



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
ANESTESIOLOGIA**

**“CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON MORFINA INTRATECAL
A DOSIS DE 75 MCG VS 100 MCG EN PACIENTES DIABETICOS CON
CIRUGIA DE ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION:
CLINICO**

**PRESENTADO POR:
KAREN ELIDETH VALLADARES HERNANDEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA**

**DIRECTOR(ES) DE TESIS
DRA. ANDREA PEREZ FLORES**
Profesor adjunto del curso de Especialización en Anestesiología

**CIUDAD DE MÉXICO
- 2019 -**



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.

“Control del dolor postoperatorio con morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs 100 mcg en pacientes diabéticos con cirugía de artroplastia total de rodilla”

Dra. Karen Elideth Valladares Hernández

Vo. Bo.

Dra. Herlinda Morales López



Titular del Curso de Especialización
en Anestesiología .

Vo. Bo.

Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN

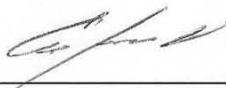
Director de Educación e Investigación **INVESTIGACIÓN**

"Control del dolor postoperatorio con morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs 100 mcg en pacientes diabéticos con cirugía de artroplastia total de rodilla"

Dra. Karen Elideth Valladares Hernández

Vo. Bo.

Dra. Andrea Pérez Flores



Profesora adjunto del curso de especialización en Anestesiología

Hospital General Ticomán

Director y asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Dedico el presente trabajo a mis padres. Gracias por todo el apoyo que me han brindado en el transcurso de mi vida, por toda la ayuda recibida, han hecho más ligero mi camino. Por las palabras de aliento escuchadas en los momentos más difíciles, por todas las cosas, por la vida misma y ahora que hago realidad uno de mis más caros anhelos.

A mis hermanos Ivan y Chabelli, que han estado acompañándome todo el tiempo, con mis idas y regresos, haciendo más tranquila ésta carrera y a mi sobrinita Sofia con su estrella en mi vida.

Quiero agradecer todo el amor, paciencia y comprensión, durante toda esta carrera, y por mucho más a Eduardo.

A la Dra. Andrea Pérez Flores, por el apoyo académico y conocimientos que me permitieron realizar éste trabajo.

A los maestros anesthesiólogos de los diferentes hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, por su dedicación y enseñanzas dentro y fuera de los hospitales, por brindarme la oportunidad de trabajar juntos y por la confianza que me han dado.

A todos mis amigos y compañeros de residencia, con los cuales compartí conocimientos y aventuras hasta el final de estos 3 años.

A la Secretaria de Salud de la Ciudad de México y a la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser parte de mi formación todos estos años.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIÓN.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

RESUMEN

ANTECEDENTES: El dolor postoperatorio se define como dolor agudo de inicio reciente, auto limitado, que alcanza su máxima intensidad las primeras 24 horas y luego disminuye; aparece como consecuencia de estimulación nociceptiva, debido a lesión tisular de diversa etiología como una intervención quirúrgica. Una dosis más pequeña de morfina intratecal puede proporcionar analgesia y reducir el requerimiento analgésico postoperatorio mientras se minimiza la incidencia de efectos adversos. La morfina intratecal proporciona analgesia efectiva después de la cirugía de cadera o rodilla, no se ha encontrado el efecto de la diabetes mellitus o hiperglucemia en la capacidad de respuesta a la morfina en el dolor agudo postoperatorio.

