



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

HOSPITAL GENERAL "DR MIGUEL SILVA"

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN

TESIS

***"COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD ANALGESICA DE MORFINA SUBDERMICA vs.
MORFINA INTRATECAL EN HISTERECTOMIA ABDOMINAL BAJO ANESTESIA
REGIONAL"***

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. HORACIO TORRES SALDAÑA

ASESORES DE TESIS:

DRA. ROSALINDA CASTILLO LOPEZ.

DRA. MA. SANDRA HUAPE ARREOLA.

DR. JOSE GONZALEZ MACEDO.

MORELIA MICHOACÁN, a 15 de mayo del 2013.



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.

AUTORIZACIONES DE TESIS

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRAN URIBE
DIRECTOR DEL HOSPITAL “DR MIGUEL SILVA”

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MA. SANDRA HUAPE ARREOLA
ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS

DR. ARNULFO DURÁN MELGOZA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. SANTIAGO CORONA VERDUZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. ROSALINDA CASTILLO LOPEZ
ASESOR DE TESIS

DR. HORACIO TORRES SALDAÑA
SUSTENTANTE

CONTENIDO:

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	8
MARCO TEÓRICO.....	11
TRANSDUCCIÓN.....	13
TRANSMISIÓN DE LA PERIFERIA A LA MEDULA.....	15
VIAS ASCENDENTES.....	15
VIAS DESCENDENTES.....	17
MODULACION Y CONTROL DEL DOLOR.....	18
PERCEPCIÓN.....	19
MODULACION MEDULAR.....	29
FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR AGUDO POSOPERATORIO.....	20
LIBERACIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN.....	21
SENSIBILIZACIÓN PERIFERICA.....	23
MANEJO MEDICO DEL DOLOR.....	24
OPIOIDES.....	24
EFFECTOS COLATERALES DE LOS OPIOIDES.....	27
MORFINA.....	34
ANESTESIA NEUROAXIAL.....	36
FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES NEUROAXIALES.....	36
ANALGESIA ESPINAL CON OPIOIDES.....	38
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES NEUROAXIALES.....	38
ANALGESIA VIA SUBCUTANEA.....	39
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	41
JUSTIFICACIÓN.....	41
HIPÓTESIS.....	42
OBJETIVOS GENERALES.....	42
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	42
MATERIAL Y METODOS.....	42
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	43
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	44
PROCEDIMIENTO.....	45
VARIABLES DE ESTUDIO.....	46
DEFINICION DE CRITERIOS Y VARIABLES.....	47
UNIDADES DE MEDIDAS Y ESCALAS.....	49
ANALISIS ESTADÍSTICO.....	51
RESULTADOS.....	52
GRAFICAS.....	53
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	59
ANEXOS.....	63

RESUMEN:

A pesar de los numerosos estudios relacionados con el tema, resulta evidente seguir investigando sobre los beneficios terapéuticos, mecanismos de acción y efectos indeseables de la morfina así como alternativas de aplicación en la prevención del dolor posoperatorio, con el fin de incrementar el beneficio del paciente y disminuir las complicaciones, contribuyendo a una óptima recuperación.

En este estudio se comparó la efectividad analgésica y los principales efectos adversos de la administración subcutánea e intratecal de morfina a dosis equianalgésicas para el tratamiento del dolor posoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal bajo anestesia regional en el Hospital General Dr. Miguel Silva.

RESULTADOS: Los valores de EVA fueron significativamente menores en el grupo de morfina intratecal a las 6 y 12 horas ($p= 0.001$, $p=0.01$ respectivamente). La náuseas, vómito y prurito fueron los efectos adversos observados significativamente menores en el grupo de morfina intratecal.

CONCLUSIONES: La administración intratecal de morfina es una alternativa eficaz para el control del dolor posoperatorio en pacientes operadas de histerectomía abierta abdominal con menos efectos adversos en comparación con la vía de administración subcutánea.

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es un tipo especial de dolor agudo con gran repercusión en el área de la salud, ya que afecta tanto a los pacientes quirúrgicos que lo padecen, a la familia que “sufre” junto al paciente, a los médicos tratantes, al personal de enfermería que deben de ejecutar las indicaciones médicas para su tratamiento y a las instituciones involucradas: ⁽¹⁾

El dolor agudo es una compleja constelación de sensaciones displacenteras y expresiones emocionales asociadas al daño tisular, debido a estimulación nociva (inflamación) o por lesión directa (ruptura mecánica o estiramiento). Se considera dolor agudo a aquel con una duración variable entre pocos minutos, hasta uno a 3 meses. El dolor agudo se asocia a respuestas autonómicas, psicológicas y conductuales, en conjunto provocados por estímulos nocivos a nivel de la piel, estructuras somáticas superficiales y profundas o viscerales, disfunción muscular o visceral. ⁽¹⁾

A pesar del número creciente de opciones entre las técnicas de analgesia, el alivio del dolor posoperatorio continua siendo un problema en las unidades de cuidados del paciente quirúrgico, por lo que se requiere de un tratamiento analgésico precoz y adecuado que no conlleve un incremento en los efectos secundarios. ^(2,3)

Existe una manera más de abordar el dolor antes de que se desencadene, a esto se le conoce como analgesia preventiva. A comienzos del siglo XX, Crile introduce el concepto de interrupción de la vía del dolor previo a su establecimiento, a través de bloqueos regionales, interrumpiendo la comunicación nerviosa del neuroeje y evitando con ello cambios en el sistema nervioso central. El segundo hito lo marca Wolf, quien a partir de 1983 desarrolla estudios para lograr el bloqueo de la nocicepción y con ello, la disminución de la hipersensibilidad secundaria al dolor. Desde entonces, múltiples han sido los estudios que buscan validar o descartar el uso de analgesia preventiva como estrategia en el manejo del dolor. Han existido diversas definiciones para el concepto que han llevado a discrepancias en el análisis de resultados. Para

Kissin, la definición que más se ajusta para analgesia preventiva es: “el tratamiento que previene el establecimiento de la sensibilización del sistema nervioso central secundario a injuria incisional e inflamatoria, que comienza antes de la cirugía y cubre tanto el periodo quirúrgico como postoperatorio”. A diferencia de otras definiciones previas a ésta, donde importaba más la temporalidad preincisional de la analgesia y no se determinaba el grado de bloqueo ⁽⁴⁾. Kissin destaca dos condiciones para la relación de análisis y estudios clínicos importantes: 1. Bloqueo efectivo del estímulo aferente y de una duración suficiente. 2. Tratamiento combinado: preventivo, de mantenimiento y de rescate, en caso de que no sea efectivo. ⁽⁴⁾

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las prácticas anestésicas proceden desde tiempos remotos, pero la evolución de la especialidad se inició a mediados del siglo XIX, y no se estableció con firmeza hasta mediados del siglo pasado. La palabra Anestesia deriva del vocablo griego “ aisthesis”, definiéndose como la privación total o parcial de la sensibilidad producida por causas patológicas o provocadas con finalidad médica. Las civilizaciones remotas emplearon amapola de opio, hojas de coca y de mandrágora, para permitir al cirujano operar. La anestesia regional en los tiempos remotos consistía en la compresión de troncos nerviosos (isquemia nerviosa) o aplicación del frío (crioanalgesia). Es posible que los incas hayan practicado anestesia local mientras los cirujanos masticaban hojas de coca y escupían sobre la herida.

El origen de la anestesia regional moderna se acredita a Carl Koller, un oftalmólogo que demostró el uso de la cocaína tópica para la anestesia quirúrgica del ojo en 1884. Gaedicke aísla la cocaína en 1855, la cual se purificó en 1860 por Albert Neimann. El cirujano Willian Halsted demostró en 1884, el uso de cocaína para infiltración intradérmica y bloqueo nervioso. En 1885, el americano Leonard Corning inventó la anestesia espinal inyectando cocaína en la médula espinal lumbar. Robinson perfeccionó el método extrayendo la misma cantidad de líquido, y luego la rellenaba de cocaína. En Europa fueron los pioneros en anestesia local Antón Wofler, discípulo de Billroth y Paul Reclus, en Francia, que como siempre se han disputado el honor de haber sido los primeros en la técnica. Aún hay quien la llama “método de Shleich” a la anestesia regional en honor al médico alemán que la popularizó. August Bier tiene el crédito de la primera anestesia raquídea en 1898. La procaína fue sintetizada en 1904 por Alfred Einhorn y en el transcurso de ese año, Heinrich Braun le dio uso clínico como anestésico local.

La morfina es una droga que ya ha cumplido 210 años de vida. Es curioso que su nombre venga de la mitología, concretamente del dios grecorromano del

sueño, Morfeo. A lo largo de la historia fue utilizada de forma continua. Fue descubierta entre 1803 y 1805 por el alemán Friedrich Sertürner, aunque ya se fumaba desde el siglo I aC en Turquía e India. El químico alemán logró aislar el alcaloide principal del opio al que dio el nombre de morfina. Esta droga se utilizó con diversos fines a lo largo de la historia. Era común en las guerras sobre todo con uso anestésico o para calmar el dolor. Así se utilizó masivamente en la Guerra de Secesión americana y en la Franco-prusiana.

Mr. Belly publica en 1828 memorias acerca del uso de morfina en cerca de 800 pacientes, sus observaciones describían las indicaciones terapéuticas de la morfina, efectos colaterales, dosis empleadas, además de datos en relación con el desarrollo de tolerancia y posibilidad de abuso.⁽⁵⁾

Después del invento de la aguja hipodérmica durante la Guerra Civil Americana (1861-1865), las inyecciones de morfina resultaron ser indispensables para realizar intervenciones quirúrgicas. Claude Bernad en 1869 describe el empleo en la medicación preanestésica con morfina.

En los años 50 se inicia la anestesia para cirugía cardiaca manejada a base de opioides.

Lowenstein, en los años 60, usó grandes dosis de morfina para estabilizar la frecuencia cardíaca y presión arterial en la cirugía cardíaca.⁽⁶⁾

La aplicación de opioides por vía espinal con fines analgésicos fue descrita por primera ocasión en humanos en 1977 cuando Wang ⁽⁷⁾ informó sus investigaciones en ratas y mencionó en el último párrafo de su artículo que en la Clínica Mayo se había hecho un estudio clínico con morfina intratecal en pacientes con dolor rebelde secundario a cáncer. En este informe el autor hace hincapié en la importancia de tratar el dolor sin afectar otras funciones neurológicas. Dos años después Behar y cols mencionan el uso de la morfina peridural en pacientes con dolor secundario a cáncer y Wang publica el uso de morfina intratecal en 8 pacientes con dolor oncológico a los cuales les inyectó 0.5 a 1.0 mg de morfina obteniendo analgesia de 12 a 24 hr. En este estudio Wang sugería la posibilidad de utilizar aplicación espinal de opioides en analgesia obstétrica y en dolor postoperatorio.⁽⁸⁾

En 1980 Tung y cols publicaron el primer trabajo con morfina intratecal para tratar el dolor postoperatorio en un paciente de 52 años al cual le inyectaron 2 mg de morfina en 5 ml de solución salina en el espacio L2-L3 y utilizaron barbotaje con líquido cefalorraquídeo (LCR) para facilitar la difusión a los dermatomas torácicos, logrando analgesia adecuada por 26 hr.

En Nuestro país, la neuromodulación espinal del dolor con morfina se inició en pacientes con dolor oncológico y postquirúrgico, investigaciones que fueron presentadas en el XVI Congreso Latinoamericano de Anestesiología en Panamá en 1981.⁽⁹⁾

Desde entonces se han descubierto gran número de sustancias, derivadas de la cocaína en su mayor parte, que han hecho de la anestesia regional un método seguro y eficaz para evitar el dolor en las intervenciones quirúrgicas desarrollando nuevas expectativas en la especialidad, como las unidades de tratamiento del dolor, que están teniendo un crecimiento geométrico.

MARCO TEÓRICO

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido; El dolor es entonces un mecanismo de alerta que indica al individuo la posibilidad de daño inminente o manifiesto, de mal funcionamiento del propio organismo. Las vías involucradas en la transmisión de los impulsos dolorosos comienzan en receptores especiales denominados nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres que se encuentran en diferentes tejidos corporales como son piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascia, cápsulas de tejido conectivo, periostio, hoz cerebral; los demás tejidos apenas cuentan con terminaciones nociceptivas.

El conocimiento de la neuroanatomía y de la neurofisiología constituye las bases que sustentan su tratamiento racional, de ahí la importancia clínica de conocer estos procesos de forma general, para la interpretación de los conceptos fisiopatológicos y definir algunos conceptos:

Transducción; se refiere al proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en estímulo eléctrico.

