



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN**



TESIS

**"EFICACIA ANALGESICA POSTQUIRURGICA EN CESAREA CON MORFINA
75µg VS MORFINA 75µG MAS CLONIDINA 15µg INTRATECAL"**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

ERICK HERNANDEZ RODRIGUEZ

ASESORES DE TESIS

DRA. ROSALINDA CASTILLO LOPEZ

DRA. Ma. SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA MICHOACAN, MEXICO, AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JULIO FERNANDO NOCETI TIZNADO
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. ARNULFO DURAN MELGOZA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO
PROFESOR DE CURSO

DRA. ROSALINDA CASTILLO LOPEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. Ma. SANDRA HUAPE ARREOLA
ASESOR DE TESIS

DR. ERICK HERNANDEZ RODRIGUEZ
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a mis padres por haberme dado la vida y poder ser parte de la conciencia de esta realidad.

Doy gracias a Dios por haberme bendecido con la voluntad de seguir siempre adelante y estar en este mundo y al lados de todos ustedes.

A mi madre Maria Guadalupe Rodriguez Lara por su entrega incondicional durante toda la vida y por haberme dado todo el amor que cualquier humano necesita. Por cada momento de su vida que ha estado a mi lado alentándome.

A mi padre Felix Hernandez Hernandez agradezco sus enseñanzas y sus consejos para mantenerme en el camino de la superación. Gracias por tu apoyo.

Gracias a la vida por haber llenado de felicidad mi existencia con Juanito mi Hijo, al cual amo y me motivo a seguir adelante.

Agradezco a todas las personas que han estado en mi camino ya que de ellas he aprendido y me he amoldado a lo que ahora soy; agradezco todos los momentos de felicidad que me han dado, de alegría, las risas, los enojos. En especial te agradezco a TI por aparecer en mi vida y darme felicidad este año.

Agradezco a los médicos adscritos del Hospital “Dr. Miguel Silva” sus enseñanzas, y aun mucho mas agradezco por brindarme su AMISTAD.

Muchas Gracias Dra. Claudia Ramos, Dr. Arnulfo Duran, Dr. Salvador Loeza, Dra. Rosalinda Castillo, Dra. Ana Maria Piñon, Dr. Cristian Bermudez, Dr. Angel Molina, Gracias por su AMISTAD.

Gracias, Dr. Rolando Chavez (QEPD) por su apoyo, sobre en tiempos difíciles; por las risas que frecuentemente desato en mi. Dios lo tenga en su Gloria.

Gracias Dra. Ma. Sandra Huape por su ayuda incondicional para la realización de este trabajo.

En fin agradezco a la vida por darme la oportunidad de ver este dia.....

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
PROLOGO.....	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEORICO.....	9
BASES FARMACOLOGICAS DE LA ANALGESIA FARMACOLOGICA.....	9
OPIODES ENDOGENOS.....	9
RECEPTORES DE OPIODES.....	10
ACCIONES FARMACOLOGICAS GENERALES DE LOS OPIODES.....	16
ANALGESIA PRODUCIDA POR OPIODES TIPO MORFINA.....	17
FISIOLOGIA INTRATECAL DE LOS OPIODES.....	19
PREVALENCIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	25
FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR TRAS LESION TISULAR.....	26
PROBLEMÁTICA DEL DOLOR POSTOPERATORIO Y SUS REPERCUSIONES.....	27
PRESENCIA DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS POR DOLOR.....	29
CLONIDINA INTRATECAL.....	33
RANITIDINA.....	34
ONDANSETRON.....	34
METOCLOPRAMIDA.....	35
KETOROLACO.....	36
DICLOFENACO.....	36
BUPIVACAINA.....	37
FENTANILO.....	38
MORFINA.....	39
ANTECEDENTES.....	41
JUSTIFICACIÓN.....	42
HIPOTESIS.....	43
OBJETIVOS.....	43
MATERIAL Y METODOS.....	44
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	44
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACIÓN.....	45
PROCEDIMIENTO.....	46
VARIABLES Y DEFINICIONES.....	47
ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	48
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	49
RESULTADOS.....	50
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	55
ANEXOS.....	56
BIBLIOGRAFIAS.....	58

INTRODUCCIÓN

El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de diversas técnicas en anestesia y control del dolor postoperatorio, así como en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales en clínicas del dolor. La elección del agente, vía y dosis debe basarse en el conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de estos fármacos.

Se sabe del empleo de extractos del opio desde hace unos 5,000 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicas y su acción antitusígena. El opio se obtiene de la planta solanácea *Papaver somniferum*; sumerios, egipcios y griegos la usaron dándole diferentes nombres: opio, láudano, elixir paregórico, mandrágora, etc.

Los antiguos sumerios habían conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de la amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto de Eresos del siglo III a.C. La palabra opio por sí misma deriva del nombre griego que significa jugo y el fármaco se obtiene del exudado lechoso que se extrae mediante un corte hecho al tallo de la amapola o adormidera *papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las aplicaciones del opio; los comerciantes árabes introdujeron el opio en Oriente, en donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías.

Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el uso del opio en Europa después de haber caído en descrédito a causa de su toxicidad. A mediados del siglo XVI se referían muchas de las aplicaciones del opio. En 1680, Sydenham describió: “De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio”¹

En 1806, el químico alemán Friederich Sertürner aisló por primera vez el principio activo del opio dándole el nombre de morfina, en referencia a Morfeo, dios de los sueños en la literatura griega. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el aislamiento de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848). Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en lugar de los preparados de opio en bruto. En 1864, J.N. Von Nussebaum en Múnich, administra morfina en el preoperatorio con la finalidad de prolongar la acción del cloroformo.

El citrato de fentanilo fue desarrollado y sintetizado en 1961 en los laboratorios Janssen de Bélgica, bajo la dirección del doctor Paul Janssen. A pesar de que en la actualidad se cuenta con nuevos analgésicos opioides, la morfina y el fentanilo siguen siendo el estándar de oro en anestesia y se toman como el prototipo para la comparación de los nuevos analgésicos opioides introducidos para uso clínico. En 1973, se descubren en el sistema nervioso central del hombre los receptores opioides y en 1975 se identifican los ligandos endógenos para estos receptores.^{2,3}

Con estos descubrimientos se inicia una extensa investigación en este campo dando como resultado un conocimiento más amplio acerca de los mecanismos neurofisiológicos y bioquímicos del dolor, asimismo se logra identificar las vías anatómicas ascendentes y descendentes y otras sustancias neurotransmisoras que intervienen en la neuromodulación del dolor.⁴ Conjuntamente con estos avances en las neurociencias, los farmacólogos se dan a la tarea de desarrollar y sintetizar una gran variedad de agentes que interactúan con los receptores opioides.

PROLOGO

La operación cesárea se cree se practica desde la época del imperio Romano y en ultimas fechas, su incidencia ha aumentado notablemente; hoy en día su practica es muy común; este método de resolución del embarazo dista mucho del fenómeno fisiológico que debiera ser, debido a que las horas posteriores a la cirugía generalmente cursan con dolor intenso, lo que alteran la relación madre-neonato.

Como todo procedimiento quirúrgico lleva implícito el dolor que se presenta en el periodo que le sigue; así mismo han sido múltiples los esfuerzos realizados para disminuir el dolor postoperatorio; entre ellos está el uso de la morfina intratecal, el cual en sus inicios por utilizar dosis elevadas y no tratar de forma adecuada las reacciones adversas, se convertía en un método poco efectivo al presentar efectos adversos como nausea, vomito, prurito y retención urinaria.

Actualmente se cuenta con amplia experiencia en el uso de morfina intratecal en múltiples procedimientos quirúrgicos; en cuanto a operación cesárea en nuestro hospital su uso no está difundido con lo que dejamos de ofrecer ese beneficio a las pacientes sometidas a este procedimiento.

Es el propósito de este estudio ofrecer una adecuada analgesia postcesarea y que este método analgésico se difunda y sea utilizado de forma amplia.

RESUMEN

Se realizo un estudio para tratar de demostrar si la morfina y clonidina subaracnoideas son efectivos como agentes analgésicos postoperatorios en pacientes sometidas de forma electiva a operación cesarea.

Se diseño un estudio clínico, prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorizado; en el cual se incluyeron a 60 pacientes con un estado físico ASA I-II, a las cuales se les iba realizar de forma electiva operación cesarea; fueron aleatorizadas en dos grupos, donde se denomino grupo "A" a las pacientes que se les realizo bloqueo subaracnoideo con bupivacaina + fentanil + 75mcg de Morfina y grupo "B" a las pacientes que se les realizo bloqueo subaracnoideo con bupivacaina + fentanil + 75mcg de Morfina + 15mcg clonidina.

En ambos grupos se midieron las variables que ha continuación se enumeran: edad, peso, talla, dolor, prurito, nausea, vomito, retención urinaria, sedación, edad gestacional, Apgar, numero de rescates.

Resultados: las características poblacionales fueron semejantes en los dos grupos y no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Dolor

En cuanto al dolor, no hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos a las 0, 6 y 12 horas; solo hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de dolor y por tanto en administración de analgésicos a las 18 y 24 horas. El grupo A fue el que presento mayor índice de administración de analgésicos.

Prurito

En cuanto a la presencia de prurito en el tiempo basal y a los 5 minutos no hubieron diferencias estadísticamente significativas.

Nausea

En lo referente a la presencia de nauseas y/o vomito no hubo diferencias estadísticamente significativas, ya que ninguna paciente lo presento.

Retencion Urinaria

Ninguna de las pacientes presento retención urinaria, por lo que no hubo diferencia estadística.

En conclusión, ambos grupos presentaron adecuada analgesia postoperatorio, pero la combinación de morfina + clonidina supero la calidad de analgésica de la morfina por si sola. En ambos grupos se puede observar que las necesidades de analgésico sistémico es menor, con lo que se disminuyen los costos; y al presentar un periodo postoperatorio con dolor minimo, se logra tener una mejor interacion del binomio.

MARCO TEORICO

BASES FARMACOLOGICAS DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA

Los opiáceos, en sentido farmacológico estricto, es un término que se aplica a las sustancias derivadas del opio, y en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra endorfina es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas.⁵ El término narcótico deriva de la palabra griega que significa estupor. En una época se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se le relacionó con los opioides analgésicos potentes.

OPIOIDES ENDÓGENOS

En 1975, se identifican por primera vez las sustancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándosele con el nombre genérico de opioides endógenos. El término opioide es derivado de la palabra griega opio que hace referencia al jugo de la amapola *Papaver somniferum*. Terenius y Wahlstrom por un lado y Hughes por otro, describieron la presencia en cerebro de una sustancia endógena que parecía comportarse como un ligando (agonista) de los receptores opioides. Más adelante, Hughes y Kosterlitz identificaron en el encéfalo del cerdo dos pentapéptidos, a los que designan con el nombre de encefalinas.^{6,7}

Como la secuencia de aminoácidos es prácticamente la misma y sólo difieren en el aminoácido terminal se les llama metionina-encefalina (met-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina-encefalina (leu-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) respectivamente. En 1976 Guillemin identificó y aisló la beta endorfina. En 1980, Goldstein identificó la dinorfina.⁸

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan con los nombres de proencefalina (también llamada proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (también llamada proencefalina B).

La POMC se fracciona en el organismo mediante procesos enzimáticos y da origen a la hormona estimulante de los melanocitos (HEM), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y beta-lipotropina (β -LPH); dentro de la secuencia de los 91 aminoácidos que contiene la β -LPH se encuentra la beta-endorfina y la HEM.

La prodinorfina produce más de 7 péptidos que contienen la secuencia de aminoácidos de la leucinaencefalina, entre ellos la dinorfina A (1-17), que se puede segmentar más aún hasta dinorfina A (1-8), dinorfina B (1-13) y alfa y beta-neoendorfina, que difieren entre sí sólo por un aminoácido.

DISTRIBUCIÓN DE PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central.⁵ La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico y hacia la médula espinal.⁹ La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor.¹⁰ Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas. Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona.¹¹

Tiene implicación muy especial el que los péptidos de la proencefalina se encuentren en áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal).¹² Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras; amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral. En la regulación del control motor (núcleo caudado y globus pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en bulbo raquídeo) y en la eminencia media modulan funciones neuroendocrinas. Aunque hay muy pocos fascículos de fibras encefalinérgicas largas, estos péptidos se encuentran ante todo en las interneuronas con axones cortos. Los péptidos derivados de la proencefalina se hallan también en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estómago e intestinos.

RECEPTORES DE OPIOIDES

En 1973, tres grupos de investigación trabajando en forma separada con analgésicos opioides agonistas y antagonistas radiomarcados identifican la familia de los receptores opioides en el sistema nervioso central y periférico del hombre.¹³ Los receptores opioides resultan ser los sitios específicos con los cuales interactúan los agonistas opioides endógenos y exógenos y sus antagonistas para exhibir sus acciones y efectos clínicos.

Existen datos convincentes que demuestran que el SNC tiene cuando menos tres clases principales de receptores de opioides, designados mu, kappa y delta, también se cuenta con fuerte evidencia que indica la presencia de varios subtipos de receptores de cada clase.¹⁴ Los estudios de fijación en receptores demuestran perfiles de selectividad

diferentes para cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus perfiles farmacológicos. Además, los estudios autorradiográficos han demostrado distribuciones únicas para cada clase de receptor dentro del encéfalo y la médula espinal:

- ✚ Los receptores mu representan el 22% de los receptores opioides
- ✚ Los receptores delta el 35%
- ✚ Los receptores kappa el 42%

Entre los tres reúnen el 99% de los receptores. Hoy se sabe que existen receptores diferentes, presentes en una misma célula, lo que se llama coneurotransmisión. El receptor épsilon no se considera receptor opioide sino que está involucrado al sistema inmunitario.

Inyectando morfina radiactiva en el sistema nervioso central se vio que el mapeo de distribución correspondía estrictamente:

- ✚ A nivel medular, al haz paleoespinothalámico en la lámina I, II y IV.
- ✚ A nivel supraespinal se los vio en la sustancia periacueductal, nervio trigémino, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, en la habénula, el sistema límbico, amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo.
- ✚ A nivel periférico, se los encontró en la Médula suprarrenal, en el intestino, en el tracto urinario, en el pulmón, en los glóbulos rojos y en el sistema inmunitario (receptor épsilon).

