



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“OXICODONA VERSUS MORFINA PARA MANEJO DEL DOLOR AGUDO
POSTOPERATORIO EN PACIENTES POSTOPERADOS DE MASTECTOMÍA”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. AURORA CAROLINA MARTÍNEZ ESPARZA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

PROFESOR ADJUNTO:
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

ASESOR:
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2014



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.



“OXICODONA VERSUS MORFINA PARA MANEJO DEL
DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO EN PACIENTES
POSTOPERADOS DE MASTECTOMÍA”

Dirigida por:

Dr. HORACIO OLIVARES MENDOZA

Profesor Titular de Curso de Anestesiología

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Dr. José Halabe Cherem

AUTORIZACIONES

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

Jefe del Departamento de Anestesiología
Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología División de
Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA
Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A todas las pacientes que aceptaron participar en este estudio.

A mis padres por ser mi ejemplo a seguir, los amo.

A mi hermano por ser un gran apoyo en mi vida, no imagino la vida sin ti.

Al Dr. Olivares y la Dra. Espíritu gracias por guiarme en mi camino de la residencia.

Al Dr. Hurtado por el apoyo emocional y por sus consejos.

Al Dr. Eder Rojas por sus enseñanzas y apoyo desde el inicio hasta el final de la residencia.

A mis grandes maestros: Dra. Colín, Dra. Taryn García, Dra. Briones, Dr. Chávez, Dr. Etulain, Dr. Guzmán Nuques, Dr. Covarrubias, Dr. Ortega, Dr. Pastor Luna, Dr. Loaiza.

A mis compañeros de residencia:

Fabiola Ortega y Sergio Coronado gracias por sus locuras, apoyo incondicional y experiencias vividas dentro y fuera del hospital, a Felipe Estrada y Luis Velasco.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ANTECEDENTES	7
<i>ANATOMÍA DE LOS NERVIOS TORÁCICOS</i>	8
Origen y trayecto de los nervios espinales torácicos:	8
<i>CIRUGIA DE MAMA</i>	9
Elección del tipo de mastectomía	10
Evaluación y manejo de la axila	10
<i>ANATOMIA Y FISILOGIA DE LAS VIAS DE DOLOR</i>	11
Nociceptores	11
Modulación central de la nocicepción	13
Receptores opioides	14
Sensibilización periférica	15
Sensibilización central	15
<i>ANALGESIA MULTIMODAL</i>	16
Prevención del dolor postoperatorio agudo	16
Analgésicos no opioides	17
<i>DOLOR POSTMASTECTOMIA</i>	18
<i>COMPLICACIONES DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO</i>	19
EVALUACION OBJETIVA DEL DOLOR	19
Opioides parenterales:	20
MARCO TEORICO	20
<i>OXICODONA</i>	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACION	23
OBJETIVOS	23
DISEÑO	23
METODOLOGÍA	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ANTECEDENTES

La cirugía de mama en particular la mastectomía radical es un procedimiento extenso y mutilante, provoca dolor agudo en el postoperatorio por lesión tisular sobre los tejidos blandos de la cara anterior del tórax. Durante la disección existe tracción de tejidos y se producen lesiones térmicas en los axones de los nervios intercostales y la emergencia del plexo braquial, por el uso del electrocauterio. Con la elongación de los tejidos y de las fibras nerviosas, además del daño secundario a la diatermia, se debe esperar un síndrome doloroso mixto¹.

Además, la cirugía de mama es un procedimiento que además de producir dolor condiciona reacciones emocionales diversas. En el ámbito mundial, el cáncer de mama ocupa los dos primeros lugares de las neoplasias que afectan a la mujer y en el hombre sólo representa el 1% de todos los cánceres; en su tratamiento es primordial la cirugía². Este tipo de cirugías requieren óptimo manejo del dolor postoperatorio para no contribuir negativamente sobre su bienestar general, dado que la historia clínica de estos pacientes a su ingreso al quirófano comprende una extensa serie de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que incrementan la ansiedad³.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión”. El dolor agudo se define como “la respuesta normal, predicha, fisiológica a un estímulo adverso químico, térmico, o mecánico que se resuelve en un mes”⁴ o usualmente desaparece cuando la causa subyacente ha recibido tratamiento. Sin embargo, el dolor agudo puede llevar a problemas de dolor crónico, tiene efectos fisiológicos adversos que pueden contribuir a una morbilidad e incluso mortalidad significativa, lo que resulta en el retraso de la recuperación del paciente así como su reingreso a la vida diaria, problemas psicológicos e insatisfacción del paciente hacia la cirugía⁵.

Una tarea importante del anestesiólogo es la prevención de la progresión del dolor agudo postoperatorio a dolor crónico mediante el conocimiento de los factores que precipitan el dolor: anatomía y técnicas quirúrgicas, vías del dolor, factores preoperatorios que aumentan el dolor y tratamiento postoperatorio que incluye el manejo de opioides y la analgesia multimodal. Estos temas se desarrollarán en el presente trabajo en el que enfatizo un análisis comparativo del uso de oxicodona vs. morfina en infusión por 24 horas como una opción del tratamiento agudo postoperatorio en pacientes de cirugía de mama.

ANATOMÍA DE LOS NERVIOS TORÁCICOS

Origen y trayecto de los nervios espinales torácicos:

Los nervios torácicos consisten en doce pares de nervios espinales somáticos derivados de los segmentos homólogos de la médula espinal localizados entre las vértebras séptima cervical y novena torácica (C7 a T9). Se forman dentro del canal espinal mediante la unión de la raíz anterior y posterior, emergiendo de la correspondiente vértebra por el foramen intervertebral. A su salida se divide en un ramo anterior y un ramo posterior y envía una rama recurrente, el nervio sinuvertebral de Luschka, que es una división del ramo anterior, que se reintroduce por el agujero de conjunción y se anastomosa con los nervios de otros niveles formando un plexo que inerva a las estructuras que rodean a la médula espinal (ligamento vertebral común posterior, vasos sanguíneos, duramadre, periostio vertebral posterior). Antes de la división en ramo anterior y posterior, el nervio espinal torácico está conectado a la cadena torácica simpática por ramos comunicantes blancos que contienen fibras mielínicas pre ganglionares y aferentes viscerales y ramos comunicantes grises, que contienen fibras post-ganglionares no mielínicas. El ramo posterior se divide en ramos mediales que inervan las articulaciones interapofisiarias de su nivel y de nivel inferior y ramos laterales que inervan las articulaciones costo-vertebrales de su nivel y del inferior⁶.