OBJETIVOS: Evaluar la calidad analgésica postoperatoria que proporciona la morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs dosis de 100 mcg en el paciente diabético con artroplastia total de rodilla, en el Hospital General Xoco de la SSACDMX durante el periodo marzo a mayo 2018. Identificar efectos adversos como náusea, vómito, retención vesical, prurito y depresión respiratoria asociados a dosis administrada de morfina intratecal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal clínico, controlado, comparativo con un universo de 33 pacientes dividido en dos grupos. El grupo 1 con 16 pacientes (75 mcg de morfina intratecal) y el grupo 2 con 17 pacientes (100 mcg de morfina intratecal) a los cuales se evaluó el grado de analgesia que proporcionó la administración de morfina intratecal mediante la Escala Verbal Análoga durante el postoperatorio inmediato, a las 6, 8,

12 y 24 horas posteriores a la administración. Se valoró la duración analgésica con la administración de morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs 100 mcg, se estudiaron los efectos adversos como náusea, vómito, estreñimiento, retención urinaria, prurito y depresión respiratoria asociado a dosis administrada de morfina intratecal, así como la administración de rescates con analgésicos, durante las primeras 24 hrs de postoperatorio. Se utilizó una estadística inferencial a variables cualitativas con χ^2 y para variables cuantitativas con T de student. presentando diferencia significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: La calidad analgésica postoperatoria con morfina intratecal para ambos grupos, tuvo una duración satisfactoria de 12 a 24 horas. El dolor a las 6 horas en el grupo 1, el 18.75% tuvieron dolor moderado (EVA 4-6) y 11.7 % en el grupo 2, encontrando diferencia estadísticamente significativa con prueba $p < 0.05$. A las 8 horas, en el grupo 1 el 31.25 % tuvieron dolor moderado y el 6.25% dolor severo (EVA 7-10) , y en el grupo 2 29.41% con dolor moderado. con diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$. A las 12 horas, el dolor postoperatorio moderado en el grupo 1 disminuyó en 3 pacientes solo se presentó en 2 pacientes (EVA 4-6) correspondiendo al 12.5% y en el grupo 2 el dolor moderado disminuyó en 3 pacientes , correspondiendo al 11.76 % con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$. A las 24 horas en el grupo 1 solo un paciente presentó dolor severo (EVA 7-10) 6.25% y dolor moderado (EVA 4-7) en 2 pacientes correspondiendo al 12.5 %; y en el grupo 2 el 11.76% presentaron dolor moderado (EVA 4-6) con una diferencia estadísticamente significativa de < 0.05 .

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, prurito y retención urinaria sin diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio hubo diferencia estadística significativa, donde se observa mayor frecuencia de pacientes diabéticos con presencia de dolor postoperatorio con dosis menores, que se asocian a efectos adversos secundarios a morfina subaracnoidea, como el prurito y retención urinaria. Se requiere realizar el estudio en una población mayor, así como valorar nivel de HbA1c antes de la cirugía para anticipar los requisitos analgésicos postoperatorios y así mejorar el manejo del paciente con respecto al dolor postoperatorio.

PALABRAS CLAVE: dolor postoperatorio, morfina, intratecal, diabetes mellitus, artroplastia de rodilla, efecto adverso, náusea, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria.

ABSTRACT

BACKGROUND: Post-operative pain is defined as acute pain of recent onset, self-limited, which reaches its maximum intensity during the first 24 hours and then decreases; appears as a consequence of nociceptive stimulation, due to tissue injury of different etiology as a surgical intervention. A smaller dose of intrathecal morphine can provide analgesia and reduce the postoperative analgesic requirement while minimizing the incidence of adverse effects. Intrathecal morphine provides effective analgesia after hip or knee surgery. The effect of diabetes mellitus or hyperglycaemia on the morphine responsiveness in acute postoperative pain has not been found.

OBJECTIVES: To evaluate the postoperative analgesic quality provided by intrathecal morphine at a dose of 75 mcg vs a dose of 100 mcg in the diabetic patient with total knee arthroplasty at the General Hospital Xoco of the SSACDMX during the period March to May 2018. To identify effects Adverse events such as nausea, vomiting, bladder retention, pruritus and respiratory depression associated with administered dose of intrathecal morphine.

