio	4.01	4.0	3.8	0.40	3.1	5.1
Magnesio Preoperatorio	1.94	2.0	2.1	0.26	1.3	2.3
Magnesio Postoperatorio	1.67	1.67	1.80	0.38	1.10	3.50
Hemoglobina	12.29	11.9	11.2	2.07	8.3	17.0
Hematocrito	36.2	36.4	31.9	6.27	20.9	48.2
Plaquetas	297 160	268 000	256 000	144 797	16 000	743 000
Leucocitos	6 512	6 150	5 000	2 057	2 100	12 900

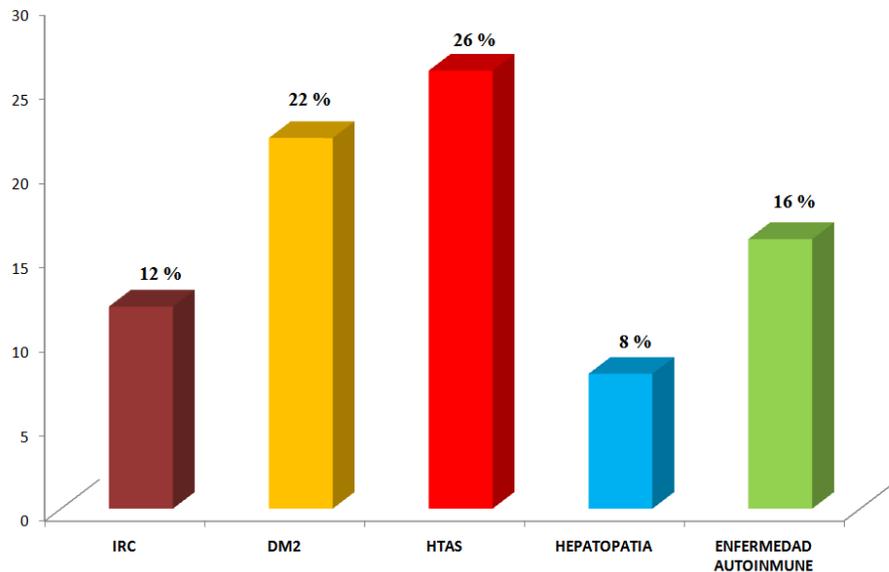
**Tabla 1.** Resultados de laboratorio para los diferentes parámetros considerados en la cohorte estudiada.

Al ingreso a sala la frecuencia cardiaca (FC) promedio fue de 77 latidos por minuto (50 a 130) con una moda de 60 latidos por minuto. Mientras que la TAS promedio fue de  $121.9 \pm 14.5$  mmHg (100 a 160) y para la TAD fue de  $74.4 \pm 10.15$  mmHg (46 a 90).

Cinco de las más frecuentes comorbilidades presentes en nuestros pacientes fueron exploradas en nuestra cohorte, mismas que se muestran en la Figura 8. Es importante recalcar que nuestro instituto es un centro de tercer nivel de atención, por lo que un sesgo importante es que nuestros

pacientes tengan o presenten alguna comorbilidad asociada. Esto de ninguna manera representa las frecuencias o prevalencias de la enfermedad en la población mexicana abierta.

Como se puede observar la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (HTAS) que estuvo presente en 13 pacientes (26%), seguida en orden decreciente por diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presente en 11 pacientes (22%), enfermedad autoinmune en 8 pacientes (16%), insuficiencia renal crónica en 6 pacientes (12%) y finalmente la presencia de alguna forma de hepatopatía en sólo 4 pacientes (8%). Para ésta última 1 paciente presentaba una hepatopatía grado Child A (2%), dos más una grado Child B (4%) y uno restante esteatosis hepática (2%).



**Figura 8.** Comorbilidades asociadas con mayor frecuencia en los pacientes incluidos en la cohorte estudiada. Los valores en negritas representan porcentajes.

El inductor con mayor frecuencia utilizado fue el Propofol en 45 pacientes (90%) seguido por el Tiopental en los 5 pacientes restantes (10%).

Para el relajante muscular esto fue mucho más variable: en la mayoría (20 pacientes o el 40%) se utilizó Cisatracurio, en 17 pacientes (34%) Atracurio, en 10 (20%) Vecuronio y en los 3 restantes (6%) Rocuronio.

El inotrópico con mayor frecuencia utilizado en sala fue la efedrina en 31 pacientes (62%), seguido de la Norepinefrina en sólo 3 pacientes (6%) al igual que la utilización de dos o más inotrópicos (6%). En 13 pacientes (26%) no fue necesaria la utilización de ningún tipo de inotrópicos.

El gas anestésico con mayor frecuencia utilizado fue el Sevoflurano en 29 pacientes (58%), seguido por el Isoflurano en 13 pacientes (26%) y finalmente el Desflurano en los 8 pacientes restantes (16%).

El tiempo anestésico promedio ( $\pm$ DE) en nuestra cohorte fue de  $258.8 \pm 91.6$  minutos (110 a 605) con una mediana de 245 y una moda de 185. Mientras que el tiempo quirúrgico promedio ( $\pm$ DE) fue de  $214.4 \pm 88.7$  minutos (55 a 564). La mediana para este tiempo fue de 202.5 y la moda de 180 minutos.

El sangrado transoperatorio promedio ( $\pm$ DE) fue de  $413.8 \pm 367.1$  mL (10 a 1500), con una moda de 100 mL y una mediana de 325 mL. Se utilizó drenaje en el 56% (28 pacientes), un drenaje en 21 (42%), dos drenajes en 6 pacientes (12%) y hasta 3 drenajes en sólo 1 paciente (2%). El uso de sonda pleural en los casos de cirugía de tórax fue utilizado en 12 pacientes (24%).

La diuresis promedio ( $\pm$ DE) fue de  $482.9 \pm 493.3$  mL (0 a 2500), con una mediana de 277.5 y una moda de 200 mL. El balance hídrico resultante fue positivo en promedio ( $\pm$ DE)  $193.0 \pm 789.6$  mL (-2015 a 2320), con una mediana de 240 mL y una moda de 300 mL.

En promedio ( $\pm$ DE) se requirió de la transfusión de  $140.02 \pm 263.2$  mL (0 a 1250) de concentrados de eritrocitos, aunque el valor de la moda fue de cero. Plasma fue transfundido en un promedio ( $\pm$ DE) de  $44 \pm 163.1$  mL pero el valor de la moda también fue de cero.

En 25 pacientes (50%) se reportó alguna forma de complicación en el postoperatorio, incluyendo en 4 pacientes (8%) la presencia de dos complicaciones. Estas fueron muy variables en cuanto a gravedad se refiere, desde constipación y febrícula (asociada muy probablemente a la presencia de una atelectasia) hasta la presencia de neumonía (2%) o tromboembolia pulmonar (en sólo 1 paciente).

## **10.2 Análisis Bivariado para Factores Clínico-Demográficos**

A partir de esta sección decidimos relatar de manera independiente el *análisis bivariado* para la consideración de los requerimientos de morfina en diferentes tiempos anestésicos y

postoperatorios (requerimientos de morfina transoperatoria, a las 12 horas del postoperatorio, a las 24, 36 y 48 horas del postoperatorio y la dosis total de morfina) para diferentes variables que hayan sido reportadas como independientes para este requerimiento.

- a) Género.- Exploramos si el género femenino se asocia a mayores requerimientos de morfina parenteral de manera perioperatoria. Para este objetivo decidimos realizar pruebas de t de Student para dos grupos independientes para todos estos diferentes requerimientos entre hombres y mujeres. Mediante esta prueba no encontramos ninguna diferencia estadística (todas las pruebas tuvieron una  $p \geq 0.22$ ) relacionada al género y los requerimientos de morfina transoperatoria, en el postoperatorio (a las 12, 24, 36 y 48 horas) ni para la dosis total de la misma. Si bien la dosis total promedio ( $\pm$ DE) es ligeramente diferente entre mujeres y hombres ( $45.2 \pm 21.7$  vs  $41.8 \pm 11.7$  mg respectivamente), el análisis estadístico por la prueba de t de Student no fue significativo ( $p \geq 0.50$ ).
- b) Raza.- En la literatura se señala que la raza caucásica se asoció a un mayor requerimiento de morfina. Sin embargo dado que nuestra población es predominantemente de origen mestizo, y una muy baja proporción corresponde a una ancestría mejor definida no pudimos realizar dicho análisis en nuestra cohorte. Creemos que en una segunda fase podríamos explorar la variabilidad para algunos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados a los genes relacionados al metabolismo de la morfina como señalamos en nuestra introducción. Dada la limitación de tiempo esta fase tendrá que realizarse de manera ulterior. Es factible poder determinar el papel que tiene la ancestría en una población como la nuestra, con una estructura genómica compleja, pero a la luz de los resultados del proyecto del HapMap México, este análisis podría ser factible.
- c) Edad.- Se exploraron de acuerdo a lo que comentamos en nuestros antecedentes cinco diferentes puntos de corte: 40, 50, 60, 65 y 70 años. Para el primer punto de corte los pacientes menores de 40 años de edad requirieron de manera general y en prácticamente todas las comparaciones una discreta *mayor* dosis de morfina que los pacientes con 40 años o más de edad. Para el segundo punto de corte si se obtuvo significancia estadística para el requerimiento de morfina (a las 24 horas) entre los pacientes con menos de 50 años de edad comparados con aquellos con igual o más de esta edad ( $11.7 \pm 4.9$  vs  $9.3 \pm 3.4$  mg) dando significancia estadística ( $p = 0.05$ ). De igual manera los requerimientos de morfina a las 24, 36 y 48 horas resultaron estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ) cuando se exploraron dos puntos de corte más (a los 60 y 65 años de edad), requiriendo mayores dosis aquellos pacientes más jóvenes. A los 70 años de edad, sólo el requerimiento a las 12 horas resultó estadísticamente

significativo ( $p \leq 0.05$ ), requiriendo una mucha mayor dosis aquellos pacientes menores a este punto de corte. Los resultados específicos para cada uno de los puntos de corte mencionados de este análisis se muestran en la tabla en forma de promedio más menos la desviación estándar ( $\pm DE$ ) y en paréntesis el valor de la p para la prueba t de Student para dos grupos independientes.