Nervios intercostales:

Cada ramo anterior de los nervios intercostales, viaja lateralmente por debajo de la costilla correspondiente para distribuirse a las paredes del tórax y abdomen. Los primeros 11 se sitúan entre las costillas adyacentes y se llaman nervios intercostales, mientras que el 12º se llama nervio subcostal. El primer nervio torácico se divide en dos ramas. La superior asciende a través del cuello de la primera costilla para unirse al tronco inferior del plexo braquial. La inferior, que se considera el verdadero primer nervio intercostal, se distribuye como los demás nervios intercostales, pero no da una rama cutánea lateral, sino una pequeña rama al nervio intercostobraquial. Los nervios intercostales 2º al 6º inervan las paredes del tórax. Pasan lateralmente desde el espacio paravertebral para alcanzar el borde inferior de las costillas. Los seis nervios superiores terminan en el esternón y sus ramas inervan la piel de la parte anterior del tórax. A la altura del cuello de la costilla, cada nervio intercostal da una rama colateral y una rama cutáneo-lateral. La rama colateral viaja por el borde inferior del espacio intercostal y termina anteriormente como un nervio cutáneo separado o anastomosándose nuevamente al nervio principal para inervar la piel y otras estructuras de la parte anterior del tórax. La rama cutáneo-lateral acompaña al nervio intercostal principal hasta la línea medio axilar donde alcanza el tejido subcutáneo para dividirse en ramas anterior y posterior, que inervan la piel de la pared lateral y anterior del tórax y región mamaria, y espalda y región escapular respectivamente. Las ramas cutáneas de los nervios intercostales se entremezclan con los nervios adyacentes produciendo un solapamiento de la inervación. La rama cutáneo-lateral del segundo nervio intercostal, el nervio intercostobraquial, no se divide, sino que cruza la axila para alcanzar la cara medial del brazo, donde atraviesa la fascia profunda, se comunica con ramas de los nervios braquial cutáneo medial y posterior, e inerva la piel de la mitad superior y posterior del brazo⁶.

CIRUGIA DE MAMA

Las cirugías de mama pueden dañar el plexo braquial, intercostobraquial, la rama cutánea lateral del segundo nervio intercostal, nervio torácico largo, nervios pectorales medianos y laterales que inervan la mama, pared torácica y la extremidad ipsilateral. Producen daño en particular los procedimientos quirúrgicos que abarcan el cuadrante superior externo de la mama y de la axila ya que es la zona en donde atraviesan la mayor cantidad de nervios.

Los tipos de cirugía de mamá son:

- Mastectomía radical: también llamada mastectomía de Halsted consiste en la remoción en bloque de la mama, la piel, el músculo pectoral mayor y menor, y los contenidos completos de la axila (nivel I, II y III). Esta resección extensa fue originalmente propuesta para proveer un mejor control

de la enfermedad que la sola resección del tumor y fue el estándar de tratamiento del cáncer de mama por muchos años⁷. En una serie de 1438 mujeres a quienes se les realizó mastectomía radical por 30 años, sólo 13% resultaron libres de enfermedad y 57% fallecieron de cáncer de mama⁸. Es raramente usada en la actualidad.

- Mastectomía radical modificada: es la remoción completa de la mama, la fascia del músculo pectoral mayor y la remoción de los nódulos axilares en el nivel I y II. Diversos estudios aleatorizados han documentado tasas equivalentes de supervivencia con la mastectomía radical modificada que con mastectomía radical, con menor morbilidad⁹.
- Mastectomía simple: remoción completa de la mama, con preservación de los músculos pectorales y los contenidos axilares.
- Mastectomía tipo “skin-sparing”: es una técnica quirúrgica en la que la mayoría de la piel se conserva y sólo se extrae el parénquima mamario, usualmente mediante una incisión circular alrededor del complejo areolar del pezón, con una extensión lateral en caso necesario de acceder a la axila¹⁰. Este procedimiento es seguro oncológicamente para el manejo quirúrgico de pacientes con cáncer de mama no invasivo (carcinoma ductal in situ) en estadios I, II y III.^{11, 12, 13}

Elección del tipo de mastectomía

- La mastectomía radical se usa raramente a menos que el tumor invada el músculo pectoral.
- Para las pacientes en quienes no se llevará la reconstrucción inmediata, se puede utilizar una mastectomía simple o radical modificada.
- Para pacientes en quienes se llevará a cabo una reconstrucción inmediata, se puede realizar una mastectomía con técnica “skin-sparing”
- Para pacientes seleccionados (tumor unifocal menor de 2 cm de diámetro, más de 2 cm desde el pezón) que desean preservar el complejo areolar, se puede realizar mastectomía radical modificada o mastectomía con técnica “skin-sparing”.

Evaluación y manejo de la axila

La evaluación inicial para los pacientes programados para mastectomía por cáncer de mama invasivo incluye una evaluación clínica y evaluación ultrasonográfica de los nódulos linfáticos axilares. A los pacientes en quienes se encuentre una alta sospecha de un nódulo mediante la evaluación clínica y ultrasonográfica, se realiza una biopsia con aguja fina. Para todos los demás pacientes, se realiza la detección del ganglio centinela al mismo tiempo que la mastectomía o como procedimiento previo a la mastectomía.

- Pacientes con ganglio centinela negativo no requieren disección axilar¹⁴.

- Pacientes con ganglio centinela positivo y con radiación planeada de la pared torácica y de la axila, no requieren una disección axilar completa.
- Pacientes con ganglio centinela positivo y sin radiación planeada de la pared torácica y de la axila y/o reconstrucción inmediata, se prefiere una disección completa de los nódulos linfáticos axilares.

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LAS VIAS DE DOLOR

La consecuencia de un procedimiento quirúrgico es el daño tisular y una estimulación mecánica nerviosa directa. El daño tisular libera mediadores inflamatorios como histamina, sustancia P, bradicininas, 5-hidroxitriptamina, leucotrienos y prostaglandinas (PGE₂, PGG₂, PGH₂) con efectos sistémicos en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en la modulación del dolor¹⁵. Estos mediadores inflamatorios también activan a los nociceptores periféricos locales y las señales nociceptoras se transmiten al SNC a través de las fibras Aβ, Aδ y fibras C.

Nociceptores

Los nociceptores se forman por terminaciones periféricas de neuronas sensitivas con diversas características morfológicas. Estas terminaciones nerviosas están en la piel, tejido conectivo, vasos sanguíneos, periostio, y la mayoría de los órganos viscerales; sus cuerpos celulares están en el ganglio de la raíz dorsal.

La vía nociceptora del dolor es un sistema aferente compuesto por la columna dorsal medial lemniscal y anterolateral. Los estímulos nocivos se transducen en corrientes despolarizantes por receptores especializados congregados en las terminales nociceptoras. Los nociceptores cutáneos incluyen: (1) nociceptores mecánicos de bajo umbral (fibras Aβ), (2) nociceptores mielinizados mecanotérmicos (fibras Aδ), y (3) nociceptores polimodales asociados con axones no mielinizados (fibras C) que responden a estímulos mecánicos, químicos y térmicos¹⁶.

- Nociceptores Aδ:

Son terminaciones sensoriales de fibras mielinizadas de diámetro de 1-4 μ, con velocidades de conducción de 10-40 m/seg, responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanoreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el sentido del tacto (fibras Aβ). La estimulación de fibras aferentes Aδ causa una sensación dolorosa bien localizada. Responden especialmente a pinchazos y pellizcos aplicados a la piel, o a penetraciones de objetos punzantes. Junto con las fibras C polimodales

transmiten la sensación de “primer dolor” y después hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden en el asta dorsal en las láminas I (zona marginal), II y V principalmente (denominado “nucleos proprius”) y en la porción dorsal de la lámina VI, en donde liberan aminoácidos excitatorios y neuropéptidos. También hay termo-nociceptores que corresponden a fibras A δ y son activados por temperaturas superiores a 45° C o inferiores a 5° C¹⁷.

- Nociceptores C:

Son terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción de .5 a 2 m/seg. Son terminaciones libres en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como: bradicinina, iones de potasio, histamina y acetilcolina. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”. La activación de fibras nociceptoras C se asocian con dolor quemante y pobremente localizado. Transmiten la sensación del “segundo dolor” que es más difuso y se asocia a los aspectos afectivos y emocionales del dolor. Las fibras C terminan casi exclusivamente en la lámina II ipsilateral, aunque unas pocas poseen terminaciones en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III¹⁷.