MATERIAL AND METHODS: A prospective longitudinal, clinical, controlled, comparative observational study was conducted with a universe of 33 patients divided into two groups. Group 1 with 16 patients (75 mcg of intrathecal morphine) and group 2 with 17 patients (100 mcg of intrathecal morphine) to which the degree of analgesia that provided the administration of intrathecal morphine by means of the Analog Verbal Scale was evaluated. immediate postoperative, at 6, 8, 12 and 24 hours after administration. The analgesic duration was evaluated with the

administration of intrathecal morphine at doses of 75 mcg vs 100 mcg. Adverse effects such as nausea, vomiting, constipation, urinary retention, pruritus and respiratory depression associated with intrathecal morphine administered dose were studied. administration of rescues with analgesics, during the first 24 hours postoperatively. We used an inferential statistic to qualitative variables with χ^2 and for quantitative variables with Student's T. presenting a significant difference of $p < 0.05$.

RESULTS: The postoperative analgesic quality with intrathecal morphine for both groups had a satisfactory duration of 12 to 24 hours. Pain at 6 hours in group 1, 18.75% had moderate pain (EVA 4-6) and 11.7% in group 2, finding a statistically significant difference with $p < 0.05$. At 8 hours, in group 1 31.25% had moderate pain and 6.25% severe pain (EVA 7-10), and in group 2 29.41% with moderate pain. with a statistically significant difference, $p < 0.05$. At 12 hours, moderate postoperative pain in group 1 decreased in 3 patients only occurred in 2 patients (EVA 4-6) corresponding to 12.5% and in group 2 moderate pain decreased in 3 patients, corresponding to 11.76% with a statistically significant difference $p < 0.05$. At 24 hours in group 1 only one patient presented severe pain (VAS 7-10) 6.25% and moderate pain (VAS 4-7) in 2 patients corresponding to 12.5%; and in group 2, 11.76% presented moderate pain (EVA 4-6) with a statistically significant difference of < 0.05 .

The most frequent adverse effects were nausea, pruritus and urinary retention without statistically significant difference.

CONCLUSIONS: In our study there was a significant statistical difference, where a higher frequency of diabetic patients with presence of postoperative pain was observed with lower doses, which are associated with adverse effects secondary to subarachnoid morphine, such as pruritus and urinary retention. It is necessary to perform the study in a larger population, as well as to assess the level of HbA1c before surgery to anticipate the postoperative analgesic requirements and thus improve the patient's management with respect to postoperative pain.

KEY WORDS: *postoperative pain, morphine, intrathecal, diabetes mellitus, knee arthroplasty, adverse effect, nausea, pruritus, urinary retention, respiratory depression.*

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio de Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño”. Esta amplia definición reconoce que el dolor es más que una sensación posterior a la activación eléctrica de los nociceptores. Incluye las respuestas cognitivas, emocionales y de comportamiento, que también están influidas por factores psicológicos y sociales. Existen diferentes clasificaciones del dolor. Según su fisiopatología subyacente (Nociceptivo y Neuropático), según su duración de presentación (agudo, crónico) y otros tipos de dolor (oncológico, psicógeno). (1)

El dolor postoperatorio se define como dolor agudo de inicio reciente, auto limitado, que alcanza su máxima intensidad las primeras 24 horas; aparece como consecuencia de estimulación nociceptiva, debido a lesión tisular de diversa etiología como una intervención quirúrgica. Décadas de investigación han establecido que el dolor agudo después de la cirugía tiene una fisiopatología distinta que refleja la sensibilización periférica y central, así como los factores humorales que contribuyen al dolor. Esto puede afectar la funcionalidad y a menudo, culmina en una demora en la recuperación. La recuperación de la anestesia es una fuente de gran estrés para los pacientes, debe ocurrir cómodamente, en un ambiente controlado; en cambio, los pacientes en el periodo postoperatorio, dependiendo el tipo de cirugía, se encuentran con dolor, obstrucción de las vías respiratorias, agitación, delirio, náuseas, vómitos, hipotermia, y riesgos de inestabilidad autonómica. (2) De alguna manera, estas condiciones ya están establecidas en los

pacientes con patologías que requieren tratamiento quirúrgico urgente. Se asume que la intensidad y carácter del dolor postoperatorio variará con el acto quirúrgico y cesará con la cicatrización de los tejidos; sin embargo, algunos estados agudos pueden evolucionar a la cronicidad. (3) .