Puntos de corte para la edad (años)								
	<40	≥40	<50	≥50	<60	≥60	<70	≥70
<b>Morfina Transop</b>	3.1±1.8	2.9±2.1	3.1±2.2	2.8±1.7	3.0±2.2	2.9±1.6	3.0±2.1	2.9±0.85
<i>p</i>	0.92		0.54		0.89		0.82	
<b>Morfina 12 hs</b>	12.7±4.9	10.5±4.8	12.1±5.5	10.2±3.9	11.7±5.2	10.3±4.1	11.6±4.8	6.8±3.3
<i>p</i>	0.13		0.19		0.32		0.05*	
<b>Morfina 24 hs</b>	11.9±5.2	9.9±3.9	11.7±4.9	9.3±3.4	11.6±4.7	8.4±2.6	10.9±4.3	6.8±3.8
<i>p</i>	0.12		0.05*		0.003*		0.12	
<b>Morfina 36 hs</b>	11.1±4.4	9.3±4.3	10.8±5.2	8.9±2.8	10.8±4.7	7.9±2.6	10.1±4.4	7.0±3.6
<i>p</i>	0.15		0.11		0.007*		0.18	
<b>Morfina 48 hs</b>	10.2±6.2	7.8±3.5	9.4±5.7	7.6±2.8	9.2±5.2	7.3±2.9	8.7±4.7	7.2±4.9
<i>p</i>	0.15		0.16		0.11		0.57	
<b>Morfina Total</b>	49.0±18.3	40.4±15.6	47.1±20.6	38.9±9.9	46.4±18.7	36.8±9.8	44.4±16.7	30.7±15.5
<i>p</i>	0.11		0.07		0.02*		0.17	

**Tabla 2.** Resultados del análisis bivariado para el análisis de los diferentes puntos de corte para edad de acuerdo a la prueba de t de Student para dos grupos independientes. \*Valores estadísticamente significativos para la comparación.

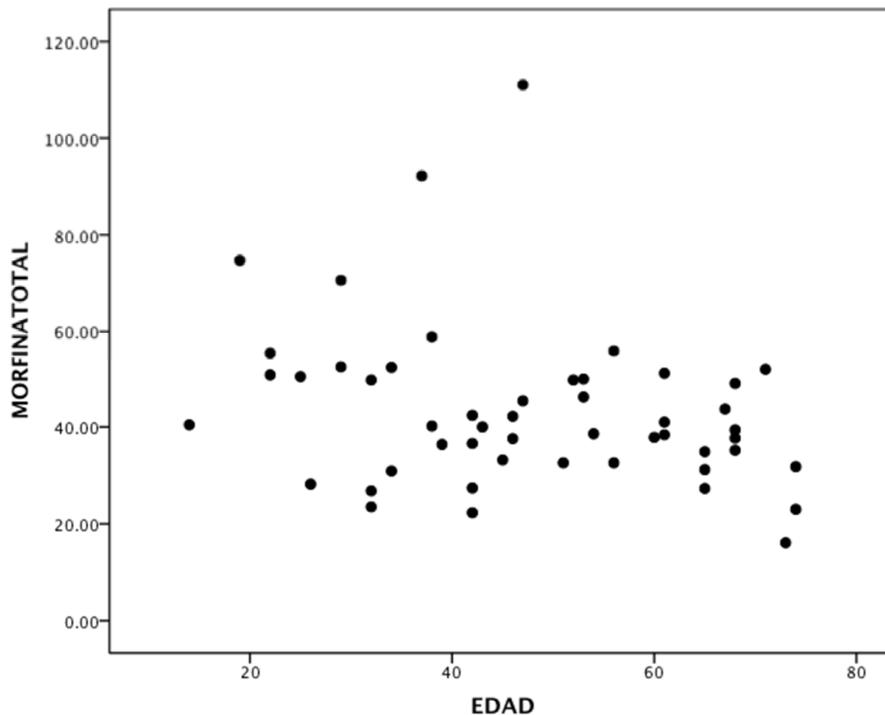
Dado que observamos esta “tendencia lineal” hacia mayor edad mayor requerimiento de morfina en los más jóvenes, sospechamos de una correlación lineal negativa por lo que decidimos aplicar una prueba de correlación lineal bivariada de Pearson (paramétrica) y Spearman (no paramétrica) para dicha hipótesis.

Los valores para la correlación paramétrica de Pearson fueron de -0.02 ( $p=0.87$ ) para la morfina transoperatoria, de -0.19 ( $p=0.18$ ) para la morfina a las 12 horas, de -0.33 ( $p \leq 0.02$ ) para la morfina a las 24 horas, de -0.29 ( $p \leq 0.04$ ) para la dosis de morfina a las 36 horas, de -0.23 ( $p=0.10$ ) para la morfina a las 48 horas y de -0.28 ( $p \leq 0.04$ ) para la dosis total de morfina.

Para la correlación de Spearman (no paramétrica) el requerimiento de morfina transoperatorio dio por resultado un valor de -0.101 ( $p=0.48$ ), este valor fue de -0.17 ( $p=0.23$ ) para el requerimiento de morfina a las 12 horas, de -0.27 ( $p=0.06$ ) para la morfina a las 24 horas, de -0.30 ( $p \leq 0.03$ ) para la morfina a las 36 horas, de -0.24 ( $p=0.09$ ) para la morfina a las 48 hs y de -0.29 ( $p \leq 0.04$ ) para la dosis total de morfina como se muestra en la Figura 9 .

Como se puede observar la hipótesis se confirmó: a mayor edad menores requerimientos de morfina demostrados por una correlación negativa mediante análisis tanto paramétrico como no paramétrico.

- d) Peso, Talla, IMC y Obesidad.- De primera intención decidimos realizar un análisis bivariado con la prueba de t de Student para dos muestras independientes entre los pacientes obesos (definidos por un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) y los no obesos. Para todos los requerimientos no observamos ninguna diferencia estadística ( $p \geq 0.17$ ) entre los pacientes obesos y los que no lo fueron. El requerimiento entre grupos es prácticamente igual (la mayoría de las p con valores  $\geq 0.70$ ) con muy discretas diferencias. A continuación exploramos mediante correlación lineal (tanto paramétrica como no paramétrica) las variables Peso, Talla e IMC calculado que tenían un escalamiento dimensional. En ningún caso observamos alguna diferencia estadísticamente significativa para estas correlaciones ( $p \geq 0.12$ ).

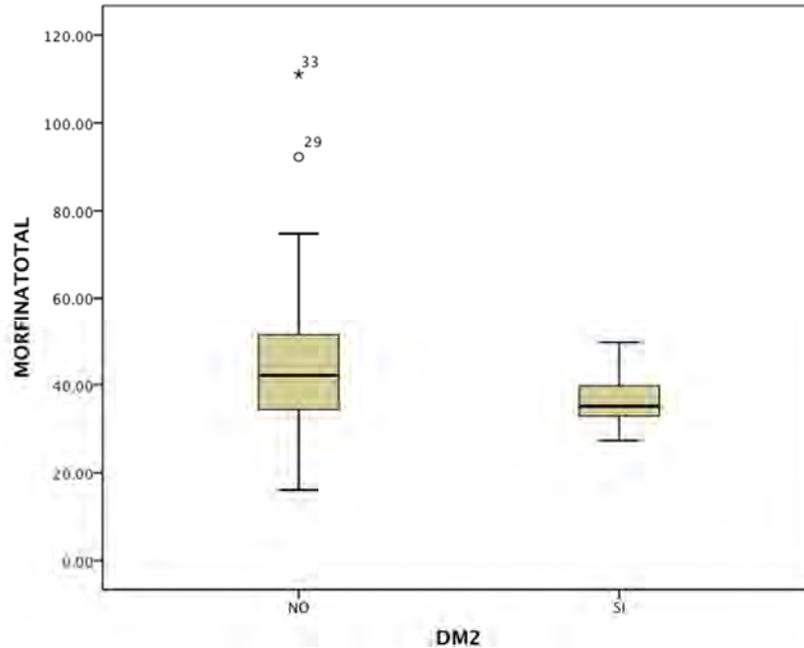


**Figura 9.** Dispersograma que muestra la tendencia a correlación lineal NEGATIVA entre la edad (eje horizontal) y la dosis total de morfina requerida (eje vertical). Esta correlación resultó estadísticamente significativa tanto para el análisis paramétrico (Pearson) como el no paramétrico (Spearman).