Transmisión; es la propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del S.N.C.

Modulación; es el proceso de capacidad que tiene los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibido en las astas dorsales de la médula, pero aparentemente también a otros niveles, por ejemplo el sistema periférico.

Percepción; Proceso final en que los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

TRANSDUCCION

Durante años se pensó que el proceso ocurría en terminaciones sensoriales específicas (corpúsculos de Ruffini, Meissner y otros), estructuras encapsuladas que están en contacto con fibras A beta, que transmiten estímulos mecánicos de pequeña intensidad (Tabla 1). Hoy se sabe que ocurre en las terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras C amielínicas y de fibras A delta, que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina. Allí se inicia la despolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. La respuesta de estos receptores periféricos puede ser modificada por factores que la sensibilizan, aumentando la respuesta (acidez del medio, presencia de sustancias algógenas como prostaglandinas o bradikinas) o por otros que causan fatiga, disminuyendo su respuesta (estímulos mecánicos repetidos). Algunos receptores sólo responden a estímulos mecánicos intensos, otros a estímulos nocivos mecánicos y térmicos y otros tienen respuestas polimodales ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Estos receptores aumentan significativamente su respuesta eléctrica cuando los estímulos se hacen dolorosos.

Tipo	Inervación	Diámetro (m m)	Velocidad de Conducción (m/seg)
A	Alfa	Músculo esquelético	15 (12 - 20)
	Beta	Tacto y presión piel	8 (5 - 15)
	Gama	Huso muscular	6 (5 - 8)
	Delta	Mecanoreceptores	3 (1 - 4)
B	Nociceptores simpáticos	3 (1 - 3)	7(3-15)
C	Preganglionares mecanoreceptores nociceptores simpáticos preganglionares	1 (0,5 - 1,5)	1(0,5-2)

TRANSMISIÓN DE LA PERIFERIA A LA MÉDULA

Con algunas excepciones, todos los impulsos dolorosos se transmiten por fibras C, con velocidad de conducción lenta (0,5-2 m/seg) y por las A delta, con mayor velocidad de conducción (4-30 m/seg). Estas fibras, parte de la neurona en T o neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior (Figura 2). Las fibras de las astas anteriores, que se pensaba eran sólo eferentes y motoras, transmiten también impulsos sensoriales en más de un 15%; esto puede explicar el fracaso de algunas técnicas quirúrgicas, como la rizotomía, que sólo lesiona las raíces posteriores de los nervios espinales.

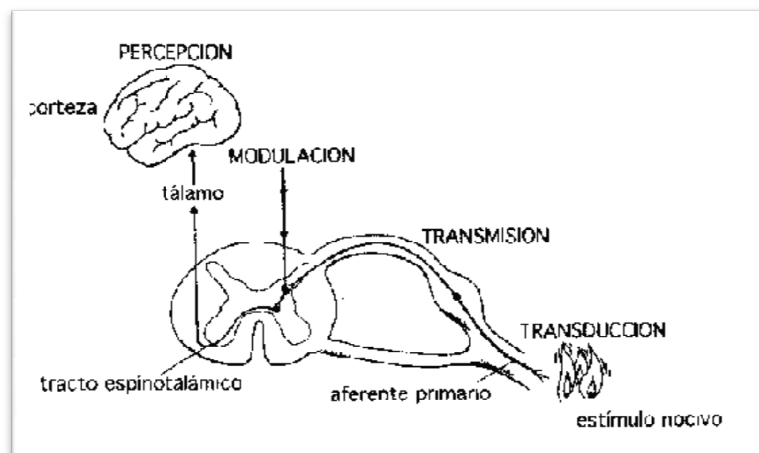


Figura 2. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, percepción y modulación. Modificada de Ferrante.

En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, pasando por los plexos, llegan a la médula a través de las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda. La sensación dolorosa más definida, intensa y breve, que se puede

percibir ante un estímulo somático, es transmitida por las fibras A delta. La evidencia de transmisión dolorosa por vía vagal no está comprobada en el hombre, pero pudiera tener importancia en casos especiales de dolor de origen visceral, como ocurre en el cáncer.

Lo característico de las fibras sensitivas es su ingreso a la médula, siguiendo una cierta distribución topográfica, de manera que a cada dermatoma sensitivo le corresponde un metámero medular, aun cuando existe un cierto grado de superposición que hace que un dermatoma táctil propioceptivo no corresponda exactamente a uno térmico, o que bajo anestesia espinal con analgesia de piel desde nivel T8 se pueda experimentar dolor a nivel de la cadera. En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificada por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III (Figura 3).

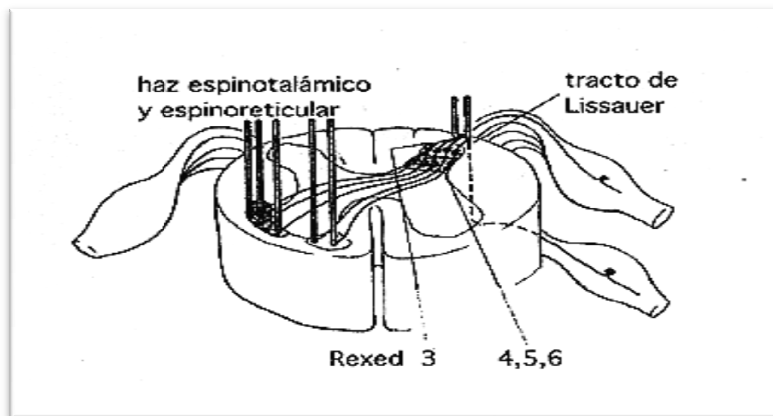


Figura 3. Transmisión del dolor en la médula espinal. Modificada de Phillips y Cousins.

Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI.

Es importante destacar que la segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona, proveniente de la piel o de una víscera, y que esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen pequeñas neuronas características de esta zona, las interneuronas, que de alguna manera modulan estas sinapsis. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anatómo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores.

Sustancias inflamatorias juegan un papel en la modulación del dolor, interfiriendo con la transducción, conducción y transmisión. Esta modulación puede ser consecuencia de la alteración de la tasa de transcripción y/o modificaciones postransduccionales de proteínas implicadas en las vías del dolor.⁽¹¹⁾

En las neuronas sensoriales de orden primarias o secundarias se pueden desarrollar productos químicos funcionales y alterar estructuras como respuesta a cambios en su entorno. Estos cambios pueden conducir a modificaciones de la transducción, conducción y la funcionalidad de transmisión de estas neuronas. Como resultado las funciones específicas de las neuronas sensoriales en la medición de la transmisión nociceptiva normal es cambiar a una nueva condición modificada que contribuye a un estado alterado de la sensibilidad, lo que se conoce como plasticidad neuronal y el dolor.

Con respecto a la biología celular molecular, la plasticidad neural puede ser el resultado de los cambios en el número de proteínas funcionales de una o varias que se producen a su vez a través de la transcripción de larga duración que depende de los cambios en el núcleo. En el citoplasma, algunas propiedades de las proteínas funcionales pueden ser cambiadas rápidamente a través de los cambios post-transduccionales, las citosinas, además de otros agentes inflamatorios, la influencia de estos procesos de modulación intracelular. Después de la unión de la citosina con el receptor específico de membrana se produce una cascada de señales de fosforilación de proteínas expresadas constitutivamente dentro de la célula. Esta señal de fosforilación de proteínas migra a través del citoplasma y condiciona una secuencia de localización nuclear. En el núcleo o el citoplasma, puede influir en la tasa de transcripción o inducir a cambios postraduccionales ⁽¹¹⁾.

VÍAS ASCENDENTES

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el espinoreticulotalámico (Figura 2). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo (Figura 3). Esto puede explicar algunos de los fracasos de técnicas analgésicas, como la cordotomía anterolateral (destrucción de los cruces descritos). El haz neoespinotalámico, que hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y pósterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinotalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, adquiriendo importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona

mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor.⁽¹²⁾

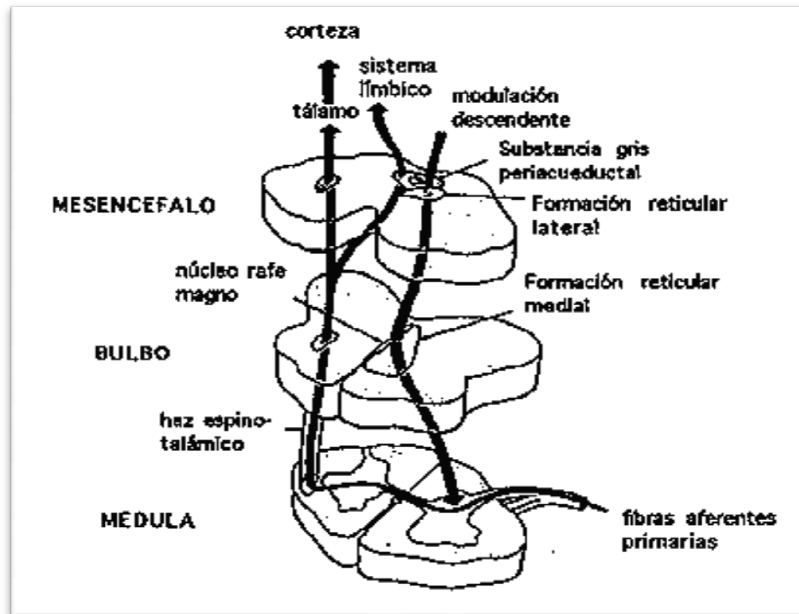


Figura 3. Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor.
Modificada de Phillips y Cousins, referencia 11.

VÍAS DESCENDENTES

Desde hace cincuenta años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral (Figura 3). Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas. Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Es necesario dejar en claro que existen sistemas inhibidores

descendientes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por norepinefrina y otro por serotonina.⁽¹¹⁾

MODULACIÓN Y CONTROL DE DOLOR

El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por el trauma o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema⁽⁵⁾. Por otra parte, un estímulo traumático o quirúrgico intenso puede provocar una contractura muscular refleja, que agrava el dolor en la zona, o un aumento de la actividad simpática eferente, que a su vez modifica la sensibilidad de los receptores del dolor. Esto puede explicar en parte el dolor de la causalgia. Por otro lado los mecanismos de modulación inhibitoria activan mecanismos que actúan a nivel periférico, como espinal y supraespinal. Los mejor conocidos son los que se encuentran en el asta dorsal medular, estando constituidos por neuronas intrínsecas espinales inhibitorias y fibras descendentes de origen supraespinal. (fisiopatología del dolor Barcelona). Esto es importante ya que la morfina tiene efectos a nivel del SNC para la neuromodulación del dolor.⁽¹³⁾

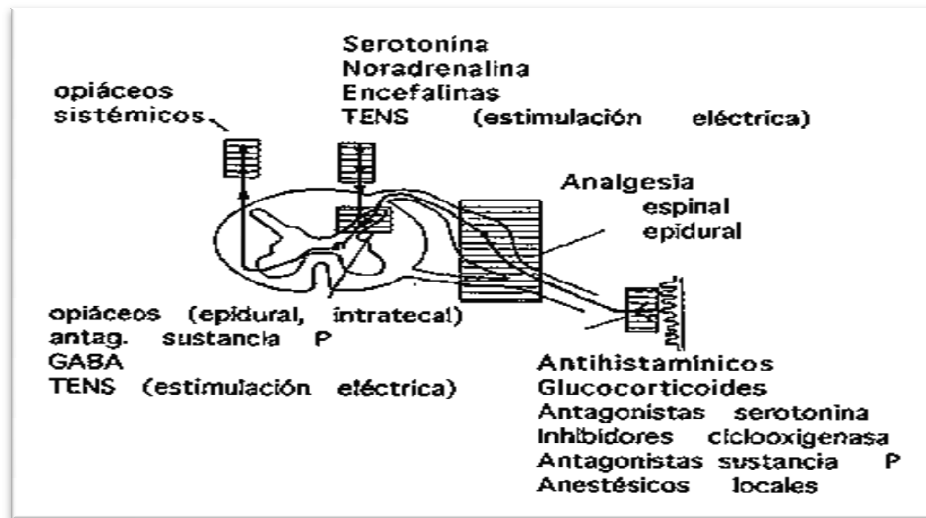


Figura 4. Sitios de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o drogas analgésicas. Modificada de Phillips y Cousins, Referencia 11.