Las posibilidades del tratamiento farmacológico del dolor se han enriquecido significativamente en las últimas décadas por un mayor conocimiento en los diferentes neuro mediadores que participan en el cuadro doloroso, lo que ha permitido un mejor manejo de los mecanismos de acción de los analgésicos antiinflamatorios y opioides, así como otros fármacos. Por otro lado, las técnicas regionales han mostrado ser superiores a la vía parenteral para control del dolor, restableciendo la función, con menor tasa de morbimortalidad en el postoperatorio (4)

Una encuesta sobre la prevalencia del dolor agudo postoperatorio realizada por Gant y cols. en 300 pacientes mostró resultados similares a las encuestas realizadas hace 10 años por Apfelbaum y cols. A pesar de los avances farmacológicos, organizativos y de protocolización de los tratamientos, los datos muestran que la prevalencia del dolor agudo postoperatorio apenas se ha modificado. La prevalencia del dolor moderado se mantiene entre un 45-49 %, y la de dolor intenso y máximo entre un 21-23 % y un 8-18 %, respectivamente. La mayoría de los registros del dolor agudo postoperatorio se refieren al dolor en reposo, y existen pocos datos sobre el control del dolor dinámico, que es el que permitirá a los pacientes deambular, iniciar la rehabilitación, acelerando la recuperación postoperatoria. Los procedimientos y abordajes quirúrgicos en los que

un porcentaje superior al 50 % de los pacientes presentó dolor en movimiento, fueron la cirugía ortopédica (prótesis de rodilla y cadera), la de columna vertebral y la cirugía abierta de traumatología. (5) El dolor no tratado causado por un trauma quirúrgico produce cambios fisiopatológicos importantes en niños y adultos. El tratamiento del dolor postoperatorio disminuye tasas de mortalidad y morbilidad y se ha demostrado que promueve curación más rápida. (6)

La cirugía de rodilla y cadera son conocidos por tener mucho éxito y son procedimientos que a menudo están asociados con recuperaciones largas y dolorosas.

La morfina intratecal es una de las más fáciles y rentables y técnicas confiables para la analgesia postoperatoria. Sin embargo, no hay un consenso entre los anestesiólogos con respecto a la dosis de morfina intratecal, para proporcionar una adecuada calidad analgésica durante el periodo postoperatorio. (13) Por otro lado los efectos del dolor postoperatorio no tratado tiene resultados perjudiciales bien conocidos.

Se han propuesto varios algoritmos para bloquear farmacológicamente las vías del dolor antes de producirse el trauma quirúrgico. Uno de ellos es la inyección de opioides por vía neuro axial que interrumpen la conducción nociceptiva y termoalgésica antes de su entrada en el sistema nervioso central, al ser administrado. Los opioides pueden llegar a los centros cerebrales superiores a través del Líquido Cefalorraquídeo o la sangre, o puede ser retenido en ambientes como la grasa epidural. Mientras que la administración de opioides espinales claramente puede ser una técnica analgésica efectiva, hay un error generalizado

que cualquier opioide administrado epidural o intratecalmente producirá analgesia por un mecanismo espinal selectivo. Múltiples opioides (especialmente lipofílicos) que son comúnmente administrados por vía espinal producen analgesia por absorción en la circulación sistémica con posterior redistribución a receptores opioides del tronco encefálico, por lo tanto, la analgesia producida no es superior al producido por vía intravenosa. (10)

Desde que se demostró que los opioides tenían un potencial garantizado como inductores de analgesia al ser inyectados en el espacio neuro axial, han aparecido miles de investigaciones básicas y clínicas en todo el mundo.