- e) Tipo de Ingreso.- En este rubro no existió ningún paciente que ingresara por urgencias y sólo un paciente (2%) ingresó por estancia corta, el resto lo hicieron por piso. De tal manera no tenemos poder para hacer alguna inferencia o comparación estadística. Para este objetivo sería recomendable no sólo incrementar el tamaño muestral sino estratificarlo desde la selección para incluir grupos semejantes de todos los tipos de ingreso de estos pacientes a nuestro instituto.
- f) Tipo de Egreso.- La mayoría de los pacientes (94%) egresaron a su piso de internamiento, y sólo 1 a EC, 1 a urgencias y uno más a la unidad de terapia intermedia. Es el mismo caso que para el inciso previo, dado el tamaño muestral no alcanzamos poder para hacer alguna inferencia o comparación estadística apropiada. Para cubrir tal variable se requiere de un tamaño muestral mucho mayor y una selección estratificada y balanceada de acuerdo a los diferentes grupos de egreso.
- g) Comorbilidades.- Primero hicimos un análisis simple bivariado considerando la sola presencia de alguna de las comorbilidades (como HTAS, DM2, IRC, enfermedad autoinmune o hepatopatía) como predictora de los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos anestésicos. No encontramos ninguna diferencia estadística ( $p \geq 0.16$ ) mediante la prueba t de Student para grupos independientes para los diferentes tiempos entre los pacientes que no tenían ninguna comorbilidad contra aquellos que tenía al menos una de las señaladas. Para IRC existió una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ) para los requerimientos de morfina a las 12 horas del postoperatorio, requiriéndose menor dosis de morfina cuando el paciente tenía IRC (11.4 vs 9.3 mg respectivamente). Esta diferencia también fue significativa al tratarse de pacientes con DM2; la dosis de morfina a las 12 horas y la dosis total resultaron significativas entre estos grupos ( $p \leq 0.04$ ). La dosis total de morfina fue mucho menor (Figura 10) en los pacientes con DM2 que los que no tenían esta enfermedad ( $37.1 \pm 6.6$  vs  $45.1 \pm 18.5$  respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los pacientes que tenían HTAS, enfermedad autoinmune o algún grado de hepatopatía y los que no tenían estas enfermedades para los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos analizados.
- h) Exámenes de laboratorio.- Todos los laboratorios antes mencionados y enlistados se exploraron mediante pruebas de correlación lineal paramétrica (Pearson) y no paramétrica (Spearman) para los diferentes requerimientos de morfina parenteral. No hubo ningún laboratorio que correlacionara significativamente con la dosis total de morfina en el análisis paramétrico. Los niveles de creatinina correlacionaron de una manera muy significativa con el requerimiento de morfina transoperatoria (Pearson's  $r=-0.40$ ,  $p=0.004$ ) al igual que la depuración de creatinina ( $r=0.52$ ,  $p=0.12$ ); aunque éstos laboratorios no tuvieron otra correlación con alguno de los otros requerimientos

de morfina. Este hallazgo se confirmó de igual manera mediante el análisis no paramétrico.

Los valores de Bilirrubina Total, directa e indirecta guardaron correlación negativa con los requerimientos de morfina a las 12 horas ( $r = -0.43$  con  $p = 0.002$  para BT,  $r = -0.35$  con  $p = 0.013$  para BD y  $r = -0.34$  con  $p = 0.02$  para la BI). Ningún otro valor de laboratorio o variable mostró correlación con los requerimientos de morfina.

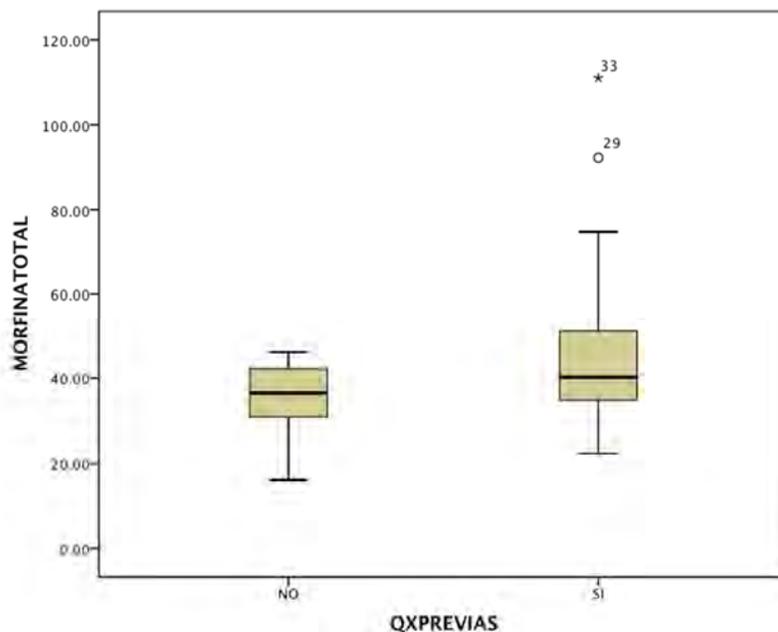


**Figura 10.** Diagrama de barras y bigotes que representa los promedios con DE para los requerimientos de morfina (dosis total) entre los pacientes con diabetes (barra de la derecha) y lo que no tenían DM2 (barra de la izquierda). Esta diferencia resultó significativamente menor como se menciona en el texto.

- i) FC y TA al Ingreso a Sala.- Estas variables también se exploraron mediante correlación lineal paramétrica y no paramétrica. Sólo la FC mostró un valor estadísticamente significativo ( $p = 0.03$ ) con una correlación positiva por el análisis lineal de Pearson ( $r = 0.31$ ). En otras palabras a mayor FC mayor dosis de morfina utilizada durante el transoperatorio en estos pacientes.

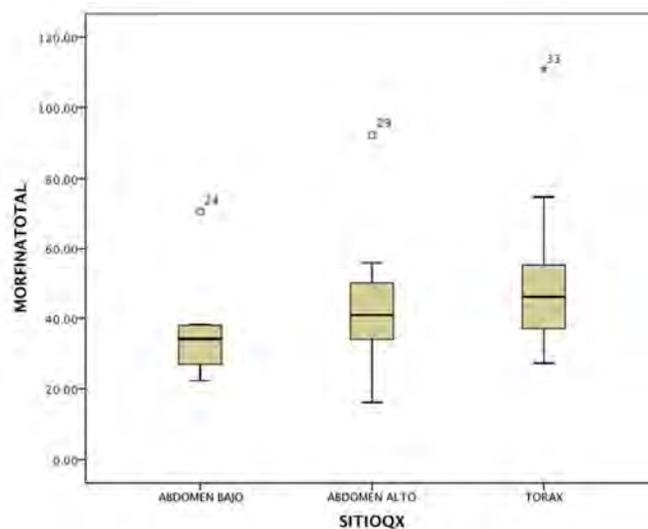
### 10.3 Análisis Bivariado para Factores Quirúrgicos

- a) Tiempo Quirúrgico.- Como se comenta en nuestra introducción diferentes autores encontraron que al menos dos puntos de corte se asociaron a un mayor requerimiento del uso de morfina parenteral: a los 100 y 120 minutos. Estos puntos fueron explorados mediante un análisis de medias con la prueba t de Student para dos grupos independientes. En sólo 5 pacientes (10%) la cirugía tuvo una duración menor a los 100 ó a los 120 minutos por lo que muy probablemente esa haya sido la razón por la que no obtuvimos ninguna significancia estadística con estos puntos de corte. Ni los valores de moda ni mediana para el tiempo quirúrgico nos fueron útiles para encontrar diferencias entre grupos (como puntos de corte) para los diferentes requerimientos. Cuando realizamos análisis de correlación lineal tampoco pudimos observar asociación entre el tiempo quirúrgico y los diferentes requerimientos de morfina.
- b) Antecedente de Cirugías Previas.- Los pacientes con el antecedente de alguna cirugía previa (41 sujetos) recibieron una dosis total de morfina significativamente mayor (Figura 11) que los pacientes que negaron dicho antecedente ( $45.1 \pm 17.7$  vs  $35.1 \pm 9.6$  mg respectivamente;  $p=0.03$ ). Este comportamiento fue similar y estadísticamente significativo para la dosis morfina utilizada a las 36 y 48 horas del postoperatorio ( $p=0.05$  y  $0.02$  respectivamente).