- Nociceptores musculares

Las fibras de los nociceptores musculares y articulares terminan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral. Por tanto, la lámina II (sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C.

Los axones de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal mandan las aferentes primarias nociceptoras a través de las raíces dorsales a las láminas superficiales de las astas dorsales (láminas I y II de Rexed) y a algunas láminas más profundas (lámina de Rexed V). Los neurotransmisores relacionados a la conducción del dolor incluyen amino ácidos excitatorios (glutamato y aspartato), neuropéptidos excitatorios particularmente sustancia¹⁸ y neurocinina A y los aminoácidos inhibitorios como glicina y GABA. Los receptores del dolor incluyen: NMDA (*N*-metil-D-aspartato), los AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisozazol-4-propionico), kainato y metabotrópicos. Los receptores AMPA y kainato, son dependientes de sodio y son esenciales para las aferencias sinápticas de alta velocidad. Los receptores NMDA que son dependientes de calcio, sólo se activan después de una despolarización prolongada de la membrana celular.

La liberación de la sustancia P en la médula espinal, remueve el bloqueo de magnesio en el canal del receptor NMDA lo que deja libre el acceso al glutamato¹⁹.

Las neuronas de segundo orden en el asta dorsal incluyen a las neuronas específicas nociceptoras y a las neuronas de amplio espectro dinámico que responden a estímulos tanto nociceptores como no nociceptores.

Los axones de la mayoría de las neuronas sensitivas de segundo orden asociados con sensaciones dolorosas cruzan la comisura anterior blanca de la médula espinal y ascienden como el tracto espinotalmámico en el cuadrante anterolateral opuesto. Este tracto está organizado somatotópicamente, con elementos sacros situados posterolateralmente y elementos cervicales más anteromedialmente. En humanos, la mayor parte del tracto espinotalmámico se proyecta al núcleo posterolateral ventral del tálamo como la vía neoespinotalámica, la cual se relaciona con sensaciones dolorosas inmediatas y bien localizadas.

Los axones de las neuronas sensitivas de tercer orden en el núcleo ventral posterolateral se proyectan directamente a la corteza primaria sensorial. Algunas de las fibras en el tracto espinotalmámico hacen sinapsis con neuronas en la sustancia gris periacueductal y otras en los núcleos del tronco del encéfalo. Las fibras procedentes de las neuronas del tronco encefálico se unen a fibras del tracto espinotalmámico para proyectar a los núcleos centrales o laminares del tálamo y constituir el tracto paleoespinotalmámico, que se relaciona a dolor pobremente localizado y a respuestas emocionales a estímulos dolorosos.

Múltiples áreas de la corteza cerebral se involucran en el procesamiento del dolor con la subsecuente respuesta emocional y de comportamiento. Resonancias magnéticas recientes y estudios de tomografía por emisión de positrones indican que la corteza somatosensorial primaria y secundaria, tálamo, sustancia gris periacueductal, área motora suplementaria, prefrontal inferior y corteza insular se activan en respuesta a estimulación dolorosa. La corteza primaria sensitiva parece jugar un papel básico en el procesamiento del dolor, mientras que la corteza secundaria sensitiva y la ínsula están involucradas en funciones superiores de percepción del dolor. Los aspectos emocionales de la percepción del dolor están mediados por la corteza anterior del cíngulo, la ínsula posterior y el opérculo parietal.

Modulación central de la nocicepción

El procesamiento del dolor incluye cuatro elementos:

- Transducción: es la conversión a potencial de acción de los estímulos nocivos térmicos, químicos o mecánicos.
- Transmisión: ocurre cuando el potencial de acción se conduce a través de las neuronas de primero, segundo y tercer orden, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal, el asta dorsal y el tálamo, respectivamente.

- **Modulación:** es la alteración de la transmisión nerviosa a través de la vía del dolor. El asta dorsal de la médula espinal es el lugar más común de la modulación de la vía del dolor (inhibición o aumento de las señales dolorosas).
- **Percepción del dolor:** es la integración de las señales de entrada de dolor en la corteza somatosensorial y límbica²⁰.

Las transmisiones nociceptivas se modulan a nivel espinal por circuitos neuronales locales y vías descendientes originadas en el tronco del encéfalo a través de las astas dorsales y las proyecciones espinotalámicas. Las proyecciones intersegmentarias ascendentes de células localizadas en las láminas de Rexed I y II modulan elementos tanto presinápticos como postsinápticos de terminales primarias nociceptivas aferentes en la médula espinal. La activación de fibras aferentes no nociceptoras puede suprimir la transmisión nociceptiva en el asta dorsal. Este es el mayor componente de la teoría de la compuerta de la transmisión del dolor.

Los sistemas inhibidores descendentes parecen tener tres mecanismos de neurotransmisores funcionalmente interrelacionados: opioide, noradrenérgico y sistema serotoninérgico. Los precursores opioides y sus péptidos respectivos (β -endorfinas, metionina-encefalina, leucina-encefalina y dinorfina) están presentes en la amígdala, hipotálamo, núcleo de rafé magno y el asta dorsal. Las neuronas noradrenérgicas proyectan del locus ceruleus y otros grupos de células noradrenérgicas en la médula y puente. Estas proyecciones se encuentran en el funículo dorsolateral. La estimulación de estas áreas produce analgesia²¹. Muchas neuronas serotoninérgicas se encuentran en el núcleo de rafé magno. Estas neuronas mandan proyecciones a la médula espinal vía funículo dorsolateral. La administración de serotonina produce analgesia y bloqueo farmacológico. Los efectos antinociceptivos de los antidepresivos como los tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina como la duloxetina y el milnacipran reducen el dolor mediante el incremento de las concentraciones de serotonina y de norepinefrina en las vías inhibitorias descendientes del dolor.

Receptores opioides

Los opioides son el centro del tratamiento farmacológico del dolor agudo. Actúan vía receptores en las membranas celulares. Los receptores opioides están acoplados a proteínas G y son capaces de fosforilar proteínas mediante un sistema de segundo mensajero y cambios en la conductancia del canal. Presinápticamente, la activación de los receptores opioides inhibe la liberación de neurotransmisores involucrados en el dolor, incluyendo la sustancia P y el glutamato. Postsinápticamente, la activación de receptores opioides inhibe neuronas mediante la apertura de canales de potasio que hiperpolarizan e inhiben a la neurona.

Hay cinco clases de receptores opioides: μ , δ , κ , ϵ y σ . Los receptores μ son los objetivos principales de la morfina y drogas similares a la morfina; están presentes en grandes cantidades en la sustancia gris

periacueductal en el cerebro y en la sustancia gelatinosa en la médula espinal. También se encuentran en los nervios periféricos y en la piel. La activación de los receptores μ resulta en analgesia, euforia, depresión respiratoria, náusea, vómito y disminución de la actividad gastrointestinal, así como síndrome fisiológicos de tolerancia y dependencia. Hay dos tipos distintos de receptores μ : los μ_1 que son supraespinales y μ_2 localizados principalmente en la médula espinal. El receptor μ_1 se asocia con los efectos analgésicos de los opioides mientras que los μ_2 median la constipación y la depresión respiratoria.