PERCEPCIÓN

La experiencia del dolor sólo puede ser definida en términos de conciencia humana y como toda experiencia sensorial, no hay forma de cuantificarla. Dolor no es igual que nocicepción, nocicepción es la respuesta a la estimulación de los nociceptores. La nocicepción puede ocurrir en ausencia de dolor y el dolor puede estar presente en ausencia de nocicepción.⁽¹⁴⁾

MODULACION MEDULAR

Es la zona en la que más se ha estudiado el fenómeno. La sustancia P es capaz de despolarizar la segunda neurona y también se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, colecistoquininas, glutamato y ácido gamma-minobutírico (GABA). Este último actuaría como inhibidor presináptico. Las numerosas interneuronas del asta posterior, que hacen sinapsis con la primera o segunda neurona en los diferentes niveles descritos, reciben a su vez aferencias desde la periferia y de vías

descendientes. También existen colaterales desde las fibras A-alfa que liberan encefalinas que inhiben la liberación de sustancia P (Figura 4).

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La b-endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis, hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

La teoría de Melzack y Wall o teoría de la puerta de entrada, enfatiza el hecho que la percepción de la sensación dolorosa no sólo depende de la estimulación periférica y de la transmisión, sino de la modulación medular y central. Su formulación ha estimulado el estudio de muchas drogas y técnicas analgésicas. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica intrarraquídea, se basan en el hecho de que todas las fibras nerviosas aferentes tiene la capacidad de influenciar otros impulsos aferentes, principalmente a través de una inhibición presináptica. Estimulando un nervio mixto con impulsos no dolorosos, las primeras fibras en responder son las de mayor diámetro, y estas descargas a nivel medular serían capaces de inhibir la transmisión cefálica de los impulsos nociceptivos.⁽¹⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR AGUDO POSOPERATORIO

El dolor tiene puntos en común con la respuesta inflamatoria y existen dos eventos fisiopatogénicos comunes que destacar:

- 1.- Liberación de mediadores endógenos de inflamación.
- 2.- Sensibilización de los receptores dolorosos periféricos (nociceptores).⁽¹⁶⁾

LIBERACIÓN DE MEDIADORES ENDOGENOS DE INFLAMACIÓN

La lesión de los tejidos producida por enfermedad, cirugía, inflamación, etc., produce la liberación por parte de diferentes células (plaquetas, fibroblastos, leucocitos, macrófagos y mastocitos) de algógenos, que son sustancias químicas que rodean a los nociceptores y son capaces de estimularlos.

Son muchas las sustancias que actúan modulando la actividad de los nociceptores e interaccionan entre ellas. Por lo que, la modulación de sólo una de estas sustancias no es suficiente para alterar el nivel de dolor en la periferia.

Las más importantes:

Protones (H⁺, K⁺): se han descubierto una familia de canales iónicos que se activan al aumentar la acidez del entorno (disminución del pH). Se expresan en neuronas sensoriales de pequeño diámetro, convirtiéndoles en candidatos mediadores de la hiperalgesia en los tejidos inflamados y mal regados que se vuelven acidóticos. Activan los nociceptores (no se sabe si al aumentar la permeabilidad de la membrana o actuando sobre los receptores específicos) y aumentan los efectos de otros mediadores.

ATP: despolariza las neuronas sensoriales y su liberación en el tejido dañado puede aumentar la activación de los nociceptores.

Kininas (bradiquinina): con efectos proinflamatorios como: liberación de prostanoïdes, citoquinas y radicales libres desde gran variedad de células; estimulación de las neuronas simpáticas postganglionares que afectan el calibre de los vasos; degranulación de los mastocitos con liberación de histamina que estimula otros mediadores.

Prostanoïdes biosintetizados: a partir de ácidos grasos esenciales no saturados, como el ácido araquidónico, precursor de leucotrienos y tromboxano. Tienen un papel muy importante en la sensibilización de los receptores a otras sustancias. Aumenta la conductancia de la membrana al Na⁺ y a través de la liberación de sustancia P (SP) sensibiliza las neuronas reduce su umbral de activación y aumenta su respuesta a otros estímulos.

ROS (especies oxígeno reactivas): no activan los nociceptores, aunque sí aumentan los efectos de otros mediadores (bradiquinina, prostaglandina E2).

Serotonina: Procede de la agregación plaquetaria y degranulación de los mastocitos. Activa las neuronas sensoriales al aumentar la permeabilidad al Na⁺ a través de la activación de los receptores 5-HT y disminuye la permeabilidad al K⁺, además sensibiliza los nociceptores disminuyendo su umbral de activación al calor y presión.

Histamina: Produce vasodilatación, extravasación plasmática y edema, con la consiguiente liberación de otros alógenos (BK, serotonina). Proviene de la degranulación de los mastocitos activada por la sustancia P, interleukinas y el nerve grow factor (NGF), plaquetas y basófilos.

Sustancias neurogénicas: Las neuroquininas, sustancia P (SP) y neuroquinina-A (NKA) contribuyen a la inflamación neurogénica e hiperalgesia en la periferia y a los cambios en la excitabilidad del asta dorsal de la médula asociadas con la transmisión de las señales de dolor.

Las citoquinas (interleuquinas, interferón y FNT –factor de necrosis tumoral–): también relacionadas con la hiperalgesia indirectamente a través de varios mecanismos: liberación de prostanoïdes, expresión de Nerve Grow Factor (NGF) o receptores bradiquinina.

El Nerve Grow Factor (NGF): tiene un papel clave no sólo en el desarrollo de las neuronas sensitivas y autonómicas, sino también en el proceso de nocicepción. Este factor, el cual es regulado al alza por el proceso inflamatorio, es producido en la periferia por los fibroblastos y las células de Schwann y actúa aumentando la excitabilidad de los nociceptores contribuyendo a la hiperalgesia.

Otras sustancias moduladoras descritas de la transmisión nociceptiva periférica son Noradrenalina (NE), y el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos tienen un papel causal en el dolor asociado a inflamación, traumatismo, tumores, isquemia y en gran variedad de condiciones patológicas.⁽¹⁷⁾

SENSIBILIZACION PERIFERICA

Normalmente cuando las fibras aferentes C y A δ son activadas por un estímulo breve de gran intensidad, que produce escaso daño tisular, se produce dolor transitorio que sirve como alarma fisiológica. Sin embargo, durante la inflamación producida por lesión (cirugía), las fibras aferentes son activadas por estímulos de menor intensidad y el dolor que se produce difiere en calidad y puede ser más persistente. Aunque con la estimulación repetitiva, la mayoría de los órganos sensoriales se fatigan y responden cada vez menos, se ha demostrado que las fibras C polimodales involucradas en la nocicepción muestran la respuesta opuesta. Con la estimulación repetitiva, las fibras nerviosas terminales exhiben una sensibilidad aumentada, menor umbral de activación y una respuesta aumentada y de mayor duración a un estímulo dado e incluso actividad espontánea. Este fenómeno es el llamado sensibilización periférica.

En ciertas condiciones patológicas el dolor es desencadenado en forma exagerada por estímulos nociceptivos de baja intensidad, es el fenómeno clásico de hiperalgesia descrito inicialmente por Lewis, en el cual el punto de partida puede incluir el tejido lesionado (hiperalgesia primaria), y puede involucrar los tejidos sanos adyacentes (hiperalgesia secundaria).

Esta hiperalgesia tiene como substrato fisiológico el fenómeno de sensibilización de nociceptores polimodales. El mensaje generado por los nociceptores periféricos es amplificado por las sustancias liberadas en el foco inflamatorio.⁽¹⁸⁾

MANEJO MÉDICO DEL DOLOR

El dolor postoperatorio puede ser abordado por varias vías, dentro de las cuales se encuentra la analgesia multimodal, la cual produce un óptimo alivio del dolor por múltiples vías. La combinación de técnicas analgésicas y fármacos, poseen un efecto sinérgico o efecto aditivo con decremento del requerimiento para una medicación individual y de aquí una disminución de los efectos adversos.⁽²⁰⁾

El concepto de analgesia preventiva fue inicialmente introducido por Crile y después Wall sugirió que la administración de opioides o anestésicos locales antes de la cirugía podría disminuir el daño activado por las fibras amielínicas tipo C asociadas con la incisión y por lo tanto la intensidad del dolor postoperatorio⁽⁴⁾. Así, en ausencia de intervención postincisional, el hallazgo de que el dolor o el consumo de analgésico disminuyen, es evidencia de un efecto analgésico preventivo.⁽⁴⁾

OPIOIDES

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC.⁽²¹⁾

Los efectos analgésicos de los opioides son debidos a la activación del sistema opioide endógeno, el cual es el principal mecanismo inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva en mamíferos. El sistema opioide endógeno es un sistema neuroquímico compuesto por receptores (receptores opioides) y sustancias transmisoras (péptidos opioides endógenos), los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), y se encuentran en estrecha relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. El sistema opioide endógeno se encuentra también en localizaciones no-neurales como tejidos de reproducción, células cromafines y sistema inmune, en donde su acción fisiológica es escasamente

conocida. El sistema opioide endógeno es activado por estímulos nociceptivos y como consecuencia se produce una modulación inhibitoria de la información nociceptiva.⁽²²⁾

Desde un punto de vista teórico existen diferentes métodos para activar el sistema opioide endógeno y conseguir un efecto antinociceptivo. Estos métodos son: 1) estimular la liberación de péptidos opioides endógenos por ejemplo con estimulación eléctrica, placebo o acupuntura; 2) incrementar la concentración de péptidos opioides endógenos a nivel de los receptores opioides, mediante inhibidores de las encefalinasas o mediante implantes de células cromafines; 3) activar los receptores opioides con la administración de agonistas opioides. Hasta el momento, aunque todos estos métodos han demostrado su eficacia a nivel experimental, la activación de receptores opioides con agonistas continúa siendo el más efectivo. Así cuando los opioides se administran para el tratamiento del dolor, se unen a los receptores opioides originando efectos antinociceptivos y otras acciones del sistema opioide endógeno.^(22,23)

La caracterización del sistema opioide endógeno se ha realizado basándose en el examen de los efectos farmacológicos de los alcaloides opioides. Los múltiples efectos de la administración exógena de opiáceos, sugieren que estos fármacos interaccionan a múltiples niveles. Los lugares de unión para los opioides se describieron por vez primera en el SNC de mamíferos en 1973, y dos años más tarde se identificaron los ligandos endógenos para estos receptores. Inicialmente se identificaron tres familias de péptidos opioides endógenos genéticamente independientes: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Incluyen unos 20 péptidos con actividad opioide, originados a partir de moléculas precursoras inactivas (propio-melanocortina, pro-encefalina y pro-dinorfina). Las similitudes en la organización de sus genes sugieren un antecesor común.⁽²³⁾

Los efectos antinociceptivos de los opioides están mediados por la unión a proteínas específicas de membrana llamados receptores de opioides, localizadas a nivel supraespinal, espinal y periférico. Los receptores opioides (μ ,

δ y κ) se diferencian entre sí por su configuración, distribución anatómica y afinidad a los opioides. Pero todos ellos producen antinocicepción al ser activados por agonistas opioides, aunque parece que pueden modular distintos tipos de dolor. Tanto los péptidos opioides endógenos como los fármacos opioides producen sus efectos fisiológicos (POE) y farmacológicos (opioides) uniéndose al mismo tipo de receptor opioide.⁽²³⁾

La mayoría de receptores opioides actúan a través de la proteína G de membrana, inhibiendo la adenilato ciclasa. Esto produce una disminución en los niveles intracelulares de segundos mensajeros (por ejemplo AMPc) y altera la fosforilación de proteínas intracelulares y como consecuencia se producen respuestas celulares a corto plazo (modificando la permeabilidad de los canales iónicos de membrana, sobre todo para K^+ y Ca^{++} , disminuyendo la excitabilidad neuronal); y a nivel del núcleo se producen cambios en la expresión de genes (aumentando o disminuyendo). Estas modificaciones en la expresión de genes pueden contribuir a explicar los fenómenos de tolerancia y dependencia, que ocurren tanto con opioides como otras sustancias de abuso.^(22,23) La caracterización molecular de los receptores opioides ha permitido el estudio de su distribución anatómica exacta. La distribución de los receptores opioides en el tejido nervioso muestra que estos se sitúan en las capas más superficiales del asta posterior de la médula espinal y a nivel cerebral, siendo su concentración mayor a nivel de la estructuras límbicas, núcleos del tálamo y áreas de control de funciones viscerales, así como su expresión a nivel periférico: ganglios de la raíz dorsal, células endocrina y en el sistema inmune; por tanto se han demostrado receptores opioides a nivel pre, post y extrasináptico. En el sistema nervioso periférico se han encontrado receptores opioides en fibras nerviosas sensoriales y simpáticas de piel y articulaciones, en los plexos submucosos del intestino, vejiga urinaria y en los conductos deferentes. A nivel gastrointestinal los receptores opioides se expresan en condiciones normales, pero en otras estructuras como en piel y articulaciones, sólo se expresan después de una lesión tisular y en presencia de cambios inflamatorios. Los mediadores inflamatorios liberados durante la lesión tisular y

la inflamación alteran la excitabilidad de los nervios periféricos. Numerosos mediadores químicos activan o sensibilizan las terminaciones sensoriales periféricas siendo los causantes de la producción de dolor e hiperalgesia.^(8, 22,23) Otros mediadores liberados durante el proceso inflamatorio disminuyen la excitabilidad nerviosa y la liberación de neuropéptidos excitatorios, produciendo una modulación inhibitoria. Investigaciones recientes sugieren que el SOE tiene un papel importante en la modulación inhibitoria durante la inflamación periférica.⁽²²⁾

