



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E. INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Diferencia del consumo de opioide entre dos esquemas de analgesia multimodal para pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal.

TESIS

Para obtener el título en la especialidad de

ANESTESIOLOGÍA

Presentado por Dra. Josefina Colín Hernández

Tutor: Dra. Lisette Castro Garcés. Adscrita al departamento de Anestesiología del INCMNSZ

Asesor metodológico: Carla A. Escorza Molina. Médico Anestesiólogo. Maestra en Ciencias.

Tutor: Dra. Ana Lilia Garduño López. Adscrita al departamento de Anestesiología del INCMNSZ. Profesor UNAM adjunto de la especialidad de Anestesiología del INCMNSZ.

Ciudad de México, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce De León Rosales
Director de enseñanza

Dr. Víctor Manuel Acosta Nava
Jefe del departamento de anestesiología

Dra. Lisette Castro Garcés
Tutor. Adscrita al departamento de anestesiología del
INSMNSZ

Dra. Ana Lilia Garduño López
Adscrita al departamento de anestesiología del INCMNSZ.
Profesor UNAM adjunto de la especialidad de anestesiología
del INCMNSZ.

Dra. Josefina Colín Hernández
Alumna de tercer año de la especialidad de anestesiología del
INCMNSZ

Gracias

A Dios; con Él todo, sin Él nada

A mi madre por tanta paciencia, tanto cansancio, tantos desvelos, pero sobretodo, tantísimo amor.

A mi padre, porque cada sacrificio tiene su recompensa.

A mis maestros: la experiencia y el saber, no son nada sin compartirlo. Gracias porque sin deberlo, todos dejaron en mí un poquito de cada uno.

A mis hermanos, que son mi ejemplo y mi motor; la distancia pesa mucho sin ustedes.

Lucesita: la mejor compañera de vida que se me pudo dar.

Alfredo: mi amigo, mi cómplice, mi amor y mi compañero más constante; en las buenas, en las malas, en las mejores y en las peores. Gracias.

A Karen, Argelia, Janeth, Viviana, Chuy, Huicho, Bardo, Giselle; mi pedacito de hogar en la soledad.

Josué, Mony, Jorge, Sílvia, Zuly y Fer: mis hermanitos, mis compañeros de viaje.

Y a todos los que directa e indirectamente colaboraron con esto:

Sí hay una luz al final del túnel.

Índice

Portada	1
Índice	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Hipótesis	14
Objetivos	15
Metodología	16
Resultados	21
Discusión	25
Conclusiones	31
Anexo 1	32
Anexo 2	45
Bibliografía	46

Marco teórico.

La histerectomía es la cirugía ginecológica más común, con más de 500,000 procedimientos al año (1,2). La técnica vaginal y laparoscópica son las mejores opciones para las pacientes por su rápida recuperación comparadas con la histerectomía abdominal; sin embargo, ésta sigue estando vigente, especialmente cuando el útero es demasiado grande o cuando hay endometriosis y adherencias intraabdominales (3).

El manejo perioperatorio del dolor y de la analgesia postoperatoria en los últimos años se ha caracterizado por importantes avances tanto técnicos como farmacológicos; además de una mejora en la conceptualización y organización médica y asistencial, cuyo resultado inmediato ha sido el de mejorar la comodidad de los pacientes, influyendo de forma directa en aspectos de morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria y regreso del estado funcional pre-mórbido. Alrededor del 80% de los pacientes experimentarán dolor en el postoperatorio, el 39% lo referirá como extremo, el 15% de los casos no referirá molestia alguna y hasta en un 30% de los sujetos se considerará el componente de ansiedad para el adecuado abordaje terapéutico. El dolor postoperatorio no siempre es proporcional a la magnitud de la agresión quirúrgica ya que intervienen aspectos de carácter inflamatorio neurofisiológicos y físicos (4, 5). Los factores que pueden limitar la recuperación temprana y el alta hospitalaria, son la náusea, el íleo intestinal, la disfunción orgánica y dolor, siendo éste último, la principal limitante del egreso temprano postoperatorio (6). Katz et al, sugirieron controlar el dolor en las diferentes fases del periodo perioperatorio y no sólo en la intervención quirúrgica (7). El dolor incontrolable después del alta hospitalaria puede terminar en una admisión no anticipada, que se define como readmisión dentro de las 24 h posteriores a la cirugía (8) el cual es reportado por más de la mitad de los pacientes sometidos a una, lo que afecta negativamente su calidad de vida, aumentando el riesgo de complicaciones postquirúrgicas, dentro de las cuales, la de mayor relevancia actual es el desarrollo de dolor crónico. (6)

La asociación internacional para el estudio de dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con actual o potencial daño tisular, o descrito en función de esa lesión”. El dolor agudo, generalmente, es resultado de daño o inflamación y juega un papel importante en la cicatrización, promoviendo comportamientos que minimizan el daño; tal es el caso del dolor agudo postoperatorio (9). Es imposible prever el grado de dolor y de consumo de analgésicos de un paciente en una intervención. Lo esencial es instaurar una analgesia de calidad desde la inducción de la anestesia, que genere un efecto de analgesia residual prolongada y que además, tenga un impacto en cuanto al consumo de analgésicos opioides dentro de las primeras 24 horas. Es necesario que el proceso anterior se asocie a una evaluación constante, para determinar la eficacia de la analgesia que permita realizar un tratamiento racional y sobre todo eficaz ante las molestias emergentes (10). La evaluación se recomienda que se realice mediante herramientas simples y accesibles a la comprensión de los pacientes como de los cuidadores. Las escalas validadas para este objetivo estándar son las denominadas escalas unidimensionales cuyos ejemplos más representativos lo constituyen la escala visual analógica (EVA), la escala verbal simple (EVS) o la escala numérica (EN), mismas que tienen la precisión y reproducibilidad subsecuente para la obtención de resultados satisfactorios (11, 12, 13).

Existen otras clasificaciones para evaluación del dolor, basadas en su duración, sitio anatómico y etiología. Etiológicamente, el dolor puede ser clasificado como neuropático, nociceptivo y mixto.

El dolor después de una histerectomía total abdominal tiene dos componentes: somático y visceral (2). El dolor visceral contribuye en gran medida al dolor postoperatorio en la cirugía ginecológica, así mismo, es el tipo de dolor más frecuente en mujeres (14, 15); sin embargo, su estudio y abordaje, a pesar de que en los últimos años se ha reconocido que difiere neurofisiológicamente y en las modalidades de tratamiento del dolor somático; sigue tratándose en base al conocimiento que tenemos de éste último (16). El dolor somático es frecuentemente bien localizado y resulta de daño o enfermedad en la piel, estructuras musculoesqueléticas y articulaciones; es evocado por diferentes estímulos quimiosensibles, termosensibles, mecanosensitivos o polimodales; a diferencia del dolor visceral, donde las fibras viscerales son casi exclusivamente Aδ y C. Los

receptores mecanosensitivos viscerales son de alto umbral, de predominio en útero, es decir, responden sólo a estímulos mecánicos. Así mismo existen también los nociceptores silenciosos que dejan de serlo ante la inflamación. El dolor visceral siempre es consecuencia de la disfunción de un órgano interno y puede ser provocado por inflamación, isquemia, oclusión (distensión capsular o enfermedad funcional). La convergencia viscerosomática en la médula se estima hasta en un 10% y tiene una extensa divergencia aferente por lo que, se puede referir a estructuras somáticas, además de generar respuestas autónomas, sensibilización de tejidos somáticos y fuerte respuesta afectiva (16).

Después del evento nocivo quirúrgico, se activan los diferentes nociceptores, iniciando la *transducción*, que, a lo largo de las fibras A δ y/o C a través de vías específicas contribuye a la sensibilización central (*transmisión*) a la médula espinal, tálamo y a la sustancia gris periacueductal, donde se pueden atenuar las señales de dolor a través de actividad intrínseca inhibitoria dentro del SNC y SNP (*modulación*) antes de que lleguen a la corteza, donde se determina la *percepción* (17).

El control de la transmisión nociceptiva por el sistema opioide se realiza a 3 niveles: periférico, espinal y supraespinal.