RECEPTORES Mu

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores Mu, lo que refleja su similitud con la molécula de morfina. Los receptores Mu se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores Mu. La beta-endorfina tiene gran afinidad con los receptores Mu, que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidez a los receptores Mu, pero no tanto como a los receptores kappa.

Diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio. Aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores Mu, los antagonistas han sido de máxima utilidad para definir los efectos farmacológicos de los receptores Mu. La morfina y otros agonistas de los opioides del tipo de la morfina producen analgesia primordialmente por interacción con los receptores Mu₂ de los opioides. Otras consecuencias de la activación de los receptores Mu, incluyen depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensación de bienestar y placer (Mu₁)

Con el empleo de antagonistas altamente selectivos para los receptores Mu, se ha demostrado la presencia en el SNC de más de un subtipo de receptores Mu. La

β -funaltrexamina bloquea con carácter irreversible a los receptores Mu_2 (a nivel raquídeo), en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor Mu , denominado Mu_1 (localizado a nivel suprarraquídeo). Con el empleo de estos antagonistas, los investigadores han establecido en modelos animales, que la morfina puede desencadenar analgesia a nivel raquídeo, acción mediada por los receptores Mu_2 , o bien a nivel suprarraquídeo a través de los receptores Mu_1 . Sin embargo, cuando se administra morfina por vía parenteral actúa de manera relevante en los receptores suprarraquídeos Mu_1 . Tanto la depresión respiratoria como el estreñimiento por inhibición del tránsito gastrointestinal, son efectos indeseables de la morfina y algunos fármacos morfínomiméticos que se consideran son mediados a través de los receptores Mu_2 .

RECEPTORES KAPPA

Los receptores kappa producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es el ligando endógeno más selectivo del receptor kappa. Sin embargo, se han propuesto varios subtipos del receptor kappa mediante estudios de fijación con agonistas y antagonistas en animales de experimentación.¹⁴ El compuesto U50,488H es un agonista que marca de manera selectiva al subtipo de receptor kappa₁, en tanto que la norbinaltorfimidina resulta ser el antagonista específico de éste receptor. La administración raquídea de U50,488H produce analgesia en modelos animales. La dinorfina A es el ligando endógeno para el receptor kappa₁. Por otro lado, mediante estudios de fijación se propuso al subtipo de receptores kappa₂, pero aún no han podido dilucidarse sus propiedades farmacológicas.

También mediante estudios de fijación se ha identificado el subtipo de los receptores kappa₃, y se han establecido con cierta claridad sus propiedades farmacológicas. A diferencia de los receptores kappa₁, que producen analgesia a nivel raquídeo, los receptores kappa₃ suprimen el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Los receptores kappa₃ corresponden a los receptores del agonista antagonista nalorfina propuestos por varios investigadores. Aunque los efectos farmacológicos de los receptores kappa₃ se corrigen con relativa facilidad mediante la administración de diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor Kappa₃.

Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores kappa producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas Mu . Actúan principalmente a nivel de la médula espinal, y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas Mu . En vez de euforia, los agonistas kappa tienen efectos psicotomiméticos disfóricos (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización).

RECEPTORES DELTA

Las encefalinas resultan ser los ligandos endógenos de los receptores delta. Varios investigadores han logrado producir analgesia dental a niveles tanto raquídeo como supraespinal, si bien el sistema espinal parece estar más involucrado en este proceso. Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores delta de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos.^{14,15} El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-encefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptores delta₁, en tanto que la deltorfina es un agonista que se fija preferentemente a los receptores delta₂.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos (buprenorfina) y sintéticos (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel presináptico y postsináptico.^{5,14} A nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclase, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.

Por lo menos parecen participar 3 mecanismos en cuanto a la analgesia inducida por los opioides. Los receptores de opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios median la inhibición de la descarga de neurotransmisores, incluso la sustancia P. La morfina antagoniza también los efectos de la sustancia P administrada por vía exógena al ejercer acciones inhibitorias postsinápticas sobre las interneuronas, y sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro.¹⁶

Tanto los agonistas delta como los agonistas kappa parecen actuar de manera semejante. Aunque no se ha definido con claridad el circuito, todas las maniobras dan por resultado incremento de la actividad en las vías bulboespinales aminérgicas descendentes que ejercen efectos inhibidores en procesamientos de la información nociceptiva en la médula espinal. La analgesia causada por receptores delta de los opioides es mediada por vía raquídea a través del asta dorsal. Los modelos animales sugieren que los agonistas a nivel de los receptores kappa median la analgesia a nivel raquídeo y otro subtipo de agonistas de los receptores kappa actúa a nivel supraespinal.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL RECEPTOR Y SUS AGONISTAS

Los sucesos o eventos que siguen a la unión del receptor con sus agonistas son complejos e intervienen:

- ✚ Los canales iónicos (Ca^{++} , Na^+ , y Mg^{++})
- ✚ La calmodulina
- ✚ La adenilciclasa
- ✚ Los nucleótidos cíclicos
- ✚ La hiperpolarización de la neurona.

Al despolarizarse la fibra C, aumenta el Ca^{++} intracelular lo que lleva a la liberación de glutamato y aspartato (aminoácidos excitatorios), neuroquininas, sustancia P. Al interactuar el receptor con el agonista, disminuye la frecuencia de descarga de las fibras C que se hiperpolariza. El receptor es presináptico; el receptor también es postsináptico sobre las neuronas de proyección: sistema límbico, regulación y modulación de la percepción, también intervienen en la modulación del dolor, interviniendo en el mecanismo “WIND UP” (potenciación) mediada por el receptor NMDA-Glicina, donde los opioides cambian la disponibilidad del Mg^{++} que actúa como regulador de la compuerta.

Los opioides actúan también impidiendo la entrada de Ca^{++} dentro de la célula:

- ✚ Los receptores Mu aumentan la salida de iones K lo que impide la entrada de Ca^{++}
- ✚ Los receptores kappa inhiben la entrada de Ca^{++} a la neurona por disminuir el influjo a través de los canales de Ca^{++} voltaje dependiente. Por lo tanto el aumento de Ca^{++} intracelular, disminuye el efecto analgésico entre los opioides. Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona o nalmefeno y depende de la presencia de GTP (guanositriofato).
- ✚ La disminución de Ca^{++} intracelular potencia el efecto analgésico de los opioides. Los nucleótidos cíclicos (al AMPc y el GMPc) se ha visto que tienen funciones opuestas en los diferentes sistemas biológicos como por ejemplo el simpático y el parasimpático. Estos segundos mensajeros, también actúan en el mecanismo de acción de los opioides con funciones opuestas es decir que el AMPc provoca hiperalgesia y el GMPc provoca analgesia.

La unión del agonista con el receptor, disminuye la síntesis neuronal de AMPc, fundamental en la analgesia. Los nucleótidos cíclicos pueden estar vinculados directamente en la transmisión sináptica a través del modelo del segundo mensajero; también tienen otras funciones en el sistema nervioso incluyendo regulación microtubular y biosíntesis neurotransmisora.

El Ca^{++} y la calmodulina, tienen un número de roles en las funciones intracelular y la “cupla” receptor-opioide. Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona y depende de la presencia de GTP (guanintrifosfato). El aumento de AMPc, o su administración, o la estimulación de la adenilciclase que sintetiza AMPc, producen:

- ✚ Acción hiperalgésica
- ✚ Antagoniza la acción de la morfina
- ✚ Provoca síndrome de abstinencia
- ✚ Acelera el desarrollo de tolerancia y resistencia cruzada.

Cuando se administra GMPc, o se estimula su síntesis a través de la guanilciclase, o se inhibe al GMPc de su destrucción, se produce analgesia y se vuelve al equilibrio. Esta dependencia de la presencia de GTP, es común a todos los casos de regulación de la adenilciclase mediada por receptores.

Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de adenilciclase es paralela o se corresponde en la unión de receptor con su agonista en la misma célula. Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides. Sustancias conocidas por ser activadores de la adenilciclase como Prostaglandinas, causan hiperalgesia que es potenciada por Metilxantinas como la cafeína y la teofilina. Las Metilxantinas aumentan la disponibilidad de Ca^{++} intracelular lo que lleva al aumento de la algesia. La acción de la morfina en estos sistemas es: Naloxona reversible, estereoespecífica y GTP dependiente. Como el AMPc actúa en muchos otros sistemas y se conoce la existencia de neurotransmisores en una misma célula, se ve que están relacionados entre sí:

- ✚ Histamina H2 (autacoides)
- ✚ Serotonina
- ✚ Octopamina
- ✚ Receptores de hormonas péptidas
- ✚ Norepinefrina
- ✚ Alfa₂ adrenérgicas
- ✚ Receptores colinérgicos
- ✚ Receptores de adenosina
- ✚ Receptores GABA
- ✚ Receptores benzodiazepínicos

Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides. Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de adenilciclase es paralela o se corresponde a los efectos de su unión al receptor en la misma célula. La administración de GMPc o sustancias que estimulan la síntesis (acetilcolina, carbacol) tienen efecto analgésico periférico. Este efecto es antagonizado por la atropina por lo que son asociados al receptor muscarínico.

La administración de opioides, aumenta el GMPc encefálico en un 200% y disminuyen el AMPc encefálico en un 80%.

El óxido nítrico es el factor de relajación endotelial. Este sistema es independiente del mecanismo de la disminución de las prostaglandinas por lo tanto es beneficioso por no tener los efectos secundarios de otros fármacos. Hace unos pocos años que trabajos científicos demostraron la importancia del sistema glutamatérgico espinal, sistema tan importante como el de la neurona primaria.¹⁵

ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Efectos Cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina.¹⁷ Causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares, pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 mg/kg/IV durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías.

El fentanilo reduce las concentraciones de catecolaminas plasmáticas, pero este efecto es dosis dependiente; a dosis de 15 mg/kg las eleva y a dosis de 50 mg/kg las disminuye.¹⁹ La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no está contrarrestada por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina o por la administración de pancuronio.

La morfina y algunos opioides producen descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H₁, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina enmascara también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la PaCO₂.

Acciones sobre la ventilación

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico.¹⁴ La depresión respiratoria es notable incluso con dosis demasiado pequeñas para trastornar el conocimiento, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. La morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y puede producir también respiración irregular y periódica.⁵

El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

Todos los opioides que estimulan los receptores Mu y Delta producen depresión respiratoria dosis-dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y alveolar del CO₂. Disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia. Asimismo disminuyen la respuesta del tallo cerebral al CO₂,²⁰ por lo que hay una disminución de las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión produciéndose un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂.^{21,22} reducen el estímulo respiratorio hipóxico.

Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas.

Sistema Nervioso Central

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento.^{5,14} En ausencia de hipoventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares.

ANALGESIA PRODUCIDA POR OPIOIDES TIPO MORFINA

El alivio del dolor por los analgésicos opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad (tacto, temperatura, etc).¹⁴ Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos. Toda descripción clara de la acción analgésica de los opioides debe incluir ciertas distinciones entre el dolor como sensación específica, que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y el dolor como sufrimiento (sensación original, más las reacciones evocadas por esa sensación). Se acepta, en general que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de la patología, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta.

Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor nociceptivo), y el que es causado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor neuropático). Aunque el dolor nociceptivo suele responder bien a los analgésicos opioides, el dolor neuropático reacciona mal a estos agentes y requiere dosis más elevadas.

Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares

Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior.^{5,14} Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal.

Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares, estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio. Esta acción se controla con antieméticos (tipo metoclopramida, ondansetron o dosis bajas de droperidol), también aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico.¹⁴

Sistema endocrino

Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina, con lo que disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), ACTH y Beta-endorfina. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Los analgésicos opioides modifican las respuestas neuroendocrinas y metabólicas al estrés. Esto ocurre principalmente con los analgésicos opioides potentes como el sufentanil y el fentanilo más que con la morfina.

En general, los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada.²²

Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular

En dosis clínicas no afectan para nada la musculatura pero a altas dosis el fentanilo por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo con dosis de 80-200 mg/kg, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil.¹⁴

El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente clarificado y se han invocado determinadas teorías. Lo que si se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes

agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos), puede ser mediada por el mismo mecanismo que en las ratas y otras especies animales desencadena un estado catatónico.^{5,14}

Efectos sobre la piel

Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos.^{5,14} A menudo se enrojece la piel de cara, cuello y parte alta del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina, y quizá sean la causa de la sudación y de parte del prurito que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general. Es probable que la descarga de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección; este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con oximorfona, metadona, fentanilo.¹⁴

FIOLOGIA INTRATECAL DE LOS OPIOIDES

La primera reseña publicada sobre el uso de opioides para anestesia intradural la realizó un cirujano rumano, que presentó su experiencia en 1901 en París. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización de opioides por vía epidural. En nuestros días, el uso de opioides intradurales y epidurales constituye una práctica clínica habitual para conseguir analgesia intra y postoperatoria. Ha sido ampliamente asumido que cualquier opioide depositado en el espacio epidural o intratecal producirá una analgesia altamente selectiva medular y que esta será superior a la conseguida por otras técnicas analgésicas o vías de administración.²³

Para realizar un uso apropiado de los opioides espinales, debemos comprender adecuadamente la fisiología y la farmacología clínica de estos fármacos y cuál produce analgesia selectiva medular y cuál no. Las diferencias son producto de la biodisponibilidad en los receptores específicos de su biofase medular en la sustancia gris. Esta es menor para los opioides lipofílicos, ya que son aclarados hacia el plasma con mayor rapidez que los hidrofílicos, y consecuentemente producen con mayor antelación efectos adversos supramedulares y su vida media es de menor duración.²⁴

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró el éter como la primera anestesia moderna al ser usado por Morton en 1846, Bier hizo historia utilizando cocaína intratecal en 1898. Behar y cols. publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "The Lancet" en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio.²³

En la década de los años 70 se identificaron los receptores opioides espinales y se creyó que la analgesia producida no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales y causar secundarismos de igual manera, al difundir rostralmente a través del LCR o mediante su redistribución vía sanguínea. Para utilizarlos dentro de un margen de seguridad debemos elegir la vía espinal adecuada (epidural o intradural), el opioide adecuado y la dosis adecuada para cada paciente.²³

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Conocer la anatomía de la columna vertebral es indispensable para el anestesiólogo. La columna vertebral es un conducto cuya función es proteger la médula espinal. Una vértebra consta de:

- ✚ Un cuerpo o base por delante.
- ✚ El arco que rodea los lados de la columna. Esta tiene siete apófisis:
 - a).- Tres apófisis musculares: dos transversas y una espinosa.
 - b).- Cuatro apófisis articulares: dos superiores, dos inferiores.