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides determinan su absorción, distribución, biotransformación y eliminación. Estas características pueden variar de forma significativa entre diferentes individuos, en función de diversos factores: edad, características génicas, presencia de enfermedades y administración simultánea de otros fármacos. Los opioides se absorben fácilmente por varias vías: tracto gastrointestinal, mucosa nasal, pulmón, por vía transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa y espinal. El efecto es menor por vía oral que por vía parenteral debido al metabolismo en el primer paso hepático. La concentración de estas drogas es mayor en tejidos más vascularizados, como el hígado, riñón, pulmón y cerebro. El paso a través de la barrera hematoencefálica es limitado, y depende de la liposolubilidad del fármaco. Se metabolizan en el hígado y se excretan principalmente en la orina. Existe una gran variabilidad individual entre las concentraciones plasmáticas alcanzadas y el efecto obtenido. Esto depende de la concentración analgésica mínima efectiva (MEAC) de cada opioide, que varía en cada individuo. Para conseguir una analgesia adecuada, han de alcanzarse concentraciones de fármaco en plasma superiores a la concentración analgésica mínima efectiva; sin embargo la ventana terapéutica de los opioides es estrecha, lo que significa que para que aparezcan los mínimos efectos indeseables con un control óptimo del dolor, las concentraciones plasmáticas deben mantenerse justo por encima de la concentración analgesia mínima efectiva específica para cada paciente, siendo además preferible que dichas concentraciones sean estables, sin la aparición de picos y valles.⁽²⁴⁾

EFECTOS COLATERALES DE LOS OPIOIDES

Los opioides ejercen su acción sobre diferentes sistemas, por lo que en ocasiones además del efecto deseado, generalmente una analgesia adecuada, aparecerán efectos indeseables. Los más frecuentes son la sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, tolerancia, dependencia física, prurito, estreñimiento o retención urinaria.

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) son un problema conocido desde finales del siglo XIX. Su presencia supone una disminución del bienestar del paciente y un riesgo de complicaciones graves. El vómito es un acto reflejo complejo coordinado desde el tronco cerebral el cual es sensibilizado por los opioides y efectuado por contracción de la musculatura del tracto digestivo, de la faringe, facial y lingual, diafragma y de las paredes abdominal y torácica, simultáneas a la relajación del esfínter esófagogástrico. Esta respuesta motora, a menudo, pero no siempre, es precedida por la sensación de náuseas. Los receptores quimiosensibles detectan los agentes eméticos en la sangre: algunos agentes interactúan selectivamente con un receptor, mientras otros activan un rango más amplio de receptores. Una vez activados, la cadena de señales transmite esta información por medio de neuronas en el área postrema al núcleo del tracto solitario adyacente. Estas neuronas tienen aferencias a un generador central que coordina la secuencia de la emesis.⁽²⁵⁾ Los factores de riesgo para que se presenten son: el sexo femenino, la duración de la cirugía, el no fumar y el antecedente de cinetosis. El tramadol y la morfina se asocian con más náusea y vómito que otros opioides. Por la vía intratecal, también son más prevalentes con el uso de morfina que con fentanilo. Se puede presentar como un efecto sistémico o como resultado de la migración cefálica, por el líquido cefalorraquídeo, de los opioides e interacción con los receptores en el área postrema.⁽²⁵⁾ El tratamiento es a base de metoclopramida, cisaprida, ondansetrón, dexametasona, haloperidol, proclorperacina, dimenhidrato; y cuando estos agentes son inefectivos,

entonces se debe de cambiar la ruta de administración de los opioides o la rotación de los mismos está indicada.⁽²⁶⁾

Constipación: Existen datos controvertidos del estreñimiento inducido por opioides, reportándose del 29 al 90% sin diferencia entre el opiáceo o la vía de administración oral o transdérmica. Los efectos de los opiáceos en el intestino se reflejan en inhibición del vaciamiento gástrico, incremento del tono del esfínter ileocecal y anal, componente peristáltico en el plexo mioentérico, reducen la motilidad del intestino delgado y colon, inhiben la actividad propulsiva y frecuencia del tránsito intestinal, e incrementan la absorción de agua y electrólitos tanto en intestino delgado como en colon. El reflejo de la defecación se altera, hay una reducida sensibilidad para la distensión e incremento del tono interno de los esfínteres dado por estimulación de receptores Mu en el sistema nervioso entérico. Ante la carencia de medicamentos más específicos para el estreñimiento inducido por opioides, las recomendaciones de tratamiento son los laxantes, senna más lactulosa y polietilenglicol. Los laxantes se dividen en: laxantes de superficie (docusato sódico); laxantes osmóticos (lactulosa); formadores de bolo (metamucil); agentes hiperosmóticos (sorbitol y sulfato de magnesio); lubricantes (aceite mineral); laxantes por contacto (senna); laxante rectal y mecánicos (enemas, desimpacción), y procinéticos (metoclopramida y cisaprida).⁽²⁷⁾

Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides son los síntomas del ámbito neurológico, desde trastornos cognitivos hasta convulsiones, el cuáles causado por la acumulación de ciertos metabolitos tóxicos de los opioides. La morfina ha sido el opioide más estudiado, la cual se conjuga en el hígado con ácido glucurónico y entre otros, produce dos de sus metabolitos más conocidos y estudiados: morfina 3glucurónido (M3G) y morfina 6 glucurónido (M6G). El M6G tiene gran afinidad por receptores mu y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria). El M3G tiene menos afinidad por receptores opioides, pero sí por receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), receptores activados por glutamato, aminoácido excitatorio que actúa en los centros de control del dolor.

Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y por tanto pareciera ser el responsable de los efectos de neurotoxicidad.⁽²⁸⁾

El síndrome de neurotoxicidad incluye alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia. Existen ciertas condiciones o factores de riesgo para desencadenar este cuadro, que son importantes de tener en consideración al indicar opioides: dosis altas de opioides, rápida escalada de dosis, pacientes en terapia prolongada con opioides, edad avanzada, deterioro orgánico cerebral, deshidratación, insuficiencia renal, uso concomitante de otros fármacos de acción central como antidepresivos, benzodiazepinas y anticolinérgicos.⁽²⁸⁾

Los síntomas de neurotoxicidad que se presentan se describen a continuación:

1. Alteraciones cognitivas: como confusión, sedación, déficit de atención y cálculo, que pueden ser fluctuantes.
2. Delirium: que corresponde a una disfunción reversible del sistema nervioso central, de curso agudo o subagudo, secundario a alguna alteración médica, metabólica o farmacológica.

Alteración del nivel de conciencia y dificultad para mantener y dirigir la atención, alteraciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) no explicados por demencia previa. Evolución rápida y fluctuante durante el día. Evidencia de un proceso patológico subyacente.

Alucinaciones: son alteraciones de la percepción, ya sean visual, auditiva o táctil. Pueden ser parte del delirium.⁽²⁸⁾

Mioclonías y convulsiones: las mioclonías son movimientos repentinos, breves e involuntarios de uno o varios grupos musculares (multifocales), siendo estas últimas las más frecuentemente asociadas a uso de opioides.

Pueden ser de inicio nocturno y progresar luego durante el día. Su presencia se ha asociado al uso de opioides junto con antidepresivos y antipsicóticos, y a daño renal. Eventualmente pueden evolucionar a convulsiones tónico clónicas generalizadas. La aparición de convulsiones se ha visto mayormente relacionada al aumento brusco de dosis o a dosis altas de opioides.

Se han postulado muchas causas sobre el origen de las mioclonías y convulsiones secundarias a opioides, el M-3-glucuronido, a través de su acción en receptores NMDA, como ya se mencionó parece ser el responsables de esta hiperexcitabilidad central.⁽²⁸⁾

Hiperalgnesia y alodinia: Es la respuesta exagerada o desproporcionada ante un estímulo doloroso, y la alodinia corresponde a una respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo. El uso de opioides, especialmente en forma crónica, puede también asociarse al desarrollo de hipersensibilidad al dolor. Su aparición podría estar relacionada con el metabolito de la morfina M3G, el cual activa de manera indirecta receptores NMDA. Se explica por la entrada masiva de calcio en el interior de las neuronas lo que lleva a una despolarización celular mantenida y a un estado de hiperexcitabilidad.⁽²⁸⁾

Ante la sospecha de neurotoxicidad inducida por opioides, siempre se debe descartar otras etiologías que por sí solas sean responsables de los síntomas. Si se confirma que los síntomas son secundarios al uso de opioides se recomienda el siguiente manejo: Hidratación, disminuir las dosis de opioides, cambiar ruta de administración del opioide, rotación de opioides.

El fenómeno de tolerancia también es responsable en parte el metabolito M3G de la morfina, al unirse a receptores NMDA, activando una cascada de mediadores químicos, lo cual lleva a desacoplar la proteína G del receptor opioide, haciéndolo menos respondedor a la acción de los agonistas opioides.⁽²⁸⁾

La sedación es un efecto secundario común de los opioides. Si la sedación está afectando de manera significativa la calidad de vida del paciente y se desea tratamiento, el uso de psicoestimulantes es apropiado. La analgesia con opioide intratecal presenta una incidencia baja y ocurre por lo general con dosis de morfina superiores a 300 mcg.

Acciones sobre la respiración: La morfina produce una clara y permanente depresión de la respiración, por acción directa sobre el centro respiratorio. La depresión producida es directamente proporcional a la dosis de morfina.

La depresión máxima se observa a los 7 minutos después de la administración I.V., a los 30 minutos luego de la administración I.M., y a los 90 minutos posteriores a la administración S.C., la depresión respiratoria usualmente dura 2-3 horas, pero puede permanecer evidente aún a las 5-6 horas de la administración. El mecanismo de depresión respiratoria (μ), está relacionado con la activación de receptores μ , y κ . Los opioides inhiben de esta manera, la respuesta del centro respiratorio al incremento de CO_2 . La respuesta de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos a la disminución de PO_2 , no se afecta. La morfina inhibe también los centros nerviosos superiores (pontinos y medulares), responsables de la ritmicidad respiratoria, por lo que se produce disminución del volumen corriente, y bradipnea. La depresión respiratoria puede ser tan intensa en casos de intoxicación como para disminuir la frecuencia en 2-3 respiraciones por minuto. La sedación profunda es el principal indicativo de que el paciente desarrollará depresión respiratoria. El tratamiento se realiza con oxígeno nasal, y revertir el opioide a base de naloxona a 2 mcg/Kg cada tres minutos hasta mejorar el estado de alerta, monitorización y vigilancia ya que la vida de acción de la naloxona es menor al de algunos opioides. El metilfenidato puede disminuir la sedación y posiblemente también potenciar las propiedades analgésicas de los opioides. Otros medicamentos usados comúnmente incluyen la dextroanfetamina y la cafeína. Los psicoestimulantes pueden producir efectos adversos como la agitación, confusión, alucinaciones, disminución del apetito, temor y taquicardia. Nuevos agentes, como modafinil, tienen menos efectos adversos, pero son costosos. ⁽³⁰⁾

Acciones sobre la piel: La morfina y sus derivados, provocan usualmente vasodilatación, lo que ocasiona rubicundez, sobre todo en la cara. Este efecto puede deberse parcialmente a la liberación de histamina, lo que puede explicar también el prurito y el incremento de sudoración frecuentemente observado luego de la administración de morfina, el prurito también puede deberse a los efectos de los opioides sobre los sistemas neurales porque también es

provocado por los opiodes que no producen liberación de histamina y desaparece rápidamente con la administración de naloxona.⁽³⁰⁾

Retención urinaria: Es más frecuente con la técnica neuroaxial que con la parenteral. Más común con morfina que con fentanilo. Las dosis terapéuticas de morfina producen incremento del tono y las contracciones del uréter. Lo mismo ocurre con el detrusor de la vejiga, lo que a veces ocasiona urgencia para miccionar. El tono del esfínter de la vejiga está también aumentado dado por la inhibición del sistema nervioso parasimpático sacro, lo que puede provocar dificultad en la micción o en la cateterización en caso de intoxicación. Por lo tanto la morfina en las vías urinarias produce hipertonía, que se debe más a un espasmo del esfínter vesical, que a contracciones de la musculatura lisa de los uréteres. El tratamiento se realiza con colocación de sonda vesical evacuante. También hay reversión de este efecto con naloxona, naltrexona y nalbufina.⁽³¹⁾

Tolerancia, Dependencia física y Adicción: El desarrollo de tolerancia, dependencia psíquica y física o franca adicción y abuso compulsivo subsiguiente, constituyen los factores más importantes para la limitación del uso clínico de los opioides. La administración crónica, se acompaña de necesidad de aumentar la dosis, a fin de seguir obteniendo los mismos efectos farmacológicos. La tolerancia y la dependencia, son procesos adaptativos a nivel celular (neuronal). La tolerancia se desarrolla primariamente para los efectos analgésicos, euforizantes, sedativos, y depresores del centro respiratorio. La adicción a los opioides constituye uno de los más graves problemas en el abuso de drogas. El síndrome de abstinencia se desarrolla rápidamente, y constituye un grave peligro para el adicto por su intensidad, llegando al máximo de manifestaciones de abstinencia a las 36-48 hs de la última dosis. En un primer momento puede aparecer un estado de necesidad psíquica, caracterizada por una modificación del comportamiento, con el objeto de procurarse la droga, y prevenir la privación de ella.