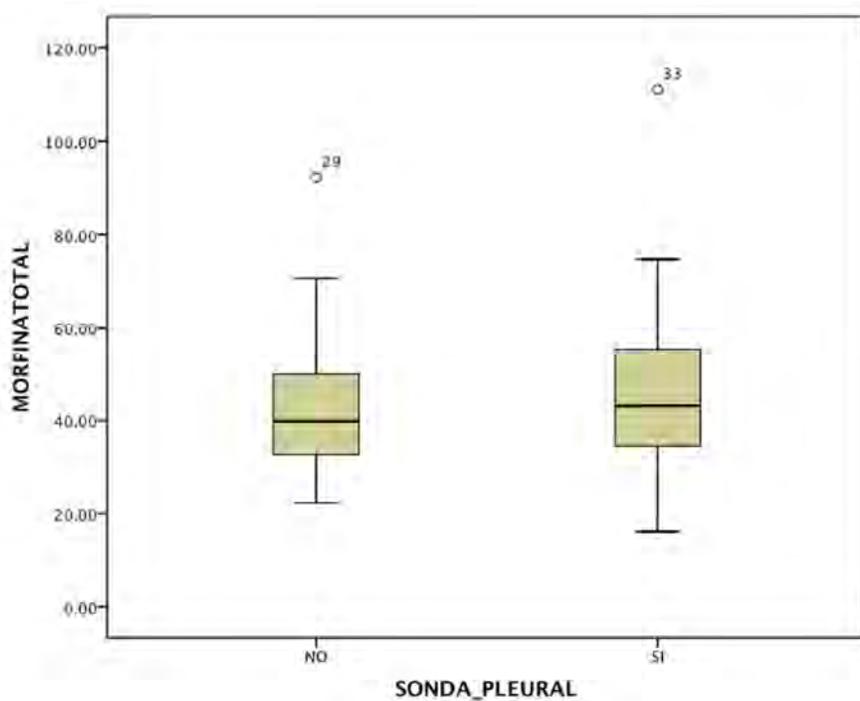
**Figura 11.** Diagrama de barras y bigotes que representa los promedios con DE para los requerimientos de morfina (dosis total) entre los pacientes con antecedente de una cirugía previa (barra de la derecha) y lo que no la refirieron (barra de la izquierda).

- c) Tipo de Cirugía.- En este rubro se evaluó el tipo de abordaje, es decir si la cirugía fue abierta o laparoscópica y en relación con los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos evaluados. Mediante prueba t de Student para la comparación de promedios entre grupos independientes no encontramos ninguna diferencia para los niveles requeridos de morfina entre estos grupos ( $p \geq 0.24$  para todas las comparaciones).
- d) Sitio de Cirugía.- En la literatura se ha demostrado que la cirugía de tórax se asocia a un mayor consumo o requerimiento del uso parenteral de morfina. Mediante un análisis con la prueba de ANOVA para una vía comparamos los diferentes promedios y dispersiones entre los 3 diferentes grupos (abdomen bajo, alto y tórax) sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa. Tampoco encontramos ninguna diferencia estadística entre los promedios cuando comparamos los pacientes operados de tórax contra los que fueron sometidos a una cirugía de abdomen (ya sea alto o bajo). Sin embargo para la dosis total esta diferencia es notable ( $51.5 \pm 23.8$  mg recibieron como dosis total los pacientes operados de tórax mientras que los de abdomen recibieron una dosis de  $41.0 \pm 13.9$  mg), aunque muy probablemente por el tamaño muestral no alcanzamos significancia estadística ( $p=0.18$ ). Los promedios y sus dispersiones son mostrados por grupo en la figura 12, en donde se puede apreciar la franca superior dosis que recibieron de la dosis total de morfina los pacientes operados del tórax. Habrá que considerar esta variable –dado que ha sido previamente señalada como importante en otros estudios- para incrementar el tamaño muestral y reanalizarla.



**Figura 11.** Diagrama de barras y bigotes que representa los promedios con DE para los requerimientos de morfina (dosis total) entre los tres grupos de cirugías incluidos en el presente estudio. Es notable la superioridad de los requerimientos de morfina en el grupo de pacientes operados de tórax.

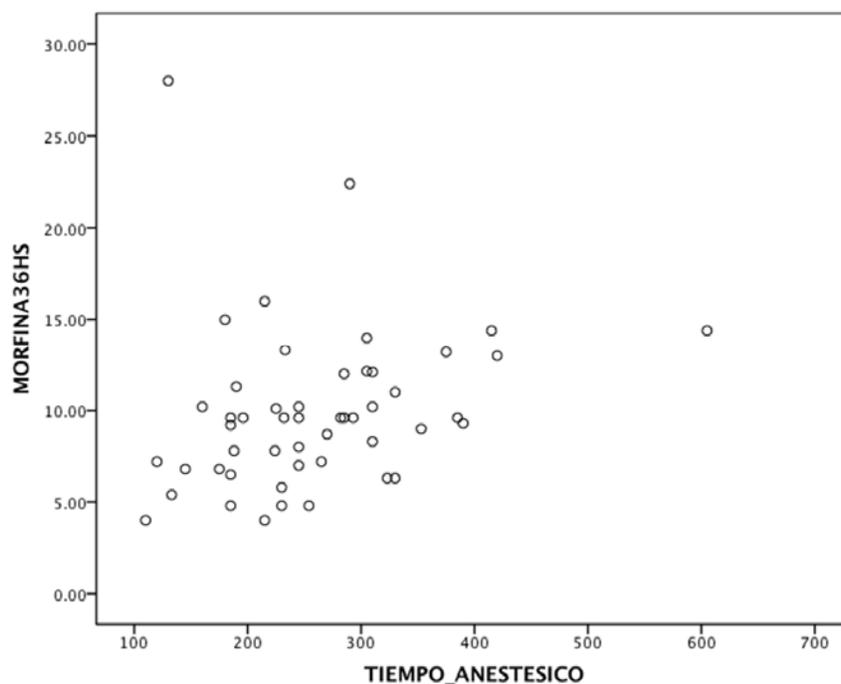
- e) Reoperación.- Sólo un paciente fue reoperado, por lo que para esta variable no fue posible (por poder estadístico) determinar alguna diferencia en los requerimientos de morfina.
- f) Sangrado.- Se analizó mediante correlación lineal si el volumen de sangrado tendría algún impacto en las dosis recibidas o requeridas de morfina en los diferentes tiempos explorados. No hay diferencia estadísticamente significativa ni correlación asociada entre estas variables. Cuando aplicamos el valor de la moda (100 mL) como punto de corte observamos diferencia estadística en algunos de los requerimientos de morfina postoperatoria. Para un sangrado de más o menor a 100 mL los pacientes que sangraron en el transoperatorio más de 100 mL requirieron una dosis mayor de morfina que los que sangraron menos de 100 mL en el transoperatorio a las 48 horas ( $8.8 \pm 4.7$  vs  $5.6 \pm 1.5$  mg respectivamente;  $p=0.038$ ) y para la dosis total de morfina ( $44.1 \pm 17.1$  vs  $31.3 \pm 7.3$  mg respectivamente). Aunque esta última comparación sólo mostró una tendencia a la significancia estadística con una  $p=0.064$ .
- g) Uso de Drenajes.-El uso de uno o más drenajes no mostró ninguna diferencia estadística para los requerimientos perioperatorios de morfina en estos pacientes ( $p \geq 0.044$  para todas las comparaciones).
- h) Uso de Sonda Endopleural.- Dado que la cirugía de tórax se ha asociado a un mayor requerimiento del uso parenteral de morfina, un confusor importante podría ser la utilización de sonda endopleural. Esta condición se asocia definitivamente a la presencia de mayor dificultad para respirar por dolor en el sitio de la inserción del catéter y por la ansiedad que produce el tener la misma sonda. Cuando comparamos esta variable respecto a su impacto con los diferentes requerimientos encontramos que los niveles de los requerimientos eran discretamente mayores de manera general (y principalmente para la dosis total de morfina) para los pacientes que tenían sonda endopleural respecto a lo que no la tenían ( $48.5 \pm 24.9$  vs  $41.7 \pm 13.5$  mg respectivamente; esta fue la mayor diferencia). Sin embargo estas diferencias tampoco alcanzaron significancia estadística ( $p=0.34$ ) por la prueba t de Student (Figura 12).
- i) Complicaciones Postoperatorias.- No hubo ninguna diferencia en los requerimientos de morfina parenteral en ninguno de los tiempos analizados entre los pacientes que mostraron alguna complicación (tanto menor como mayor) en nuestro análisis estadístico.



**Figura 12.** Diagrama de barras y bigotes que representa los promedios con DE para los requerimientos de morfina (dosis total) entre los pacientes a los que se les colocó una sonda endopleural después de la cirugía.

#### 10.4 Análisis Bivariado para Factores Anestésicos

- a) **Tiempo Anestésico.**- Al igual que para el tiempo quirúrgico decidimos seleccionar algunos puntos de corte relacionados a los publicados previamente por algunos grupos y mencionados en la introducción. No observamos ninguna diferencia estadística para los diferentes puntos de corte (100, 180, 240 y 300 minutos) y los diferentes requerimientos de morfina. Por análisis de correlación no paramétrica (Spearman) si pudimos determinar asociación entre el tiempo anestésico y la dosis de morfina a las 36 horas ( $r=0.326$ ,  $p= 0.021$ ) y a las 48 horas ( $r=0.278$ ,  $p=0.051$ ). A mayor tiempo anestésico una dosis de morfina como se puede apreciar en la figura 13.



**Figura 13.** Dispersograma que muestra la correlación lineal entre la dosis de morfina a las 36 horas con la duración del tiempo anestésico.