Línea Topográfica de Tuffier:

Tiene importancia topográfica ya que esta es una línea imaginaria que cruza la espalda a nivel de las crestas ilíacas pasa por la apófisis espinosa de la cuarta vértebra lumbar en posición de pie. Las vértebras se articulan mediante conexiones ligamentosas.

Anatomía de los ligamentos

Ligamento supraespinoso: Es una banda fibrosa gruesa fuerte que une los ápices de las apófisis espinosas de la séptima vértebra cervical al sacro.

Ligamento ínter espinoso: Es una estructura fibrosa delgada que conecta las apófisis espinosas adyacentes. Estas fibras longitudinales encuentran el ligamento supra espinoso por detrás y tienden a fundirse con el ligamento amarillo por delante.

Ligamento amarillo: Contiene tejido elástico amarillo. Las fibras están en dirección perpendicular. Se extienden entre la superficie antero inferior de la lámina superior hacia abajo a la superficie antero superior de la lamina inferior²⁷

FISIOLOGÍA DE LA VÍA ESPINAL

La biodisponibilidad de un opioide tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeado de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen.²⁴

Espacio epidural

Supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna. En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la

vena ácigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales.

Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanilo o fentanilo, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares. Por ello la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima redundará en mayor cantidad disponible en su lugar de acción específico medular, condición que cumplen en mayor medida los fármacos hidrofílicos.²⁵

MENINGES

Duramadre

Es esencialmente acelular, y exceptuando algunos fibroblastos se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los opioides epidurales, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo. Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos opioides podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante. Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función. Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR.

Aracnoides

Está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "tight junctions". Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos. La permeabilidad depende de la liposolubilidad de la molécula, pero no en la medida que podíamos esperar. La relación entre el carácter lipofílico y la permeabilidad aracnoidea es bifásica; mientras la liposolubilidad aumenta también lo hace la permeabilidad, pero sólo hasta una cifra moderada del coeficiente de distribución octanol/buffer de aproximadamente 125. A partir de aquí, a medida que la liposolubilidad aumenta, la permeabilidad disminuye significativamente. Consecuentemente la permeabilidad de la morfina, coeficiente de distribución octanol/buffer de 1 y de sufentanilo, 1787, es similar. La razón de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos deben difundir a través de las barreras lipídicas de las células madre de la aracnoides, y luego por el líquido del espacio extra e intracelular. Los fármacos muy liposolubles realizan bien la primera parte pero mal la segunda y los hidrosolubles al revés. Por ello el hecho de que la aracnoides sea la principal barrera a la permeabilidad, explica que los opioides de liposolubilidad intermedia consiguen un mejor movimiento a través del tejido.

Piamadre

La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida sólo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos.²⁶

Líquido ceforraquídeo

Exceptuando los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural.

Una de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR. Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad. Para entender porqué esto es así, explicaremos los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos.

El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula. Debido a que la temperatura del LCR es constante, y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR.²⁸

La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él.

Llegados a este punto nos preguntamos; ¿cómo se pueden explicar las diferencias entre las dosis de opioide que por difusión rostral alcanzan los centros cerebrales superiores? La respuesta reside en los diferentes porcentajes de aclaramiento de dichos fármacos del LCR. Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo (27 mcg.kg-1.min-1) es casi 10 veces el valor de la morfina (2,8 mcg.kg-1.min-1), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión rostral y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria. Sin embargo los opioides lipofílicos, también pueden causarlos, al ser más rápidamente redistribuidos vía sanguínea y alcanzar de esta forma el SNC.

La importancia clínica respecto a la analgesia no es conocer la rapidez de aclaramiento o extracción de un fármaco del LCR, sino más bien su destino, y según su biodisponibilidad cuando finalizará su acción. Obviamente, un fármaco dirigido hacia el asta posterior de la médula espinal, tendrá una mayor biodisponibilidad que aquel dirigido al plasma o al espacio epidural.²⁹

DISTRIBUCIÓN FARMACOLÓGICA EN LA MÉDULA ESPINAL

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción. La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo. Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos como la morfina.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal. En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán tan bien pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Consecuentemente, la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanilo o sufentanil.³⁰

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS OPIOIDES INTRADURALES

Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros. En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intradural única, pero útiles en el tratamiento del dolor del trabajo del parto, especialmente en el primer estadio o en el expulsivo. Los efectos adversos supraespinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz.

La morfina es un opioide que depositado en el espacio intratecal, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 h.³² Este dato no la convierte en una buena opción para su uso en anestesia espinal en pacientes de cirugía ambulatoria por la alta incidencia de efectos secundarios de duración prolongada, como la retención urinaria³³. Esta larga duración no es posible conseguirla vía i.v., ni por supuesto con las mismas dosis administradas, lo que demuestra su efecto espinal. Tampoco es fácilmente

entendible su duración clínica, cuando la vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 min, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 h^{33,34}. La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el del LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral muy importante, produce un efecto supraespinal que podría ser el complemento a la analgesia observada de larga duración.

El sufentanilo es un claro ejemplo de comportamiento de opioide lipofílico y ha sido ampliamente estudiado para observar su efecto analgésico vía intradural. Un aspecto muy importante es la potencia relativa según su vía de administración: en el compartimento intradural, los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa. Cuando inyectamos fentanilo sistémico es alrededor de 100 veces más potente que la morfina, y el sufentanilo unas 1.000. Cuando utilizamos morfina intratecal lo hacemos en dosis de 100 µg y producen una calidad analgésica similar a 10 µg de sufentanilo, pero de mayor duración. Por ello el sufentanilo intradural es tan sólo 10 veces más potente que la morfina por esta misma vía. La dosis eficaz intratecal de fentanilo es de 25-50 µg tan sólo el 25-50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de 2-4 veces mayor.

Esta menor potencia relativa de los opioides lipofílicos intratecales se debe probablemente a una baja biodisponibilidad en los receptores específicos medulares, debido a una mayor difusión en los tejidos lipofílicos de dicho compartimento, lo que hace que sean necesarias mayores dosis para conseguir una analgesia adecuada y por ello se detectan mayores picos plasmáticos tras su administración por esta vía, que con los opioides hidrofílicos.³¹

Fentanilo intradural

El fentanilo es uno de los fármacos más usados para producir analgesia tras su administración intratecal, especialmente asociado a anestésicos locales. En la paciente obstétrica también ha sido demostrado su efecto medular. Jain y cols.³⁵, estudiaron los efectos de varias dosis de fentanilo (10 ó 20 µg), o suero salino asociadas a dosis bajas de bupivacaína (7,5 mg) intratecal para cesárea en embarazadas hipertensas. Concluyeron que la adición de 20 µg de fentanilo, conseguía el mejor efecto analgésico, de mayor duración ($5,55 \pm 1,18$ h), sin diferencias en el número de efectos adversos hemodinámicos o en la puntuación Apgar del neonato. Aragón y cols. comprobaron cómo la adición de 50 µg de fentanilo a 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica en anestesia subaracnoidea para cesáreas es una técnica eficaz, que permite un aumento en la intensidad y duración del bloqueo sensitivo, prolongando la analgesia postoperatoria durante más de 6 h sin repercusión fetal y con baja incidencia de efectos adversos exceptuando el prurito de carácter leve³⁶.

El control satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes que permanecen sin resolver en el ámbito quirúrgico, lo que motiva un fuerte impacto en los pacientes y en el sistema sanitario en su conjunto. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica padecen dolor en un grado variable.

A pesar de las continuas innovaciones farmacológicas y los incesantes avances tecnológicos, una gran parte de estos pacientes siguen tratados de forma inadecuada, por lo que experimentan un sufrimiento injustificado, que incrementa notablemente el riesgo de aparición de complicaciones postoperatorias. Aunque las técnicas más sofisticadas ayudan notablemente a la resolución de este problema, bastaría una correcta estrategia en la aplicación de los recursos terapéuticos disponibles, en cualquier hospital, para asegurar el control adecuado del dolor postoperatorio.³⁷

Antes de introducirnos en la prevalencia del dolor postoperatorio, sería correcto que definiésemos términos que nos serán útiles más adelante. Definiciones que vienen dadas según la nomenclatura de la International Association for Study of Pain (I.A.S.P.):

Dolor: Es una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con posible o potencial lesión del tejido, o descrito en términos de este tipo de lesión.

Dolor Agudo : Se trata de un dolor de ataque repentino y de posiblemente limitada duración. Normalmente tiene una relación identificable temporal y causal con una herida o con una enfermedad. Es aquí donde se distingue del dolor crónico ya que éste último se define como un dolor que perdura durante unos periodos prolongados persistiendo más allá del tiempo de duración de una herida y frecuentemente no se encuentra una causa claramente identificable.

Estimulos Nocivos: Se trata de un estímulo cuya intensidad daña o posiblemente dañará la integridad del tejido (esta definición no puede aplicarse a todas las formas de dolor visceral).

Nocicepcion: Es el proceso de detección y señalización de la presencia de un estímulo nocivo.

Sufrimiento: Es la reacción del organismo a consecuencia de la experiencia del dolor.

Comportamiento del Dolor: Comportamiento que lleva al observador a la conclusión que se está experimentando dolor.

PREVALENCIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO.

La incidencia, intensidad y duración del dolor que experimenta el paciente después de una intervención quirúrgica, no son bien conocidas, porque no se han realizado los necesarios trabajos de investigación, adecuadamente diseñados que correlacionen las variables intensidad/tiempo del dolor, después de cada intervención quirúrgica y que, de realizarse en condiciones controladas, permitirían la valoración precisa de los múltiples factores que influyen en el dolor postoperatorio.³⁸

Se puede deducir una primera consideración fundamental: “la incidencia, intensidad y duración del dolor postoperatorio varían considerablemente de uno a otro paciente, de una a otra intervención quirúrgica, de uno otro hospital e incluso de un país a otro”. Podemos

afirmar que los principales factores que condicionan el grado de dolor postoperatorio son los siguientes:

- ✚ Intervención quirúrgica
- ✚ El paciente
- ✚ La preparación preoperatoria
- ✚ Las posibles complicaciones postoperatorias
- ✚ El tratamiento anestésico
- ✚ La calidad de los cuidados postoperatorios

Intervención quirúrgica: Sin olvidar la inevitable variabilidad mencionada anteriormente, podemos deducir que el dolor postoperatorio aparece con mayor frecuencia e intensidad después de intervenciones intratorácicas, intraabdominales, renales, cirugía de columna vertebral, grandes articulaciones, cirugía traumatológica de la mano o pie y en general, cualquier otro procedimiento de cirugía mayor.³⁹

El paciente: La intensidad del dolor está influenciada por factores físicos, psíquicos y emocionales, aspectos de la personalidad, factores sociales, culturales e interpersonales, así como por la existencia de una experiencia previa frente al dolor. También son muy importantes la ansiedad, aprensión y miedo ante la intervención quirúrgica.³⁹

Acto anestésico-quirúrgico: Incluye la preparación del paciente, la técnica anestésica y los cuidados postoperatorios. Parece indiscutible que la habilidad del cirujano y la agresividad de la técnica quirúrgica contribuye decisivamente a configurar la entidad del traumatismo quirúrgico, lo que a su vez, generará un grado menor o mayor de dolor postoperatorio. Por último, es innegable que la calidad del tratamiento pre, intra y postoperatorio, influyen tanto directa como indirectamente en la incidencia e intensidad del dolor.

FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR TRAS LESION TISULAR

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo, fruto de los hallazgos obtenidos en la investigación básica, y en estudios clínicos experimentales. La publicación de los resultados de Wall y Woolf, en 1989 aumentó el interés entre los profesionales del dolor sobre el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Wall ha propuesto una nueva clasificación del dolor en dos tipos: fisiológico y clínico.

Dolor Fisiológico: Presenta un umbral alto, bien localizado y transitorio, con una reacción estímulo-respuesta similar a la de otras sensaciones. Está mediado por fibras Ad y C, mientras que las sensaciones inócuas lo están a través de fibras Ab.

Dolor Clínico: Es el experimentado tras una lesión tisular o nerviosa similar a la producida por la lesión quirúrgica. Se puede subdividir en inflamatoria (está asociada a la lesión tisular) y neuropática, secundaria a la lesión del tejido nervioso. El dolor clínico se asocia con cambios en la sensibilidad, tanto a nivel periférico como central⁴⁰, y da como resultado una respuesta exagerada a estímulos dolorosos a nivel de la lesión (hiperalgesia

primaria), una amplitud del área de respuesta exagerada a tejidos no lesionados (hiperalgesia secundaria) y una reducción en la intensidad del estímulo necesario para producir dolor; de esta forma, estímulos que antes no desencadenaban dolor, ahora sí lo hacen (alodinia).

Dos mecanismos actúan produciendo estos cambios:

A nivel periférico: La liberación de sustancias mediadas por la inflamación y otros productos químicos en respuesta a lesión tisular como purinas, citocinas, prostanoïdes, factor de crecimiento nervioso y otros neuropéptidos. Esto se conoce como facilitación periférica.

A nivel central ocurre un cambio en la excitabilidad de las neuronas espinales desencadenado por estímulos aferentes que prolongan la respuesta nociceptiva durante un largo periodo. Este proceso se conoce como facilitación central y es responsable de un incremento en el campo receptivo de las neuronas sensitivas espinales, un incremento en la duración de la respuesta y una reducción en el umbral de respuesta.