Después de algunas horas (8 a 16hs.), aumenta la nerviosidad, la irritabilidad y la agitación, el paciente bosteza con frecuencia, padece rinorrea y transpira abundantemente. Más tarde (aproximadamente 24 hs), se observa dilatación

pupilar, con piloerección, luego temblores con sacudidas musculares, mialgias (a nivel de espalda, miembros y abdomen). El sujeto vomita, pierde orina, y defeca. Presenta anorexia e insomnio. Según la importancia y la duración de la toxicomanía, este cuadro puede ser crítico, la respiración se acelera, aparece hipertermia, hiperglucemia, y es posible un colapso cardiovascular y muerte.⁽³²⁾

MORFINA

La morfina es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina, es una sustancia controlada, opioide agonista potente utilizada en premedicación, anestesia, analgesia, tratamiento del dolor asociado a la isquemia miocárdica y para la disnea asociada al fracaso ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar⁽³⁵⁾. La morfina sigue siendo el pilar de la analgesia sistémica para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa. La morfina administrada por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa confiere una rápida acción, sus efectos se presentan entre los 3 y 5 minutos después de su aplicación; el efecto máximo por vía subcutánea o intramuscular se alcanza entre 50 y 90 minutos, y por vía intravenosa a los 20 minutos; la duración alcanza un rango de 4 a 6 horas.⁽³⁵⁾

La administración intratecal de morfina produce efecto analgésico máximo con dosis mucho menores que las requeridas por otras vías, además de tener un aclaramiento más lento lo que otorga una analgesia sostenida de hasta 24 horas.⁽³⁶⁾

La morfina tiene una unión a proteínas del 40% con un volumen de distribución de 1.5 a 4.7 L/kg. Aunque pasa fácilmente la barrera placentaria encontramos niveles altos en sangre fetal, no sucede lo mismo con la barrera hematoencefálica ya que la morfina por ser hidrófila atraviesa difícilmente esta barrera, pero se distribuye con rapidez en todos los tejidos. La concentración plasmática de morfina tiene una declinación multifásica, la técnica de radioinmunoanálisis demostró una desaparición rápida durante las primeras 5 a 10 horas para continuar con una fase lenta hasta por 48 horas, en orina sus

metabolitos pueden ser detectados incluso después de varios días después de la dosis administrada.⁽³⁷⁾

La biotransformación de la morfina se realiza en el hígado (90%) por el citocromo P450 2D6. Los principales metabolitos son 3-glucorónido, el 6-glucorónido el 3,6-glucorónido y por N-desmetilación en la forma de normorfina, si se administran dosis muy altas de morfina el 3-glucorónido antagoniza los efectos produciendo hiperalgesia y mioclonías. Se cree que este metabolito es el responsable de desarrollo de la tolerancia a la morfina. Por el contrario el metabolito 6-glucorónido se considera metabólicamente activo.⁽³⁸⁾

La morfina se elimina por conjugación por vía urinaria y biliar. El 90% de la dosis se elimina por orina a las 24 horas mientras que el resto lo hace por las heces. En los pacientes con disfunción renal, puede producir una acumulación de los metabolitos con el correspondiente aumento de los efectos tóxicos.

Los efectos de la morfina se presentan cuando se acopla a los receptores μ y κ para estimular su función lo que produce analgesia, la estimulación de los receptores κ producen disforia y algunos efectos psicomiméticos como desorientación ⁽³⁸⁾. La analgesia que da la morfina se asocia con un notorio sentimiento de tranquilidad, además de que no se acompaña de pérdida de la conciencia ni deterioro de las capacidades intelectuales y funciones motoras. La morfina tiene efecto estimulador sobre el III par craneal por lo provoca miosis, efecto directo sobre el centro respiratorio causando depresión respiratoria y enlentecimiento del ritmo de la respiración. En el sistema gastrointestinal la morfina aumenta el tono muscular del antro del estómago, duodeno, así como el intestino grueso, acompañado de aumento de la presión intrabiliar, reducción de la secreción gástrica, pancreática y biliar, todo lo cual resulta en constipación y retraso en la digestión. Aunque a dosis terapéutica tiene escasos efectos sobre la presión arterial, frecuencia y ritmo cardíaco puede presentar hipotensión ortostática por vasodilatación periférica, la náusea y vomito se debe a la estimulación directa del sistema vestibular.⁽³⁷⁾

La combinación por vía epidural de morfina con anestésicos locales potencializan el efecto analgésico. La morfina también potencializa el efecto sedante e hipnótico de los anestésicos generales, benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos, relajantes musculares, barbitúricos, ansiolíticos e hipnóticos, algunos antihistamínicos y con los antidepressivos potencializan el efecto depresor. ^(38,39)

ANESTESIA NEUROAXIAL

La anestesia neuroaxial es una técnica que consiste en la aplicación de un medicamento cercano al cordón espinal, intratecalmente dentro del espacio subaracnoideo o epidural en los tejidos grasos alrededor de la duramadre, por inyección o infusión a través de un catéter. Esta técnica fue inicialmente desarrollada desde hace 100 años en la forma de anestesia espinal. Desde entonces es empleada para administrar un gran número de medicamentos y proveer anestesia, analgesia y tratamiento para la espasticidad en un gran número de enfermedades agudas y crónicas. Inicialmente solo los anestésicos locales fueron utilizados por esta ruta, pero en el año 1900 fue introducida la morfina para el tratamiento de procesos dolorosos. Los efectos neuroaxiales de la administración de opioides es el resultado de la acción compuesta de efectos regionales directos sobre los receptores opioides cerebrales, del transporte cefálico vía el líquido cefalorraquídeo, y de los efectos centrales y periféricos de la absorción sistémica⁽⁴⁰⁾.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES NEUROAXIALES

La disponibilidad de un opioide tras su administración perimedular depende de la capacidad de distribución desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular, el cual está localizado en el asta posterior de la sustancia gris de la medula espinal (lamina II), la cual a su vez está rodeada de sustancia blanca. Tras su colocación intradural estos tejidos se reducen. En cambio cuando estos medicamentos se administran endovenosamente el flujo

sanguíneo lo depositara a una distancia de unas micras de su biofase supra medular teniendo que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Estas diferencias en las distancias de difusión determinaran las potencias relativas diferentes de cada opioide según la vía de administración empleada. “Cualquier droga depositada en el espacio epidural disminuirá su concentración en función de la redistribución a los tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá del volumen y de las propiedades fisicoquímicas relativas de dichos tejidos con relación a las del opioide en particular.

Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofilicas) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanilo o fentanil, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares”. Por lo anteriormente expuesto la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima determinara una mayor cantidad de droga disponible en la biofase medular, condición que cumplen en mayor parte los fármacos hidrofílicos como la morfina. En el caso de la morfina su acción ha podido ser prolongado hasta por 48 horas debido a una presentación de envoltura liposomal. Por consiguiente la analgesia puede ser conseguida a sitios distantes de la colocación de la droga, sin embargo la amplia distribución rostral a través del líquido cefalorraquídeo de la droga permite que esta alcance niveles cerebrales mayores aumentando el riesgo depresión respiratoria.⁽⁴⁰⁾ Con respecto a la resistencia de las meninges, la difusibilidad a los opioides está dada en el 90% por la aracnoides y el resto por la duramadre.

ANALGESIA ESPINAL CON OPIOIDES

Cualquier opioide inyectado vía intratecal, 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. Los efectos adversos supra espinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz ⁽⁴¹⁾.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES NEUROAXIALES

Al igual que con la administración sistémica la depresión respiratoria es el efecto adverso más importante y que potencialmente amenaza la vida. Este puede ocurrir por la absorción sistémica del medicamento y o por migración rostral dentro de líquido cefalorraquídeo. La morfina intratecal resulta en una depresión respiratoria de mayor duración que la ocasionada por dosis equivalentes de opioides intravenosos. Este efecto es dosis dependiente para el mismo opioide y para la misma ruta de administración. Los ancianos muestran una mayor predisposición a este efecto adverso motivo por el cual la dosis debe ser reducida a la mitad para la administración neuroaxial. El prurito es un efecto adverso característico de la administración de opioides neuroaxiales y en especial de la ruta intratecal, con una incidencia reportada del 30-100. La náusea y el vómito continúan siendo de los principales efectos adversos asociados al uso de opioides y las dosis requeridas para producirlos son mucho más bajas por vía intratecal que por vía sistémica.

ANALGESIA VÍA SUBCUTÁNEA

Es una ruta poco utilizada en los EE.UU., a pesar de que ha existido desde hace más de una década. Consiste en la administración de medicamentos y líquidos en el tejido celular subcutáneo. La vascularización del tejido subcutáneo es similar a la que se observa en los músculos. La administración de medicamentos y líquidos por esta vía elimina el primer paso de metabolismo hepático, por esta razón se obtiene una alta biodisponibilidad cercana al 90%. Existen factores que van a condicionar la absorción del medicamento: las características físico-químicas de la sustancia, la condición cardiovascular, la

presencia de vasoconstricción cutánea, el sitio de aplicación y el ejercicio físico. Se realiza la inserción de una aguja mariposa, o catéter de teflón en el tejido subcutáneo en ángulo de 45 o 60° y se fija con un apósito transparente para visualizar la piel circundante. Los sitios de inserción más comunes son la piel del tórax o el abdomen, aunque se han descrito sitios como el área escapular posterior, muslo, flanco o deltoides. La aguja puede permanecer insertada de 5 a 7 días. La administración de líquidos se puede realizar de tres formas diferentes: infusión continua (24 h), infusión nocturna (8-12h) e infusión por bolos (2-3 bolos/día).^(41,42)

Los principales medicamentos opioides administrados por vía subcutánea son la morfina, diamorfina e hidromorfona. Estos son los medicamentos de elección por su vida media corta y porque las concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente. Existen numerosos estudios acerca del uso de la vía subcutánea en pacientes que se encuentran recibiendo cuidados paliativos para el manejo de diferentes síntomas.

La administración de soluciones de opioides altamente concentradas en el tejido celular subcutáneo por medio de bombas de infusión portátiles, ha permitido que los pacientes permanezcan móviles en el hospital y que sean enviados a casa de forma segura y con adecuado alivio del dolor. Bruera y cols., reportaron 5 casos de pacientes que desarrollaron toxicidad local severa (eritema, edema y dolor en el área de infusión) durante la administración subcutánea de morfina e hidromorfona, a los cuales se les debía cambiar el sitio cada 24 horas. A estos pacientes se les inició diamorfina subcutánea aumentándose la duración del sitio de infusión sin demostrarse cambio en el control del dolor o toxicidad sistémica.⁽⁴²⁾

Mathew y cols., investigaron en 6 pacientes hospitalizados el uso de metadona subcutánea. La duración de la administración del medicamento fue entre 4 y 60 días, no se reportaron casos de suspensión de metadona secundaria a toxicidad local (definida como inflamación), esta se manejó con cambio en el sitio de administración una vez cada cuarto día o la aplicación concomitante de la metadona mezclada con dexametasona. Se ahorra dinero con el uso de la

metadona subcutánea, además esta vía ha mostrado ser tan segura y efectiva como la vía venosa, por lo cual es ideal para su uso en cuidados paliativos.⁽⁴²⁾

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto analgésico del uso de morfina subdermica en comparación con la administración intratecal a dosis equianalgésica?