- b) Índice tabáquico.- Este índice no mostró correlación lineal ni paramétrica ni no paramétrica en nuestra cohorte. Mientras que cuando probamos diferentes puntos de corte (10, 15 y 20 de IT) los niveles parecieron discretamente superiores para los pacientes que tenían niveles superiores de IT requiriendo mayor dosis principalmente para la dosis total de morfina. Sin embargo no alcanzamos ninguna significancia estadística muy probablemente debido al tamaño muestral nuevamente.
- c) Alcoholismo.- No observamos tampoco asociación o algún impacto en las dosis de morfina requeridas en los diferentes momentos evaluados para los pacientes que refirieron alcoholismo previo.
- d) Uso Previo de Opiáceos.- Observamos una tendencia discreta a que los pacientes que habían referido el uso previo de opiáceos tuvieron requerimientos más altos de opiáceos, principalmente en la dosis total de morfina requerida que los que habían negado tal antecedente ( $51.5 \pm 29.7$  vs  $42.2 \pm 14.6$  mg respectivamente). Sin embargo ninguna de las comparaciones tuvieron significancia estadística por la prueba t de Student para dos grupos independientes ( $p \geq 0.36$  para todas las comparaciones).
- e) Uso Perioperatorio de Esteroides.- No observamos ninguna diferencia estadística entre los grupos en los que se utilizaron esteroides de manera transoperatoria ni a las 48

horas del postoperatorio respecto a grupo en el que no se utilizaron en cuanto a las dosis de morfina requeridas para los diferentes tiempos evaluados.

- f) Uso Perioperatorio de AINES.- Se ha documentado de manera extensa en la literatura que el uso perioperatorio de AINES disminuye los requerimientos perioperatorios de la morfina parenteral. A este respecto, en nuestra cohorte observamos una diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba t de Student para las dosis de morfina transoperatoria en los pacientes en los que se utilizaron AINES de manera transoperatoria. En otras palabras, en aquellos pacientes en quienes se utilizaron AINES de manera transoperatoria requirieron de una mayor dosis de morfina transoperatoria que aquellos en los que no se utilizaron ( $3.35 \pm 1.9$  vs  $2.2 \pm 1.8$  mg respectivamente;  $p=0.056$ ). No hubo ninguna otra diferencia para los otros requerimientos de morfina evaluados. Al análisis de correlación paramétrica por Pearson, encontramos igualmente una correlación positiva (0.312) entre las dosis de AINES transoperatorios con la dosis de morfina transoperatoria ( $p=0.028$ ). Esta correlación se invirtió a las 12 horas (-0.28) en la que las dosis de AINES tuvieron una correlación negativa respecto a la dosis de morfina recibida en el transoperatorio ( $p=0.05$ ). No observamos ninguna otra correlación entre los diferentes niveles de morfina y las dosis de AINES a las 12, 24, 36, 48 y dosis total.

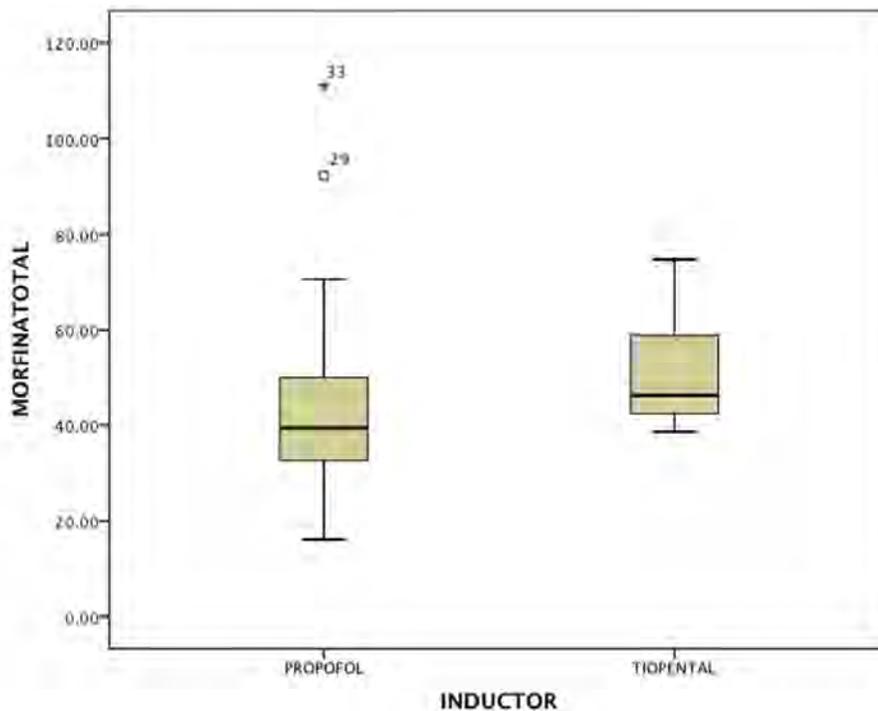
Los niveles de AINES como dosis total fueron administrados en mayor proporción en los pacientes abordados de manera laparoscópica, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p=0.31$ ) muy probablemente debido a que sólo 8 pacientes pertenecieron al grupo de cirugía laparoscópica.

Fue interesante notar que las dosis de AINES (principalmente a las 24 y 36 horas) guardaron correlación negativa por análisis de Pearson respecto al tiempo quirúrgico y anestésico. En otras palabras, a mayor tiempo quirúrgico y anestésico menores dosis de AINES a las 24 y 36 horas ( $p \leq 0.05$  para todas las correlaciones). Esta correlación se mantuvo negativa (-0.27 para ambos tiempos) igualmente para la dosis total de AINES respecto al tiempo quirúrgico ( $p \leq 0.05$ ) y el anestésico ( $p \leq 0.05$ ).

Cuando evaluamos las diferentes dosis de AINES en diferentes tiempos respecto al tipo de cirugía (principalmente entre cirugía abdominal y torácica) observamos una fuerte tendencia a que los pacientes operados de tórax recibieran dosis mucho más elevadas que los pacientes operados de abdomen. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron significancia estadística en ninguna de las comparaciones hechas por la prueba t de Student.

No observamos ninguna diferencia respecto a la dosis de AINES en todos estos tiempos evaluados respecto a puntos de corte relacionados a la edad, antecedente de cirugías previas o asociados al género.

- g) Inductor.- La mayor parte de los pacientes como ya comentamos recibieron Propofol (90%) y sólo 5 pacientes (10%) recibieron Tiopental. Al comparar los promedios para los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos evaluados pudimos observar una significancia estadística ( $p=0.04$ ) por la prueba de t de Student para los requerimientos de Morfina a las 36 horas. Los pacientes que recibieron Propofol recibieron en promedio ( $\pm$ DE)  $9.58\pm 4.43$  mg de Morfina a las 36 horas respecto a los que fueron inducidos con Tiopental que recibieron  $12.86\pm 2.5$  mg de Morfina en este mismo tiempo. Prácticamente en el resto de los tiempos, los pacientes inducidos con Tiopental recibieron una dosis discretamente mayor que los pacientes que fueron inducidos con Propofol como puede verse en la Figura 14 para la dosis total de morfina. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística por la prueba t de Student.



**Figura 14.** Diagrama de cajas y bigotes que muestra la discreta mayor dosis de morfina total que recibieron los pacientes inducidos con Tiopental vs Propofol.

- h) Relajante.- Como ya se comentó previamente, la mayoría de los pacientes (40%) recibieron Cisatracurio como relajante muscular durante la cirugía, seguido de Atracurio en el 34%, Vecuronio en el 20% y por último Rocuronio en el 6% restante. Cuando analizamos por la prueba de ANOVA para una vía si los promedios de estos grupos diferían en cuanto a los requerimientos para los diferentes tiempos y requerimientos de morfina, no observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos. A pesar de que en el resumen descriptivo observamos un mayor número de casos de pacientes que recibieron Atracurio con niveles mayores de requerimientos de Morfina en diferentes tiempos, cuando evaluamos de manera bivariada por t de Student los diferentes grupos tampoco obtuvimos ninguna significancia estadística.
- i) Gas Anestésico.- El gas anestésico con mayor frecuencia utilizado en nuestra cohorte fue el Sevoflurano (58%), seguido del Isoflurano (26%) y finalmente el Desflurano (16%). Por análisis de ANOVA para una vía no observamos ninguna diferencia significativa entre estos grupos para los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos evaluados. Los pacientes que recibieron Sevoflurano requirieron de una dosis discretamente mayor de morfina a las 48 horas con un valor de p estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ) para esta comparación respecto a los pacientes que recibieron Isoflurano ( $9.57\pm 5.45$  vs  $6.87\pm 2.68$  mg respectivamente). Esta tendencia se pudo observar en prácticamente todos los tiempos evaluados en la que los pacientes en los que se utilizó Sevoflurano utilizaron en promedio una dosis total de morfina de  $46.39\pm 18.74$  mg comparado con una dosis menor en los pacientes en los que se utilizó Isoflurano ( $38.12\pm 15.03$  mg). Desafortunadamente no obtuvimos significancia para las diferencias, muy probablemente debido al tamaño muestral y el poder estadístico del análisis.
- j) Inotrópicos.- Los diferentes medicamentos utilizados como inotrópicos durante la anestesia de estos pacientes no mostraron asociación respecto a los requerimientos de morfina en los diferentes tiempos en nuestro análisis. Mediante prueba de ANOVA para una vía estos grupos no difirieron respecto a los requerimientos de morfina. Siendo la efedrina la mayormente utilizada (en el 62% de los casos) decidimos comparar ésta respecto a otros inotrópicos utilizados. Realizamos este análisis de forma bivariada mediante la prueba t de Student sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.
- k) Diuresis.- Analizamos la variable diuresis mediante correlación paramétrica y no paramétrica respecto a los diferentes niveles requeridos de morfina en los tiempos ya mencionados. No pudimos demostrar ninguna diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los tiempos evaluados ni los diferentes requerimientos de morfina.