Todos estos cambios en la excitabilidad de la médula espinal están desencadenados por mecanismos neurofisiológicos o moleculares mediados por el fenómeno del Wind-Up, los receptores neurocinina y NMetil-D-Aspartato (NMDA) y por cambios genéticos mediados por proteínas C-Fos. La diferencia fundamental entre la facilitación central y periférica es que ésta última permite que la estimulación de intensidad baja desencadene dolor a través de la activación de nociceptores Ad y C, hiperalgesia primaria a nivel de la lesión; mientras que la facilitación central representa un cambio en la sensibilidad de las fibras Ab de umbral bajo, como resultado de los cambios a nivel espinal inducidos por los estímulos nociceptivos periféricos, por lo que su activación produce dolor, hiperalgesia secundaria a nivel del tejido no dañado que rodea la lesión.⁴¹

Además se piensa que el daño quirúrgico desencadena ciertas alteraciones en los sistemas sensoriales que conducen tanto a una prolongación como a una intensificación del dolor postoperatorio.

PROBLEMÁTICA DEL DOLOR POSTOPERATORIO Y SUS REPERCUSIONES

El tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio sigue siendo fuente de numerosas publicaciones en la literatura médica especializada. Tal y como apunta Alexander⁴², en muchas ocasiones se ha minimizado esta problemática basándose en una serie de conceptos erróneos entre los que cabe destacar los siguientes:

1. El dolor es una consecuencia inevitable de todo acto quirúrgico.
2. Aun si es desagradable resulta inocuo y de duración limitada.
3. En raras ocasiones alcanza niveles intolerables y, si puede ser soportado por algunos pacientes, lo puede ser por todos.
4. Los analgésicos y demás procedimientos, empleados en el alivio del dolor, comportan determinados tipos de riesgo y, en consecuencia, deben ser evitados en la medida de lo posible.

5. Todo dolor postoperatorio presenta características similares con independencia del tipo y naturaleza de la intervención quirúrgica llevada a cabo.
6. La valoración subjetiva por parte del paciente es la única que resulta válida para determinar el grado de dolor.

A finales de la década de los años 80, la incidencia de dolor postoperatorio moderado o severo osciló entre el 30 y el 75%⁴³, aunque en 1988 se produce un avance sustancial en el tratamiento de este dolor con la creación, en EE.UU., de una unidad de dolor agudo (U.D.A.) a cargo de Ready y cols., que después se extiende a otros países, entre ellos España. La problemática del dolor postoperatorio no se resuelve sólo con la creación de estas unidades, sino que hace falta, además, que el personal médico y de enfermería empleen de manera adecuada los medios terapéuticos disponibles, sobre todo los opioides. Buena prueba de ello la constituye el artículo de Aubrun y cols., donde el 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar la sala de recuperación postanestésica, lo cual no sorprende teniendo en cuenta que sólo el 6% de los mismos reciben morfina por vía intravenosa, mientras que un 40% reciben paracetamol.

La deficiente o parcial utilización de los opioides constituye precisamente una de las causas principales que explica la persistencia de la problemática antes aludida; entre las causas subyacentes cabe citar, entre otras, las siguientes:⁴⁴

- ✚ Miedo y/o preocupación a provocar depresión respiratoria o
- ✚ Adicción, desconocimiento de las características farmacocinéticas /farmacodinámicas y
- ✚ Empleo de regímenes y/o vías de administración inadecuados.

Sin embargo, aun aceptando estas razones para explicar la existencia de un tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio, parece demasiado simplista, a tenor de los muchos esfuerzos empleados: empleo de fármacos muy potentes, técnicas de administración sofisticadas, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos rigurosos, atribuir exclusivamente a dichas razones la causa de que la problemática del dolor postoperatorio no esté resuelta del todo.

Cabría pues plantearse, si el núcleo del problema no radica en la gran complejidad del dolor, más que en las posibles deficiencias en su tratamiento. Esta complejidad, que por ejemplo se pone de manifiesto en la gran variabilidad de respuesta que presentan los pacientes frente a los tratamientos analgésicos, así como en los requerimientos analgésicos tan diferentes entre un paciente y otro, obedece a dos causas fundamentales:

1. Diversidad de factores incidentes
2. Naturaleza y mecanismos del dolor

A esto habría que añadir la dificultad en la valoración precisa de la sensación dolorosa, distinguiéndolas de otras sensaciones de tipo psicológico, como el miedo o la ansiedad, por otra parte ligadas en ocasiones íntimamente a aquélla. El conocimiento de estas dos causas nos permitirá entender mejor, no sólo la complejidad a la que antes aludíamos sino también las complicaciones que aparecen a consecuencia del dolor postoperatorio.⁴⁴

PRESENCIA DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS POR DOLOR

Para entender mejor por qué se producen estas complicaciones, es importante analizar, aunque sea someramente, la naturaleza de las respuestas desencadenadas a nivel del sistema nervioso central frente a la estimulación nociceptiva y que son la causa de la mayoría de aquéllas.⁴⁵

1. Las respuestas segmentarias a nivel espinal traducen la hiperactividad neuronal del asta anterior y antero-lateral como consecuencia del aumento de la excitabilidad de las neuronas del asta posterior medular. Esta hiperactividad motora y simpática da lugar a la aparición de espasmos reflejos, musculares y vasculares en diversos territorios del organismo, extendiéndose la respuesta simpática periférica a los cinco o seis segmentos adyacentes a la zona del estímulo inicial.⁴⁶

Los espasmos de la musculatura lisa provocan bronquiolo-constricción, disminución de la motilidad intestinal con distensión gástrica y distensión vesical con retención de orina. Los espasmos de la musculatura esquelética producen contracturas que contribuyen a exacerbar el dolor, mientras que los vasoespasmos arteriolares, a través de isquemias localizadas, contribuyen a desencadenar nuevas descargas nociceptivas secundarias a la hipoxia celular y a la liberación de sustancias algogénicas, a lo que se une la sensibilización de los nociceptores a consecuencia de la liberación de noradrenalina secundaria a la hiperactividad simpática. Todo ello favorece la aparición de más dolor y en consecuencia, de mayor vasoespasmo, creándose de esta manera un círculo vicioso.⁴⁷

2. Las respuestas suprasedgmentarias son consecuencia de la reacción del tallo cerebral y centros superiores a la estimulación nociceptiva vehiculizada por los diferentes fascículos ascendentes desde el asta posterior medular. Estas respuestas consisten en hiperventilación, incremento del tono simpático e hiperactividad endocrinometabólica, con aumento de la secreción hormonal y de los procesos catabólicos orgánicos. Finalmente la integración de los impulsos nociceptivos a nivel de los centros corticales superiores provoca en el paciente respuestas físicas y psicológicas que determinan la reacción última del mismo frente a la agresión. En general, la respuesta física predominante es la inmovilidad, evitando cualquier postura o movimiento susceptible de provocar dolor y/o de agravar el ya existente. La respuesta psicológica es muy compleja al estar determinada, en parte, por las características emocionales y el perfil psicológico del paciente antes de la intervención, y suele incluir manifestaciones de ansiedad y/o depresión entre otras.

Complicaciones endocrinometabólicas

El dolor postoperatorio es una de las causas involucradas en la respuesta endocrinometabólica a la agresión quirúrgica. Esta respuesta, que incluye la activación del sistema simpático y la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, es el resultado de la estimulación nociceptiva directa vehiculizada por las fibras correspondientes, y, además, de la liberación de sustancias humores, asociadas con la inflamación provocada por la lesión quirúrgica.⁴⁸

Como resultado de todo ello, aparece un estado diabetogénico, una negativización del balance nitro-nitrogenado, retención hidrosalina, excreción aumentada de potasio, contracción del líquido extracelular, disminución de la capacitancia venosa y aumento de las resistencias periféricas, inotropismo y frecuencia cardíaca, que contribuyen a elevar la morbilidad del periodo postoperatorio y a prolongar las estancias hospitalarias.⁴⁹

Con objeto de prevenir o minimizar la respuesta endocrinometabólica a la agresión quirúrgica se han empleado diversas estrategias terapéuticas, aunque los resultados obtenidos son, en general, poco satisfactorios. De acuerdo con Kehlet (48), el tratamiento adecuado del dolor postoperatorio no asegura per se la inhibición de la respuesta endocrinometabólica frente a la agresión quirúrgica; además, dejando aparte el alivio del dolor obtenido, los opioides parecen ser incapaces de reducir la morbilidad postoperatoria. Esta morbilidad sí que parece disminuir con el empleo de bloqueos espinales con anestésicos locales, aunque se desconoce el mecanismo subyacente a esta acción.

Por lo tanto, el control de dicha respuesta exige un abordaje terapéutico muy amplio, dentro del cual el tratamiento del dolor es sólo una de las medidas que se deben tomar. Entre las otras, cabe citar el bloqueo de los efectos inducidos por las citocinas o los mediadores lipídicos, una nutrición adecuada, la administración de factores de crecimiento (citocinas inflamatorias, moduladores hematopoyéticos, hormona del crecimiento, factores aceleradores de la cicatrización), la movilización activa del paciente y el control de la temperatura corporal.⁴⁹

Complicaciones respiratorias

El funcionalismo respiratorio se deteriora tras el acto quirúrgico, especialmente cuando se trata de intervenciones que afectan la región torácica o hemiabdomen superior. Este deterioro se pone de manifiesto por la disminución de los volúmenes pulmonares, tanto estáticos como dinámicos, alteraciones en la ventilación/perfusión e hipoxemia. El dolor postoperatorio es uno de los principales responsables de este deterioro al impedir la tos y la respiración profunda, favorecer la retención de secreciones y propiciar así la aparición de infecciones respiratorias. De hecho, la determinación de diversos parámetros respiratorios constituye un método empleado por numerosos autores para valorar, de manera indirecta, el grado de dolor postoperatorio experimentado por los pacientes tras la intervención.⁵⁰

Hay que tener en cuenta, a tenor de los resultados comunicados por diferentes autores, que los diversos tratamientos analgésicos, aún siendo eficaces en el control del dolor provocado por la intervención quirúrgica, no logran normalizar el funcionalismo respiratorio, lo cual sugiere la participación de otros factores, además del dolor, en la afectación del mismo. Entre estos factores cabe destacar la disfunción diafragmática, la contractura refleja de los músculos toracoabdominales y las alteraciones en la ventilación/perfusión generadas por el acto anestésico-quirúrgico. No obstante, a pesar de estas limitaciones, resulta indudable que un tratamiento eficaz del dolor postoperatorio disminuye el impacto de la agresión quirúrgica sobre el funcionalismo respiratorio y, en consecuencia, reduce la incidencia de complicaciones pulmonares especialmente en pacientes de alto riesgo.⁵¹

Complicaciones cardiovasculares

La hiperactividad simpática y la consiguiente liberación de catecolaminas provocada por el dolor produce la aparición de taquicardia, aumento de las resistencias periféricas, e hipertensión y aumento del consumo de oxígeno miocárdico. Todas estas alteraciones pueden adquirir notable trascendencia en pacientes coronarios y/o con insuficiencia cardiaca, en los cuales, la presencia de dolor puede precipitar un infarto o un fallo cardiaco, en particular durante el postoperatorio inmediato, cuando la intensidad de aquél suele ser más pronunciada.⁵²

La relación entre el binomio dolor-hiperactividad simpática y complicaciones cardiacas se pone de manifiesto en el estudio realizado por Reiz y cols. en una serie de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica reciente y sometidos a cirugía abdominal agresiva bajo anestesia general sola o complementada con un bloqueo epidural torácico. El grupo que recibe anestesia general presenta mayor dolor, mayor consumo de oxígeno y mayor incidencia de signos electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica que el grupo tratado con anestesia epidural. De hecho, la anestesia regional parece poseer propiedades antiespásticas coronarias y ser capaz de aliviar el dolor isquémico del infarto de miocardio. Por otro lado, la disminución del flujo sanguíneo en las extremidades inferiores y la inmovilidad adoptada por el paciente a consecuencia del dolor, aumentan el riesgo de trombosis postoperatoria.⁵²

La anestesia regional, al mejorar el riego sanguíneo de las extremidades inferiores y disminuir la estasis venosa, reduce la incidencia de trombosis venosa profunda y el riesgo de tromboembolismo. De todo ello se desprende la gran utilidad de las técnicas regionales en la prevención, e incluso tratamiento, de algunas de las complicaciones cardiocirculatorias asociadas al acto anestésico-quirúrgico. No obstante, conviene recordar que, por ejemplo, tanto la taquicardia como la hipertensión pueden no estar provocadas por el dolor sino por una hipoxia incipiente, reflejando en este caso la respuesta cardiovascular del organismo frente a la misma. La anestesia espinal, a través del bloqueo simpático que produce, puede alterar este mecanismo fisiológico de defensa y, por consiguiente, enmascarar la respuesta a la hipoxia.⁵³

Por esta razón, es importante precisar la etiología de tales alteraciones y evitar el uso excesivo de sedantes en pacientes postoperados bajo los efectos de una anestesia peridural o intradural, ya que pueden propiciar la aparición de hipoxia y conducir a una parada cardiaca en el caso de que aquélla pase desapercibida.

Complicaciones gastrointestinales

La actividad digestiva disminuye tras la agresión quirúrgica, sobre todo en el caso de intervenciones abdominales, a consecuencia de los reflejos segmentarios y de la hiperactividad simpática generados por el influjo nociceptivo. Las complicaciones más frecuentes incluyen disminución de la motilidad gastrointestinal, en particular la del colon, aumento del tono de los esfínteres y de las secreciones intestinales con distensión abdominal, náuseas y vómitos, intolerancia digestiva y retraso en la recuperación del peristaltismo normal.⁵²

Por otra parte, es bien sabido que los opioides, deprimen el funcionalismo gastrointestinal independientemente de la vía de administración, aunque la vía epidural suele comportar menor afectación que la sistémica. En consecuencia, el tratamiento del dolor postoperatorio con opioides no soluciona el problema de la disfunción gastrointestinal en este periodo. Por lo que respecta a los AINEs, estos efectos dependen principalmente de su inhibición de la síntesis prostaglandínica a través del bloqueo que ejercen a nivel de la enzima ciclooxigenasa.