La morfina, agonista puro de los receptores μ , se introdujo en la clínica hace más de 200 años, es el opioide con el cual se comparan todas las drogas analgésicas, y sigue siendo el narcótico más empleado en la analgesia postquirúrgica neuro axial. De las dosis intratecales iniciales de 20 mg, se han reducido hasta dosis tan pequeñas como 50 μ g, manteniendo su eficacia analgésica por periodos prolongados. En México, al igual que en el resto del mundo, empezaron a realizarse investigaciones clínicas con opioides intratecales en diversos escenarios clínicos de dolor.

Desde la introducción de morfina para uso neuro axial, se han realizado en nuestro país varios estudios con diversos opioides, tanto en dolor por cáncer como en analgesia postoperatoria, y como adyuvantes en anestesia neuro axial y general, y se ha convertido en una rutina favorable para los pacientes, ya que la analgesia es óptima, con efectos secundarios mínimos o moderados.

La utilización de opioides neuro axiales ofrece ventajas clínicas sobre su administración parenteral, principalmente una mayor duración de la analgesia, se necesitan menos dosis para lograr con su administración sistémica la misma intensidad y duración de la analgesia, se alcanzan altas concentraciones del fármaco cerca de su sitio de acción en la médula espinal.

Los opioides raquídeos no están exentos de trastornos secundarios, entre ellos: prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos, y la depresión respiratoria tardía, los cuales siguen siendo motivo de la búsqueda de dosis óptimas en los diversos grupos de pacientes.

El opioide hidrofílico, como la morfina, cruza la barrera hematoencefálica lentamente, se unen a la grasa epidural en menor medida, y más fuertemente a los receptores específicos en la materia gris, además tiene una reabsorción lenta a plasma, por otro lado mayores concentraciones en el Líquido Cefalorraquídeo.(12)

La morfina presenta un inicio de acción lento, la extensión rostral que resulta en depresión respiratoria retrasada (6- 12 horas) y una amplia banda de analgesia que rodea el sitio de inyección, y una duración de acción relativamente larga (18-24 horas). (10) La morfina intratecal produce analgesia intensa durante hasta 24 horas con una sola inyección. La recomendación es elegir la dosis mínima efectiva y no superar los 300 µg para evitar el retraso de la depresión respiratoria. Recientemente, varios ensayos han examinado dosis tan pequeñas como 50 µg hasta dosis altas como 300 µg; la eficacia de las dosis por encima de este rango a menudo está limitado por efectos secundarios como náuseas, prurito, retención urinaria grave y depresión respiratoria. (13)

Muchos estudios han demostrado que la administración intratecal de morfina proporciona un excelente alivio del dolor postoperatorio en cirugía ortopédica mayor. Los primeros estudios informaron tarde depresión respiratoria en algunos casos, con dosis de morfina de hasta 2.5 mg intratecal (Reay 1989, Jacobson, 1988, Gustafsson 1982). En estudios recientes, 0.1-0.2 mg intratecal de morfina ha sido recomendada para el uso en pacientes sometidos a Artroplastia Total de Cadera, sin la necesidad de analgesia suplementaria. Un estudio multicéntrico involucrando a 188 pacientes sometidos a cirugía ortopédica, demostró que el uso de opiáceos de rescate fue significativamente menor durante 72 h en un grupo dado 0,2 mg de morfina intratecal que entre aquellos que recibieron 0.1 mg, y en ambos grupos con respecto al grupo placebo, la morfina no requirió medicación de rescate durante 48 horas. (11)

Cirugía ortopédica y reemplazo de articulaciones

En todo el mundo, hay un rápido aumento en el número procedimientos de Artroplastia Total de Rodilla realizados anualmente. En los Estados Unidos, la tasa se proyecta para aumentar en más de 600% a 3.48 millones de procedimientos por año 2020. La Artroplastia Total de Rodilla es una cirugía mayor y el dolor durante los primeros días de recuperación pueden ser severos. Un inadecuado alivio del dolor puede causar retraso en la movilización, mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa, isquemia coronaria, mala curación de heridas, mayor duración de la estadía en el hospital, angustia psicológica innecesaria y disminución satisfacción del paciente; también aumenta el riesgo de desarrollar dolor persistente a largo plazo.(16) El control del dolor postoperatorio es crucial para la deambulaci3n