Realizamos un punto de corte para una diuresis inferior o igual y superior a los 300 mL pero tampoco encontramos ninguna diferencia entre estos grupos evaluados.

- 1) Balance Hídrico Transoperatorio.- Analizamos la variable balance hídrico mediante correlación paramétrica y no paramétrica respecto a los diferentes niveles requeridos de morfina en los tiempos ya mencionados. No pudimos demostrar ninguna diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los tiempos evaluados ni los diferentes requerimientos de morfina.

### **10.5 Análisis Multivariado**

Dado que el tamaño muestral es limitado pero nuestro diseño era sólo exploratorio, decidimos para confirmar algunos de los hallazgos en nuestro análisis bivariado realizar un análisis multivariado de regresión lineal múltiple (por los métodos de Stepwise y Forward). Este análisis se realizó sólo para la dosis total de morfina requerida. En este análisis las siguientes variables resultaron estadísticamente significativas (para el modelo siempre con significancia  $\leq 0.006$ ):

- Edad ( $p=0.006$ )
- Tensión arterial diastólica ( $p=0.001$ )
- Ingreso ( $p=0.012$ )
- Balance de líquidos ( $p=0.001$ )
- La utilización de AINES de manera transoperatoria ( $p=0.008$ )
- Género ( $p=0.015$ )
- Uso previo de opiáceos ( $p=0.006$ )

## 11.-DISCUSIÓN

Nuestra cohorte estuvo conformada en su mayoría por varones (54%) seguidos clínicamente en nuestra consulta externa por al menos 6 meses (el 94%). A diferencia de algunos autores<sup>50, 52, 54</sup> que han documentado al género como un factor predictivo para los requerimientos perioperatorios de morfina, en nuestro estudio no encontramos ninguna diferencia entre los géneros. No pudimos documentar ninguna diferencia para las dosis recibidas y requeridas de morfina en el transoperatorio ni a las 12, 24, 36, 48 horas del postoperatorio o la dosis total de la misma. Si bien el género ha aparecido en la literatura como un factor probablemente predictivo, los resultados son contradictorios todavía<sup>50, 52</sup>.

La edad promedio del grupo fue de  $47.8 \pm 16.3$  años y el peso de  $69.8 \pm 15.9$  kg. En cuanto a la edad, observamos una correlación estadísticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ) y negativa, es decir mayores dosis de opiáceos recibieron los pacientes más jóvenes. Este resultado, ya demostrado por algunos autores<sup>50, 53, 60</sup> como el de mayor valor predictivo para los requerimientos de morfina, se corroboró tanto por análisis de correlación lineal paramétrica como no paramétrica.

Sólo 14% de nuestros pacientes fueron obesos de acuerdo al su IMC superior o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ . A diferencia de autores como Yen et al<sup>60</sup>, en nuestro estudio no observamos ninguna correlación entre el peso, talla o el IMC de los pacientes con las dosis requeridas de morfina en los diferentes tiempos evaluados. Se podría especular sobre las propiedades fisicoquímicas del medicamento en términos de liposolubilidad, sin embargo, ésta todavía se encuentra en estudio.

El 98% de los pacientes ingresaron por hospitalización y un porcentaje menor (6%) egresaron a un sector diferente (desde EC hasta terapia intensiva). No observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa asociada al tipo de ingreso o egreso respecto a los requerimientos de la morfina parenteral en estos pacientes. En relación a esto Dahmani et al<sup>52</sup> determinaron en su estudio que el ingreso por urgencias es un factor de riesgo para un incremento en los requerimientos de morfina en los pacientes sometidos a cirugía.

En nuestra cohorte el tabaquismo (46%) y el alcoholismo (52%) fueron frecuentemente referidos como antecedentes no patológicos importantes. Los pacientes con mayor IT mostraron una tendencia a requerir mayores dosis de morfina en el postoperatorio. Sin embargo por el tamaño muestral, esta observación no alcanzó significancia estadística.

Respecto al uso de opiáceos, el 12% de los pacientes reportaron su uso previo. De igual forma estos pacientes mostraron una tendencia a un mayor requerimiento de morfina en el perioperatorio, sin embargo tampoco pudo demostrarse ya que si bien las cifras promedio mostraron una clara tendencia a esta asociación, el tamaño muestral impidió que se alcanzara significancia estadística para esta hipótesis.

Las comorbilidades asociadas más frecuente fueron: HTAS (26%) seguida de la DM2 (22%), enfermedad autoinmune (16%), IRC (12%) y hepatopatía (8%). En nuestro análisis pudimos observar una diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0.04$ ) para los pacientes con DM2 e IRC respecto a los requerimientos de morfina. Esta observación no fue hecha en el resto de las comorbilidades mencionadas.

El antecedente de cirugía previa fue el más común en nuestra cohorte (82%). Estos pacientes recibieron de manera estadísticamente significativa una dosis mayor de morfina que los pacientes que no refirieron este antecedente. Esto por supuesto puede deberse a la influencia en la subjetividad y umbral del dolor en estos pacientes, ya que tuvieron al menos un episodio previo quirúrgico, lo que puede modificar su conducta y su resistencia al mismo.

De manera general los resultados de las pruebas bioquímicas y de laboratorio estaban dentro de rangos normales para la mayoría de los pacientes. Sin embargo pudimos determinar que algunas variables en cuestión tuvieron correlación con los requerimientos de morfina como los niveles de creatinina sérica, la depuración calculada de creatinina, la bilirrubina total, bilirrubina directa y la bilirrubina indirecta. Ningún otro parámetro resultó significativo en el análisis bivariado. En el análisis multivariado mediante regresión lineal múltiple, los valores de magnesio postoperatorio se asociaron a los requerimientos de morfina.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes fueron sometidos a una cirugía abierta (84%) de los cuales en 11 (22%) se realizó cirugía torácica. En el resto se realizó cirugía ya sea de abdomen bajo o alto. No observamos diferencias para los requerimientos de morfina para el tipo de abordaje (abierto vs laparoscópico), aunque sí para los AINES pero sin alcanzar una clara significancia estadística. Los pacientes operados de manera laparoscópica mostraron una “tendencia” a una mayor dosis total de AINES que los pacientes que fueron abordados de manera convencional.

Algo similar sucedió con las dosis de morfina entre los diferentes tipos de cirugía. Los pacientes sometidos a cirugía torácica mostraron una clara tendencia a recibir mayores requerimientos de morfina que los pacientes operados del abdomen. Sin embargo debido al tamaño muestral y poder no pudimos demostrar significancia estadística para esta condición. En relación a esto,

también pudimos observar una tendencia a un mayor requerimiento de morfina principalmente postoperatoria en los pacientes en los que se utilizó una sonda endopleural (obviamente la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía torácica). Sin embargo tampoco se alcanzó significancia estadística por poder.

En el 68% de los pacientes se utilizaron AINES de manera adicional como plan analgésico en el transoperatorio. El más utilizado fue el Ketorolaco (58%). La variación en la posología de éste fue muy variable entre los diferentes individuos y respecto a variables como el tipo de abordaje, en la que los pacientes abordados de manera laparoscópica recibieron una dosis total de AINES mucho mayor que los pacientes abordados de manera convencional (abierta).

El inductor con mayor frecuencia utilizado fue el Propofol (90%) seguido por el Tiopental (10%). En la mayoría se utilizó Cisatracurio como relajante muscular (40%), seguido por Atracurio (34%), Vecuronio (20%) y Rocuronio en el 6% restante. Efedrina fue el inotrópico con mayor frecuencia utilizado (62%). Como gas anestésico se seleccionó en la mayor parte de los casos Sevoflurano (58%), seguido por el Isoflurano (26%) y finalmente Desflurano (16%).

El tiempo anestésico promedio fue de  $258.8 \pm 91.6$  minutos mientras que el tiempo quirúrgico fue de  $214.4 \pm 88.7$  minutos. Sólo el tiempo anestésico se asoció estadísticamente ( $p=0.021$ ) a los requerimientos de morfina. Es probable que debido al poder estadístico de la muestra, esta observación no fuera hecha para el tiempo quirúrgico que guarda una estrecha relación obviamente con el tiempo anestésico.