Aunque son considerados fármacos relativamente seguros, su empleo se asocia a numerosos efectos adversos como irritación gástrica, afectación del funcionalismo renal, discrasias sanguíneas, disfunción hepática y fenómenos de hipersensibilidad. Su gravedad está influenciada por el tipo de AINE utilizado, la dosis prescrita, la duración del tratamiento y la existencia previa de enfermedades orgánicas.⁵³

Es posible que, con la aparición de los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2 como Celecoxib, Parecoxib o Valmecoxib, estas limitaciones puedan ser superadas, al ser mejor toleradas por los pacientes a nivel gástrico y renal. Por el contrario, el bloqueo simpático inducido por los anestésicos locales epidurales parece mejorar la motilidad gastrointestinal y disminuir la incidencia de íleo postoperatorio, aunque existen comunicaciones aisladas que apuntan una dehiscencia de la sutura anastomótica como resultado de la aplicación de una anestesia epidural continua en pacientes sometidos a cirugía de colon.

En definitiva, y a la luz de los conocimientos actuales, la técnica analgésica con soluciones diluidas de anestésicos locales y/o pequeñas dosis de opioides epidurales parece ser la mejor opción para preservar la integridad del funcionalismo gastrointestinal en el postoperatorio inmediato.⁵⁴

Complicaciones psicológicas

De acuerdo con los postulados de Melzack y Wall , el fenómeno doloroso puede contemplarse como una experiencia fundamentalmente emocional e integrada por dos componentes:

Componente físico: cuyas características vienen definidas por el tipo y la intensidad de la sensación experimentada.

Componente psicológico: integrado por factores de índole cognitivo y emocional. Según estos autores, el influjo físico nociceptivo puede activar sistemas de control central, relacionados estrechamente con factores emocionales, cognitivos y motivacionales que contribuyen a facilitar o inhibir dicho influjo; en consecuencia, las características del componente físico del dolor están determinadas por los mecanismos psicológicos, lo cual evidencia la preponderancia del componente emocional en la percepción dolorosa. Las emociones que suelen aparecer de manera concomitante con el dolor son la ansiedad, el miedo y la depresión.⁵⁴

La ansiedad constituye precisamente uno de los problemas más relevantes en el contexto quirúrgico, y en general se acepta que a mayor ansiedad mayor dolor. Sin embargo la relación ansiedad-dolor no está clara ya que son muchos los factores susceptibles de modificar dicha relación en uno u otro sentido (ansiedad preoperatoria, personalidad y características del procedimiento quirúrgico. Por otra parte, la presencia de dolor postoperatorio puede dar lugar a insomnio y trastornos de conducta que contribuyen a dificultar la recuperación normal del paciente postoperado.

Por lo tanto, resulta indudable el impacto emocional del dolor, aunque es prácticamente imposible desligarlo del que generan la intervención quirúrgica por sí misma y las circunstancias que la rodean, siendo en múltiples ocasiones mayor este último que el imputable a la presencia de dolor. En consecuencia, el tratamiento adecuado de éste no tiene necesariamente por qué ir ligado a una disminución del distrés emocional del paciente, lo cual enfatiza la importancia de prestar apoyo psicológico a los pacientes quirúrgicos, en especial después de intervenciones agresivas y/o de pronóstico vital incierto.⁵⁵

CLONIDINA INTRATECAL

Los fármacos agonistas de los receptores alfa₂ adrenérgicos tienen efectos antinociceptivos al ser inyectados por vía espinal. Coombs y colaboradores fueron los primeros en reportar el uso intratecal de los agonistas alfa-2 adrenérgicos en 1985, con lo que lograron 18 horas de alivio del dolor en un paciente con cáncer terminal. Hay múltiples publicaciones que reportan el efecto antinociceptivo que producen la drogas agonistas alfa₂ adrenergicos por diversas vías, entre ellas la intratecal.

Gaumann y colaboradores encontraron que la Clonidina disminuye la velocidad de conducción de las fibras-C, similar a la provocada por Lidocaína y observaron que una concentración baja de Clonidina por sí sola no produce efectos en el potencial de acción, mientras que asociada a la Lidocaína causa un incremento del 41 al 76%. Varios autores han demostrado que la Clonidina intratecal prolonga el bloqueo sensitivo y motor, con efectos indeseables dosis dependiente.

Después de la inyección intratecal las concentraciones plasmáticas de Clonidina siguen un modelo de compartimiento único debido a la absorción de primer orden relativamente lento. La biodisponibilidad en plasma es de un 85% y se distribuye en un volumen inicial de 6.9 mL, se redistribuye rápidamente (7.3 min) en un segundo compartimiento. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la administración epidural e intratecal son 1000 veces mayores que cuando la Clonidina se inyecta intravenosa. El coeficiente de partición es de 39, con una liposolubilidad muy alta, por lo que atraviesa las barreras tisulares rápidamente. Esto apoya la evidencia de que existe un efecto espinal directo y se sabe ya que la analgesia que produce clonidina es mas potente si se administra por via intratecal que intravenosa.

La Clonidina intratecal produce sedación al actuar en el *Locus coeruleus*, bradicardia e hipotensión arterial por reducción del flujo sanguíneo. Los agonistas alfa₂ adrenérgicos representan un coadyuvante útil en varias técnicas anestésicas.

RANITIDINA

Inhibidor de los receptores H₂ en el estomago, reduce la secreción de ácido clorhídrico. Indicado en el periodo perioperatorio.

Precauciones Generales: Se han reportado casos de ataques de porfiria en pacientes con porfiria previamente diagnosticada. En algunos pacientes se han reportado elevación TGP después de grandes dosis de ranitidina por más de 5 días. Se puede presentar bradicardia secundaria a la administración rápida intravenosa de ranitidina.

Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia: Sólo debe ser usada durante el embarazo si es estrictamente necesario, se excreta a la leche materna así que depende del beneficio en la madre para suspender la droga o la lactancia.

Reacciones Secundarias y Adversas: En ocasiones, mareo, somnolencia, insomnio y vértigo; en casos raros: confusión mental reversible, agitación, depresión y alucinaciones. Como con otros bloqueadores H₂ se han reportado: arritmias, taquicardia, bradicardia, asistolia, bloqueo auriculoventricular; a nivel gastrointestinal: constipación, diarrea, náusea, vómito, molestia abdominal y, en raras ocasiones, pancreatitis, elevación transaminasas hepáticas, hepatitis; eventos reversibles al suspender el medicamento; puede haber artralgias y mialgias, rash cutáneo, eritema multiforme y, raramente, alopecia y en raras ocasiones, reacciones de hipersensibilidad.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: ranitidina carece de efectos mutagénicos y sobre la fertilidad.⁵⁶

ONDANSETRON

Indicaciones Terapéuticas: Prevención y tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios.

Farmacocinética y Farmacodinamia: Farmacocinética: La farmacocinética del ondansetrón ha sido estudiada en voluntarios sanos y también en pacientes. Posterior a la administración de una sola dosis de 8 mg I.V., la C_{máx} se alcanza en aproximadamente 15 minutos; después de una dosis única oral de 8 mg, la concentración plasmática máxima, se alcanza en 1.5 h. Con la posología normal, los niveles plasmáticos máximos son proporcionales a la dosis. La vida media de eliminación es de 3 h, en las presentaciones orales o parenterales y la biodisponibilidad es de 60% por la vía oral. La unión a proteínas de ondansetrón es alrededor del 70-76% lo que no parece afectar al metabolismo o a la excreción del mismo.

No existen pruebas de que se produzca acumulación clínicamente significativa del producto. El aclaramiento de la circulación sistémica es predominantemente por metabolismo hepático, a través de procesos enzimáticos. La recuperación del fármaco

intacto en orina es inferior al 5%. Los metabolitos de ondansetrón se excretan por orina y heces.

Farmacodinamia: Ondansetrón es un antagonista potente, altamente selectivo de los receptores tipo 3 de la serotonina (5HT₃). Es posible que los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia, así como algunos agentes anestésicos y ciertos estímulos resultantes de la manipulación quirúrgica ocasionen la liberación de 5-hidroxitriptamina o serotonina (5HT), la cual al estimular los receptores 5HT₃ es responsable de originar el impulso al centro del vómito, a través del nervio vago (mecanismo periférico); o bien, a través del estímulo directo del centro del vómito y/o zona desencadenante quimiorreceptora (mecanismo central). Por tanto, el efecto de ondansetrón en la prevención de la náusea y vómito se debe al antagonismo de la serotonina en los receptores 5HT₃ localizados a niveles central y periférico.

Precauciones Generales: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que también han mostrado hipersensibilidad a otros receptores agonistas de 5HT. Debido a que el ondansetrón prolonga el tiempo del tránsito intestinal, debe monitorizarse a los pacientes con signos sugestivos de oclusión intestinal.

Reacciones Secundarias y Adversas: Se han descrito: cefalea, sensación localizada de aumento de temperatura en la cabeza y epigastrio e hipo; elevaciones ocasionales, transitorias y subclínicas de las aminotransferasas. El ondansetrón prolonga el tránsito intestinal, por lo que puede ocasionar constipación en algunos pacientes. Hay reportes de dolor torácico con o sin depresión del segmento ST; arritmias, hipotensión y bradicardia.⁵⁷

METOCLOPRAMIDA

Indicaciones Terapéuticas: Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorio.

Contraindicaciones: No se debe usar si es que la estimulación de la motilidad gastrointestinal puede ser peligrosa; por ejemplo, en presencia de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación. La administración de metoclopramida está contraindicada en pacientes con feocromocitoma, ya que el medicamento puede causar crisis hipertensivas, probablemente asociadas a la liberación de catecolaminas por el tumor. metoclopramida está contraindicada en pacientes con sensibilidad conocida e intolerancia al medicamento; no se debe usar en pacientes epilépticos, o que se les esté administrando otros medicamentos que puedan causar reacciones extrapiramidales, ya que se pueden aumentar.

Precauciones Generales: En un estudio en pacientes hipertensos la administración del clorhidrato de metoclopramida demostró la liberación de catecolaminas; por tanto, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes con hipertensión.

Las inyecciones intravenosas del clorhidrato de metoclopramida se deben realizar en forma lenta durante 1 a 2 minutos para una dosis de 10 mg, debido a que una administración rápida genera un sentimiento temporal pero intenso de ansiedad e

intranquilidad, seguido de mareo. La administración intravenosa del clorhidrato de metoclopramida diluida en una solución parenteral se debe realizar durante un periodo de no menos de 15 minutos.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Categoría de riesgo B; este medicamento se debe usar en el embarazo sólo si es claramente necesario.

Interacciones medicamentosas y de otro género: Los efectos de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal son antagonizados por medicamentos anticolinérgicos y analgésicos narcóticos. Los efectos aditivos sedativos pueden ocurrir si metoclopramida es administrada conjuntamente con alcohol, sedantes, hipnóticos, narcóticos o tranquilizantes.⁵⁸

KETOROLACO

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento a corto plazo del dolor leve a moderado en el postoperatorio.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Embarazo: Categoría de riesgo C, en el tercer trimestre categoría D: Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, aunque si embriotóxicos (distocia y retardo en el parto). No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. El uso crónico durante el 3er. trimestre, podría producir teóricamente cierre prematuro del conducto arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: No se han reportado anomalías en estos rubros causadas por la administración de este fármaco.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: Con sobredosis de ketorolaco trometamina se han descrito los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómito, hiperventilación, úlcera gastroduodenal, gastritis erosiva y disfunción renal; todos ellos desaparecieron tras retirar el fármaco. La diálisis apenas permite eliminar ketorolaco trometamina de la sangre.⁵⁹

DICLOFENACO

Indicaciones terapéuticas: Diclofenaco sódico es un antiinflamatorio que posee actividades analgésicas y antipiréticas y está indicado por vía oral e intramuscular para el tratamiento de dolor postoperatorio

Contraindicaciones: Diclofenaco sódico está contraindicado en presencia de úlcera gástrica o intestinal, hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, al metabisulfito y a otros excipientes.

Precauciones generales: Los efectos en vía gastrointestinal son los más habituales cuando se utiliza la vía oral. Se observa hemorragia, úlcera o perforación de la pared intestinal. Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Después de la ingesta crónica por más de 8 semanas, hay que evaluar los efectos de la aminotransferasa e interrumpir el fármaco si hay cifras anormales de la aminotransferasa.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Categoría de riesgo B: Hasta el presente, son insuficientes los datos disponibles acerca del empleo de diclofenaco durante el embarazo y la lactancia, por ello, no se recomienda durante el embarazo y la lactancia.⁶⁰

BUPIVACAÍNA

Bupivacaína es un anestésico local, tipo amídico de larga duración

Farmacocinética: El porcentaje de absorción sistémica es dependiente de su dosis y concentración, de la ruta de administración, de la vascularización del sitio y de la presencia o no de epinefrina en la solución anestésica. Se liga en un 82% al 96% a las proteínas plasmáticas, su vida media es de 3,5 horas en adultos y de 8,1 a 14 horas en neonatos. El inicio de acción es intermedio y dura de 3 a 10 horas; el 5% del medicamento se excreta sin cambios. Se distribuye en la leche materna. Los anestésicos parecen atravesar la barrera placentaria por difusión pasiva.

Farmacodinamia: Los anestésicos locales bloquean la generación y conducción de los impulsos nerviosos, disminuyendo la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de Na⁺⁺, afectando posiblemente a un sitio receptor del canal de sodio. Esto estabiliza a la membrana reversiblemente e inhibe la despolarización, produciendo falla en la propagación del potencial de acción y subsecuentemente un bloqueo del impulso nervioso. La progresión de la anestesia se relaciona con el diámetro y mielinización de la fibra nerviosa, con la velocidad de conducción de las fibras nerviosas afectadas. El orden de pérdida de la función del nervio es: dolor, temperatura, tacto, propiocepción y tono muscular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Bupivacaína o a otro anestésico amídico. Bloqueo anestésico paracervical obstétrico: esta técnica puede causar bradicardia fetal y muerte.