Periférico: todos los precursores opioides se encuentran en leucocitos, macrófagos, mastocitos y participan en la modulación del dolor inflamatorio. Actúan en receptores periféricos y provienen de la raíz del soma presente en el ganglio de la raíz posterior.

Espinal: los receptores opioides se encuentran principalmente en las láminas I y II del asta posterior y mucho menos en las capas profundas, la mayor parte son μ (70%), κ (24%) y δ (6%). Sobre todo en la terminación presináptica de las fibras A δ y C. Al aplicarse vía espinal, facilita la actividad de algunas neuronas e inhibe la transmisión nociceptiva. Los principales péptidos opioides endógenos son encefalinas y dinorfinas. La vía mejor estudiada es la del haz espinotalámico posterior.

Supraespinal: Tálamo, amígdala y corteza sensorial contribuyen de manera importante para aliviar el dolor. Su activación contribuye a los aspectos emocionales del dolor y a los sensoriales. Las

neuronas de la lámina I, proyectan sobre estructuras responsables de mediar los aspectos afectivos, mientras que las de la lámina V, tienen un carácter sensodiscriminador. El mesencéfalo, el tronco encefálico, la sustancia gris periacueductal y el bulbo rostroventral, son dianas importantes de la acción de los opioides (18).

Recientemente se han descubierto zonas cerebrales involucradas en la percepción del dolor visceral. Éste es influido, en sujetos sanos, por el género y puede ser alterado por el estado psicológico, atención, estrés agudo, crónico y la relajación (19). Hay muchas vías en las cuales un solo cambio genético puede influir en el dolor o en las diferencias en la percepción del dolor. La herencia influye entre un 30 a 60% en la variabilidad en la respuesta del dolor y ha sido demostrado que juega un rol importante para la transición de dolor agudo a crónico (9). La variabilidad asociada con el género y diferencias raciales también es tomada en consideración; las mujeres y los afroamericanos tienen mayor tendencia a experimentar dolor recurrente, severo frecuente y prolongado (20). En los últimos 20 años se han recolectado datos respecto a la diferencia evidente entre la percepción, umbrales tolerancia y respuesta a tratamientos de dolor, entre hombres y mujeres. Las mujeres tienden a referir más dolor que los hombres, incluso en padecimientos y procedimientos quirúrgicos similares (21, 51). Se han realizado estudios en el ciclo menstrual que mostraron que hay mayor inhibición del dolor en la fase ovulatoria, una fase hiperestrogénica (15). Factores como depresión, ansiedad y estrés también han sido reportados, así como una relación indirecta entre la intensidad del dolor y la edad (15,20). En la postmenopausia, cuando se realiza mayor número de histerectomías, existe una depleción de estrógenos endógenos, asociada a hiperalgesia (15).

La analgesia multimodal se basa en la hipótesis de que la asociación de 2 o más fármacos o técnicas analgésicas mejoran la calidad de la analgesia o reducen la incidencia de efectos indeseables en comparación con el uso aislado de cada uno, ya que las diversas terapéuticas se ejercen por mecanismos distintos en localizaciones periféricas o centrales diferentes, la combinación de varios productos puede tener efectos aditivos o sinérgicos. Por vía sistémica, la analgesia multimodal suele asociar un opiáceo y un fármaco de otra clase (AINE o paracetamol).

La calidad de la analgesia tiene un interés especial en los dolores dinámicos con la pretensión de disminuir la incidencia de los efectos secundarios de los opiáceos, que en su mayor parte son proporcionales a las dosis (náuseas, vómitos, depresión respiratoria). La asociación de un analgésico no opiáceo con una analgesia locorreional no aporta ninguna ganancia analgésica en comparación con la analgesia locorreional aislada (22). Los opioides se emplean como analgésicos en el dolor agudo y crónico. Su acción está mediada por una interacción con cuatro receptores específicos que pertenecen a la familia de las proteínas G: μ , κ , δ y N/OFQ que se localizan en SNC, predominantemente en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios dorsales y nervios periféricos. (23, 24).

μ : modula los estímulos mecánicos, químicos y térmicos a nivel supraespinal.

κ : similar a μ en su influencia en la nocicepción térmica, pero en adición modula también el dolor químico visceral.

δ : influye en el dolor mecánico e inflamatorio. (24)

La anestesia regional frecuentemente es utilizada en programas de cirugía ambulatoria, y, específicamente, la analgesia neuroaxial, con anestésicos locales, con o sin opioides, se asocia con bajos niveles de dolor o la disminución del uso de rescates analgésicos (6). De elección, la analgesia espinal, con opioides intratecales, optimiza el manejo del dolor postoperatorio de una histerectomía abierta (25, 26). Además, se asocia a disminución del riesgo de mortalidad postoperatoria, tromboembolismo venoso, infarto, neumonía, depresión respiratoria y disminución de la duración del íleo comparado con la analgesia sistémica con opioides (6).

La analgesia peridural se encuentra ampliamente validada por abundante literatura para cirugías que requieren de un abordaje abdominal o pélvico que sufran dolor de intensidad previsible alta, como en caso de la histerectomía total abdominal. La administración epidural continúa de un anestésico local asociado a dosis bajas de un opiáceo liposoluble de acción corta o media es una de las mejores combinaciones para la analgesia epidural postoperatoria ya que mejoran la calidad de la analgesia y permiten reducir las dosis respectivas de ambos. Los anestésicos locales con acciones de larga duración preferidos y que ofrecen la posibilidad de un bloqueo diferencial

sensitivomotor son la bupivacaína (0,125 y 0,25%) y la ropivacaína (0,1 y 0,2%). La fijación sobre las estructuras lipídicas y la rapidez de la reabsorción plasmática justifican su menor difusión cefálica y una acción más metamérica; por ello, el catéter debe colocarse en el centro de las metámeras a tratar (27).

Los opioides intratecales proveen analgesia postoperatoria y estabilidad hemodinámica al deprimir la respuesta neuroendócrina en el periodo perioperatorio. Existen estudios donde se muestra la calidad de la analgesia postoperatoria al usar morfina intratecal más anestesia general en el transoperatorio (28). Sin embargo, se han realizado evaluaciones económicas además de evaluaciones clínicas donde se demuestra que la cirugía ambulatoria, específicamente histerectomía abdominal, con manejo anestésico regional reduce los costos totales hospitalarios, así como disminuye el tiempo de recuperación y reintegración a las actividades cotidianas y mejora la calidad de vida, comparado con anestesia general balanceada (1). La morfina intratecal es usada como opioide de primera línea para alivio del dolor neuropático y nociceptivo (1,3).

Las guías de dolor postoperatorio de PROSPECT (*PRocedure SPECific postoperative pain management*), específicamente para histerectomía abdominal, sugieren el uso de anestesia general o dosis única de opioide intratecal en pacientes sin comorbilidades; en cambio en pacientes con neoplasia o alguna comorbilidad que la pusieran en riesgo de desarrollar algún evento adverso, se recomienda la anestesia epidural o anestesia combinada (epidural más espinal) (29). Las guías de la ASA (*American Society of Anesthesiologist*) recomiendan utilizar, de manera individualizada, técnicas de analgesia multimodal como bloqueo neuroaxial y periférico, con opioides y/o anestésicos locales, así como sistémicos; y, a menos que esté contraindicado, los pacientes deberán recibir regímenes horarios de COXIBs, AINE's o paracetamol (30). Las guías VHA/DOD (*Veterans Health Administration Department of Defense*), sugieren, para cirugía abdominal pélvica el uso de anestesia neuroaxial, en sus técnicas, peridural, espinal o mixta para manejo anestésico (25). Finalmente la ASRA (*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*) recomienda el uso de analgesia multimodal, en el caso de cirugías abdominales,

haciendo hincapié en la técnica neuroaxial (peridural o espinal con opioide) además del paracetamol y/o AINE's con horario, si no existe contraindicación (6).