El receptor δ tiene una distribución periférica y central similar a los receptores μ . Los estudios han demostrado que los agonistas δ pueden proveer de alivio en el dolor producido por cáncer de hueso. Los opioides tipo κ localizados en nervios somáticos aferentes viscerales y somáticos para el alivio de dolor inflamatorio, visceral y crónico neuropático. Los efectos analgésicos potenciales, combinados con una tasa baja de posible abuso y menos efectos adversos que los agonistas del receptor μ , hace que los receptores δ y los agonistas κ sean prometedores para el tratamiento del dolor²².

Sensibilización periférica

Los sistemas neurológicos cambian sus respuestas a varios estímulos entrantes. Este proceso se llama neuroplasticidad y ocurre tanto en el sistema nervioso periférico como en el sistema nervioso central. La sensibilización periférica resulta en una disminución del umbral e incremento de las respuestas después de estímulos repetidos al sistema nervioso periférico. La mayoría de los mediadores inflamatorios sensibilizan a las terminales nerviosas periféricas a través de fosforilación de los receptores. Los cambios en las aferentes no nociceptoras como las fibras $A\beta$ también contribuyen al proceso de sensibilización. Estas fibras normalmente conducen información de estímulos mecánicos no nocivos. Seguido de un daño, un neurotransmisor relacionado con el dolor como la sustancia P puede ser liberada de las terminales de fibras $A\beta$. Estas alteraciones pueden explicar el dolor inducido por estímulos no nociceptivos como la alodinia.

Sensibilización central

La sensibilización central juega un papel importante en el desarrollo de síndromes de dolor neuropático. Primero, la despolarización postsináptica en la médula espinal en respuesta a la estimulación aferente puede inducir la remoción del bloqueo de magnesio en los receptores N-metil-D-aspartato para que el glutamato induzca la despolarización. Este proceso es de corta duración y se llama "wind up"²³ que resulta de la estimulación continua de las fibras C en el asta dorsal. La segunda parte de los cambios se relaciona con la fosforilación de los receptores NMDA, que es un proceso clave para cambios de mayor duración en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal que producen sensibilización central. Esta modificación postransicional de los receptores NMDA resulta en cambios dramáticos en la excitabilidad debidos a la remoción del bloqueo del voltaje dependiente de magnesio en la ausencia de despolarización.

La activación de los receptores NMDA permite el flujo de calcio dentro de la célula, lo que aumenta la transducción en las neuronas del asta dorsal mediante la activación de cinasas intracelulares. Como resultado, las señales de entrada de las fibras C inician cambios rápidos en la excitabilidad de la membrana. Esto se manifiesta como un aumento progresivo de la excitabilidad durante el curso de un estímulo (wind up) y como cambios post-estímulo que pueden durar por horas (sensibilización central).

Clínicamente el significado real de sensibilización central y periférica es el aumento y prolongación de la percepción al dolor a estímulos menores, o a veces sin estimulación periférica. Una vez que las sensibilizaciones central y periférica se encuentran presentes, el dolor es más difícil de tratar.

ANALGESIA MULTIMODAL

Prevención del dolor postoperatorio agudo

La intensidad del dolor agudo postoperatorio es un factor predictor para el desarrollo de dolor crónico. Una de las medidas primarias preventivas es el adecuado tratamiento del dolor agudo postoperatorio.

Para mejorar el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y así prevenir el dolor crónico es importante que antes de la cirugía se detecten los pacientes que posiblemente desarrollarán dolor postoperatorio intenso. Aunque no existe actualmente un estudio prospectivo que demuestre que exista alguna técnica anestésica específica que reduzca el riesgo de dolor crónico, las intervenciones anestésicas influyen en la intensidad del dolor agudo postoperatorio²⁴. En una cohorte de pacientes recuperados de anestesia general, Aubrun y colaboradores²⁵ reportaron que un factor predictivo importante de la severidad del dolor postoperatorio en la unidad de cuidados postanestésicos es la dosis de opioides intraoperatorios. La administración de opioides intraoperatorios promueve una hiperalgesia inducida por opioide como consecuencia del incremento del dolor postoperatorio. En la actualidad hay muchas alternativas disponibles para disminuir el consumo de opioides, como los agonistas α_2 y la combinación de técnicas anestésicas locoregionales. Especialmente la ketamina protege de los efectos hiperalgésicos de los opioies.

¿Qué es la analgesia/ anestesia protectoras? El objetivo de la analgesia protectora es reducir al máximo el desarrollo de la hiperalgesia primaria y secundaria, es decir, reducir al máximo las entradas excitatorias provenientes de la periferia dañada hacia el sistema nervioso central y dejar al sistema nervioso central en un estado reactivamente limitado. Para lograrlo, se utilizan analgésicos potentes combinados con anithiperalgésicos o fármacos que actúan específicamente en la hiperalgesia secundaria al prevenir la sensibilización del sistema nervioso central, entonces, se reduce el desarrollo de dolor patológico residual después de la cirugía²⁶.

En el contexto de la prevención del dolor agudo postoperatorio y el dolor crónico consecuente, es claro que la analgesia multimodal es obligada. Las técnicas locorreregionales son particularmente

interesantes. Estas técnicas proveen un bloqueo de conducción de los estímulos en el área dañada²⁷. Este bloqueo, sin embargo, no es suficiente para excluir cualquier riesgo de desarrollo de dolor crónico. Un meta análisis de 458 pacientes (6 estudios) falló en demostrar una significancia estadística en la incidencia de dolor crónico a los 6 meses con o sin técnica epidural²⁸. Esta falla puede ser fácilmente explicada por el hecho que las técnicas locorreregionales tienen poca influencia en las señales excitatorias mediadas por factores proinflamatorios liberados en el área de daño.

La infiltración de la herida con anestésico local puede proveer de control analgésico agudo. Un estudio de 46 pacientes con cirugía de mama conservadora o radical con disección axilar encontraron que los pacientes con infiltración de ropivacaína (20 ml, 7.5 mg/ml) tuvieron menos dolor en reposo a las 6 horas comparado con pacientes que recibieron solución salina. En otro estudio, los pacientes infiltrados de la herida quirúrgica tuvieron menos dolor a la movilización del brazo ipsilateral a las 6 horas postoperatorias (score 25 vs 38 en la escala visual análoga del dolor, respectivamente).

En un estudio aleatorizado de 106 mujeres con mastectomía por cáncer de mama, se encontró que las mujeres tratadas con infiltración local con bupivacaína 100 mg en 40 ml inmediatamente antes de la incisión requirieron menos morfina 4 a 12 horas postoperatorias comparadas con mujeres que recibieron una infiltración con placebo con 40 ml de salina (1.24 vs 2.35 mg, $p=0.02$). Además las mujeres tratadas con bupivacaína tuvieron un score menor postoperatorio a las 4 horas (EVA promedio .85 vs 1.69, $p=0.004$) y a las 12 horas postoperatorias (EVA promedio 0.48 vs 0.96, $p=0.02$). Las mujeres que recibieron bupivacaína necesitaron menor fentanil intraoperatorio (0.38 vs 0.43 mg, $p=0.011$).

La administración de ketamina antes del cierre de la herida quirúrgica se asoció con una menor cantidad de morfina para el control del dolor en las primeras dos horas. Un estudio aleatorizado de 130 mujeres con mastectomía total y disección axilar encontró que las mujeres con ketamina IV (.15 mg/kg) al tiempo del cierre quirúrgico requirió menos morfina comparado con las mujeres que recibieron ketamina administrada antes de la incisión quirúrgica ($p<0.04$); sin embargo, no hubo diferencia en el consumo de morfina a las 24 horas después de la cirugía.