Efectos secundarios:

- ✚ Reacciones de hipersensibilidad: alergia, reacciones anafilactoideas.
- ✚ Efectos neurológicos: toxicidad del SNC.
- ✚ Efectos cardiovasculares: arritmias, depresión miocárdica.
- ✚ Efectos hematológicos: metahemoglobinemia.
- ✚ Efectos gastrointestinales: náusea, vómito.
- ✚ Los problemas relacionados con el uso de bupivacaína son debidos a la sensibilidad cruzada o retardada producida cuando se administra junto con otros anestésicos locales tipo amídicos.

Interacciones: La administración concurrente de fármacos vasopresores y fármacos oxitócicos tipo ergotamina pueden causar hipertensión persistente o severa o accidente

cerebrovascular. Las fenotiacidas y las butirofenonas pueden reducir o anular el efecto presor de la epinefrina.

Sobredosis, toxicidad y tratamiento: Las emergencias agudas de los anestésicos locales se relacionan con los altos niveles plasmáticos encontrados durante el uso terapéutico o debido a inyecciones subaracnoideas no intencionadas de solución anestésica local. Se puede presentar apnea, depresión circulatoria, metahemoglobinemia y convulsiones. Se debe monitorear constantemente la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, el estado neurológico y el estado respiratorio y, al primer signo de cambio, debe administrarse oxígeno. El primer paso en el manejo de las reacciones tóxicas, consiste en establecer y mantener la vía aérea y en un control efectivo de la ventilación con 100% de oxígeno, esto puede prevenir las convulsiones si es que aún no han ocurrido. Bupivacaína a dosis equipotentes, es más cardiotoxicas que la lidocaína y puede producir arritmias ventriculares y depresión cardíaca.⁶¹

FENTANILO

Indicado en Anestesia, como agente analgésico opioide complementario en anestesia general, regional o local.

Farmacocinética y Farmacodinamia:

El fentanilo es un analgésico opioide sintético que pertenece al grupo de las fenilpiperidinas. La acción analgésica es mucho mayor a la de la morfina, dosis de 100 mcg (0.1 mg) son equivalentes a 10 mg de sulfato de morfina en cuanto a sus efectos analgésicos. Sus principales acciones de valor terapéutico son la capacidad para producir sedación y analgesia.

El mecanismo exacto de acción no es del todo conocido, pero se sabe que el fentanilo actúa alterando la liberación de neurotransmisores de los nervios aferentes sensitivos que conducen estímulos dolorosos. Al igual que otros analgésicos opioides, el fentanilo se une a receptores específicos en muchos sitios dentro del SNC alterando los procesos que afectan la respuesta emocional y de percepción al dolor.

Se han propuesto varios subtipos de receptores de opioides los cuales intervienen en los efectos adversos y terapéuticos de los diferentes tipos de analgésicos opioides. La acción de los opioides puede estar determinada por las funciones sobre estos receptores, los que podrían ser agonistas totales, parcialmente mixtos o inactivos para cada tipo de receptor.

El fentanilo produce acciones agonistas sobre los receptores Mu principalmente aunque en menor medida también ejerce efectos sobre los receptores Kappa. Después de la administración del fentanilo por vía intravenosa presenta un inicio de acción rápida y de corta duración.

La biotransformación es principalmente hepática y es metabolizado por N-desalquilación e hidroxilación a norfentanilo, el índice de metabolismo depende de la dosis total, del funcionamiento hepático y de la liberación del medicamento de los diferentes tejidos corporales. Se ha propuesto un modelo trifásico para la vida media de eliminación del fentanilo: Una distribución rápida de 1.7 minutos, una redistribución de 13 minutos y una eliminación de 3.5 horas.

El fentanilo alcanza su efecto analgésico máximo cuando se administra por vía intravenosa de 3 a 5 minutos y por vía intramuscular de 20 a 30 minutos. La duración de sus efectos analgésicos son por vía intramuscular de 1 a 2 horas y por vía intravenosa de 0.5 a 1 hora. Cuando se utilizan dosis altas de fentanilo el tiempo que se requiere para despertar es de 42 a 210 min a dosis promedio de 122 mcg por kg de peso. El fentanilo es eliminado hasta 80% por la orina principalmente como metabolitos y el resto es recuperado en las heces sin cambios.

Reacciones Secundarias y Adversas:

Los principales efectos adversos reportados con el fentanilo son depresión respiratoria, apnea, rigidez de los músculos de tórax y abdomen, bradicardia y laringospasmo, los cuales deben de recibir manejo inmediato y adecuado para evitar complicaciones graves que se pudieran presentar como depresión respiratoria severa y paro cardiorrespiratorio. Otras reacciones menos graves incluyen: mareos, visión borrosa, náuseas, vómitos y diaforesis. Cuando se utiliza el fentanilo en combinación con agentes neurolépticos como el droperidol las reacciones que se pueden presentar con mayor frecuencia son: escalofríos, inquietud, episodios de alucinaciones en el periodo postquirúrgico y síntomas extrapiramidales, los cuales se han observado hasta 24 horas después de su administración.⁶²

MORFINA

Está indicado para el control del dolor agudo postoperatorio. Por vía subaracnoidea alivia el dolor por periodos prolongados sin pérdida de las funciones motoras, sensorial ni simpática.

Farmacocinética y Farmacodinamia: La morfina, al igual que el resto de analgésicos opioides, se une a receptores específicos en diversos sitios dentro del sistema nervioso central (SNC) y el intestino, alterando con ello la percepción del dolor y la respuesta emocional al mismo. Los mecanismos de acción de la morfina son notablemente diversos y consisten en analgesia y somnolencia, alterando la liberación de varios neurotransmisores de los nervios aferentes sensitivos al estímulo doloroso, raquídeos como suprarraquídeos múltiples, los cuales pueden ser parcialmente responsables de los efectos analgésicos.

La morfina ejerce su actividad agonista principalmente en los receptores Mu y en menor medida en los receptores kappa.

Los receptores Mu se encuentran ampliamente distribuidos a lo largo del SNC, especialmente en el sistema límbico, tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo y cerebro medio, así como en las láminas I, II, IV y V del asta dorsal en la médula espinal. Los receptores kappa se localizan principalmente en la médula y en la corteza cerebral.

La morfina, cuando se administra por vía neuroespinal, puede favorecer una analgesia más prolongada comparada con la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Sin embargo, los efectos adversos a nivel del SNC, en particular la depresión respiratoria, se han asociado al utilizar esta vía, sobre todo la depresión respiratoria tardía (24 horas posteriores con la administración).

La vida media de eliminación está dentro de un rango de 39 a 249 minutos; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de morfina después de una dosis epidural de 2 a 6 mg se han reportado de 50 hasta 250 veces más que las concentraciones plasmáticas. Los niveles de morfina en el líquido cefalorraquídeo son detectables a los 15 minutos y se prolongan hasta 20 horas después de la administración de 2 mg de morfina epidural.

La unión a proteínas es aproximadamente de 40% con un volumen de distribución aproximado a 4.7 l/kg. La morfina tiene como sitio de acción principal el SNC y atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en pequeñas cantidades en el adulto; en cambio; en el feto alcanza niveles elevados debido a su fácil paso a través de la placenta. Los niveles terapéuticos plasmáticos son aproximadamente de 65ng/ml y los niveles letales son cercanos a los 500 ng/ml.

La morfina sufre una transformación a nivel hepático, pasando por una N-desmetilación, transformándose en metabolitos activos e inactivos. La excreción se realiza principalmente por vía renal como morfina-3-glucurónido y como morfina intacta en pequeñas cantidades. También se excretan pequeñas cantidades por la bilis, el sudor, el jugo gástrico y la leche materna.

Reacciones Secundarias y Adversas: Cuando se utilice morfina por las vías recomendadas, el efecto adverso más severo es la depresión respiratoria aguda tardía, inclusive 24 horas posteriores a su administración. Otros efectos secundarios del uso de morfina incluyen prurito, retención urinaria, constipación, cefalea, depresión del reflejo de la tos, oliguria, alteraciones del control de la temperatura y ansiedad.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental: La sobredosificación se manifiesta por depresión respiratoria que puede ir acompañada o no de depresión del SNC. Así, una de las acciones prioritarias deberá ser el asegurarse de mantener las vías aéreas permeables y asistir con ventilación controlada. La naloxona es un antídoto específico y deberá ser administrada por vía intravenosa. Debido a que la duración de la naloxona es más corta que la de la morfina epidural y subaracnoidea, puede requerirse dosis subsecuentes de naloxona. Durante las 24 horas siguientes es probable que se presenten exacerbaciones del cuadro, por lo que se recomienda observar al paciente estrechamente cuando se ha utilizado morfina por vía intravenosa, epidural o subaracnoidea.⁶³

ANTECEDENTES

Han sido múltiples estudios en los cuales se ha comprobado que dosis de 100mcg de morfina por vía intratecal son efectivos, como se muestra en un artículo de J. Sarvela, y cols; en el cual se incluyeron 162 pacientes embarazadas programadas para realizar cesárea de forma electiva; se les administro 100mcg de morfina intratecal sin realizar premedicación para náusea y/o vómito; se encontraron efectos adversos en un 16% de las pacientes las cuales presentaron náusea o vómito postoperatorio y prurito en un 24 %; no se determino en este estudio la frecuencia de retención urinaria; no hubo depresión respiratoria en ninguna de las pacientes y el 90% tuvo una analgesia satisfactoria en las 24 horas postoperatorias.⁶⁴ Así como este estudios hay muchos en referencia al uso de morfina y también en todos se observa la presencia de efectos adversos tales como náusea, vómito, prurito y retención urinaria.

Han sido muchos los manejos que se han realizado intentando evitar los efectos adversos de la administración de morfina intratecal, tal es el uso de ondansetron y metoclopramida; Heui-Ming Yeh, realizo un estudio en el cual comparaban la efectividad de Ondansetron vs Difenilhidramina para disminuir la incidencia de prurito, utilizando el ondansetron a dosis de 0.1mg/kg por vía intravenosa en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia espinal y a las cuales se les aplico 150mcg de morfina; este estudio arrojo que solo un 25% de la pacientes que recibieron ondansetron presentaron prurito en comparación de un 80% de las que recibieron difenilhidramina.⁶⁵

Es bien sabido el efecto antiemético del ondansetron, y más en sinergismo con la metoclopramida; así también es muy difundido su uso en pacientes sometidas a cesárea.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital “Dr. Miguel Silva” el manejo del dolor postoperatorio con opioides en el espacio subaracnoideo en cesáreas no se usa de forma sistemática; y aunque se han realizado estudios en este campo con dosis de 100 a 200mcg; los efectos colaterales siguen siendo importantes. Nuestro propósito es manejar el dolor de la cesárea con los beneficios de la anestesia obstétrica cuando se utilizan fármacos para el manejo del dolor postoperatorio como es la morfina y clonidina vía espinal; también buscamos encontrar una dosis menor de morfina que nos dé una adecuada analgesia postquirúrgica en las primeras 24 horas con menos efectos colaterales.

Esto con la finalidad de mejorar el bienestar del binomio madre-neonato, evitar las complicaciones postoperatorias secundarias al dolor; así como el de disminuir los costos en cuanto al manejo analgésico postoperatorio; ya que es más barato el uso de morfina intratecal que el control con AINES.

HIPOTESIS

Las pacientes a quienes se les realiza operación cesárea tendrán una adecuada analgesia postoperatoria si se les aplica dosis de 75mcg de morfina o 75mcg de morfina + 15mcg de clonidina por vía subaracnoidea.

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

- ✚ Evaluar la analgesia postoperatoria en las primeras 24 horas después en las pacientes sometidas a operación cesárea.

Objetivos Específicos:

- ✚ Evaluar la efectividad de morfina intratecal en el periodo postoperatorio
- ✚ Evaluar la efectividad de morfina + clonidina intratecal en el periodo postoperatorio
- ✚ Evaluar la incidencia de náusea, vómito, prurito y retención urinaria en el postoperatorio
- ✚ Evaluar el grado de satisfacción por parte de las pacientes en el manejo del dolor en el periodo postoperatorio

MATERIAL Y METODOS

- ✚ Morfina (Graten) ampula de 2.5mg/2.5ml. Solución Inyectable. PISA
- ✚ Ketorolaco GI ampula 30mg/1ml. Solución Inyectable. BAXTER
- ✚ Diclofenaco GI ampula 75mg/3ml. Solución Inyectable
- ✚ Ondansetron (NODANTON-I) 8mg/4ml. Solución Inyectable. LOEFFLER
- ✚ Ranitidina GI ampula 50ml/ml. Solución Inyectable. Baxter
- ✚ Clonidina (Epiclodina) ampula 150mg/ml. Solución Inyectable. PISA
- ✚ Fentanilo (Fenodid) ampula 0.5mg/10ml. Solución inyectable. PISA
- ✚ Bupivacaina-Glucosa (Buvacaina Pesada). Ampula 15mg/3ml. Solución inyectable subaracnoidea. PISA
- ✚ Nalmeveno (Norcarex) ampula 0.1mg. Solución Inyectable. PISA
- ✚ Aguja Whitacre 25GA 3.5in TW 0.50x90mm. BD Medical
- ✚ Jeringa estéril de plástico 5ml con aguja 24G x 32mm
- ✚ Agua inyectable Plastiesteril 10ml
- ✚ Papel carbón
- ✚ Cinta adhesiva 5cm
- ✚ Solución Hartmann 1000ml PISA
- ✚ Esfigmomanómetro eléctrico nGenuity CSI Criticare Systems Inc
- ✚ Oxímetro de pulso electrónico nGenuity CSI Criticare Systems Inc
- ✚ Electrocardioscopio electrónico nGenuity CSI Criticare Systems Inc

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes sometidas de manera electiva a operación cesárea en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”

DISEÑO EXPERIMENTAL:

Estudio clínico, prospectivo, doble ciego, comparativo, longitudinal y aleatorizado

GRUPO DE TRATAMIENTO.