Con base a lo anterior, la finalidad de este estudio, es ofrecer a la paciente ginecológica programada para histerectomía total abdominal un mejor control del dolor, ya que un esquema analgésico multimodal eficaz, permitirá disminuir las dosis de fármacos intravenosos empleados como rescate (AINE's, paracetamol, opioides) y así los efectos adversos que derivan de su empleo; además de ofrecer un período postoperatorio donde el dolor no sea la causa que desencadene complicaciones a futuro e incrementar los niveles de satisfacción, lo cual impacta en los costos de estancia a la institución y a las pacientes, quienes podrían acortar el tiempo para la reincorporación a su estado funcional.

Planteamiento del problema

El manejo analgésico de las pacientes a quienes se les realiza histerectomía total abdominal en el INCMNSZ está basado en un esquema analgésico multimodal. Sin embargo, la frecuencia de dolor agudo postoperatorio no controlado es elevada, 36.4% tiene dolor moderado y un 27.5% tiene dolor severo. El control inadecuado del dolor promueve el incremento de complicaciones, con aumento en el tiempo de estancia hospitalaria e insatisfacción de este grupo de pacientes. La utilización de un esquema convencional del INCMNSZ como lo es la infusión continua por catéter epidural de bupivacaina al 0.125%, asociado en esta ocasión a analgesia intratecal con opioides, podría mejorar los resultados en este grupo de pacientes.

Justificación

En el postoperatorio, el factor que afecta de manera negativa la calidad de vida de las pacientes es el dolor (1,3,6). Más del 80% de los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor experimentan dolor postoperatorio, y de ellos, alrededor del 75% lo refieren de moderado a insoportable, aumentando el riesgo de complicaciones postquirúrgicas incluyendo el desarrollar dolor crónico persistente. (6, 52).

La histerectomía abdominal en el periodo postoperatorio inmediato, es una de las cirugías abdominales más dolorosas y que provocan retraso de la recuperación en el postoperatorio además del riesgo de desarrollar dolor crónico postoperatorio. Ningún fármaco o técnica anestésica es inocuo, por lo que se debe buscar la combinación óptima para que sea de bajo riesgo, con efectivo alivio de dolor y mínimos efectos adversos (44).

Nuri & Deniz, valoraron el consumo de tramadol IV en prostatectomías, y observaron una disminución del consumo de tramadol en un 34% con la administración de morfina intratecal y anestésico local, con dosis de hasta 250 mg (46). Debido a las características del dolor visceral en histerectomía y la sensibilización al dolor por género (15, 21); probablemente exista diferencia entre la disminución del consumo de opioide débil respecto a este estudio; pero sobretodo se busca disminuir las dosis de fármacos intravenosos empleados como rescate y así los efectos adversos que derivan de su empleo; de tal forma propiciará una disminución de las complicaciones asociadas al dolor agudo postoperatorio no controlado, como el desarrollo de dolor crónico, permitiendo que las pacientes se reincorporen de manera adecuada a su previo estado funcional.

Hipótesis

El uso del esquema analgésico postoperatorio a través de una administración única de opioide a través de la vía subaracnoidea (morfina 150mcg) acompañada de una analgesia multimodal a través del catéter peridural, disminuirá el consumo de opioide débil (tramadol) comparado con el esquema analgésico convencional (infusión de bupivacaina al 0.125% por catéter epidural más ketorolaco intravenoso horario).

Objetivos

Objetivo primario:

Comparar el consumo de tramadol a las 24 horas del postquirúrgico entre pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal con el esquema analgésico multimodal estándar versus el esquema analgésico basado en morfina subaracnoidea y analgesia multimodal intravenosa.

Objetivos secundarios:

Comparar la incidencia de efectos adversos como prurito, náusea y vómito postoperatorio, cefalea, depresión respiratoria, sedación, bloqueos sensitivo y/o motor de miembros pélvicos.

Metodología

Diseño general: Ensayo clínico

Temporalidad: prospectivo.

Previa aprobación por el comité de ética del INCMNSZ, se otorgó un consentimiento informado a cada paciente, y asegurándose el comprendimiento total, se aplicó el esquema analgésico por aleatorización, y posteriormente se plasmaron los resultados de la intervención y del seguimiento en la hoja de resultados. (**Anexo 1 y 2**)

Tamaño de la muestra: Se empleó una fórmula para calcular diferencia de medias en dos grupos, con poder de 0.9 y alfa de 0.05, basado en el trabajo de Nuri-Deniz (Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 834 – 838), en el que se reporta el consumo de opioide a las 24 horas entre dos grupos de intervención (con/sin morfina intratecal para cirugía abdominal), obteniendo 45 pacientes por grupo. Asumiendo un total de pérdidas del 10%, se calculó un total de 50 individuos por grupo de intervención. La fórmula es la siguiente:

- En donde:

$Z_{\alpha}=1.96$

$Z_{\beta}=-1.64$

DE=111.2 mg

$\mu_1=258$ mg

$\mu_2=172$ mg

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Aleatorización: Los pacientes serán aleatorizados en sobres cerrados por un investigador independiente que no intervenga en la maniobra ni recolección de datos.

Estudio doble ciego: Tanto las pacientes como el investigador asignado a la recolección de datos desconocerán el esquema al que han sido asignados. Solamente quien realiza la intervención conocerá el esquema farmacológico y no participará en la recolección de datos ni en el manejo ulterior postoperatorio.

Definiciones:

- Dolor agudo postoperatorio: experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con actual o potencial daño tisular, o descrito en función de esa lesión (49), en este caso en el sitio quirúrgico.
- Consumo de tramadol: Cantidad total de tramadol administrado como rescate analgésico durante la estancia postoperatoria en las primeras 24 horas.
- Vértigo: El vértigo es la alucinación del movimiento. El vértigo agudo se puede asociar a náuseas, vómitos, sudoración y sensación de ansiedad (49).
- Náusea: Sensación de malestar y desconfort en el estómago con necesidad de vomitar, puede presentarse con diferentes intensidades y durar un periodo variable de tiempo y puede de ir y venir (49).
- Vómito: Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca, que puede, aunque no siempre, ser precedido de náusea (49).
- Prurito: Hormigueo peculiar o irritación incomoda de la piel, que conlleva un deseo de rascar la parte implicada (49).

Grupos de tratamiento: Se harán dos grupos de tratamiento, en ambos se incluirán:

- Administración de ranitidina y metoclopramida como medicación preanestésica; dexametasona al inicio de la cirugía y ondansetrón al finalizar.
- Administración en forma de rescate de haloperidol en caso de náusea que no remita con medicación horaria previamente descrita.

- Anestesia regional a través de bloqueo mixto (peridural y subaracnoideo).
- Manejo analgésico intravenoso con rescates de tramadol de 50 mg en caso de ENA >30 mm

En el grupo de intervención se administrará:

-Bloqueo neuroaxial mixto a través de lo siguiente:

- Bloqueo subaracnoideo con administración de bupivacaína hiperbárica 12 mg y morfina 150 mcg.
- Bloqueo peridural con administración de bupivacaína isobárica en concentración de 0.125% aforándose con solución fisiológica hasta completar 120 ml, a velocidad de 6 ml/h

En el grupo control se administrará:

-Bloqueo neuroaxial mixto a través de lo siguiente:

- Bloqueo subaracnoideo con bupivacaína hiperbárica 12mg y fentanyl 25 mcg.
- Bloqueo peridural con administración de infusión de bupivacaína isobárica en concentración de 0.125% más fentanil en concentración de 2 mcg/ml aforándose con solución fisiológica hasta completar 120 ml, a velocidad de 6 ml/h

Criterios de inclusión:

- Aceptación a participar en el procedimiento y firma de consentimiento informado.
- Mujeres mayores de 18 años y menores de 65.
- Pacientes programadas para histerectomía total abdominal por cualquier causa.
- Riesgo anestésico ASA I o II.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que, según la fórmula de Cockcroft-Gault para enfermedad renal crónica, tengan una depuración de creatinina menor a 60 ml/min.
- Hepatópatas
- Pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III y IV

- INR mayor a 1.5, cuenta plaquetaria menor a 75mil, o ambas.
- Antecedentes de STDA o gastropatía por uso de AINES
- Pacientes con antecedente de consumo crónico de opioides
- Inestabilidad hemodinámica
- Antecedente de instrumentación lumbar
- Infección de piel y/o tejidos blandos en región lumbar
- Hipersensibilidad a cualquier medicamento empleado

Criterios de eliminación

- Aquellas pacientes en quienes no sea posible el bloqueo por condiciones anatómicas.
- Modificación al protocolo de anestesia y analgesia.
- Pacientes en las cuales falten datos o registros de importancia para el protocolo.
- Pacientes con punción advertida de duramadre o con catéter espinalizado.