El valor modal del sangrado transoperatorio promedio fue de 100 mL. Los pacientes que sangraron más requirieron de una dosis mayor de morfina que los pacientes que sangraron menos de 100 mL durante el transoperatorio ( $p=0.038$ ). La diuresis promedio fue de  $482.9 \pm 493.3$  mL, y el balance hídrico resultante fue positivo en promedio  $193.0 \pm 789.6$  mL para la mayoría de los pacientes.

En el 50% de los pacientes se reportó alguna forma de complicación en el postoperatorio, pero estas fueron muy variables en cuanto a gravedad se refiere, desde constipación y febrícula hasta la presencia de neumonía (2%) o tromboembolia pulmonar (en 1 paciente).

En la literatura se ha documentado de manera extensa el uso perioperatorio de AINES de manera conjunta con morfina parenteral. Esta combinación reduce la dosis requerida para ambos medicamentos y puede resultar muy eficaz en el manejo del dolor perioperatorio del paciente quirúrgico.

En nuestro estudio al igual que Aubrun et al<sup>51</sup>, encontramos un incremento significativo de los requerimientos de morfina en pacientes que recibieron AINES de manera transoperatoria. No observamos semejante condición en el postoperatorio, en donde los requerimientos de morfina fueron independientes de las dosis de AINES que recibieron los pacientes. Estos hallazgos fueron confirmados por dos análisis estadísticos independientes (comparación de medias por t de Student y correlación lineal de Pearson).

De manera independiente la administración de AINES se encontró relacionada a otras variables como el tipo de abordaje quirúrgico. Los pacientes intervenidos de manera laparoscópica recibieron una dosis total de AINES mucho mayor que los que fueron intervenidos de manera convencional o abierta. Sin embargo muy probablemente debido al tamaño muestral y de la comparación (sólo 8 pacientes en el grupo operado por vía laparoscópica), esta inferencia tampoco alcanzó significancia estadística ( $p=0.31$ ).

Fue interesante notar que las dosis de AINES (principalmente a las 24 y 36 horas) guardaron correlación negativa por análisis de Pearson respecto al tiempo quirúrgico y anestésico. En otras palabras, a mayor tiempo quirúrgico y anestésico menores dosis de AINES a las 24 y 36 horas ( $p \leq 0.05$  para todas las correlaciones). Esta correlación se mantuvo negativa para ambos tiempos, al igual que para la dosis total de AINES.

Cuando evaluamos las diferentes dosis de AINES en diferentes tiempos respecto al tipo de cirugía (principalmente entre cirugía abdominal y torácica) observamos una fuerte tendencia a que los pacientes operados de tórax recibieran dosis mucho más elevadas que los pacientes operados de abdomen. Esto es razonable desde el punto de vista biológico, ya que los pacientes con sonda pleural tienen una movilización mucho menor con restricción de la ventilación por dolor, por lo que sería obvio pensar que requirieran de mayores dosis de analgésicos. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron significancia estadística en ninguna de las comparaciones hechas por la prueba t de Student.

No observamos ninguna diferencia respecto a la dosis de AINES en todos estos tiempos evaluados respecto a puntos de corte relacionados a la edad, antecedente de cirugías previas o asociados al género.

Analizando el tipo de inductor y su relación con los requerimientos de morfina, pudimos determinar en nuestros resultados que para el inductor con mayor frecuencia utilizado (Propofol en el 90% de los casos) se requirió de una dosis mucho mayor de morfina que para los pacientes que recibieron Tiopental ( $p=0.04$ ). Este efecto fue mucho más acentuado a las 36 horas del postoperatorio. Al contrario en el resto de los tiempos esto mostró una tendencia invertida, los

pacientes inducidos con Tiopental recibieron una dosis discretamente mayor que los pacientes inducidos con Propofol, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Para el tipo de relajante muscular y gas anestésico utilizados no observamos diferencias estadísticamente significativas en nuestra cohorte. Sólo un discreto mayor requerimiento de morfina ( $\Delta=2.7$  mg) pero estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ) a las 48 horas en aquellos pacientes que recibieron Sevoflurano al ser comparados con otros 2 gases (Isoflurano y Desflurano).

Esta tendencia se pudo observar en prácticamente todos los tiempos evaluados en la que los pacientes en los que se utilizó Sevoflurano utilizaron en promedio una dosis total de morfina mayor comparada con la dosis de morfina que recibieron los pacientes en los que se utilizó Isoflurano. Desafortunadamente no obtuvimos significancia para las diferencias, muy probablemente debido al tamaño muestral y el poder estadístico de la comparación.

Ninguna otra variable resultó con significancia estadística para los requerimientos de morfina en estos pacientes. Dado que en muchos casos no obtuvimos significancia por poder, decidimos realizar análisis multivariado mediante regresión lineal múltiple, considerando a la variable dependiente las diferentes dosis (o requerimientos) de morfina en los diferentes tiempos ya comentados.

En este análisis pudimos constatar que algunas de las variables que ya habían salido como francamente significativas en el análisis bivariado volvieron a salir en éste análisis, como es el caso de la edad y el uso de AINES de manera transoperatoria. Además, la significancia estadística fue mucho más pronunciada en este análisis para ambas variables. El uso previo de opiáceos que había mostrado una “tendencia” pero sin significancia en el análisis bivariado, en el análisis multivariado fue claramente significativo y asociado definitivamente a un mayor requerimiento de opiáceos.

Otras variables que no habían resultado significativas en el análisis bivariado resultaron significativas en la regresión lineal múltiple como es el caso para género (0.015), TAD (0.001), tipo de ingreso (0.012) y balance hídrico (0.001).

A pesar de que nuestro estudio tiene sólo un alcance exploratorio y algunas de las variables interesantes no pudieron alcanzar significancia estadística por el tamaño muestral limitado, pudimos determinar y confirmar algunos de los hallazgos hechos en la literatura respecto a algunos de los factores clínicos y demográficos asociados a un mayor requerimiento de morfina parenteral.

De todas las variables significativas al parecer la edad y el uso de AINES transoperatorio son las variables que con mayor contundencia mostraron evidencia estadística para ambos análisis.

La edad siempre guardó una correlación negativa es decir a mayor edad menor requerimiento de morfina, mientras que los AINES (al menos en el análisis bivariado) guardaron una correlación positiva, a mayor dosis de morfina, mayor dosis de AINES también. Esta última correlación parece ser cierta sólo para el transoperatorio, mientras que para el resto de los tiempos principalmente en el postoperatorio, esta asociación se perdió, con alta variabilidad e independencia entre las dosis de morfina o AINES.

## 12.- CONCLUSIONES

A pesar de que el alcance de este estudio fue sólo exploratorio y con un número muestral limitado, pudimos observar algunas variables clínicas y demográficas significativamente asociadas a los requerimientos de morfina perioperatoria en estos pacientes.

La mayoría de estas observaciones confirmaron lo documentado por algunos grupos en la literatura internacional como ya se ha comentado en nuestros antecedentes<sup>44, 50-54</sup>. Aunque de manera adicional nuestro estudio incluyó un mayor y más diverso número de variables que pudieron ser analizadas como la presencia de comorbilidades y el uso de diferentes gases anestésicos y varias pruebas de laboratorio. Esta mayor perspectiva nos permitió analizar de una manera más meticulosa y cuidadosa los fenómenos tanto anestésicos como quirúrgicos relacionados a las dosis requerías por el paciente en el postoperatorio inmediato.

En el *análisis bivariado* mostraron significancia estadística la edad ( $\geq 60$  años), frecuencia cardíaca al ingreso a sala, el antecedente de cirugía previa, la presencia de IRC ó DM2, el uso de AINES de manera transoperatoria, los niveles de creatinina sérica y la depuración calculada de la misma, los niveles de BT, BD y BI, el uso de Sevoflurano, un mayor tiempo anestésico y sangrado transoperatorio ( $\geq 100$  mL). La relación de estas variables fue variable, por ejemplo la edad mostró una correlación negativa (es decir a mayor edad menor requerimientos de morfina) mientras que variables como los AINES mostraron una correlación positiva (a mayor dosis de AINES mayor dosis requerida de morfina).

En el *análisis multivariado* las variables que resultaron estadísticamente significativas fueron: la edad, el género, la TAD, el uso previo de opiáceos, el tipo de ingreso, la utilización de AINES de manera transoperatoria y el balance de líquidos. Fue interesante notar como la variable edad se confirmó, como ya se había comentado en la introducción, como quizá la variable de mayor valor predictivo para los requerimientos de morfina, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado.

Si bien algunas variables no resultaron con valores estadísticamente significativas para ninguno de los análisis, vale la pena comentar que mostraron una clara “tendencia” a un mayor requerimiento de morfina en el postoperatorio principalmente. Ejemplo de estas variables son los pacientes operados de tórax y que utilizaron sonda pleural. Estas variables no alcanzaron significancia pero mostraron una tendencia clara a un mayor requerimiento analgésico de morfina y de AINES. Por su obvia asociación y dado que ha sido reportado previamente por

algunos autores como Yen et al<sup>60</sup>, creemos que valdría la pena reconsiderar estas variables en un análisis ulterior con un mayor número muestral o en un meta-análisis de la literatura.