Se realizaron dos grupos de manera aleatorizada, a un grupo se le administro 75mcg de morfina junto con la dosis anestésica y el segundo grupo recibirá 75mcg de morfina + 15mcg de clonidina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✚ Pacientes sometidas a cesárea de forma electiva
- ✚ Edad de 18 a 45 años
- ✚ Estado físico ASA I-II
- ✚ Edad gestacional de 37 a 40 semanas
- ✚ Pacientes que aceptaron participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✚ Pacientes con ASA III o IV
- ✚ Rechazo a participar en el estudio
- ✚ Pacientes sometidas a cesárea de urgencia
- ✚ Pacientes con enfermedad Gestacional
- ✚ Alergia a cualquiera de los medicamentos utilizados
- ✚ Edad Gestacional menor de 36 semanas.
- ✚ Embarazo Múltiple

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ✚ Pacientes que requirieron histerectomía obstétrica
- ✚ Pacientes que presentaron atonía uterina
- ✚ Pacientes con acretismo placentario

PROCEDIMIENTO

Se incluyeron 60 pacientes sometidas a cesárea de manera electiva; con una edad comprendida entre los 18 a 45 años, con un estado Físico I-II de la clasificación de ASA; fueron aleatorizadas en dos grupos. Un anestesiólogo del servicio preparo el doble ciego; se prepararon dos jeringas asignándoles la letra A y B. Una contenía 1.5mg de morfina (1.5ml) + 2.5 ml de agua inyectable, de modo que fue un volumen total de 4ml, con la cual se pudieron obtener 20 dosis (75mcg morfina). La segunda jeringa fue preparada con 1.5mg de morfina + 2ml de clonidina + 0.5ml de agua inyectable, para obtener un volumen total de 4ml con la que se pudo obtener 20 dosis (75mcg morfina + 15mcg clonidina). La letra A y B fue asignada de manera aleatorizada y solo el anestesiólogo que la preparo supo a qué grupo corresponde cada una de ellas.

En la vista preanestésica se le informo a la paciente acerca del estudio, se hizo hincapié que era estudio seguro, sin repercusiones de importancia, se explico los efectos adversos que podría tener, así como los beneficios en el control del dolor postoperatorio, una vez que acepto y se fueron aclaradas todas sus dudas se procedio a firmar el consentimiento informado.

Una hora previa a ser intervenida quirúrgicamente se aplico 50mg de ranitidina, así como 10mg de metoclopramida por vía intravenosa y en un tiempo no menor a 5min. Una vez que ingreso a quirófano se inicio la infusión de 10ml/kg de peso de solución Hartmann como precarga y con la finalidad de evitar la hipotensión secundaria al bloqueo espinal; se aplico 0.1mg/kg de ondansetron por vía intravenosa; se monitorizo presión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria y se registro en hoja de anestesia.

Se coloco en decúbito lateral izquierdo, se realizo asepsia de región dorsolumbar con isodine solución; se preparo en una jeringa de 5ml la dosis anestésica: 7mg de bupivacaina hiperbárica + 20mcg de fentanilo y se asigno de forma aleatoria una de las jeringas que contenia el medicamento en estudio (A o B), de la cual se tomo 0.2ml de la solución que contenia y se añidio a la dosis anestésica, para así obtener un volumen total de 2.1ml; se realizo bloqueo subaracnoideo a nivel de L2-L3 con aguja Whitacre 25, una vez que se obtuvo liquido cefalorraquídeo se administro la dosis anestésica a una velocidad no máxima de 0.1ml/segundo; una vez aplicada la dosis, se puso a la paciente en decúbito dorsal; se coloco cuña en región lumbar derecha para obtener un ángulo mayor de 30° para evitar síndrome de compresión Aorto-Cava; se coloco sonda vesical con bolsa de recolección de orina.

En caso de hipotensión se aplico Efedrina a dosis de 5-10mg. Se registro constantes vitales cada 5 minutos en hoja de registro anestésico, así como eventualidades trananestésicas en hoja de registro de protocolo. Se pidió a los ginecólogos tratantes que se indicara: metoclopramida 10mg cada 8 horas y ketorolaco 30mg cada 6 horas por razón necesaria y si este fue efectivo (EVA mayor de 5), se agrego Diclofenaco 75mg IM cada 12horas. La sonda vesical se retiro 4 horas posteriores a la cirugía.

El en periodo postoperatorio se visito a la paciente a las 6,12,18 y 24 horas y se registro en hoja especial si presento Dolor, Nausea , Vomito, Prurito, Sedación o Retención Urinaria

Maniobras de rescate

Se aplico ketorolaco 30mg intravenoso si la paciente presento una EVA mayor de 2 y si este rebasaba 5, se inicio la administración de diclofenaco 75mg por vía intramuscular cada 12 horas. No hubo necesidad de recolocar sonda Foley ya que no hubo casos con retención urinaria. Tampoco hubo necesidad de aplicar nalbufina en casos de prurito o sedación.

VARIABLES Y DEFINICIONES

Variables Independientes:

- ✚ Administración de bupivacaina hiperbárica + fentanil + morfina
- ✚ Administración de bupivacaina hiperbárica + fentanil + morfina + clonidina

Variables Dependientes:

- ✚ Tiempo de Aparición del dolor
- ✚ Nausea
- ✚ Vomito
- ✚ Prurito
- ✚ Retención Urinaria
- ✚ Sedación
- ✚ Frecuencia Cardiaca
- ✚ Frecuencia Respiratoria
- ✚ Presión Arterial

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Dolor

Según la "International Association of the Study of Pain" el dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido.

Nausea

Sensación de enfermedad o malestar en el estómago que puede aparecer con una necesidad imperiosa de vomitar

Vomito

El vómito es una acción forzada que se realiza por medio de una contracción fuerte y hacia abajo del músculo del diafragma. Al mismo tiempo, los músculos abdominales se tensan

súbitamente contra un estómago relajado con un esfínter gastroesofágico abierto. Los contenidos del estómago son impulsados hacia arriba y hacia fuera de la boca

Prurito

Es una sensación desagradable de hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en el área afectada. El prurito puede presentarse en todo el cuerpo o localizado

Retencion urinaria

Se entiende como retención de orina la imposibilidad para llevar a cabo la micción y en consecuencia el vaciamiento vesical, a pesar del deseo y los esfuerzos que realiza el paciente para hacerlo.

ESTANDARIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y LOS PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN

Dolor. Se midió con la escala Visual Análoga. Tomando en cuenta como una línea de 0-10cms, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor sentido.

Prurito:

- 0 = Ausencia de Prurito
- 1 = Prurito mínimo
- 2 = Prurito moderado
- 3 = Prurito Intenso

Nausea o vomito:

- 0 = ausencia de nausea
- 1 = Mínima
- 2 = Moderada
- 3 = Intensa
- 4 = Presencia de Vomito

Retención Urinaria: Se pregunto si tuvo o no problemas para realizar la primera micción

Sedación: Se midió de acuerdo a la Escala de Ramsay.

NIVEL

CARACTERÍSTICAS

- | | |
|---|--|
| 1 | Paciente despierto, ansioso, agitado o inquieto |
| 2 | Paciente despierto, cooperador, orientado y tranquilo |
| 3 | Paciente dormido con respuesta a ordenes |
| 4 | Paciente dormido con respuestas breves a la luz y el sonido |
| 5 | Paciente dormido responde solo al dolor |
| 6 | El paciente no responde a ningún estímulo (luz, sonido o dolor). |

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva e inferencial, reportándose promedio y desviación estándar y para comparación entre grupos; se realizó prueba *T* de Student y U de Mann Whitney, considerándose como significativo $p < 0.05$

RESULTADOS

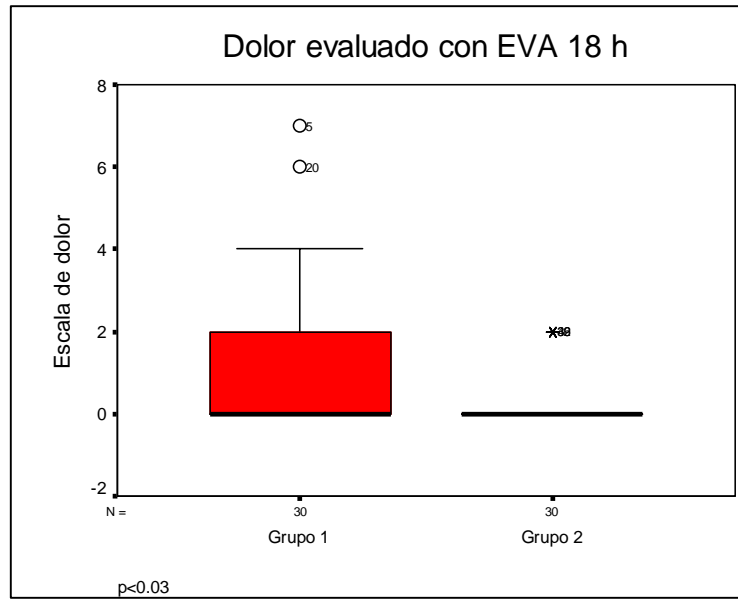
Se estudiaron 60 pacientes, 30 en el grupo A y 30 en el grupo B que fueron sometidas a operación cesarea, en el servicio de Obstetricia del Hospital Civil “Dr. Miguel Silva”, del periodo comprendido del mes de Mayo y Junio del año 2010 y que cumplieron con los requisitos de inclusión al protocolo.

Las características demograficas de la población estudiada fueron las siguientes. La edad en el grupo A (n=30) fue 25.1 ± 6.3 años; 72.5 ± 10.4 kilogramos; 160.8 ± 4.72 centímetros; el IMC de 28.0 ± 3.6 y la edad gestacional de 38.5 ± 0.9 . En cuanto B (n=30) la edad fue 25.3 ± 6.8 años; 76.0 ± 12.7 kilogramos; 160.7 ± 3.57 centímetros; el IMC de 29.4 ± 4.8 y la edad gestacional de 38.8 ± 0.92 .

No hubo diferencias estadísticas significativas en cuanto a los datos demograficos de la población. Estos resultados se muestran en la tabla 1.

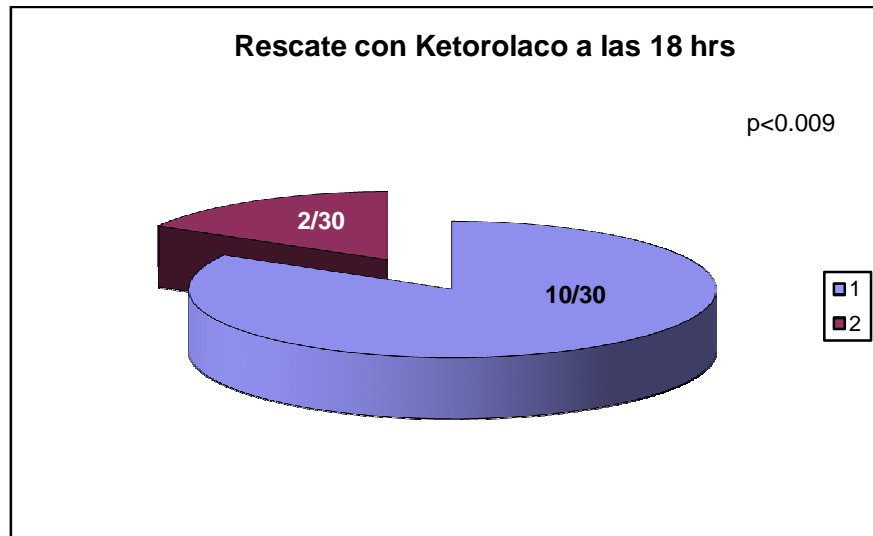
VARIABLE	GRUPO A n=30	GRUPO B n=30	P
Edad (años)	25.1 ± 6.3	25.3 ± 6.8	0.92
Peso (kg)	72.5 ± 10.4	76.0 ± 12.7	0.25
Talla (cm)	160.8 ± 4.72	160.7 ± 3.57	0.90
IMC	28.0 ± 3.6	29.4 ± 4.8	0.22
Edad Gestacional (semanas)	38.5 ± 0.9	38.8 ± 0.92	0.33
Se consideró significativo un valor de $P < 0.05$			

En cuanto a dolor, en las evaluaciones de las 0, 6 y 12 horas no hubo diferencia significativa estadísticamente hablando; sin embargo, a las 18 horas como se observa en la gráfica 1 sí hubo diferencia estadística entre los dos grupos con una $P < 0.03$ y se mantuvo esta tendencia hasta las 24 horas.



Gráfica 1. Comparación de dolor entre los dos grupos a las 18 horas
P < 0.03

Por lo anterior mencionado, 10 pacientes del grupo A ameritaron rescate con ketorolaco 30 mg intravenoso y a partir de las 18 horas en comparación a 2 pacientes del grupo B, con un valor de P < 0.009, estadísticamente significativo como se observa en la gráfica 2.



Gráfica 2.

A las 24 horas se rescataron con ketorolaco 14 pacientes del grupo A y 5 pacientes del grupo B con un valor de $P < 0.01$ estadísticamente significativo como se observa en la gráfica 3.



Gráfica 3.

Los efectos colaterales evaluados como náusea, prurito, vómito, retención urinaria y sedación no mostraron diferencia estadística significativa entre los dos grupos; asimismo, la puntuación Apgar del producto a los 1 y 5 minutos no mostró diferencia significativa alguna entre los dos grupos.

DISCUSIÓN

El uso de la morfina intratecal sola o asociada a clonidina para el alivio del dolor postoperatorio es una de las aplicaciones mas importantes dentro del campo de la anestesiología. En este estudio su mostro tener una gran utilidad en ambos grupos, sin embargo la incidencia de dolor y valores mayores dentro de la escala visual análoga fueron mayores en el grupo que recibió solo morfina, esto podría explicarse debido a las características farmacológicas de cada uno de estos medicamentos.