Formatos de evaluación

- Escala de EVN: Escala verbal numérica. El paciente atribuye un valor de 0 a 10, 0 – 50 o 0 – 100 a la intensidad de dolor que siente. En este caso, de 0 a 10. (48)

- Escala de Bromage: Evalúa el bloqueo motor. Representa solo las fibras motoras lumbosacras. En la práctica, la combinación del bloqueo simpático con una altura adecuada de bloqueo sensitivo y motor (la incapacidad para elevar la pierna recta asegura que al menos están bloqueados los nervios lumbares) se utiliza para confirmar la eficacia espinal. La seguridad de que la altura del bloqueo con frío o punción es de dos o tres segmentos por encima de la altura esperada del estímulo quirúrgico se suele considerar adecuada. Tiene 4 grados (47):

- 0: sin bloqueo motor
- 1: incapacidad para levantar la pierna extendida; capacidad de mover rodillas y pies

- 2: incapacidad para levantar la pierna extendida y para el movimiento de la rodilla; capacidad de mover los pies
- 3: bloqueo motor de la extremidad completo

Las visitas a las pacientes para la recolección de datos se realizará a las 2,4,6,8,12,18 Y 24 horas a partir de su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos, continuando en el área de Estancia Corta u Hospitalización según sea su unidad de destino, además de una última visita al momento de su egreso de dicha unidad.

Crterios de falla y éxito

Falla: implementación insuficiente de cualquiera de los esquemas de analgesia multimodal, dolor agudo postoperatorio no controlado a pesar de los rescates con opioide.

Éxito: reporte de consumo de opioide débil nulo en las pacientes del grupo de intervención, una dosis menor de 100mg de tramadol en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Análisis estadístico

El análisis se realizará por protocolo y por intención a tratar. Se incluirá análisis multivariado tomando en cuenta factores de confusión. Las variables continuas con distribución normal se compararán mediante prueba de T de Student o Anova de 1 vía según aplique, mientras que aquellas con distribución no normal con U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararán con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según aplique. Se considerará significativa una p menor de 0.05.

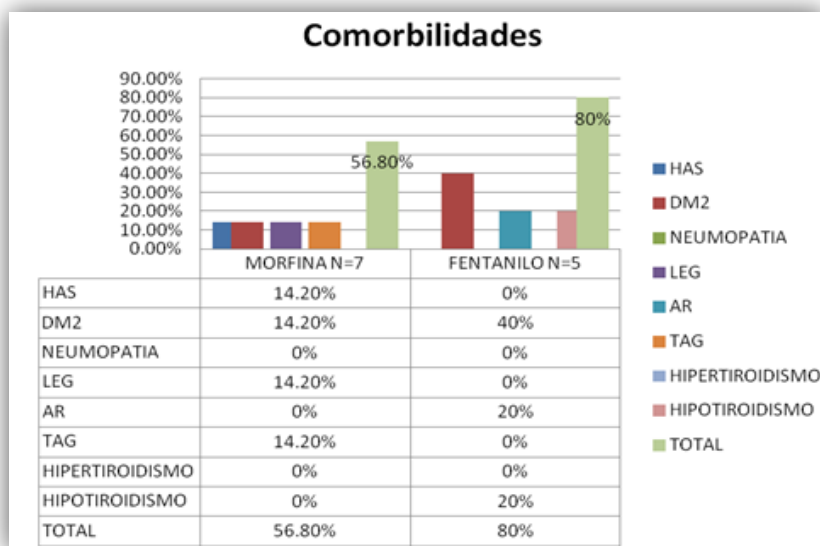
Resultados

Se incluyeron 12 pacientes con edad promedio de 48 años (SD \pm 6.46) para el grupo de morfina y 45 (SD \pm 5.47) para el de fentanilo. Su IMC promedio fue de 26.9 (SD \pm 4.46) para morfina y 32.2 (SD \pm 2.64) para fentanil. En la **tabla 1** se muestran las características demográficas.

	Grupo de Morfina (n=7)	Grupo de Fentanil (n=5)	p=
Edad	48 \pm 6.46	45 \pm 5.47	0.43
IMC	26.92 \pm 4.46	32 \pm 2.64	0.1
Comorbilidades	5(71%)	3(60%)	0.72

TABLA 1. Variables demográficas

En cuanto a comorbilidades, se incluyen hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, hipotiroidismo, hipertiroidismo, trastorno de ansiedad generalizada, artritis reumatoide, neumopatías y lupus eritematoso generalizado; además del motivo por el que se realizaba la intervención quirúrgica. El porcentaje total de quienes las presentaron en el grupo de morfina fue de 56.8% y de fentanil de 80%, como se observa en la **gráfica 1**.



Gráfica 1. Comorbilidades según grupo de intervención.

Los eventos adversos relevantes observados se muestran en la **tabla 2**.

	Grupo de Morfina (n=7)	Grupo de Fentanil (n=5)	p=
Bloqueo motor	0	1 (20%)	0.41
NVPO	2 (28.57%)	1 (20%)	0.63
Mareo	2 (28.57%)	0	0.31

TABLA 2. *Eventos adversos.*

La intensidad del dolor en reposo y dinámico en las primeras 24 hrs fue mayor con morfina intratecal vs fentanilo intratecal como se muestra en la **tabla 3** así como **gráficas 3 y 4**.

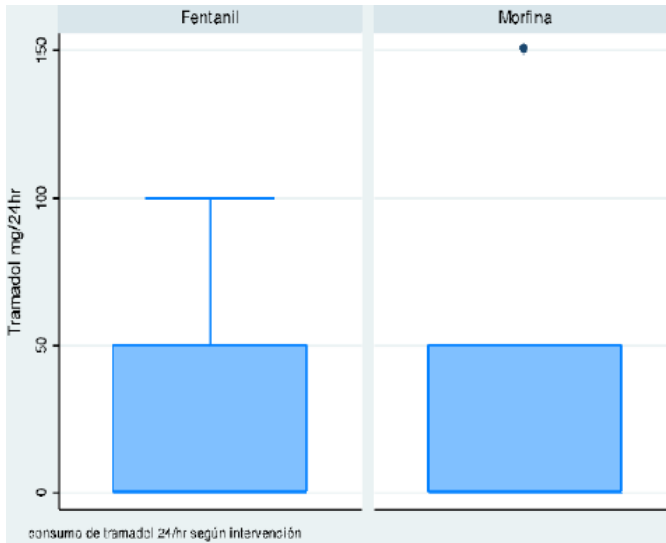
La mediana de la intensidad del dolor en reposo para el grupo de morfina en 24 h fue de 2.2 y de fentanilo de 0.7.

La mediana de intensidad del dolor incidental para el grupo de morfina en 24 h fue de 3.5 y para fentanilo de 1.8.