Analgésicos no opioides

En ausencia de contraindicaciones, los AINES deben ser considerados como parte de un acercamiento multimodal analgésico. Los productos del metabolismo araquidónico promueven dolor e hiperalgesia asociada con trauma tisular e inflamación. La inflamación causa una inducción de la ciclooxigenasa 2 en las neuronas de la médula espinal y otras regiones del sistema nervioso central elevando las prostaglandinas E2 (PGE₂) en el líquido cefalorraquídeo. La PGE₂ es un mediador clave tanto en la sensibilización periférica como central del dolor. Los AINES, mediante la inhibición de la COX ayudan a disminuir el dolor agudo y probablemente el desarrollo de dolor crónico²⁹. Tienen interés los fármacos de la nueva clase de analgésicos que actúan en los nociceptores *TRPV1* (transient receptor potential vanilloid type

1³⁰). Estos receptores son canales iónicos localizados preferencialmente en nervios sensitivos que se activan por ligandos químicos como la capsaicina o resiniferatoxina, protones y calor. Estos receptores participan en la percepción nociceptora consecutiva a estímulos químicos, térmicos y mecánicos y son responsables de la inflamación neurogénica mediante la liberación de mediadores proinflamatorios (péptido relacionado al gen de calcitonina, colecitocinina, sustancia P).

DOLOR POSTMASTECTOMIA

La incidencia de dolor crónico postquirúrgico ocurre en el 10 a 50% de los pacientes después de cirugía comunes como reparación de hernia inguinal, cirugía de mama y torácica, amputación de miembro, procedimientos ortopédicos y cirugía de bypass coronario. Del 2% al 10% de estos pacientes desarrollan dolor crónico severo³¹.

Incidencia de dolor crónico ³²	
Amputación de miembro	60%-80%
Artroplastia total de cadera	30%
Histerectomía	5%-30%
Cesárea	10%
Cirugía de mama	20%-50%
Esternotomía	20%
Hernioplastía de groin	10%
Toracotomía	25%-60%

El síndrome de dolor postmastectomía afecta a más del 47% de las pacientes postoperadas de cirugía de mama³³. La resección de tumor, mastectomía y disección de nódulo linfático o ganglio centinela puede producir este síndrome doloroso. El mecanismo fisiopatológico es el daño a los nervios intercostobraquiales³⁴, a la rama sensitiva cutánea de T1, T2 y T3, a pesar que el daño nervioso puede ser difícil o incluso imposible de documentar con métodos neurofisiológicos comunes. El dolor se localiza en las regiones inervadas por los nervios dañados, en la axila, brazo, hombro y es descrito como quemante, punzante, cosquilleo o como toque eléctrico. Además los pacientes pueden tener dolor en un neuroma, que se describe como dolor en la región de la cicatriz que se exacerba con la percusión³⁵. El dolor fantasma de la mama puede ocurrir y se describe como una sensación dolorosa de la mama removida como si aún estuviera ahí.

La depresión preoperatoria y la ansiedad son factores que pueden poner al paciente en riesgo de desarrollar dolor postmastectomía, a pesar que no se ha encontrado significancia estadística³⁶. El incremento del dolor parece estar influenciado por el estado civil, estatus de empleo y nivel educativo. Los

pacientes más jóvenes, quienes tienen sobrepeso y pacientes con mayor estatura se asocian con un incremento en la frecuencia de dolor postmastectomía³⁷. Los factores intraoperatorios como el tipo de cirugía, son probablemente los factores predictivos más importantes. El estudio de Tasmuth y colaboradores mostró que el síndrome de dolor postmastectomía era más común en pacientes que tuvieron mastectomía combinada con colocación de prótesis de mamas (53%) que en pacientes que sólo tuvieron mastectomía (31%). Tres meses después de la disección de los nódulos linfáticos, 61% de los pacientes con preservación del nervio intercostobraquial reportaron déficit sensoriales comparados con 80% de los pacientes en los que el nervio se dividió³⁷.

Si no se previene la aparición del dolor agudo, se puede convertir en un síndrome doloroso postmastectomía, que se basa en tres criterios: (1) tipo de dolor, (2) localización del dolor, (3) duración del dolor. Esta definición se desarrolló a partir de numerosos estudios^{38, 39}. El dolor persiste por más de tres meses. La mayoría de los estudios han demostrado que los movimientos repentinos, el roce de la ropa, el clima frío y la tos agravan el dolor mientras que el reposo lo disminuye. El factor de riesgo más importante para desarrollar este síndrome es la edad joven. Las pacientes más altas y con incremento en el índice de masa corporal han mostrado un incremento en el síndrome doloroso postmastectomía.

Se ha visto que la disección completa de los nódulos linfáticos incrementa la incidencia de este síndrome, al contrario que sólo la disección del ganglio centinela probablemente por una menor incidencia de daño nervioso asociado con el procedimiento quirúrgico.

COMPLICACIONES DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El dolor no controlado en el período postoperatorio puede resultar en diversos eventos adversos no deseados incluyendo isquemia del miocardio e infarto, infecciones pulmonares, íleo paralítico, retención urinaria, tromboembolismo, funciones inmunitarias alteradas y ansiedad. Además, el dolor agudo pobremente controlado significa insatisfacción del paciente, mala rehabilitación y hospitalización prolongada.

El mal control del dolor agudo postoperatorio puede llevar a una interrupción del desarrollo de las actividades de la vida diaria, uso inadecuado del brazo afectado, lo que lleva a una capsulitis adhesiva en el hombro (hombro congelado) o síndrome de dolor regional complejo (causalgia). La sensibilidad se puede ver alterada en la distribución del nervio dañado, aunque no tan debilitante como en el dolor crónico.

EVALUACION OBJETIVA DEL DOLOR

Debido a que la experiencia dolorosa tiene un componente subjetivo, hay herramientas validadas para la evaluación y tratamiento adecuados del dolor. Varias organizaciones han creado guías en la

valoración y tratamiento apropiado del dolor (Organización Mundial de la Salud, Agency for Healthcare Research and Quality, Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)(Barash).

Las escalas de evaluación de la intensidad del dolor unidimensionales (Numeric Rating Scale, Verbal Descriptor Scale, Visual Analog Scale, Faces Pain Scale) puede que no registren habilidades funcionales. Existen herramientas de evaluación como el Brief Pain Inventory, Initial Pain Assessment Inventory y McGill Pain Questionnaire han sido validadas para el dolor complejo que presentan los pacientes en el perioperatorio⁴⁰. El cuestionario de Breakthrough Pain fue introducido por Portenoy y Hagen para valorar el dolor que aumenta paulatinamente sobre un dolor que es persistente pero que varía sobre el tiempo en pacientes con cáncer, y ha sido utilizado en pacientes con dolor no canceroso agudo.

La opinión del Dr. John Bonica quien dice que “el dolor es lo que el paciente nos dice lo que siente” por lo tanto, la mejor manera de evaluar el dolor es preguntar y escuchar a las respuestas del paciente (Barash).