En décadas recientes se ha tenido un gran interés por los estudios de farmacogenómica. El papel que juegan los polimorfismos genéticos principalmente en la modificación del metabolismo hepático y enzimático de los fármacos es indudablemente relevante. El estudio de estos polimorfismos conducirá definitivamente a un nuevo tipo de medicina “individualizada” en la que los pacientes con la presencia de polimorfismos de “riesgo” tendrán que ser considerados para ajustar la dosis de ciertos medicamentos como la morfina, con una ventana terapéutica estrecha. Dado que nuestra población es mestiza con una estructura genómica compleja, podría ser interesante realizar este estudio en una segunda fase para investigar tales polimorfismos.

El reconocimiento prematuro de estos factores con valor pronóstico, podría poner en alerta al anestesiólogo sobre la probable necesidad de modificar la dosis de morfina o considerar al menos a aquellos pacientes que van a requerir un ajuste de la misma, con el objeto de evitar efectos adversos o una analgesia insuficiente en el paciente quirúrgico. La utilidad y validación de estas variables necesita ser evaluada en una nueva cohorte y de manera prospectiva con un mayor tamaño muestral. La evaluación del impacto económico de este ajuste podría también resultar interesante.

### 13.- BIBLIOGRAFÍA

1. Warolin C. [The opiate pharmacopeia in France from its origins to the 19th century]. *Rev Hist Pharm (Paris)*. Apr 2010;58(365):81-90.
2. Norn S, Kruse PR, Kruse E. [History of opium poppy and morphine]. *Dan Medicinhist Arbog*. 2005;33:171-184.
3. Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos AR, Filho VC, Yunes RA. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother Res*. Sep 2000;14(6):401-418.
4. Reisner L. Biologic poisons for pain. *Curr Pain Headache Rep*. Dec 2004;8(6):427-434.
5. Ziegler J, Facchini PJ, Geissler R, et al. Evolution of morphine biosynthesis in opium poppy. *Phytochemistry*. Oct-Nov 2009;70(15-16):1696-1707.
6. Astyrakaki E, Papaioannou A, Askitopoulou H. References to anesthesia, pain, and analgesia in the Hippocratic Collection. *Anesth Analg*. Jan 1 2010;110(1):188-194.
7. Nencini P. The rules of drug taking: wine and poppy derivatives in the Ancient World. VIII. Lack of evidence of opium addiction. *Subst Use Misuse*. Sep 1997;32(11):1581-1586.
8. Andrea M. Trescot, Sukdeb Datta, Marion Lee, Hansen. aH. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11:S133-S153.
9. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. Jul 2009;84(7):613-624.
10. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol*. Feb 2010;10(1):80-86.
11. Mizoguchi H, Tseng LF, Suzuki T, Sora I, Narita M. Differential mechanism of G-protein activation induced by endogenous mu-opioid peptides, endomorphin and beta-endorphin. *Jpn J Pharmacol*. Jul 2002;89(3):229-234.
12. Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol*. Apr 2002;66(5):285-306.
13. Bruchas MR, Chavkin C. Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor. *Psychopharmacology (Berl)*. Jun 2010;210(2):137-147.
14. Pradhan AA, Becker JA, Scherrer G, et al. In vivo delta opioid receptor internalization controls behavioral effects of agonists. *PLoS One*. 2009;4(5):e5425.
15. Varga EV. The molecular mechanisms of cellular tolerance to delta-opioid agonists. A minireview. *Acta Biol Hung*. 2003;54(2):203-218.
16. Gan TJ, et al. Patient preferences for acute pain treatment. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;92(681-88).
17. De Benedittis G LA, Migliore M, et al. Postoperative pain in neurosurgery: a pilotstudy in brain surgery. *Neurosurgery*. 1996;38(3):466-469.
18. Dunbar PJ VE, Lam AM. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;88:335-340.
19. GC R. Post-craniotomy analgesia: current practices in British neurosurgical centres a survey of post-craniotomy analgesic practices. *European Journal of anaesthesiology*. 2005;22(5):328-332.
20. Verchere E GB, Mesli A. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *Journal Neurosurgery Anesthesiology* 2002;14(2):96-101.
21. Ortiz Cardona Jose BA. Perioperative Pain Management in the Neurosurgical Patient. *Anesthesiology Clinics*. 2007;25:655-674.
22. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-1581.
23. Mitchell Jay Cohen WPS. Perioperative Pain Control: A Strategy for Management. *Surgical Clinics of North America*. 2005;85:1243-1257.
24. Benyhe S. Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sci*. 1994;55(13):969-979.
25. Mona L. Austrup GK. Analgesic agents for the postoperative period. Opioids. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79(2):253-272.
26. Lares-Asseff I, Trujillo-Jimenez F. [Pharmacogenetics and its importance in the clinical]: *Gac Med Mex*2001.
27. Mantione K, Kream RM, Stefano GB. Variations in critical morphine biosynthesis genes and their potential to influence human health. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(1):11-18.
28. Mantione KJ, Cadet P, Zhu W, et al. Endogenous morphine signaling via nitric oxide regulates the expression of CYP2D6 and COMT: autocrine/paracrine feedback inhibition. *Addict Biol*. Mar 2008;13(1):118-123.
29. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res*. Mar 2005;28(3):249-268.
30. Rushmore TH, Kong AN. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab*. Oct 2002;3(5):481-490.
31. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. Jun 2010;154(2):103-116.
32. Breimer D. *P450 Variability and Opioid Metabolism*. Amsterdam: Leiden University2000.

33. Holthe M. Sequence variations in the UDPglucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *The Pharmacogenomics Journal*. 2003;3:17- 26.
34. Takeda S, Ishii Y, Mackenzie PI, et al. Modulation of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 function by cytochrome P450s in vitro: differential effects of CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4. *Biol Pharm Bull*. Oct 2005;28(10):2026-2027.
35. Birgt L, Coffman GRR, Christopher D. King, Thomas R. Tephly. Human UGT2B7 Catalyzes morphine glucuronidation. *Drug, Metabolism and Disposition*. 1997;25(1):1-4.
36. Green MD, King CD, Mojarrabi B ea. Glucuronidation of amines and other xenobiotics catalyzed by expressed human UDP-glucuronosyltransferase 1A3. *Drug and Metabolism Disposition*. 1998;26(6):507-512.
37. Smith. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27:524-528.
38. Lotsch Jörn GG. Morphine-6-glucuronide: An analgesic of the future? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;40:485-499.
39. Projean D MP, Tu TM, Ducharma J. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2003;33(841-854).
40. Armstrong SC CK. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003;44:167-171.
41. Huang N CF, Laurito CE, Chen C. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg* 2001(182):440-448.
42. Svensson I SB, Haljame H. Influence of expectations and actual pain experiences on satisfaction with postoperative pain management. *Eur J Pain*. 2001 (5):125-133.
43. Myles PS WD, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results od a prospective survey of 10811 patients. . *British Journal of Anaesthesia*. 2000(84):6-10.
44. Aubrun F MS, Langeron O, Coriat P, RiouB. Postoperative titration of intravenous morphine. *European Journal of anaesthesiology*. 2005(18):159-165.
45. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med*. Mar 2010;83(1):11-25.
46. Sumida S, Lesley MR, Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Wu CL. Meta-analysis of the effect of extended-release epidural morphine versus intravenous patient-controlled analgesia on respiratory depression. *J Opioid Manag*. Sep-Oct 2009;5(5):301-305.
47. George JA, Lin EE, Hanna MN, et al. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis. *J Opioid Manag*. Jan-Feb 2010;6(1):47-54.
48. de Leon-Casasola OA PB, Lema MJ, Groth RI, J: O-F. Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. *Reg Anesth* 1994(19):307-315.
49. Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clinical Pharmacology Therapy*. Apr 2006;79(4):316-324.
50. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*. 1996;64(2):357-364.
51. Aubrun F VN, Coriat P, Riou B. Predictive Factors of Severe Postoperative Pain in the Postanesthesia Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*. 2008(106):1535-1541.
52. Dahmani S DH, Mantz J, Desmots M, Keita H. Predictive factors of early morphine requirements in the post-anaesthesia care unit (PACU). *British Journal of Anaesthesia*. 2001(87):385-389.
53. Burns JW HN, McLintock TT, Gillies GW, Kenny GN, McArdle CS. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 1989(44):2-6.
54. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and agerelated differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005;103:156-160.
55. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(12):761-804.
56. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723.
57. Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther*. Nov 2009;124(2):168-184.
58. Chia-Rong Yen M-YT, Mercedes Susan Mandell, Chia-Tai Chan, Kwok-Hon Chan, M.D., Tony Hsiu-Hsi Chen, , Chang K-Y. An Analysis of Patient Variables That Influence Intravenous Patient-controlled Analgesic Use of Morphine with Quantile Regression. *Anesthesiology*. 2010(112):688-695.
59. Rodrigo E MdFA, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int*. 2002;61(Suppl 80):11-70.
60. Chia-Rong Yen M-YT, Mercedes Susan Mandell, Chia-Tai Chan, Kwok-Hon Chan, M.D., Tony Hsiu-Hsi Chen, , Chang K-Y. An Analysis of Patient Variables That Influence Intravenous Patient-controlled Analgesic Use of Morphine with Quantile Regression *Anesthesiology*. 2010(112):688-695.