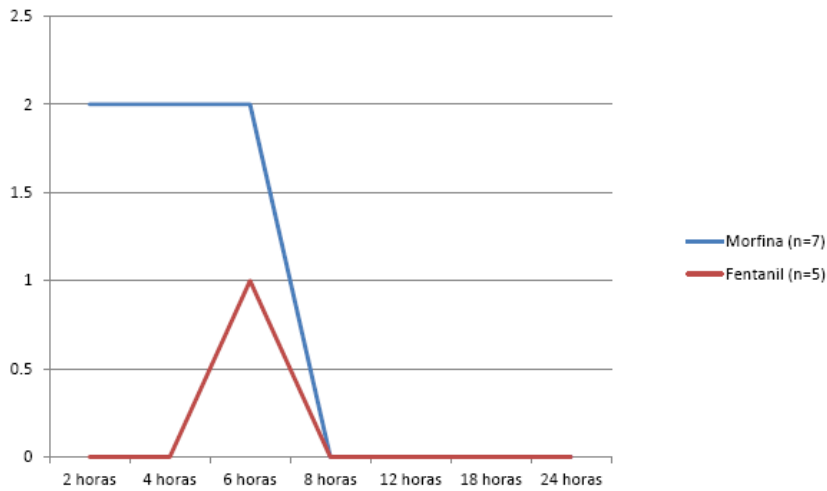
TABLA 3. *Intensidad de dolor y requerimientos de tramadol en las primeras 24 hrs*

		Grupo de Morfina (n=7)	Grupo de Fentanil (n=5)	p=
	Tramadol 24 horas (Med, IIC)	0 (0-50)	0 (0-50)	0.92
ENA Reposo	2 horas	2 (0-7)	0 (0-2)	0.44
	4 horas	2 (0-3)	0 (0-1)	0.1
	6 horas	2 (0-2)	1 (0-2)	0.86
	8 horas	0 (0-2)	0 (0)	0.21
	12 horas	0 (0)	0 (0)	0.9
	18 horas	0 (0)	0 (0)	0.9
	24 horas	0 (0-2)	0 (0)	0.21
	ENA incidental	2 horas	2 (0-4)	2 (0-4)
4 horas		2 (1-4)	2 (0-3)	0.56
6 horas		4 (0-5)	2 (1-2)	0.56
8 horas		0 (0-4)	1 (0-1)	0.79
12 horas		0 (0-2)	1 (1-2)	0.25
18 horas		0 (0-6)	0 (0-1)	0.58
24 horas		0 (0-5)	0 (0-1)	1

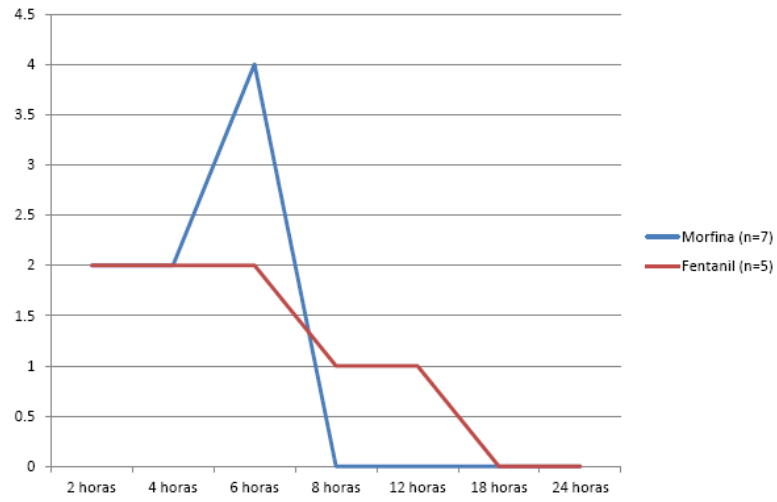
El consumo de tramadol en 24 h, fue similar en ambos grupos.



Gráfica 2. Consumo de tramadol postoperatorio en 24 h.



Gráfica 3: Intensidad de dolor con morfina intratecal vs fentanilo en reposo



Gráfica 4. *Intensidad de dolor con morfina intratecal vs fentanilo dinámico.*

Discusión

El dolor postoperatorio es un evento programado, por lo que la analgesia postoperatoria puede y debe preverse (52). Los retos en la anestesia moderna y la medicina perioperatoria, han sido crear eficientes regímenes de tratamiento con un adecuado balance entre el alivio del dolor y los efectos adversos; manteniendo la seguridad del paciente facilitando su recuperación; pero a pesar del uso de las técnicas de analgesia multimodal, muchos pacientes continúan siendo infratratados (55).

Los factores esenciales son el tipo y localización de la intervención. La histerectomía abdominal en el periodo postoperatorio inmediato, es una de las cirugías abdominales más dolorosas y que provocan retraso de la recuperación en el postoperatorio, además del riesgo de desarrollar dolor crónico (52). Ningún fármaco o técnica anestésica es inocuo, por lo que se debe buscar la combinación óptima para que sea de bajo riesgo, con efectivo alivio de dolor y mínimos efectos adversos (44). La elección de la técnica anestésica que permita la persistencia de una analgesia residual prolongada en el posoperatorio facilita la adaptación a la misma y la reducción del consumo de fármacos analgésicos en las primeras 24 horas; el decidir usar anestesia regional o general depende del tipo de cirugía y sobretodo del beneficio e impacto que tiene sobre el paciente. Para administrar, una u otra, no existe un protocolo establecido, más bien, se toma en cuenta la experiencia del médico anestesiólogo en alguna técnica en específico, el tipo de cirugía y sobre todo las características del paciente (55). La asociación de un analgésico no opioide con analgesia regional, no aporta ningún beneficio en comparación con la analgesia regional aislada (46). En cambio, la adición de diferentes adyuvantes intratecales es una estrategia analgésica con alta tasa de éxito y bajo riesgo de infección. De todos los que se han aplicado a la clínica, los opioides intratecales, son considerados el gold estándar del tratamiento del dolor postoperatorio, específicamente morfina, por su potencia y efecto prolongado (54).

En este estudio prospectivo se fijó como objetivo primario encontrar la diferencia entre el consumo de un opioide débil como el tramadol, comparando la administración de morfina y fentanilo intratecal junto con un anestésico local; asumiendo que una sola dosis de opioide en el bloqueo

neuroaxial reduce el consumo de opioide débil intravenoso, mejora la sensación de bienestar, incrementa la satisfacción del paciente, reduce el tiempo de recuperación y los efectos adversos (39, 40). Se eligió el esquema analgésico multimodal epidural con bupivacaína al 0.125% en pacientes programadas para histerectomía abierta, para no crear algún sesgo, ya que se ha demostrado que no interfiere el uso de peridural en el desarrollo de dolor crónico postoperatorio (15). Y basados en las guías de manejo de dolor postoperatorio que recomiendan analgesia multimodal (6, 25, 29, 30) se añade el uso horario de Analgésicos No Esteroideos (AINE) y paracetamol, ya que son inhibidores de las prostaglandinas (32, 33, 34).

El acetaminofén es un medicamento altamente recomendado por la Unión Europea, por su mecanismo de acción central que incluye la transmisión y control de la información nociceptiva; las vías serotoninérgicas descendentes y la acción inhibitoria de las ciclooxigenasas de tipo 3 (COX-3) (efecto antihiperálgico) (31). Se recomienda su asociación con AINES, opiáceos o técnicas de analgesia en el dolor moderado a severo. Se menciona un probable efecto meseta, como indica un ahorro de opiáceos más importante cuando los dolores son moderados que cuando son intensos (32). El segundo grupo de medicamentos de la analgesia postoperatoria multimodal corresponde a los medicamentos AINE que se emplean como fármacos únicos o asociados a paracetamol, a los propios opiáceos (generando un efecto aditivo) o a los bloqueos locorreionales y/o analgesia peridural (35).

El desarrollo de AINE más selectivos, conocidos como COXIBS ó COX-2, tienen la misma eficacia analgésica que los AINE tradicionales no selectivos. No existen estudios comparativos entre los distintos AINE en la analgesia postoperatoria (36, 37). Este grupo de fármacos no forman parte de ninguna de las recomendaciones de las sociedades de expertos en analgesia postoperatoria, debido a las publicaciones que reportan una mayor incidencia de complicaciones vasculares que afectan a las circulaciones coronaria y cerebral (isquemia e infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares) (38, 39).

El número de muestra calculado fue de 50 pacientes para cada grupo. Hasta el momento se han logrado recolectar 18 pacientes, 9 para morfina y 9 para fentanilo.

Evidentemente con el limitado número de muestra, aún no hay resultados concluyentes que apoyen la hipótesis, sin embargo, según el análisis estadístico, existe una tendencia hacia la disminución del dolor tanto en reposo como en movimiento, valorada por EVA y por consumo de tramadol, en el grupo de morfina; sobre todo durante las primeras 8 horas de la evaluación postquirúrgica.