temprana, y mejores resultados funcionales con rehabilitación, generalmente se logran después del postoperatorio. Además, el manejo óptimo del dolor puede disminuir la duración de la estadía y el riesgo de eventos adversos, como trombosis venosa y embolia pulmonar. (17) Una dosis más pequeña de morfina intratecal puede proporcionar analgesia y reducir el requerimiento analgésico postoperatorio mientras se minimiza la incidencia de efectos adversos. La morfina intratecal proporciona analgesia efectiva después de la cirugía de cadera o rodilla. (18).

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia en el mundo cuya incidencia se espera que crezca en las próximas décadas. Esta enfermedad causa una alta morbilidad y mortalidad a través de las complicaciones micro y macro vasculares, incluyendo la neuropatía diabética, que incluye un grupo de síndromes clínicos con manifestaciones que involucran tanto a nervios periféricos, somáticos y autonómicos. Se estima que la prevalencia e incidencia de la neuropatía clínicamente significativa es cercana al 60%, sin embargo, se pueden demostrar alteraciones electrofisiológicas en casi 100% de los diabéticos, aunque en muchos de estos pacientes la neuropatía es subclínica. (7) En el caso de la neuropatía, es imprescindible identificar si la enfermedades del axonio, de la mielina o de la neurona. Las manifestaciones motoras frecuentes son espasmos musculares, clono, fasciculaciones, amiotrofias y pérdida de la destreza y de la fuerza muscular. Las manifestaciones sensitivas negativas son la hipoalgesia y la hipoestesia; las positivas son parestesia, disestesia, hiperpatía, hiperalgesia y alodinia, además de las sensaciones de picada, hormigueo o zumbido (8).

Se ha visto que la hipersensibilidad al dolor y la atenuación de la respuesta asociada al uso de morfina también se han informado en pacientes diabéticos. Discusiones previas en éste tema se han centrado casi exclusivamente sobre la respuesta relativamente pobre de los pacientes con dolor neuropático. Sin embargo, no se ha encontrado el efecto de la diabetes mellitus o hiperglucemia en fases tempranas, en la capacidad de respuesta a la morfina en el dolor agudo postoperatorio. (15)

Por otro lado estudios clínicos y experimentales sugieren que la diabetes o la hiperglucemia alteran las respuestas a los opiáceos. Sin embargo, hay poca información disponible sobre los efectos de la diabetes mellitus en los requerimientos de opiáceos en el control de dolor durante el periodo postoperatorio. (22)

El presente estudio tuvo como objetivo principal evaluar la calidad analgésica postoperatoria que proporciona la morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs dosis de 100 mcg en el paciente diabético con Artroplastia Total de Rodilla, en el Hospital General Xoco de la SSACDMX durante el periodo marzo a mayo 2018. Así como la Identificación del grado de analgesia que proporciona la administración de morfina intratecal mediante la Escala Visual Análoga durante las primeras 24 horas del periodo postoperatorio y conocer los efectos adversos como náusea, vómito, estreñimiento, retención vesical, prurito, asociados a dosis administrada de morfina intratecal con dichas dosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Clínico, cuantitativo, observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE / CATEGORÍA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Morfina	Independiente	Fármaco opiáceo utilizado para manejo de dolor.	Cualitativa nominal	Grupo 1 75 mcg intratecal Grupo 2 100 mcg intratecal
Dolor	Dependiente	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociado a lesión tisular potencial o descrita en términos de la misma	Cualitativa ordinal	Escala Verbal Análoga (0– 10) Leve 0 – 3 Moderado 4 – 6 Severo 7 - 10

Calidad analgésica	Dependiente	Adecuado control del dolor considerado como EVA ≤ 3 durante toda su estancia hospitalaria postoperatoria	Cualitativa nominal	0 – 4 calidad 5 – 10 no calidad
Tiempo de analgesia postoperatoria	Dependiente	Presencia de dolor desde la administración de morfina intratecal, con la evaluación de la escala visual análoga.	Cuantitativa	Tiempo con EVA a las 6, 8, 12 y 24 hrs