JUSTIFICACION:

El control posoperatorio del dolor en pacientes sometidas a histerectomía abdominal es indispensable para disminuir los efectos biológicos y psicológicos que pueden afectar la reincorporación y la reintegración a las actividades normales. El dolor postquirúrgico no tratado puede alterar el tránsito intestinal y favorece las náuseas y vómitos, incluso propiciando íleo y potencial translocación bacteriana, efecto negativo sobre la función respiratoria favoreciendo atelectasias, retención de secreciones y neumonía, retrasa la movilización y promueve el trombo-embolismo, así como el incremento del costo del manejo analgésico. Hasta el momento no existe evidencia en la literatura que estudie el efecto analgésico así como los posibles efectos secundarios al comparar la vía de administración subdermica e intratecal de la morfina a dosis equianalgésica. En este trabajo se plantea la evaluación comparativa de la efectividad equianalgésica postoperatoria en pacientes sometidas a histerectomía abdominal empleando la vía de administración subcutánea y la administración intratecal de morfina.

HIPOTESIS:

La vía de administración subdérmica de morfina en comparación con la administración por vía intratecal en dosis equianalgésica, tiene efecto analgésico semejante en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

OBJETIVOS GENERALES:

Comparar el efecto analgésico de la administración de morfina por vía subdérmica y por vía intratecal en dosis equianalgésicas, en pacientes sometidas a histerectomía abdominal en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Comparar el efecto analgésico de la administración intratecal y subdermica de morfina en dolor agudo posquirúrgico de histerectomía abierta mediante escala analogo-visual (EVA).

Comparar los efectos adversos más frecuentemente observados con la administración de morfina subdermica e intratecal a dosis equianalgésicas tales como:

- 1) Depresión respiratoria.
- 2) Prurito.
- 3) Nauseas.
- 4) Vómito
- 5) Sedación.

MATERIAL Y METODOS

Universo o población.

Todas las pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

Muestra.

Pacientes sometidas a histerectomía total abdominal, que cumplieron con el protocolo de estudio en el servicio de ginecología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Se formaron dos grupos de estudio, el grupo 1 integrado por pacientes a las cuales se administró morfina intratecal y el grupo 2 por pacientes a los que se aplicó morfina subdermica.

Diseño experimental.

Estudio clínico, controlado, experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal y aleatorizado.

CRITERIOS DE INCLUSION.

-Edad entre 18 a 60 años.

-Con estado físico I-II. Según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA).

-Pacientes sometidos a histerectomía total abdominal con diagnósticos benignos diversos.

-Pacientes que aceptaron participar en el estudio y que firmaron el consentimiento informado diseñado para este propósito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años.
- Pacientes con historia de asma.
- Estado físico III-V según el ASA.
- Pacientes que no aceptaron la anestesia regional.
- Pacientes con alguna farmacodependencia.
- Pacientes con falla renal y/o hepática.
- Alérgicas a los medicamentos utilizados en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que presentaron alguna complicación anestésico-quirúrgica.
- Pacientes en las que se utilizó alguna otra técnica analgésica.
- Pacientes que revocaron el consentimiento.
- Pacientes que no cumplieron con los datos completos en el expediente clínico.

PROCEDIMIENTO.

El presente estudio fue realizado en el departamento de anestesiología del Hospital General de Morelia “DR. MIGUEL SILVA”, previo consentimiento del comité de ética, así como el consentimiento informado y por escrito de las pacientes que se incluyeron en el estudio. En este protocolo se incluyeron un total de 60 pacientes que mediante aleatorización (con tabla de números aleatorios), fueron divididas en dos grupos, Grupo 1 n=30, con administración de morfina intratecal 100mcg combinado con la dosis de anestésico local al momento del bloqueo y Grupo 2 n=30 con la administración de morfina subdérmica dividido en 4 dosis, la primera iniciando el procedimiento quirúrgico a las 6, 12 y 18 horas posquirúrgicas. Todas las pacientes se premedicaron con ranitina 50 mgs IV, midazolam 1.5 mgs IV, metoclopramida 10 mg, ondansetron 8 mg IV, 30 minutos antes de la anestesia regional.

Al ingresar a la sala de operaciones, las pacientes fueron monitorizadas con electrocardiograma, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso y tensión arterial no invasiva.

La anestesia regional se realizó mediante bloqueo subaracnoideo, con la paciente en decúbito lateral izquierdo, previa asepsia y antisepsia de la región lumbar se aplicó lidocaína al 2% como anestésico local a nivel de L2 L3 para posteriormente el paso de una aguja Whitacre No. 25, hasta el espacio subaracnoideo localizado por la salida de líquido cefalorraquídeo, se administró bupivacaina hiperbárica 15 mg (pisa) más 100mcg de morfina (Analfin LC) para el grupo 1, en el grupo 2 se aplicaron 15 mg de bupivacaina hiperbárica y se procede a colocar un miniset subcutáneo 21G o 23 G en cara externa de tercio medio de brazo no dominante, previa asepsia y antisepsia cubriendo con adhesivo transparente (Tegaderm) y se aplica la primera dosis de morfina subdérmica 0.5 ml (5mgs) inmediatamente después del bloqueo y después cada 6 hr (3 dosis más).

Al finalizar el procedimiento quirúrgico, se tomó nota de la hora de administración de la primera dosis de morfina subcutánea, a partir de la cual se inició el periodo de vigilancia postoperatoria que abarco 24 horas, durante las cuales se monitorizó oximetría, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, escala visual análoga, nauseas, prurito y escala de Ramsay con intervalos de recolección de datos cada 6 horas (Tabla A). Para la evaluación del dolor se utilizó escala visual análoga (Tabla B).

Para garantizar los aspectos éticos del estudio a todas las pacientes antes del ingreso al quirófano se les explico la hoja de consentimiento y del procedimiento.

MANIOBRA DE RESCATE

Se administraron 5 mg de morfina subdermica, cuando el dolor fue mayor de 4 según EVA en cualquier momento del estudio para ambos grupos.

VARIABLES DE ESTUDIO.

- 1.- Administración de morfina subdermica.
- 2.- Administración de morfina intratecal.

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Dolor.
2. Náusea
3. Vómito
4. Prurito
5. Sedación
6. Depresión respiratoria.

DEFINICION DE CRITERIOS Y VARIABLES

DOLOR.

Se define como experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial. Explicado ampliamente en los mecanismos y vías del dolor.

NÁUSEA.

Se definen como sensación de malestar, que el sujeto refiere como deseo de vomitar. Se perciben en la parte posterior de la faringe y en el epigastrio; y se acompañan de: pérdida del tono gástrico, contracciones duodenales y reflujo del contenido intestinal al estómago.

VÓMITO.

Es la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca, siendo causado por la contracción fuerte y sostenida de los músculos abdominales, el descenso del diafragma y la apertura del cardias. El acto del vómito implica una secuencia de eventos que pueden dividirse en tres fases: pre-eyectiva, eyectiva y post-eyectiva.

La fase pre-eyectiva se caracteriza por náuseas acompañada de signos autonómicos como salivación, deglución, palidez y taquicardia.

La fase eyectiva comprende al vómito, caracterizado por contracciones fuertes y sostenidas en la porción proximal del intestino, del esfínter pilórico y de la porción pilórica del estómago. Estas tres respuestas llenan el cuerpo y el fondo del estómago, dilatándolo; a continuación hay relajación del esfínter superior e inferior del esófago, inspiración y cierre de la glotis. La contracción de los

músculos abdominales y del diafragma ocasiona que el estómago expulse su contenido.

La fase post-eyectiva consiste en respuestas autonómicas y viscerales que devuelven al organismo a un estado de reposo, con o sin náuseas residuales.

PRURITO

Consiste en una sensación cutánea que cuando es moderada o intensa desencadena una respuesta motora, más o menos enérgica, que es el rascado. Naturalmente, la severidad del prurito y, por ende, el rascado que induce, depende de los estímulos desencadenantes, del estado de las terminaciones y vías nerviosas donde se captan y por las que se transmiten éstos, y de la capacidad de percepción de los centrostalamocorticales correspondientes. Los episodios leves y de corta duración, aun cuando puedan recidivar durante cierto tiempo, apenas causan trastornos. Por el contrario, cuando el picor es intenso, prolongado y/o recurrente origina importantes lesiones cutáneas secundarias. El prurito no debe considerarse como una enfermedad sino como un síntoma, y como tal debe realizarse un diagnóstico etiológico que nos posibilitará un enfoque terapéutico adecuado y la detección precoz de procesos de elevada morbimortalidad.

UNIDADES DE MEDIDAS Y ESCALAS DE CLASIFICACIÓN.

DOLOR.

Se midió en función de la escala análoga visual del dolor EVA, a las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y a las 18 a 24 horas, en donde 0 es no hay dolor y 10 es el peor dolor que ha experimentado. La paciente expresó libremente su experiencia subjetiva del síntoma y el recolector de la información lo superpuso a una escala milimetrada, de tal forma que fue posible cuantificar la intensidad del dolor.

NÁUSEAS.

Se midieron en función del número de eventos referidos por la paciente, tiempo de aparición a las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y de las 18-24 horas e intensidad de las náuseas de acuerdo con la escala de calificada del 0 al 5, donde 0 significa ausencia de náusea 1 prevista (las nausea se prevén y deben suministrarse medicamentos como profilaxis), 2 leve (capas de tolerar alimento o medicamentos por la boca), 3 moderada (falta de apetito, capaz de tomar ocasionalmente pequeñas comidas), 4 alta (Sin apetito, Incapaz de tolerar alimentos/medicamentos por la boca) y 5 intensa ⁽⁴⁴⁾. Estas determinaciones se realizaron por el anestesiólogo de base o residente de anestesiología.

VÓMITOS.

Se midieron el número y el tiempo de aparición de episodios de vómitos de las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y de las 18-24 horas.

Fueron medidos por anestesiólogo de base o residente de anestesiología.

PRURITO

Se midió el número, el tiempo de aparición y la intensidad de los mismos a las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y de las 18-24 horas.

Fue medido por anestesiólogo de base o residente de anestesiología.

La intensidad del prurito se midió con escala EVA de 0 al 10; donde 0 significa ausencia de prurito y 10 significa la sensación máxima de prurito.

DEPRESION RESPIRATORIA

Se midió la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tiempo de aparición de las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y de las 18 a 24 horas.

Fue evaluado por el anestesiólogo de base o por el residente de anestesiología. La frecuencia respiratoria normal se tomó de 12 a 20, en donde menos de 12 se consideró como bradipnea y mayor de 20 taquipnea. La saturación de oxígeno se evaluó con oxímetro de pulso en donde una cifra menor de 90% se consideró como hipoxemia.

SEDACION

Se midió con la escala de Ramsay las 0-6 horas, 6-12 horas, 12-18 horas y de la 18-24 horas.

La evaluación se llevó a cabo por el anestesiólogo de base o residente de anestesiología. Escala de Ramsay: 1.- Paciente agitado, ansioso, incontrolable, 2.- Colabora, orientado, tranquilo, 3.- Ojos cerrados, responde a órdenes verbales y a mínimos estímulos, 4.- Dormido, responde rápidamente a estímulos luminosos y auditivos, 5.- Dormido, responde perezosamente a estímulos luminosos y auditivos y 6.- No responde a estímulos⁽⁴⁸⁾.

FUENTES DE INFORMACIÓN.

Expediente clínico.

MÉTODOS Y TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Se aplicó un cuestionario para el interrogatorio directo y se vació la información en una hoja de cálculo de Excel 2007 para la concentración.

PLAN DE PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Como tesis y finalmente participación en congreso.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PREVENCIÓN DE RIESGOS.