En un estudio que se realizó en cerdos para desarrollar un modelo de distribución intratecal de opioides (40), se demostró que, la morfina intratecal sola, produce significativamente disminución de la intensidad de dolor, sin embargo, sus efectos adversos limitan su uso.

En un metaanálisis de 1932 pacientes (41), que recibieron opioide intratecal para cirugía menor, se reportó que morfina más un anestésico local, otorga en promedio, 283 minutos de analgesia, desde que terminó la cirugía hasta requerir el primer rescate analgésico, comparado con fentanilo cuyo tiempo promedio de analgesia fue de 192 minutos.

En espacio subaracnoideo el fentanilo disminuye su concentración intratecal rápidamente después de su inyección, su distribución rostral es menor que morfina y además tiene una redistribución a grasa y espacio peridural. Una sola dosis intratecal puede dar analgesia de 2 a 6 h. Es 100 veces más potente que morfina IV, pero intratecal lo es sólo cuatro (41).

Morfina no se metaboliza en LCR, si no, a través de difusión. Una dosis de morfina puede dar analgesia de 13 a 33 h. Al ser hidrofílica tiene mayor biodisponibilidad en LCR (40, 41). Existe evidencia de que varios polimorfismos genéticos contribuyen a modular la nocicepción y la respuesta antinociceptiva de los morfínicos; como por ejemplo algunas mutaciones, que se asocian a la modificación de los niveles de opioides en el LCR y el plasma, o a una incidencia distinta de los efectos adversos. Dos estudios (23, 42) que han valorado el consumo postoperatorio de

morfina mediante analgesia controlada por el paciente, en el contexto ginecológico y ortopédico, han concluido que los pacientes homocigotos portadores del alelo variante G118, requerían mayor dosis de morfina.

La literatura reporta, en el caso de morfina, un efecto dosis dependiente en sus efectos adversos, que resultan de su redistribución al cerebro por propagación rostral en el LCR, ya que se ha observado que el aumentar la dosis intratecal, de 200 a 400 mcg, no aumenta su efectividad pero si, los efectos no deseados (41). Esto relaciona con la incidencia de depresión respiratoria en el postoperatorio, que no es observada con fentanilo, por su poca distribución rostral, que impide la rápida distribución a los centros respiratorios, el riesgo se limita predominantemente a las 2 primeras horas después de su administración intratecal (43) . En este estudio, en ninguno de los grupos se observó este evento adverso en ningún momento.

Aunque la depresión respiratoria es el efecto adverso más grave que pudiera encontrarse, existen otros y mucho más comunes, que no ponen en riesgo la vida del paciente, pero que son sumamente molestos y enlentecen el proceso de recuperación postoperatoria y aumentan la insatisfacción del paciente, como el caso de NVPO, prurito, somnolencia, retención urinaria e íleo.

En este estudio, no hubo reporte de retención urinaria por el uso de manera rutinaria de sonda urinaria por la técnica quirúrgica, que se retiraba al momento del alta.

Rafaely et al (53), realizaron un estudio doble ciego, comparando dexmedetomidina con morfina intratecales en cirugía ginecológica, se encontró una incidencia de 52% de prurito y 20% de NVPO en el grupo de morfina, dosis dependiente; pero el resto de eventos adversos no tuvo incidencia significativa.

En este estudio, los efectos adversos más frecuentes fueron NVPO, bloqueo motor y mareo; coincidiendo con la literatura, en el grupo de morfina. No se observó disminución del estado de conciencia, ni desaturación, ni en el grupo de intervención ni en el control.

La náusea y vómito postoperatorios, son más frecuentes en histerectomía abdominal, que en otros procedimientos (44). Coincidente con la literatura, en este estudio, náusea es el efecto adverso más frecuente hasta ahora, predominando en el grupo de morfina, que fue manejado con ondansetrón 8 mg. En ningún caso fue incoercible o resistente al tratamiento.

Como ya se mencionó, el uso de morfina contribuye a la NVPO, y lo confirman varios estudios, como el de Callensen en 1999 (50), donde se concluyó que la anestesia neuroaxial libre de opioides para histerectomía, provocaba menos NVPO, pero aumentaba considerablemente el consumo de analgésicos durante el postoperatorio (42). Sin embargo, conociendo que es un efecto adverso esperado tanto por el tipo de cirugía, los factores de riesgo del paciente y la terapéutica empleada; es mejor y más efectivo tratar de manera preventiva la NVPO; de esta manera, se obtienen los dos efectos deseados: disminuir efectivamente el dolor postoperatorio y evitar NVPO.

Aunque la función gastrointestinal disminuye con el uso de opioides en cirugía abdominal; en este estudio no se han reportado casos de íleo, ni retraso en las evacuaciones. Lo cual se puede atribuir al uso concomitante de anestésico local continuo por vía peridural; como lo muestra Jorgensen en su estudio, donde comparaba el tiempo desde el inicio del posoperatorio hasta la presentación del primer flato o evacuación en pacientes histerectomizadas, divididas en dos grupos; a quienes se les administró anestésico local peridural y a quienes se administró solución salina; encontrando disminución del tiempo en el grupo de anestésico local (44).

La morfina intratecal sólo, produce potente y prolongada analgesia, pero no da bloqueo motor; alternativamente, pequeñas dosis de opioides pueden adicionarse a los anestésicos locales intratecales (40). El uso de bajas dosis de anestésico local acorta el tiempo de recuperación de la anestesia espinal pero limita su distribución; el uso de fentanilo y morfina incrementan la calidad del bloqueo y limitan los efectos cardiovasculares del anestésico local (43).

Pöpping (40) realizó un metaanálisis donde se evaluaron los eventos adversos del uso de opioide con anestésico local intratecal; encontrando mayor incidencia para morfina que para fentanilo.

Se utilizó un opioide débil, tramadol, como rescate en el postoperatorio, con base en las conclusiones de Rodríguez et al en 1993, donde compararon la eficacia analgésica del tramadol y los efectos adversos con 3 AINEs en 24 h. Siendo superior tramadol en cuanto a menos dosis requeridas y la menor incidencia de NVPO (45).

Al momento, el consumo de tramadol como rescate postoperatorio, ha sido similar en ambos grupos, con dosis desde 50 a 150 mg como máximo. Nuri & Deniz, valoraron el consumo de tramadol IV en prostatectomías, y observaron una disminución del consumo de tramadol en un 34% con la administración de morfina intratecal y anestésico local, con dosis de hasta 250 mg (46). La tendencia que muestra este estudio en consumo de tramadol, lo ubica mayor para las el grupo de fentanilo, pero en dosis menores que en el estudio previo, esto podría deberse a uso de analgesia peridural concomitante, así como a las características del dolor visceral en histerectomías y la sensibilización por género que es distinto a una prostatectomía.

La bupivacaína isobárica, se encuentra en solución al 0.5%; concentraciones más diluidas, del 0.125% al 0.25% se utilizan para analgesia sin bloqueo motor (47). En este estudio, durante la cirugía, no se utilizó el catéter peridural, se inició una vez que la paciente alcanzaba un Bromage de 1/3; en el grupo de fentanilo, sólo una paciente presentó bloqueo motor Bromage 2/3 a las 3 horas de iniciar el peridural. Se comprobó que el catéter no estuviera espinalizado, se retiró 2 cm y funcionó de manera normal. La paciente no volvió a referir bloqueo motor.

Conclusiones

La tendencia hasta este momento, muestra que las pacientes histerectomizadas, tienen un control adecuado de dolor con la administración de morfina intratecal, sin un aumento de los efectos adversos. En comparación con otros estudios (2,3,40) se disminuye el consumo de opioide débil en el postoperatorio, por el uso concomitante de analgesia peridural continua; lo cual también permite una rápida recuperación y disminución de la EIH. Algunos estudios han demostrado que los morfínomiméticos poseen a la vez efectos anti y pronociceptivos, por lo que su uso conlleva el riesgo de desarrollar hiperalgesia. Las interferencias de tipo psicológico influyen de manera importante según la persona y su entorno, pudiendo impactar en la efectividad analgésica en cerca de 30% de los sujetos. Los pacientes ansiosos previo a la cirugía perciben con mayor intensidad el dolor postoperatorio y lo toleran peor (48).