Opioides parenterales:

- Pueden ser administrados como bolos intravenosos para dolor moderado, con dosis que se aumentan de acuerdo a los requerimientos analgésicos, evitando la depresión respiratoria y la inestabilidad hemodinámica. Los opioides dados de manera intermitente generalmente no mantienen niveles plasmáticos estables por 2 a 4 horas. Por ello, es importante dar una dosis de carga: para la morfina la dosis de carga es de 0.1 a 0.3 mg/kg para alcanzar un nivel plasmático basal estable. Idealmente, esta dosis de carga se administra intraoperatoriamente para permitir una suave transición en el control del dolor cuando el paciente se despierta y está alerta.

MARCO TEORICO

OXICODONA

Los efectos farmacológicos de la oxycodona son muy similares a los de la morfina⁴¹. La potencia analgésica en componentes somáticos y viscerales entre la oxycodona y morfina tiene un radio 1:1⁴². Como la morfina, la oxycodona es un agonista μ selectivo. Experimentos en roedores sugieren que la oxycodona también tiene efectos en los receptores kappa⁴³. En un estudio realizado por Harald L. y colaboradores en el que se investigaron las dosis requeridas, el alivio del dolor y los efectos de la oxycodona contra morfina después de histerectomía laparoscópica; se incluyeron 91 mujeres que recibieron oxycodona IV o morfina un poco antes del término de la anestesia y se continuó con una bomba PCA 24 horas postoperatoriamente. El

consumo de oxycodona fue menor (13.3 +/- 10.4 mg vs 22.0 +/- 13.1 mg, $P = 0.001$) que de morfina. Con la oxycodona, los valores de la escala visual análoga del dolor fueron significativamente menores en la primera hora postoperatoria y la sedación fue menor en las primeras 24 horas, $P=0.006$. En este estudio concluyeron que la oxycodona es más potente que la morfina para el tratamiento del dolor visceral después de histerectomía laparoscópica. El consumo de oxycodona fue significativamente menor que el consumo de morfina. El grupo de oxycodona tuvo menos dolor durante la primera hora postoperatoria y tuvieron menos efectos residuales de sedación⁴⁴. La oxycodona es altamente efectiva y bien tolerada en diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos y grupos de pacientes, desde pretérminos hasta ancianos. En el futuro, su administración transmucosa y las tabletas de oxycodona-naloxona es probable que incremente, y un uso apropiado de diferentes formulaciones farmacológicas disminuirá la necesidad de técnicas más complejas como analgesia intravenosa controlada por el paciente.

El aumento de la evidencia ha mostrado que el dolor agudo postoperatorio severo no tratado no solamente retrasa el alta e incrementa la necesidad de hospitalizar al paciente, pero también es un factor de riesgo para el dolor postoperatorio persistente. Los opioides son los fármacos más comúnmente usados para el tratamiento del dolor agudo severo, proveen analgesia efectiva sin pérdida de la propiocepción ni fuerza muscular.

La oxycodona se metaboliza en el hígado en su mayoría y 10% se excreta sin cambios en la orina. Las vías metabólicas oxidativas de la oxycodona son la N-demetilación a noroxycodona y O-demetilación a oximorfona, 6-cetoreducción a oxycodol en menos del 10%. Los efectos farmacológicos principales de la oxycodona son mediados por receptores opioides en las membranas celulares de las terminales nerviosas presinápticas en el SNC. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores mediados por proteínas G. La oxycodona intravenosa se ha considerado con una potencia similar a la morfina intravenosa en pacientes de cirugía ortopédica y en el dolor visceral se necesita menos oxycodona intravenosa que morfina para proporcionar suficiente analgesia en pacientes con cirugía intra-abdominal.

Datos clínicos indican que la mayoría de los pacientes pueden tener suficiente analgesia después de cirugía mayor con 40-60 mg de oxycodona IV (enteral: 60 a 100 mg) durante las primeras 24 horas postquirúrgicas. Después de cirugía moderada, 20 a 30 mg IV (enteral: 25 a 50 mg) y en cirugía menor dos o tres dosis de 2-3 mg IV (enteral: 5 a 20 mg).

La oxycodona tiene una liposolubilidad similar a la morfina; ambas son significativamente menos liposolubles que el fentanil. Su unión a proteínas, principalmente la albúmina, de oxycodona (40 a 50%) es cercano a la de morfina (38%). La oxycodona es un agonista de receptores opioides μ , pero tiene considerablemente menor afinidad a los receptores μ que la morfina y oximorfona, uno de sus propios metabolitos. También se une a receptores κ -opioides y a receptores δ -opioides, pero con menor afinidad que a los receptores μ . Los efectos de la oxycodona son mediados no solo por receptores μ sino también por los κ , aunque este tema sigue en controversia.

La ruta más importante del metabolismo es la N-demetilación (50%), la O-demetilación sólo cuenta para el metabolismo del 11%, pero provee el metabolito activo oximorfona. La noroxicodona y oximorfona son metabolizadas a norximorfona que también es un metabolito activo. La oximorfona es un opoide potente con 10 a 40 veces más afinidad por el receptor μ que la propia oxicodeona. Sin embargo, los metabolitos activos no contribuyen marcadamente a la acción analgésica ya que estos metabolitos son aún menos lipofílicos que la oxicodeona que limita su captura en el SNC.

Después de la metilación, la oxicodeona y sus metabolitos llevan una 6-ceto reducción y conjugación con ácido glucurónico. La mayoría de la oxicodeona y noroxicodona se excretan en la orina como forma libre (no conjugada), pero la oximorfona es excretada principalmente en su forma conjugada. La oxicodeona se metaboliza ampliamente y solo 8 a 14% se excreta sin cambios.

	OXICODONA	MORFINA
Unión a receptor	Agonista μ	Agonista μ
Afinidad a receptor	20 veces menos que la morfina	Mayor afinidad al receptor μ que la oxicodeona
Eficacia en dolor postoperatorio	Intravenoso: entre 1:1 y 1:1.5 Epidural: menos potente comparado con morfina (8.4-9.8:1) Oral: oxicodeona de liberación controlada 1.8 veces más potente que la morfina de liberación controlada	Intravenoso: entre 1:1 y 1:1.5 Epidural: más potente que la oxicodeona Oral: menos potente que la oxicodeona
Efectos adversos	Efectos adversos clásicos relacionados con los agonistas μ , menos alucinaciones y prurito (menos liberación de histamina) que la morfina	Efectos adversos clásicos relacionados con los agonistas μ . Más alucinaciones y prurito que la oxicodeona.
Metabolitos	O-desmetilación en el hígado a oximorfona (sin eficacia analgésica) y N-desmetilación a noroxicodona (sin eficacia analgésica)	Metabolizado en el hígado a M6G (eficacia analgésica), M3G (sin eficacia analgésica) y normorfina (eficacia analgésica)
Volúmen de distribución	2-3 L/kg	1-4 L /kg
Eliminación	Excretado en orina. Oxicodeona y noroxicodona como no conjugado	Excretado principalmente por orina

	y oximorfona como conjugado	
Concentración pico plasmática seguida de administración IV	En 25 minutos	En 20-30 minutos
Tiempo de vida media después de su administración intravenosa	Aproximadamente 2-3 horas	Aproximadamente 2-3 horas
Unión a proteínas (in vitro)	Aproximadamente 38%	Aproximadamente 31%
Solubilidad lípidos	Similar a morfina	Baja solubilidad en lípidos comparado con otros opioides como fentanil

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la calidad analgésica de la morfina vs. oxicodona en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en pacientes postoperados de mastectomía?