Este proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rige la investigación clínica en el Estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki, entre otros. Con la aprobación de los comités de Investigación y de Ética de esta institución.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, reportándose como medianas para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizó promedio y desviación estándar. La estadística inferencial para el análisis comparativo entre grupos utilizó la prueba T de Student para variables cuantitativas y la U de Mann Whitney para variables cualitativas. Se consideró como significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

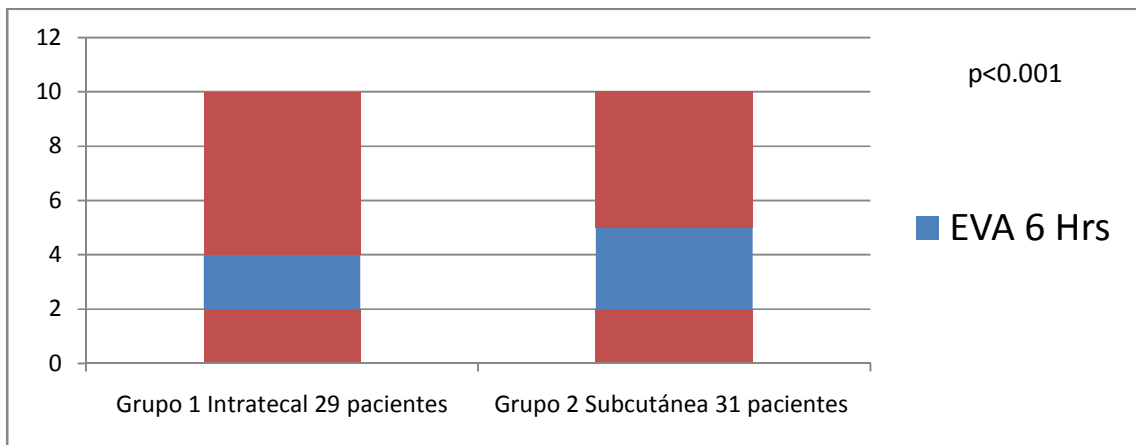
Se incluyeron un total de 60pacientes, de los cuales 30 pacientes pertenecieron al grupo morfina intratecal y 30pacientes al grupo morfina subdermica. Cabe mencionar que una de las pacientes del grupo de morfina intratecal se reasigno a el grupo 2 de tratamiento debido a que requirió de rescate de morfina subdermica desde el primer momento en el posoperatorio, quedando los grupos conformados de la siguiente manera Grupo 1 n=29 pacientes para morfina intratecal y Grupo 2 n=31 pacientes para morfina subdermica.

La edad promedio y desviación estándar del Grupo 1 fue de 51.2 ± 4.5 y del Grupo 2 fue de 47.5 ± 6.5 años. El peso promedio del Grupo 1 fue de 69.8 ± 6.6 , y el Grupo 2 de 65.5 ± 10.3 . En las variables hemodinámicas tales como Frecuencia Cardiaca, Tensión Arterial Sistémica, Tensión Arterial Diastólica no se observaron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 1)

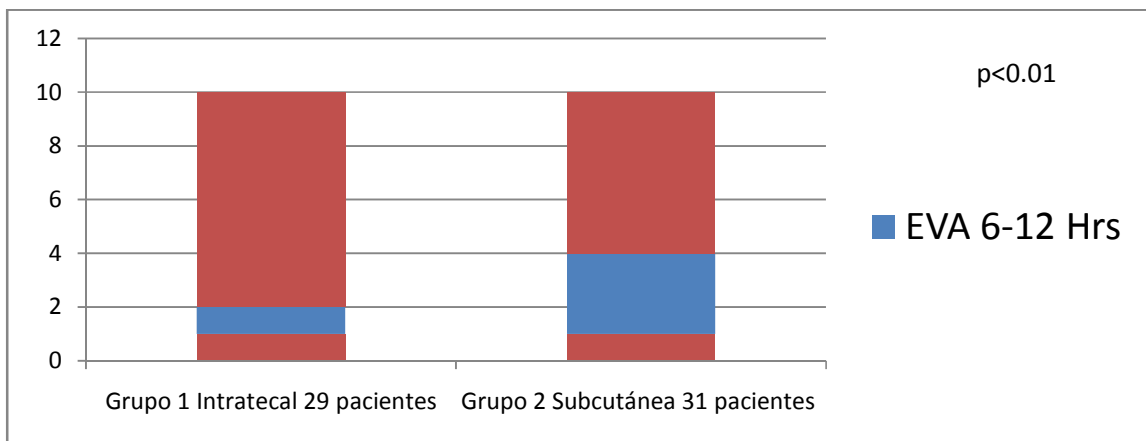
Tabla 1. Características demográficas de los grupos de tratamiento.

VARIABLE	GRUPO 1.	GRUPO 2.
	Vía de administración intratecal (n=29)	Vía subcutánea (n=31)
Edad (n± D.S)	51.2 ± 4.5	47.5 ± 6.5
Peso(n ±D.S)	69.8 ± 6.6	65.5 ± 10.3
Frecuencia cardiaca basal	70.1 ± 9.4	69.7 ± 10.5
FC 6 hr	64.6 ± 9.4	73.9 ± 13.7
FC 12 hr	65.3 ± 8.8	72.3 ± 11.9
FC 18 hr	62.8 ± 6.6	64.4 ± 8.3
FC 24 hr	64.5 ± 8.2	71.4 ± 11.4
Tensión arteria sistólica basal	118.5 ± 8.5	119.7 ± 11.4
TAS 6 hr	115.2 ± 8.3	116.5 ± 9.4
TAS 12 hr	113.1 ± 7.2	113.5 ± 6.8
TAS 18 hr	118.6 ± 4.6	116.8 ± 6.1
TAS 24 hr	117.2 ± 5.5	116.8 ± 4.9
Tensión arterial diastólica Basal	76.8 ± 8.6	73.8 ± 5.7
TAD 6 hr	77.3 ± 5.7	77 ± 5.8
TAD 12 hr	77.8 ± 3.2	78 ± 3.4
TAD 18 hr	78.6 ± 2.7	80.2 ± 2.3
TAD 24 hr	77.6 ± 4.2	75.7 ± 5.9

En la evaluación del dolor mediante EVA, se observó una diferencia estadísticamente significativa a las 6 y 12 hr en favor del Grupo 1. La mediana del Grupo 1 fue de 2 (rango de 2-4) y del Grupo 2 fue de 4 (rango de 2 a 5) a las 6 hr (Grafica 1). A las 12 hr, el Grupo 1 presento una mediana de 2, sin variaciones en el rango y el Grupo 2 de 2 (rango 2 a 4) (Grafica 2).



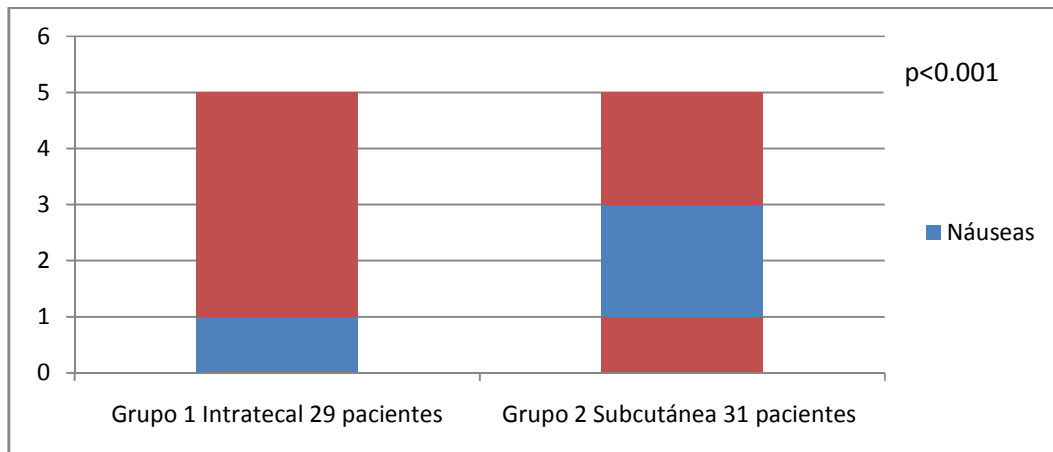
Grafica 1 Comparación del EVA a las 6 hr.



Grafica 2 Comparación del EVA a las 12 hr

Respecto a la náusea se tuvo una diferencia estadísticamente significativa ya que en el grupo 1 solo una paciente la presentó (escala de náusea 1, rango 1) En el grupo 2, 20 pacientes presentaron náusea (rango de 1 a 3) (grafica 3).

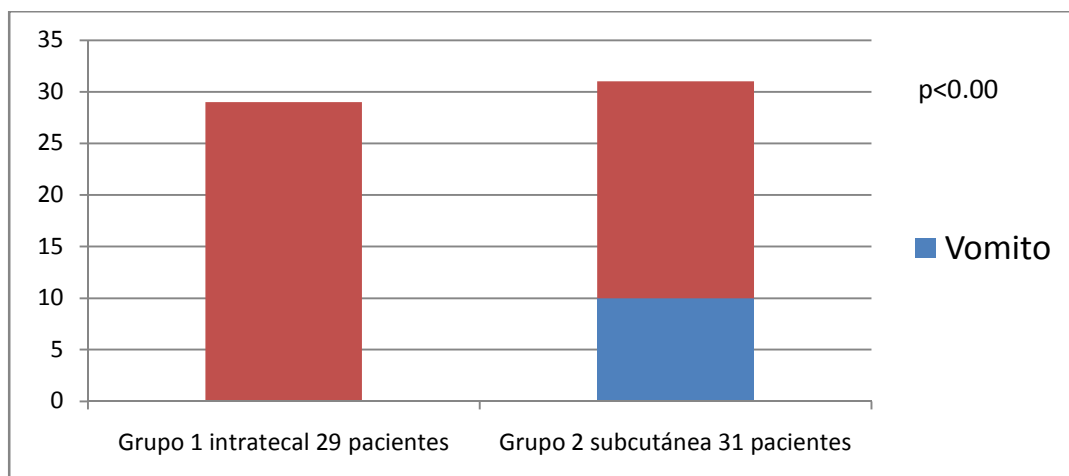
Náusea



Grafica 3 Evaluación comparativa entre los grupos con relación al efecto náuseas evaluada ante la escala de National Cancer Institute (43)

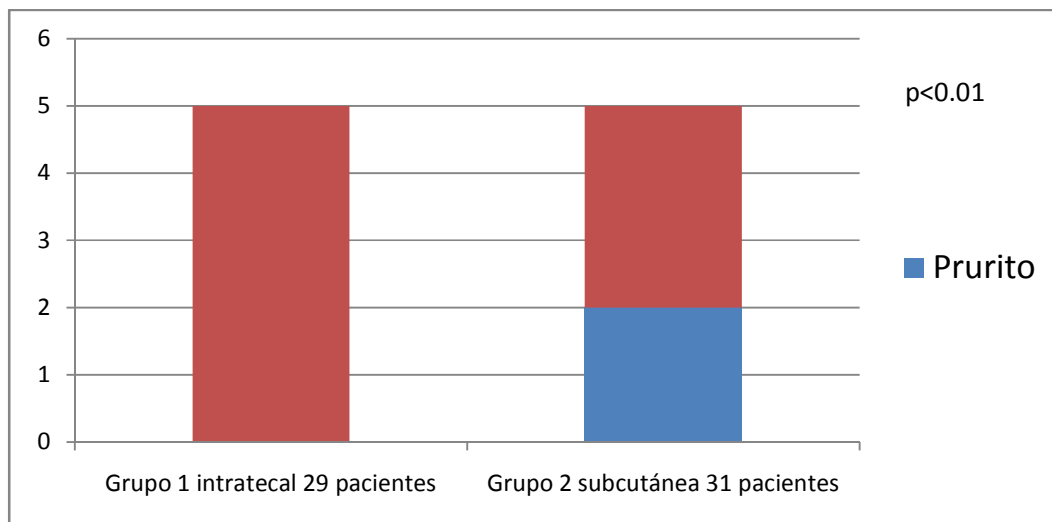
El vómito como efecto adverso también fue estadísticamente significativo diferente ya que ninguna paciente del grupo 1 presentó vómito en comparación con 10 pacientes que si lo presentaron en el grupo 2 (Grafica 4).

Vomito



Grafica 4 Evaluación comparativa entre los grupos con respecto al vomito

En cuanto al prurito existió diferencia estadísticamente significativa. En el grupo 1 no se observó algún caso en comparación con el Grupo 2 en el que se obtuvo una mediana de 2 (grafica 5).



Grafica 5 evaluación comparativa con respecto al prurito.

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se observó que la administración intratecal de morfina presentó mejor efecto analgésico y menores efectos adversos en comparación con la administración subdérmica a dosis equianalgésica. La comparación basada en la escala visual análoga a las 6 y 12 hr fue estadísticamente significativa observándose mejor efecto analgésico con la vía intratecal.

Hasta este momento no existen estudios comparativos en la literatura que hayan demostrado este resultado. Sin embargo, existen datos sobre el efecto analgésico en pacientes oncológicos utilizando morfina subdérmica, como una alternativa segura en pacientes que presentan agudización de dolor o aquellos que pierden por alguna razón la vía oral.⁽⁴⁶⁾

Una de las pacientes del grupo 1 fue reasignada al grupo 2 debido a que inmediatamente después de la operación refirió dolor intenso, por lo que requirió de la administración subdérmica de morfina. Esta situación se puede explicar debido a la administración inadecuada en el espacio intratecal.