Es importante completar el tamaño de muestra requerido para este estudio, para comprobar o desechar la hipótesis propuesta. Algo claro hasta el momento es que la intensidad del dolor ha sido menor al utilizar analgesia multimodal, al estar más pendientes en las primeras 24 hrs de las pacientes y al protocolizar el tipo de analgesia comparado con un estudio previo en el INCMNSZ donde la incidencia de dolor moderado a severo era en el 56% de las pacientes postoperadas de histectomía. Se esperan resultados para establecer conclusiones al término del estudio.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

DIFERENCIA DEL CONSUMO DE OPIOIDE ENTRE DOS ESQUEMAS DE ANALGESIA MULTIMODAL PARA PACIENTES POSTOPERADAS DE HISTERECTOMÍA TOTAL ABDOMINAL.

16 DE NOVIEMBRE DE 2015. VERSIÓN 2

Investigador principal: Dra. Lisette Castro Garcés

**Dirección del investigador: Vasco de Quiroga #15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI,
Delegación Tlalpan. CP 14080**

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo emergencias) 5591934192

**Investigadores participantes: Dra. Ana Lilia Garduño, Dra. Carla Escorza, Dra. Josefina Colín
Hernández**

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 16 de noviembre de 2015.

VERSIÓN 2

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar

este consentimiento informado.

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerarlo. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado

Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Comparar el consumo de tramadol a las 24 horas del postoperatorio para mantener una calificación de intensidad de dolor menor a 30mm entre pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal con el esquema analgésico multimodal estándar contra el esquema analgésico basado en morfina subaracnoidea y analgesia multimodal intravenosa.

La duración del estudio es: 2 años

El número aproximado de participantes será: 100.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: Realización de histerectomía abdominal, edad mayor a 18 y menor a 65 años.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El tratamiento que será evaluado es: analgesia peridural y subaracnoidea a base de bupivacaína y fentanil con bupivacaína respectivamente, más rescates de tramadol.

Será comparado contra: analgesia peridural y subaracnoidea con bupivacaina y morfina subaracnoidea, respectivamente, más rescates de tramadol.

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: 50%.

Su participación en el estudio consiste en: después de recibir alguno de los dos tipos de analgesia previamente mencionados, al término de la cirugía el médico encargado del estudio lo visitara a las 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas en su habitación/cama hospitalaria, para que, por medio de una entrevista, no mayor a 10 minutos, describa la intensidad de dolor con una escala que será

mostrada en el momento de la entrevista; los medicamentos se administrarán con el horario preestablecido según al grupo que pertenezca y en caso de requerir mayor analgesia se administrará según su grupo de estudio. No se interviene con la alimentación ni la actividad física.

Independientemente del grupo al que pertenezca, el dolor será controlado. Lo único que puede variar es la dosis de opioide utilizado.

Lo que usted tiene que hacer es: observar y de acuerdo a la intensidad del dolor en el momento de la entrevista, señalar en una gráfica que será mostrada, en cuanto califica su dolor; así como responder una serie de preguntas para evaluar el grado de sedación y por último la capacidad de mover las piernas. Todo lo anterior a las 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas de la cirugía.

Las intervenciones propuestas experimentales: el manejo del control del dolor a base de morfina subaracnoidea contra bupivacaína simple.

Las intervenciones que son parte de su tratamiento estándar son: premedicación anestésica a base de dexametasona, metoclopramida y ranitidina; así como ondansetron postoperatorio.

Su responsabilidad como paciente: Reportar al personal de enfermería encargado si presenta dolor mayor a 30 mm en la escala de EVA, así como la presencia de náusea, vómito, prurito o mareo.

RIESGOS E INCONVENIENTES

-El efecto secundario más grave de los opioides es la depresión respiratoria, cuya característica más relevante es el de presentarse con una disminución drástica de la frecuencia respiratoria asociada a una desaturación de oxígeno rápida sin producir necesariamente pérdida del conocimiento. En caso de haber una sobredosis de opioides fuertes se manejaran con naloxona ó naltrexona.

-Neuroinfección en caso de no cumplir con la técnica aséptica para colocación de la anestesia regional mixta (abordaje peridural y subaracnoideo).

-Punción de duramadre que pudiera conducir al desarrollo de cefalea postpunción que requiera el

manejo con la colocación de parche hemático para tratamiento oportuno bajo técnica aséptica.

-Nausea y/o vomito persistente que requieran de la administración farmacológica de haloperidol.

-Reacción alérgica severa o anafilaxia por desconocimiento de alergias del propio paciente a alguno de los medicamentos a administrar que progrese y requiera manejo de soporte cardiovascular y ventilatorio.

-Fallo en la técnica de Anestesia y Analgesia regional, con el consecuente cambio en el tratamiento trans y postoperatorio

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

La implementación de un esquema analgésico multimodal eficaz en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal, permitirá disminuir las dosis de fármacos intravenosos empleados como rescate y por lo tanto los efectos adversos que derivan de su empleo, además de propiciar la desaparición de las complicaciones asociadas al dolor agudo postoperatorio no controlado, disminuyendo el tiempo total de hospitalización así como la prevalencia de dolor crónico e incrementar la satisfacción, lo cual impacta además en los costos de estancia a la institución y a las pacientes, quienes además podrían acortar el tiempo para la reincorporación a su estado funcional.

Además gracias a su generosa participación, su comunidad se puede beneficiar mucho al encontrar nuevas formas de atender el dolor agudo postoperatorio en histerectomía abdominal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como punción de duramadre o presenta alguna reacción alérgica, como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Por ser un sujeto sano, no requiere estudios o acciones terapéuticas adicionales, y la atención que reciba será la adecuada y oportuna, aún cuando decida no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Ninguno

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Lisette Castro del INCMNSZ (tel 5591934192). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses, y probablemente sea necesario que realicemos a usted una llamada telefónica durante el transcurso de un año después de la cirugía para recolección de datos relevantes para nuestra investigación.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si no se logra otorgar anestesia neuroaxial, se modifique el protocolo de anestesia y analgesia, si faltan datos o registros de importancia, o si existiera punción advertida de duramadre o espinalización del catéter peridural.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si se obtienen diferencias significativas entre ambos tratamientos de analgesia postoperatoria (favorecedores ó negativos) dentro de la primera evaluación del protocolo o si se presentan efectos adversos graves o fatales asociados a cualquiera de las maniobras involucradas en el estudio.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Se le informará del retiro del estudio de forma verbal y se implementará otra técnica de analgesia con la cual obtenga el beneficio para el control de dolor y satisfacción de cuidados y evolución postoperatoria, misma que se registrará en la base de datos de pérdida de pacientes.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Es posible que su información médica y/o genética pueda ser usada para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice volver a contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser importante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, o si tiene preguntas relacionadas, por favor póngase en contacto con la Dra. Lisette Castro Garcés en el INCMNSZ (teléfono: 5591934192).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ	NO
	(marque por favor)	(marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SÍ **NO**
(marque **(marque**
por **por**
favor) **favor)**

requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?

- I. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?