JUSTIFICACION

No hay estudios reportados donde se mencione a la oxicodona como una alternativa útil para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a mastectomía con reconstrucción

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Evaluar y comparar la calidad analgésica en el dolor agudo postoperatorio de las pacientes postoperadas de mastectomía tras la infusión de morfina y de oxicodona.

Objetivos secundarios:

- Determinar la aparición de eventos adversos (náuseas, vómito, prurito) en ambos grupos poblacionales.
- Determinar el consumo total de fentanil durante la cirugía en ambos grupos poblacionales.

DISEÑO

Experimental. Prospectivo. Longitudinal. Comparativo.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión:

- Pacientes femeninas mayores de 18 años programadas para mastectomía simple, mastectomía radical, mastectomía radical modificada, con o sin disección axilar, con o sin ganglio centinela, uni o bilateral, con o sin reconstrucción.
- ASA I-II

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad hepática
- Pacientes con enfermedad renal
- Pacientes mayores de 65 años

Se incluyeron 20 pacientes sometidas a mastectomía de abril a julio de 2014:

- Siete de estas pacientes recibieron 3 mg de morfina al inicio de la ventilación espontánea al final de la anestesia y se inició en el área de recuperación un infusor elastomérico para 24 horas calculado a .15 mg por kg de peso ideal.
- Las otras siete pacientes recibieron 2 mg de oxidona al inicio de la ventilación espontánea al final de la anestesia y se inició en el área de recuperación un infusor elastomérico para 24 horas calculado a .1 mg por kg de peso ideal.
- En caso de dolor durante el área de recuperación se utilizó una dosis de rescate de oxidona de 2 mg o de morfina de 3 mg y se registró.
- Todas las pacientes se manejaron con anestesia general balanceada, con una inducción a base de propofol 2 mg/kg, fentanil 3-5 mcg/kg, rocuronio .6 mg/kg.
- Analgésicos intraoperatorios se utilizaron clonixinato de lisina 200 mg, paracetamol 1 g
- Analgésicos postoperatorios se utilizaron parecoxib 40 mg y clonixinato de lisina 100 mg
- Las dosis subsecuentes de fentanil se administraron a criterio del anesthesiólogo
- Se midió el EVA en reposo y al movimiento al ingresar al área de recuperación, al egreso de recuperación, a las 12 horas y a las 24 horas.
- Se registraron los signos vitales al ingresar al área de recuperación, al egreso de recuperación, a las 12 horas y a las 24 horas.
- Se registraron los efectos adversos al ingresar al área de recuperación, al egreso de recuperación, a las 12 y a las 24 horas.

Variables primarias a medir:

- EVA a las 12 y 24 horas del postoperatorio
- FC a las 12 y 24 horas del postoperatorio
- TA a las 12 y 24 horas del postoperatorio
- SaO₂ a las 12 y 24 horas del postoperatorio

Variables secundarias a medir:

- Edad

- IMC
- Comorbilidades
- Uso de AINES preoperatorios
- Tipo de cirugía realizada
- Dosis total fentanil
- Analgésicos coadyuvantes intra y postoperatorios
- Duración de la cirugía

RESULTADOS

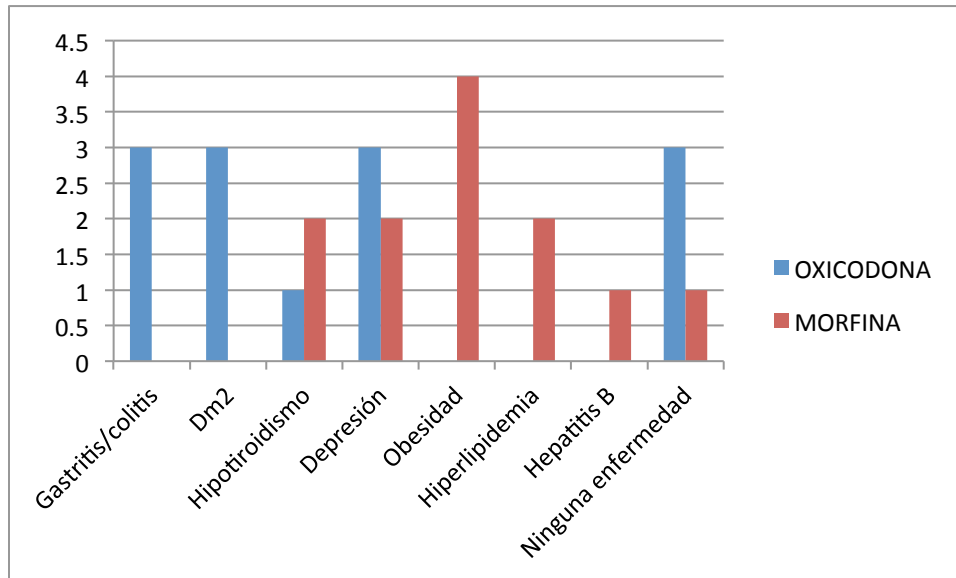
El promedio de los datos demográficos de ambas poblaciones, se distribuyó de la manera siguiente:

PROMEDIO DE DATOS DEMOGRAFICOS		
	OXICODONA	MORFINA
EDAD	46.7	56.2
PESO	57.7	72.34
TALLA	1.6	1.6
IMC	22.32	25.9
ASA	2	2

De acuerdo al tipo de cirugía, la distribución fue como se detalla a continuación:

Tipo de cirugía	%
Disección axilar	10
Resconstrucción	37.5
Bilateral	10
Centinela	30
Mastectomía radial	12.5

Las pacientes estudiadas fueron únicamente ASA I y II. Predominaron las pacientes con ASA II, todas con enfermedad subyacente bajo control. La distribución de enfermedades fue como sigue:



Existen reportes acerca del efecto ahorrador de opioides en pacientes con uso de oxycodona transoperatorios, el grupo al que se le administró oxycodona tuvo un consumo promedio transoperatorio de fentanil de 300 mcg, mientras que al grupo que se le administró morfina tuvo un consumo de 250 mcg. Se realizó una prueba T en la que el valor de T resultó en .70 con una P de .04596. La diferencia estimada es de 16 mcg el IC fue de 95% fue de -31.1-65.5. Existe un efecto de la oxycodona en la disminución del consumo de opioides intraoperatorios. Esta diferencia es pequeña pero en realidad el grupo de pacientes requirió menos rescates con oxycodona que las pacientes del grupo de morfina.

El grupo de pacientes a las que se les administró oxycodona mostraron una mejor analgesia ante el reposo y el movimiento con la consiguiente reducción de tiempo en la estancia hospitalaria. La media de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes tratadas con oxycodona fue de 1 día y en el grupo de morfina se encontraron dos pacientes que tuvieron que permanecer dos días debido a mayores puntajes de dolor registrados según el EVA.

Se buscó la asociación entre los factores más comúnmente reportados en la literatura como predisponentes para dolor agudo postoperatorio. Se encontraron los siguientes resultados:

VARIABLE	RR	CI 95%	Z	P
Sobrepeso/obesidad	1.833	0.3717-9.0423	0.744	0.4566
Comorbilidades	1	0.1953-5.1209	0.00	1.0
Quimio/ radioterapia	9.70	0.5840-161.3140	1.585	0.1130

Las comorbilidades no parecen estar relacionadas al desarrollo de dolor crónico postquirúrgico. A pesar de que ninguna variable presentó un valor de p estadísticamente significativo, se muestra una tendencia clara de riesgo que confirma otros factores predisponentes reportados en la literatura.