Efectos adversos	Dependent e	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano, asociados a la administración de morfina intratecal Prurito Náusea Vómito Retención urinaria Depresión respiratoria Otros	Cualitativa nominal	Ausencia Presencia
Sexo	De control	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa nominal	Hombre Mujer

Edad	De control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos
ASA	De control	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	Cualitativa nominal	ASA I - II

INDICE DE MASA CORPORAL	DE CONTROL	El Índice de Masa Corporal es un índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos	CUALITATIVA ORDINAL	<p>< 18.5 Insuficiente</p> <p>18.5–24.9 Normal</p> <p>> 25.0 Sobrpeso</p> <p>25.0–29.9 Pre-obeso</p> <p>30.0-34.9 Obesidad I</p> <p>35.0-39.9 Obesidad II</p> <p>40 o más Obesida III</p>
-------------------------	------------	---	---------------------	---

UNIVERSO DE TRABAJO

El trabajo se realizó durante un periodo de marzo, abril, mayo del 2018, en pacientes del servicio de Ortopedia del Hospital General Xoco, programados para artroplastia total de rodilla, que cumplieron con criterios de inclusión para el estudio, que aceptaron los consentimientos informados para la realización del estudio.

MUESTRA

Se utilizó una muestra por conveniencia de 33 pacientes. Dividido en 16 para grupo 1 (75 mcg de morfina), 17 para grupo 2 (100 mcg de morfina).

	Grupo 1 (75 mcg de morfina)	Grupo 2 (100 mcg de morfina)
Criterios de inclusión :	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes programados para cirugía de Artroplastia Total de Rodilla bajo anestesia regional con bloqueo subaracnoideo - Ambos sexos - Diabéticos de reciente diagnostico o no más de cinco años de evolución. - Sin sintomatología de neuropatía diabética - Edad entre 45 y 70 años - ASA I y II 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes programados para cirugía de Artroplastia Total de Rodilla bajo anestesia regional con bloqueo subaracnoideo - Ambos sexos - Diabéticos de reciente diagnostico o no más de cinco años de evolución. - Sin sintomatología de neuropatía diabética - Edad entre 45 y 70 años - ASA I y II
Criterios de no inclusión :	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedades respiratorias - Pacientes con farmacodependencia - Asa > II - Diabetes mellitus descontrol - Pacientes con contraindicaciones absolutas para bloqueo neuroaxial 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedades respiratorias - Pacientes con farmacodependencia - Asa > II - Diabetes mellitus descontrol - Pacientes con contraindicaciones absolutas para bloqueo neuroaxial

	- Pacientes con antecedentes de alergia a fármacos opiáceos o anestésicos locales	Pacientes con antecedentes de alergia a fármacos opiáceos o anestésicos locales
Criterios de eliminación:	- Cambio de técnica a anestésica a anestesia general - Pacientes con sangrado importante	- Cambio de técnica a anestésica a anestesia general - Pacientes con sangrado importante

DESARROLLO DEL PROYECTO

Previa aprobación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Xoco, se buscaron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, a los cuales se les hizo la invitación a participar en el estudio, explicando los objetivos del estudio; en caso de participar se les entregó un consentimiento informado el cual fue firmado por el paciente.

La captación de la muestra se realizó durante el periodo comprendido entre marzo, abril, mayo de 2018, del servicio de Ortopedia del Hospital General Xoco, que se realizó en el área de preanestesia en pacientes programados para Artroplastia Total de Rodilla que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio y firmaron el consentimiento informado correspondiente.

La asignación de los pacientes fue en 2 grupos, los cuales se eligieron con respecto al número de expediente, el grupo 1 (número par) se utilizó dosis de 75 mcg de morfina intratecal y al grupo 2 (número no par) se utilizó la dosis de 100 mcg de morfina intratecal.