Declaración del paciente: Yo, _____

declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Lisette Castro Garcés en el INCMNSZ (teléfono:5591934192). Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el coordinador del Comité de Ética de Investigación de INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54870900. ext 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las

preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

_____	_____	_____
Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

_____	_____	_____
Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Investigador que explicó el documento	Firma del Investigador	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo 1	Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo 2	Fecha
----------------------	---------------------	-------

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)

Anexo 2

Hoja de recolección de datos

NOMBRE					
EDAD		REGISTRO		IMC	
DURACION DE LA CIRUGIA				ASA	
TIPO DE ANESTESIA					
COMORBILIDADES					
DOLOR PREVIO				ENA PREVIO	
CANTIDAD DE TRAMADOL EN RESCATES (mg)				NIVEL DE SATISFACCION	
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA				TELÉFONO	
EVENTOS ADVERSOS					
MANEJO					
ANESTESIÓLOGO				GINECÓLOGO	

	2h	4h	6h	8h	12h	18h	24h
ENA en reposo							
ENA en movimiento							
Rescates							
Náusea							
Vómito							
Mareo							
Prurito							
Ramsay							
Bromage							
Saturación al 21%							
Saturación al 35%							
Somnolencia /Ronquido							
Tasa de infusión							

Realizó: _____

Fecha: _____

Bibliografía

1. Borendal Wodlin N, et al., Cost-effectiveness of general anesthesia vs spinal anesthesia in fast-track abdominal benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:326. e1-7
2. J.T. Santoso et al., Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 183 (2014) 48–51
3. Kroon U. et al. Fast-track hysterectomy: a randomized, controlled study. *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 151 (2010) 203 – 207
4. Pélissier E.P. Comment limiter la douleur des gestes chirurgicaux? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998 ; 17 : 613-621 .
5. Devys J.-M., Plaud B. La technique chirurgicale influence-t-elle la douleur postopératoire? *La douleur postopératoire Cergy-Pontoise: CRI* (2001). 25-31.
6. Chou R., et al. Guidelines on the management of postoperative pain. *The Journal Of Pain*, vol 17, No 2, 2016: pp 131 – 157
7. Katz J. et al., Preventive analgesia; quo vadimus_ *Anesth Analg* 2011; 24: 545 – 50
8. Dickerson. D., Acute pain management. *Anesthesiology Clin* 32 (2014) 495 – 504.
9. Cohen S., Raja Srinivasa. Chapter Pain. *Goldman – Cecil Medicine*. 30. 133 – 143. 25th Ed. 2016.
10. Société française d'Anesthésie et de Réanimation Conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et chez l'enfant *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998 ; 17 : 445-662.
11. deLoach L.J., Higgins M.S., Caplan A.B., Stiff J.L. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale *Anesth. Analg.* 1998 ; 86 : 102-106.

12. Price D.D., Bush F.M., Long S., Harkins W. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales *Pain* 1994 ; 56 : 217-226.
13. Abderrahim N., Benhamou D. L'échelle visuelle analogique est-elle un outil valide et utilisable en routine? *Contre Prat Anesth. Réanim.* 1999 ; 2 : 198-199.
14. Tong Ch. et al. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine. *International Anesthesia Research Society*. Vol. 103, No 5, 2006.
15. Palmeira et al. Sex pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61: 814 – 828
16. Sikandar S., Dickenson A., Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Op Support Palliat Care* 2012, 6: 17-26
17. Ji R., et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?., *TRENDS in neurosciences* 2003, 26; 696 – 705.
18. Baños J – Nadal X., Capítulo 7. Sistemas opioides y control del dolor. *Neurofarmacología contemporánea*. 2011; 141 – 168.
19. Vincent K., Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects. *Curr Op Support Palliat Care* 2011, 5: 143 – 149.
20. Heinberg L., et al. Psychological factors in pelvic/urogenital pain: the influence of site of pain versus sex. *Pain* 108 (2004) 88-94.
21. Wall & Melzack. Capítulo 75. Diferencias de sexo y género en el dolor y su alivio. *Tratado del dolor*. Quinta Ed. 2007. 1213 – 1230
22. Fletcher D. In: *Analgesie balancée Anesthésie-Réanimation. Conférences d'actualisation* 1996 Paris: SFAR-Elsevier (1996). 171-178. Rose D.K., Cohen M.M., Yee D.A. Changing the practice of pain management *Anesth. Analg.* 1997 ; 84 : 764-772
23. Fletcher D., *Farmacología de los opioides*. EMC. 2011 *Elsevier Masson SAS*. Anestesia – Reanimación
24. Cortazzo M. et al. Chapter 36 Major Opioids and chronic opioid therapy. *Practical Management of pain*. 5th Ed. 2014. 495 – 507

25. VHA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Postoperative Pain. Veterans Health Administration Department of Defense . VERSION 1.2 JULY 2001/ UPDATE MAY 2002
26. Brandsborg et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy. *Anesthesiology* 2007; 106: 1003 – 1012.
27. Finucane B.T., Ganapathy S., Carli F., Pridham J.N., Ong B.Y., Shukla R.C. , y al. Prolonged epidural infusion of ropivacaine (2 mg/mL) after colonic surgery: the impact of adding fentanyl *Anesth. Analg.* 2001 ; 92 : 1276-1285.
28. Karaman S., et al. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther.* 2006; 23: 295 – 306.
29. Algorithm for the management of postoperative pain in abdominal hysterectomy. PROSPECT. The European society of regional anesthesia & pain therapy. Postoppain.org.
30. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004; 100:1573– 81
31. Björkman R., Hallman K.M., Hedner J. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P *Pain* 1994 ; 57 : 259-264).
32. Aubrun F., Kalfon F., Mottet P. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects *Br. J. Anaesth.* 2003 ; 90 : 314-319 76.
33. Moore A., Collins S., Dawn C., McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review *Pain* 1997 ; 70 : 193-201.
34. Varassi G., Marinangeli F., Agro F., Aloe L., de Cillis P., de Nicola A. , y al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery *Anesth. Analg.* 1999 ; 88 : 611-616 79.
35. Derrier M., Mercatello A. Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en période périopératoire. Intérêt et limites *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1997 ; 16 : 498-520.

36. Fitzgerald G.A., Patrono C. Drug therapy: the coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* 2001 ; 345 : 236-242 .
37. Desjardins P.J., Grossman E.H., Kuss M.E., Talwalker S., Dhadda S., Baum D. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic activity when administered preoperatively. *Anesth. Analg.* 2001 ; 93 : 721-727.
38. Malhotra S., Shaiq N., Pandhi P. COX-2 inhibitors: a CLASS act or just VIGORously promoted. *MedGenMed* 2004 ; 6 : 6 .
39. Solomon S.D., Mc Murray J.J., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P. , y al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.* 2005 ; 352 : 1071-1080.
40. Pöpping D., et al., Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: A meta-analysis of randomized trials. *PAIN* 153 (2012) 784 – 793.
41. Ummenhofer W., et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology.* 2000;92:739 – 753.
42. Sia. A., et al. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated following abdominal hysterectomy. *The journal of Pain*, 14; 10: 1045 – 1052, 2013
43. Nayagam H. et al., A prospective randomized double blind study of intrathecal fentanyl and dexmedetomidine added to low dose bupivacaine for spinal anesthesia for lower abdominal surgeries. *Indian J Anaesth*, 2014: 58 (4): 430 – 435
44. Jorgensen H., et al., Effect of peri-and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87: 577-53.
45. Rodriguez MJ et al., Comparative study of tramadol versus NSAIDs as intravenous continuous infusion for managing postoperative pain. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1993; 54 (4): 375 – 383.

46. Nuri Deniz et al., Intrathecal morphine reduces postoperative tramadol consumption in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 834-838.
47. Anestesia intradural, epidural y caudal. Richard Brull, Alan J.R. MacFarlane y Vincent W.S. Chan. Miller. *Anestesia*, Capítulo 56, 1684-1720
48. Viel E. et al. *Analgesia postoperatoria en el adulto (excluida la cirugía ambulatoria)* EMC. Elsevier. 2007. E-36-396-A-10.
49. Mark H. Swartz MD, FACP. *Tratado de semiología. Anamnesis y exploración*, Capítulo 21, 641-695
50. Callensen T, et al., Combined epidural – spinal opioid free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999; 8 (6): 881.
51. Fisher D., Gender differences in opioid – mediated analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 539-47
52. Argoff Charles. Review article. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Practice*, 2014, (14):477 – 487
53. Kurhekar P., et al. Comparative evaluation of intrathecal morphine and intrathecal dexmedetomidine in patients undergoing gynaecological surgeries under spinal anaesthesia: A prospective randomized double blind study. *Indian J Anaesth*, 2016; 60
54. Gehling M. et al., Risk and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anesthesia*. 2009; 64:643-51.
55. Gulur et al. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Vol 20, No 2 pp. 249 – 263, 2006.