La morfina es un opioide que depositado en el espacio intratecal, a dosis de 100-200 µg, produce una analgesia que puede durar hasta 24 h.³² Esta larga duración no es posible conseguirla vía intravenosa, ni por supuesto con las mismas dosis administradas, lo que demuestra su efecto espinal. Tampoco es fácilmente entendible su duración clínica, cuando la vida media de eliminación del LCR es del orden de 73-140 min, lo que supone un tiempo de estancia máximo de 6-12 h^{33,34}. La explicación más racional es que el tiempo de persistencia en su biofase medular es mayor que el del LCR, aunque el hecho de ser un fármaco con una progresión rostral muy importante, produce un efecto supraespinal que podría ser el complemento a la analgesia observada de larga duración.

Los fármacos agonistas alfa₂ adrenérgicos han demostrado ser coadyuvantes de utilidad en anestesia, tanto en anestesia potenciando la acción de otros fármacos, como en proveer analgesia. Por vía espinal han demostrado asimismo tener efecto antinociceptivo, provocando una elevación del umbral nociceptivo tan prolongado como 18 horas, con un promedio de 5.5 horas, y hay reportes de que la analgesia producida excede la duración del bloqueo sensitivo, por lo que en el posoperatorio la necesidad de analgésico sistémico se reduce.

De acuerdo a lo anterior podemos entender el comportamiento analgésico en ambos grupos, en aquella pacientes que solo recibieron morfina la analgesia empezó a decrecer a las 18 horas y con ellos la necesidad de administrar analgésicos endovenosos, mientras aquellas que recibieron morfina con clonidina mostraron una analgesia postoperatoria mas prolongada y con menor necesidad de aplicar analgésicos, podemos pensar que las características farmacológicas de la morfina sinergizadas por las de la clonidina ayudan a tener un efecto analgésico mayor que si solo se usa morfina.

Sabemos que los efectos adversos tales como el prurito, retención urinaria, nausea, vomito, sedación por parte de la morfina e hipotensión, bradicardia, sedación por parte de la clonidina son dosis dependiente; en este estudio las minimas dosis aplicadas mostraron pocos efectos adversos en las pacientes:

En cuanto a nausea solo una paciente de cada grupo lo presento, ninguna presento vomito. Igual tuvo el mismo comportamiento la incidencia de prurito en ambos grupos, en el A 5 pacientes lo presentaron y en grupo B 6 pacientes, pero fue minimo y no requirió de dosis de rescate.

Al ser retirada la sonda vesical a las 4 horas postoperatorias, ninguna paciente presento retención urinaria; esto también atribuible a la dosis pequeña de morfina. Así mismo ninguna paciente presento sedación, lo que esta dosis es segura en la paciente sometida a cesarea.

El Apgar no fue diferente en ambos grupos, ningún neonato requirió de maniobras avanzadas de reanimación, lo que viene en relación a la propiedades farmacológicas de la morfina y la clonidina en el espacio subaracnoideo, las cuales impiden que estas difundan hacia el producto mientras se extrae del utero, lo que convierte a esta tecnica en segura para el binomio.

CONCLUSIONES

La combinación de morfina y clonidina mostró mayor efectividad en éste estudio tanto en prolongación de tiempo de analgesia postoperatoria como en confort referido por las pacientes.

Disminución en el requerimiento de analgésicos en el periodo postoperatorio inmediato en comparación a otras técnica de analgesia convencional utilizadas que retribuye en un menor costo económico.

Es una técnica segura para el binomio materno-fetal.

Tolerabilidad por las pacientes de efectos colaterales atribuibles al uso de morfina y clonidina.

Consentimiento Bajo Información

Secretaria de Salud de Michoacán
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
Departamento de Enseñanza e Investigación
Departamento de Anestesiología

Morelia Michoacán a _____ de _____ de 2010.

Nombre del Paciente _____

Nombre del Familiar _____

Conforme con la legislación sanitaria vigente en materia de prestación de servicios de salud y los lineamientos del comité de ética e investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva", el Dr. Erick Hernández Rodríguez médico residente del tercer año de la especialidad de Anestesiología, asesorada por la Dra. Rosalinda Castillo Lopez y la Dra. Claudia Agustina Ramos Olmos médicos adscritos al servicio de Anestesiología, solicitan mi consentimiento para participar voluntariamente en el estudio clínico intitulado "EFICACIA ANALGESICA POSTQUIRURGICA EN CESAREA CON MORFINA 75mcg vs MORFINA 75mcg + CLONIDINA 15mcg INTRATECAL" el cual tiene como objetivo obtener un periodo después de la cirugía sin dolor con la aplicación de morfina y/o clonidina al momento de realizar la anestesia.

BENEFICIOS

Es ampliamente conocido el uso de opioides por las diferentes vías de administración, en el caso morfina y clonidina subaracnoidea proporcionan una buena analgesia después de la cirugía, lo que incrementa la recuperación de la paciente, y disminuye las complicaciones de un periodo postoperatorio con dolor intenso.

RIESGOS

Al igual que con cualquier otra técnica existe la posibilidad de presentar: alergia, dolor de cabeza por la aplicación de la anestesia, lesión de los tejidos del área donde se aplique la anestesia proporcionada por las propias agujas, comenizon, no poder orinar, nausea, vomito, sueño o lesiones potencialmente mortales, debido a mi estado de salud previo o a efectos adversos de los medicamentos empleados.

Para disminuir los riesgos al mínimo, se seguirán las 10 acciones en seguridad de pacientes que la subsecretaria de innovación y calidad señalan: 1.-Manejo correcto de medicamentos, 2.-Identificación del paciente, 3.-Comunicación clara, 4.-Uso de protocolos y/o guías diagnósticas, 5.-Cirugías y procedimientos, 6.-Caída de pacientes, 7.-Infecciones nosocomiales, 8.- Factores humanos, 9.-Clima de seguridad, 10.-Haga co-responsable al paciente. Y cada uno de los anteriores con sus incisos correspondientes.

Se me informa que puedo solicitar más información o retirar mi consentimiento en cualquier momento sin explicación alguna, derivando de lo cual no habrá ningún tipo de represalia o retardo en mi tratamiento, que será tratado en forma cordial y respetuosamente como cualquiera de los pacientes que acuden a este hospital. Por lo tanto, una vez leído este consentimiento y habiendo entendido por completo todos los términos aquí utilizados y ya que han quedado todas mis dudas resueltas, CONSIENTO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.

CONSIENTO (paciente)

Familiar del Paciente

Medico que Informo

Medico que Realizó el Procedimiento Anestésico

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th ed. p491. New York, MacMillan. 1985.
2. Colasanti B: Narcotic analgesics. In Craig C, Stitzel R, editors: Modern Pharmacology ed 3. boston, Little, Brown, 1990.
3. Lord J et al: Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. Nature 1977; 267: 495.
4. Krieger DT and Liotta AS, Pituitary hormones in brain; where, how, and why? Science 1979; 205: 366-372.
5. Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Villarejo DM. editor. Farmacología aplicada a la anestesia (Intersistemas), PAC Anestesia 1, 1998; tomo A-3: 5-18.
6. Hugues J, Smith TW, Kosterlitz HW et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975; 258: 577.
7. COx BM, Opheim KE, Teschermaker H et al. A peptidelike substance from pituitary that acts like morphine. Purification and properties. Life Sci 1975; 16: 1777.
8. Goldstein A, Fischli W. Lowney LI et al. Porcine pituitary dynorphin: Complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 54-84.
9. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. Sci Am 1977; 236: 44.
10. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. Nature 1973; 245: 447.
11. McPherson RW, Feldman MA. Narcotics in neuroanesthesia. In: Estafanous FG (ed). Opioids in anesthesia II. p. 116. Boston. Butterworth-Heinemann, 1991.
11. Czlonkowski A et al: Opiate receptor binding sites in human spinal cord. Brain Res 1983; 267: 392-394.
12. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer L.: The opiates. Neuropsychopharmacology. Sunderland MA: SinauerAssociates 1997: 495-598.
13. Reisine T, Pasternak G.: Analgésicos opioides y sus antagonistas. En Goodman and Gilman. et al (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica 9th ed. McGraw-Hill Co. 1996; 557-593.
14. Bodnar R, Paul D, Pastemark G: Synergistic interactions between the periaqueductal gray and the locus coeruleus. Brain Res 1991; 558: 224-230.
15. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clin Neuropharmacology 1993; 16:118.
16. Lowenstein E. Hallowell P. Levin FH et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. N Engl J Med 1969; 281: 1389.
17. Rosow CE, Moss L. Philbin DM. Savarese LL. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 1990; 56: 93-96.
19. De Lange S, Stanley TH, Boscoe JM et al. Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ anaesthesia during coronary artery surgery. Can Anaesth Soc J 1983; 30: 248.
18. Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al. Butorphanol improves CO₂ response and ventilation after fentanyl. Anesth Analg 1984; 63: 814.

19. Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson CD et al. Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 647.
20. Becker LD, Paulson BA, Miller RD et al: Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976; 44: 291-6.
21. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 121-162.
22. Abboud TK, Lee K, Zhu J et al. Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: Effects on adverse reactions and analgesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 367.
23. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anesthesiology* 2004; 21 (4): 329-30.
24. Bernardis CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2002; 16: 489-505
- 25 Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 1999; 24: 303-10
- 26 Bernardis CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anaesthesiology* 1990; 73: 1214-9.
- 27 Bernardis CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 1991; 75: 827-32.
- 28 DiChiro GD, Hammock MK, Bleyer WA. Spinal descent of cerebrospinal fluid in man. *Neurology* 1976; 26: 1-8
- 29 Nordberg G et al. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anaesthesiology* 1984; 60: 448-54.
- 30 Bernardis CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anaesthesiology* 2003; 99: 455-65
- 31 Gaudette KE, Weaver SJ. Intraspinal use of morphine. *Ann Pharmacoter* 2003; 37: 1132-5.
- 32 Lauretti GR, et al. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo, for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anaesthesia and Analgesia* 1996; 82: 1182-7.
- 33 Gurkan Y, Canatay H, Ozdamar D, et al. Spinal anaesthesia for arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 513-7
- 34 Cauter B, et al. CSF morphine levels after lumbar intrathecal administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain. *Pain* 1998; 32: 141-6.
- 35 Jain K, Grover VK, Mahajan R, et al. Effect of varying doses of fentanyl with low doses of spinal bupivacaine for caesarean delivery in patients with pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Anaesthesia* 2004; 13 (4): 215-20.
- 36 Aragón MC, Calderón E, Pernia A, et al. Analgesia perioperatoria en cesárea: eficacia y seguridad del fentanilo intratecal. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 68-73.

37. Ready LB, Edqards W T. Management of acute pain: A practical guide. Seattle WA: IASP Publication, 1 9 9 2 .
- 38 . Aguilar JL. Estado actual del dolor postoperatorio. R e v. Soc Esp dolor 1995; 2: 73-75.
- 39 . Bonica JJ. Postoperative Pain. En: Bonica JJ, ed. T h e Management of Pain. (2ª ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1990:1.
- 40 . Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Prog Neurobiol 1992; 38: 397-421.
- 41 . Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contibute to capsaicininduced pain and hyperalgesia. J Neurophysiol 1991; 66: 212-227.
- 42 . Alexander JI, Hill RG. Pain: The size and measure of the problem. Postoperative Pain Control. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987; 1: 1-20.
- 43 . Melzack R, Abbott FW, Zackon W, et al. Pain on surgical wad: A survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. Pain 1987; 29: 67-72.
- 44 . Chen FL. Postsurgical pain relief: Patient´s status and nurse´s medication choices. Pain 1980; 9: 265-274 .
- 45 . McQuay HJ, Bullingham RES, Moore RA, et al. Some patients don´t need analgesics after surg e r y. JR Soc Med 1982; 75: 705-708.
- 46 . Korevaar WC. Talk, nerve blocks and exercise: Modern concepts in pain Management. En: Barash PG, ed. ASA. Refresher Courses in A n e s t h e s i o l o g y. Phidelfia: JB Lippincott, 1992; 20: 123-131.
- 47 . Pflug AE, Bonica JJ. Physiopatology and control of postoperative pain. Arch Surg 1977; 112: 773-781.
- 48 . Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: Release mechanims and modilyng factors. Clin. Anesthesiol 1984; 2: 315-339.
- 49 . Kehlet H. Pain relief and modification of the stress response. En: Cousins MJ, Phillips GD, eds. A c u t e Pain Management. New York: Churchill Livingstone, 1986; 3: 49-75.
- 50 . Miranda A. Valoración del dolor. En: A, ed. Dolor postoperatorio. Estudio, valoración y tratamiento, Barcelona: JIMS, 1992; 2: 27-56.
- 51 . Rawal N, Sjöstrand U, Cristoffersson E, et al. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. Anesth Analg 1984; 63: 583-592.
- 52 . Scott B. Postoperative pain relief. Reg Anesth 1982; 5 9 . Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, et al. Coronary hemodynamic effects of general anesthesia and surgery: modification by epidural analgesia in patients with ischemic heart disease. Reg Anesth 1982; 7: 8-1 8 .
- 53 . Shibat K, Taki Y, Futagami A, et al. Epidural anesthesia modifies cardiovascular responses to severe hipoxia in dogs. Acta Anaesthesil Scand 1995; 39: 748-7 5 3 .
- 54 . Bigler D, Hjortso NC, Kehlet H. Disruption of colonic anastomosis durin continuos epidural anesthesia: an early postoperative complication. Anesthesia 1985; 40: 278-280.
- 55 . Chapman CR. Psychological aspects of pain patient treatment. Arch Surg 1977; 112: 767-772.
56. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/ranitidina.htm
- Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
57. <http://www.libreriamedica8a.com/productos/3074.htm>

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

58. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Metoclopramida.htm

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

59. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ketorolaco.htm

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

60. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

61. Miller R. Anestésicos locales. En: Katzung B, editor. Farmacología Clínica y Básica. 7ma ed. México, DF: Manual Moderno, 1998.p. 497-505.

62. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/50292.htm

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

63. <http://www.libreriamedica8a.com/productos/411.htm>

Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

64. J. Sarvela and P. Halonen. A Double Blinded, Radomized Comparison Intrathecal and epidural Morphine for elective cesarean Delivery. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 95:436-40.

65. Heui-Ming Yeh, Li-Kuei Chen, et al. Prophylactic Intravenous Ondansetron Reduces the Incidence of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus in Patients Undergoing Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2000;91:172–5.