En cuanto al desenlace principal, que fue la aparición de dolor agudo postoperatorio. Se obtuvieron mejores resultados con el uso de oxicodona, que de morfina. Los efectos adversos fueron menores con el uso de oxicodona que de morfina. Se hizo la prueba de U de Mann Whitney con un nivel de significancia estadística de 0.05 a una cola para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Como resultados obtuvimos un score Z de -0.9125 con una p de 0.14181. el valor de U es 90, el valor crítico de U a una p <0.05 es 72 por lo que este resultado no fue estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

Las pacientes que desarrollaron dolor agudo postmastectomía del grupo tratado con morfina presentaron un tiempo quirúrgico promedio de 3.3 horas, ligeramente menor que el de las pacientes tratadas con oxicodona. Llama la atención que las pacientes con morfina tuvieron factores de riesgo reconocidos en la literatura como obesidad para el desarrollo de dolor postoperatorio.

Es interesante señalar que en el grupo de pacientes tratadas con oxicodona la incidencia de efectos secundarios fue de 45% y de estas pacientes el 50% reportaron somnolencia, 25% náuseas y ninguna reportó vómito.

De las pacientes tratadas con morfina el efecto adverso principal fue el desarrollo de prurito que representó el 25% y en las pacientes con oxicodona no se presentó ningún efecto adverso relacionado al prurito.

Las pacientes que tuvieron mayores puntuaciones de dolor tuvieron menor edad como está reportado en la literatura.

La incidencia de dolor agudo postmastectomía fue claramente menor en el grupo de oxicodona, sin embargo, esta diferencia no fue significativa, probablemente debido al tamaño de la muestra. El simple efecto ahorrados de opioides ya constituye un efecto benéfico en esta patología, y a pesar del alto número de reacciones secundarias al medicamento reportadas estas fueron leves por lo que la pregabalina es un buen adyuvante para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y un potencial protector contra dolor crónico.

CONCLUSIONES

Es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes para determinar el verdadero impacto del uso de oxicodona y de morfina durante el periodo trans y postoperatorio. Los factores de riesgo

para la génesis de dolor agudo han sido identificados previamente en estudios previos por lo que a pesar de que no se obtuvieron datos estadísticamente significativos en este estudio, se observa una clara tendencia a confirmar dichos factores de riesgo. La incidencia de dolor agudo postmastectomía muestra un beneficio en el uso de oxicodona.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Belfer I, Wu T, Kingman A, Kirshanaraju RK, Goldman D, Max MB. Candidate gene studies of human pain mechanisms. *Anesthesiology* 2004; 100: 1562-1572.
- ² Bard M, Sutherland AM. Psychological impact of cancer and its treatment. Adaptation to radical mastectomy. *Cancer* 1955; 8: 652-672; Perkins GH, Middleton L. Breast cancer in men. *Br Med J* 2003; 327 (7409): 238-240.
- ³ González-Arrieta ML, Martínez MA, Ramírez ML. Opciones analgésicas para el control del dolor posterior a mastectomía radial. *Cir Ciruj* 2004; (72): 363-368.
- ⁴ Carr DB, Goudas LC: Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051.
- ⁵ Joshi GP, Ogunnaike BO: Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am* 2005; 23:21.
- ⁶ Cid Calzada J. Chronic thoracical pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; (12): 436-454.
- ⁷ Halsted Ws. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 19: 2600.
- ⁸ Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1974; 33:1145.
- ⁹ Fisher B, Jeong JH, Anderson S. Twenty-five-year follow-up of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567.
- ¹⁰ Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 885.
- ¹¹ Warren Peled A, Foster RD, Stover AC. Outcomes after total skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction in 657 breasts. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3402.
- ¹² Cheng CJ, Slack FJ. The Duality of OncomiR Addiction in the Maintenance and Treatment of Cancer. *Cancer J* 2012; 18:232.
- ¹³ Lanitis S, Tekkis P, Sgourakis G. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251: 632.
- ¹⁴ Krag DN, Anderson SJ, Julian TB. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
- ¹⁵ Dougherty PM, Raja SN. Neurochemistry of Somatosensory and Pain Processing. In: Benzon HT, Raja SN, Molly RE. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005:7.
- ¹⁶ Zhou YiLi, *Principles of Pain Management*. Daroff: *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 6 th ed. 2012.
- ¹⁷ Yaksh TL, Luo ZD. *Waldam: Pain Management. Anatomy of the Pain Processing System*. 2nd ed. 2011.

-
- ¹⁸ Geraciotti Jr. T.D., Carpenter LL, Owns MJ. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (4): 637-643.
- ¹⁹ Barash
- ²⁰ Raja SN, Dougherty PM: Anatomy and physiology of somatosensory and pain processing, *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*, 2nd edition. Edited by Henson HT, Raja SN, Molloy RE et al: Philadelphia, Elsevier, Churchill Livingstone, 2005, p1.
- ²¹ Khodayar MJ, Shafaghi B, Naderi N. Antinociceptive effect of spinally administered cannabinergic and 2-adrenoceptor drugs on the formalin test in rat: possible interactions. *J Psychopharmacol* 2006; 20(1): 67-74.
- ²² Vanderah TW: Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. *Clin J Pain* 2010; 26(Suppl 10): S10-S15.
- ²³ Katz WA, Rothenberg R. The nature of pain: pathophysiology. *J Clin Rheumatol* 2005; 11 (2 Suppl): S11-S15.
- ²⁴ Grosu I, De Kock M. New Concepts in Acute Pain Management: Strategies to Prevent Chronic Postsurgical Pain, Opioid-Induced Hyperalgesia, and Outcome Measures. *Anesthesiology Clin* 29 2011: 311-327.
- ²⁵ Aubrun F, Valade N, Coriat P. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthetic care unit. *Anesth Analg* 2008; 106: 1535-1541.
- ²⁶ Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication: what is the difference? *Biomed Pharmacother* 2006; 60:336-340.
- ²⁷ Senturk M, Ozcan PE, Talu GK. The effects of 3 different analgesic techniques on long-term postthoractomy pain. *Anesth Analg* 2002; 19: 786-793.
- ²⁸ Bong CL, Samuel M, Ng JM. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 786-793.
- ²⁹ Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med* 2000; 8: 390-396.
- ³⁰ Wong G, Gavva N. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 2009; 60: 267-277.
- ³¹ Kellet H, Jensen T, Woolf C. Persistent post surgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-1625.
- ³² Perkins FM, Kellet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133.
- ³³ Gärtner R., Nielsen J. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009; 302: 1985.
- ³⁴ Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain* 1989; 38:171.
- ³⁵ Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104:1.
- ³⁶ Tasmuth T., Von Smitten K., Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68: 343.
- ³⁷ Abdullah TI, Iddon J, Barr L. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1443.
- ³⁸ Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experience. *Pain* 1995; 61:61.
- ³⁹ Wallace SW, Wallace AM, Lee J. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996; 66:195.

⁴⁰ Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R: Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of and Expert Working Group of the European Association of Palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23 (3): 239.

⁴¹ kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:547-56.

⁴² Brittain GJ. Dihydrohydroxycodone pectinate. *Lancet* 1959; 2:544-546; Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N, Pitkanen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 576-580.

⁴³ Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-479.

⁴⁴ Harald L, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1279-1283.