Los efectos adversos tales como náusea, vómito y prurito pueden presentarse en pacientes que usan opioides por cualquier vía, pero en este estudio, las pacientes que recibieron morfina por vía subdérmica tuvieron una mayor incidencia de estos. Cabe mencionar que la piedra angular en el tratamiento del dolor en pacientes quemados es la morfina ya que el efecto analgésico produce un estado de sedación sin desarrollar adicción.⁽⁴⁸⁾

CONCLUSIONES:

El efecto analgésico de la administración intratecal fue significativamente mayor en comparación con la vía subdérmica a las 6 y 12 hr.

Los efectos adversos náusea, prurito, vomito fueron significativamente menores en el grupo tratado por vía intratecal en comparación con la subdérmica.

En cuanto al resto de los efectos adversos (depresión respiratoria y sedación) no se presentaron en ambos grupos.

La administración intratecal es una vía que ofrece ventajas analgésicas en el control del dolor posoperatorio con menos efectos adversos en comparación con la vía subdérmica en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

A pesar de lo anterior, no consideramos que la administración de la morfina subcutánea a dosis equianalgésica deba ser completamente desechada, ya que en dolor postoperatorio un EVA menor a 3 se considera aceptable. ⁽⁴⁹⁾

En cuanto a los efectos adversos, con los resultados del presente estudio podemos concluir que pueden ser prevenibles.

La náusea y el vómito se pueden prevenir hasta en un 98% con un triple esquema antiemético, agregando por ejemplo dexametasona al ondansetrón y la metoclopramida. ⁽⁵⁰⁾

Por lo que respecta al prurito, las pacientes lo refirieron como de leve intensidad por lo cual no ameritó tratamiento.

Consideramos por lo tanto que la morfina subcutánea puede ser una alternativa en aquellos casos en los cuales la administración intratecal no es posible o no dio resultado.

BIBLIOGRAFIA

1. Soler E. El dolor posoperatorio en la actualidad: Un problema de calidad asistencia. *Farm Hosp* 2000; 24(3): 123-135.
2. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med.* 2005; 30:516-22
3. Wolf. CJ Chang MS Preventive Analgesia. Treating postoperative pain by preventing the establishment of atral sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-374
4. Analgesia Preventiva Revisiones bibliográfica. *Revista del Dolor* 54 36-39; 2010.
5. *Diario General de Ciencias Médicas. España* Mr. Belly. No 38 Agosto 1832 Pag 164.
6. Thomas Lodwski Neuro-endocrine Stress. Response and Heart. Rate variability a comparison of total intravenous Vs. Balanced anesthetic. *Anesth and Analg* 2005 101:1700-1705.
7. Mecanismo del Dolor Posoperatorio bases anatómicas y fisiológicas Ed. Ergon Madrid 2006-13-27.
8. Wong. JK of analgesic effect of intratecally administered morphine regional. *Anesth* 1977;2:3-8
9. Vías alternas de administración de opioides en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio *Rev. Anest. Mexicana* 1995;4:226-246.
10. Analgesia posoperatoria Dra. Carmen Ma. Sánchez Arredondo Hospital San Juan de Dios Farma 2003, vol. 16 no. 1 y 2.
11. Raf.F De Jongh, Kris C. Visser, Theo F. Meert, Leo H. D. J. Booij, Catherine S. Heylen. The Role of Interleukinn-6 in nociceptive and pain 2003 96;1098-1103.
12. *Rev. Esp. Dolor* 7:Supl. 11.5-10,200 Neuroanatomía del Dolor.
13. Anil Gupta, Lennart Bodin, Björn Holmström, and Lars Berggren. A Systematic Review of the Peripheral Analgesic Effects of Intraarticular Morphine. *Anesth Analg* September 2001 93:761-770 A y A.
14. *Rev. Esp. Dolor* 8:562-568, 2001 Diferencia en la Percepción del dolor.
15. Halperin S. Leighton B Ohlsson A. Manual del Dolor Agudo posoperatorio. [www.e-analgesia.com/formación del dolor agudo](http://www.e-analgesia.com/formación-del-dolor-agudo). JM. Muñoz 2010; Cap 1 y 2.
- 16.- Master del Dolor. Fisiopatología del Dolor Modulo 2-4 Prf. C. Manuel Villaria Prf. A Garcia Roman 2008.
17. E. Gonzalez-Perez, N. Gonzalez-Cabrera, C. G. Nieto-Monteagudo, D.C.P. Águila, A. Santiago. Analgesia postoperatoria con Tramadol epidural tras histerectomía abdominal *Rev. Soc. Esp. Dolor* 6:399-405;2006.
18. Martínez-Vázquez de Castro J and Torres LM. Prevalence of postoperative

pain. Physiopathological disorders and their impact. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: 465-476.

19.- M. S. Serrano - Atero, J. Caballero, A. Cañas, P. L. García-Saura, C. Serrano - Álvarez y J. Prieto. Valoración del dolor Rev. Soc. Esp. Dolor9: 94-108, 2002

20.Dr. Guillermo Aréchiga-Ornelas, Dr. José Emilio Mille-Loera, Dr. Alfonso Ramírez-Guerrero Anestesia Regional Vol. 33. Supl. Abril-Junio 2010. PP18-S21.

21. Anestésicos opiáceos intravenosos PL. Barley, TH Stanley, RD Miller Anestesia 1998.

22.Farmacos opioides Dr. Antonio Montes Pérez Servicio de anestesiología Hospital Mar-Esperanza IMAS p 2-9 2002.

23. Current Review of pain 1998 2(4);234-41.

24. Aliaga L Baños J. de Buterell C, Molet J. Rodríguez de la Serna A. Opiaceos y dolor posoperatorio, cap. 3 curso intensivo del dolor 1996.

25.J. I. Gómez-Arnau, J. L.Aguilar, P.Bovaira, F.Bustos, J. deAndrés, J.C. de la Pinta; J. García-Fernández, S. López-Álvarez, L. López-Olaondo, F. Neira,A. Planas, J. Pueyo,P. Vilay L. M. Torres. Nausea y vomito por opioides. Rev. Soc. Esp. Del Dolor Vol. 18 No 1 enero-febrero 2011

26.Dr. José Emilio Mille-Loera. Manejo actual de la náusea y vomito posoperatorio. Rev. Mex. Anestesiología Vol. 34 Abril-Junio 2011 PPS 231-S234.

27. Choi YS JA. Opiodantagonist. A Review of their role in palliative care, for

using on use in opioid related constipation J. Pain symptoms management 2002; 24, 71-90.

28. M.L Cid. Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides. Rev. Esp. Del Dolor vol. 15 No.8 Noviembre-Diciembre 2008.

29.Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, Palmer CM, Pollock JE, Rathmell JP, Rosenquist RW, Swisher JL, Wu CL. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids. Anesthesiology. 2009 Feb; 110(2):218-30.

30.-Reicha. Szepietowski JC opioid-induced pruritus:an update clin Exp.Dermat 2010 Jan 35(1) 2-6 Epub 2009 Jul 29.

31.- Analgésicos opiodes Capitulo 8: Drogas derivadas de opioides. Caledra/farmacología cap 8 PDF opioides.

32.-Grace Chang, MD, MPH; Lucy Chen, MD, y Jianren Mao, MD, PhD Massachusetts General Hospital Pain Center, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Tolerancia e hiperalgesia a los opioides.Med Clin N Am 91 (2007) 199 – 211.

33.- Uso de opioides en tratamiento del dolor manual para Latinoamérica 2009.

34. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology, pain Physician 2008: Opioid Special Issue. 2008; 11: s133-s153.
- 35.- Olivas Rivas T, Arenas-Rivas S. El farmacéutico en el tratamiento del dolor. Manual FarmacologicomEl Savier España 2005:241-462.
- 36.- Marín M, Echariz. E. Magabure B. fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales Rev. Soci. Española Dolor 2005; 1:33-45
- 37.- Hogger U. Seidenberg. A Farmacodinamia: Honegger U, Seidenberg A (eds), Metadona, heroína y otros opioides: Manual para tratamiento ambulatorio de mantenimiento con opioides. EdiciónDíaz de santos, Madrid, 2000:9-28
- 38.- Flores J. Fármacos analgésicos opioides. En Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. El servier España 2004:461-478.
- 39.- Flores J. FármacosAnalgésicos opioides Flores J. Armijo JA Medavilla Farmacología Humana 2004:461-478
40. - Stephen A. Shung. Schug, David Saunders, Irina Kurowski and Michael J. Paech. Neuroaxial Drug Administration a review of Treatment options for Anest and Analg Drugs 2006;20(11)917-933.
- 41.-Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecalopioids. Rev.Soc.Esp. Dolor 2005; 12: 33-45.
- 42.- Vías subcutáneas, vías alternativas a las vías orales para administración sistémica de opioides en cuidados paliativos. Rev. Literatura Med Pal (Madrid) Vol 12: No 2-0 2005.
- 43.-National Cancer Institute.: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010. [Available online](#). Last accessed March 28, 2013.
- 44.- Valores benéfico de utilizar escala de náuseas del 0-5. A Halpin.LM. Huckabay-Nursin 2011-Journals.
45. - Ramsay M. Savage T. Simpson Br. Goodwin. Controlled sedation with alphaxolanealphodolone BMJ 1974 (920): 659-659.
- 46.- B. Hernández Pérez, C. López López, M. A. García Rodríguez Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Docente Valladolid Este. Centro de Salud Medina del Campo Urbano. Valladolid. *Especialista en Oncología Médica. Unidadde Cuidados Paliativos. Vía subcutánea. Utilidad en el control de síntomas del paciente terminal. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Medina del Campo Urbano. Valladolid Vol. 12 – Núm. 2 – Febrero 2002 MEDIFAM 2002; 12: 104-110
- 47.- Dr. Jaime Rivera Flores. Hospital General Balbuena. Manejo del Dolor en paciente con trauma. México D.F. S.S.D.F págs. 1- 9. 2002

48.- S.Addi y Yili Zhoy. Current Opinion In Anesthesiology 2002; 15:563-567.

49.- Dolor posoperatorio en España Primer Documento de Consenso. Sociedad Española de Dolor. Julio 2005 pag 19.

50.- Rev. Esp. Anest, 2007 Vol. 54 págs. 86-92 Haloperidol y droperidol con dexametasona como antiemético en profilaxis en colecistectomía laparoscópica.

ANEXO

NIVELES DE SEDACIÓN: RAMSAY	
NIVEL 1	Paciente agitado, ansioso o inquieto.
NIVEL 2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo.
NIVEL 3	Dormido con respuesta a órdenes.
NIVEL 4	Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.
NIVEL 5	Dormido con respuesta sólo al dolor.
NIVEL 6	No tiene respuestas.

Tabla A escala de sedación de Ramsay.⁽⁴⁵⁾

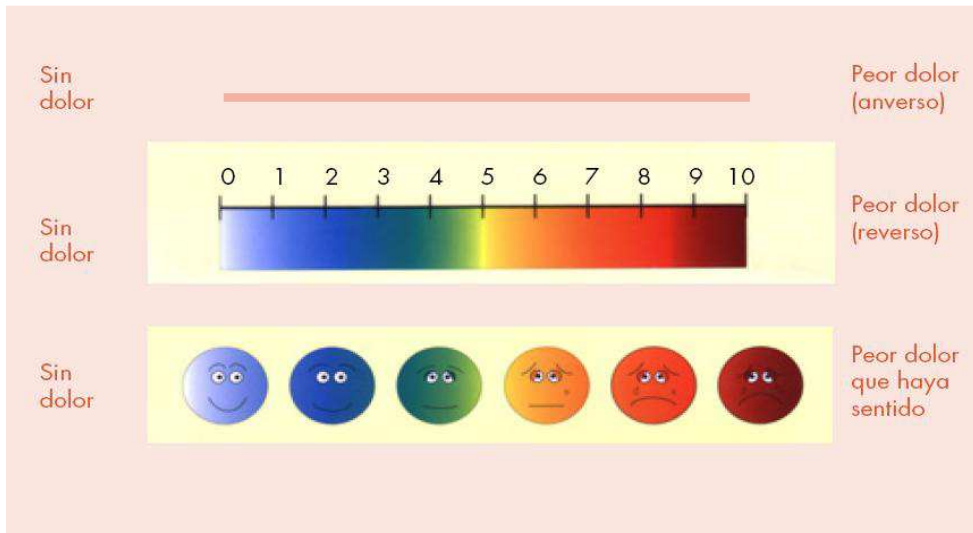


Tabla B escala verbal análoga del dolor.⁽¹⁹⁾