Al ingreso a quirófano, se realizó monitoreo no invasivo, Frecuencia Cardíaca, Tensión Arterial, SpO₂, control de líquidos, apoyo suplementario con O₂. Posteriormente se realizó técnica anestésica de Bloqueo Neuro axial, con el paciente en decúbito lateral, se realizó asepsia y antisepsia de la región dorsolumbar, se colocó campo hendido estéril, se localizó espacio intervertebral lumbar, se insertó aguja Touhy No 17 G hasta llegar a espacio peridural mediante prueba de pérdida de resistencia, se insertó aguja Whitacre No 27 G hasta duramadre, con salida del líquido cefalorraquídeo que tuviera características macroscópicas normales, se administró dosis de bupivacaina hiperbárica con dosis correspondiente de morfina intratecal se colocó en decúbito dorsal, se valoró estabilidad hemodinámica y nivel de bloqueo sensitivo y motor. Posterior al término de la cirugía, el paciente se ingresó al área de Unidad de Cuidados Pos-anestésicos, para vigilancia de efectos anestésicos.

Durante el estudio se evaluó el grado de analgesia que proporcionó la administración de morfina intratecal mediante la Escala Verbal Análoga (10 cm) durante el postoperatorio inmediato, posteriormente 6, 8, 12 y 24 horas posteriores a la administración.

Se valoró la duración analgésica con la administración de morfina intratecal a dosis de 75 mcg vs 100 mcg, mediante la hoja de recolección de datos, con el cual se realizó el seguimiento a las 6, 8, 12 y 24 horas de analgesia.

Se estudiaron los efectos adversos como náusea, vómito, estreñimiento, retención urinaria, prurito y depresión respiratoria asociado a dosis administrada de morfina intratecal, así como la administración de rescates con analgésicos, durante las primeras 24 hrs de postoperatorio, mediante la hoja de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la hoja de recolección de datos, el cual incluyó las variables a utilizar en el estudio, divididos en 3 partes; la primera parte con los datos del paciente como el Número de Expediente o Numero de Historia Clínica, edad, sexo, ocupación, dirección, teléfono en caso de ser necesaria la localización del paciente estudiado, posteriormente si el paciente contaba con diagnóstico de diabetes mellitus y el tiempo de evolución.

La segunda parte incluyó el grupo al cual pertenece el sujeto de estudio, para la administración de morfina intratecal, grupo 1 para dosis de 75 mcg, y el grupo 2 para morfina intratecal con dosis de 100 mcg.

La tercera parte abarco las variables a estudiar, la evaluación de la analgesia postoperatoria divididas en 4 tiempos, durante el postoperatorio inmediato, a las 6 horas, a las 8 horas, a las 12 horas y a las 24 horas de la administración, a través de la Escala Verbal Análoga. La administración de analgésico de rescate y el horario en el que se administró. Por último la presencia o ausencia de efectos

adversos asociados a la administración de morfina intratecal, así como medicamentos de rescate para controlar éstos.

MÉTODO DE ANÁLISIS

En el análisis para establecer si las dosis propuestas fueron efectivas para una adecuada analgesia postoperatoria, se llevaron a cabo mediante la determinación de las diferencias entre los grupos experimentales, así como en el examen de la significancia estadística de las diferencias encontradas, mediante la aplicación de las pruebas correspondientes de acuerdo a si la variable se distribuiría en forma normal o no.

Se utilizó una estadística inferencial a variables cualitativas con χ^2 y para variables cuantitativas con T de Student. presentando diferencia significativa un valor de $p < 0.05$ analizado a través de la hoja de cálculo de Microsoft Excel donde se expuso la información a través de tablas dinámicas y gráficas.

RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal clínico, controlado, comparativo con un universo de 33 pacientes dividido en dos grupos. El grupo 1 con 16 pacientes (75 mcg de morfina intratecal) y el grupo 2 con 17 pacientes (100 mcg de morfina intratecal)

La edad promedio en el grupo 1 fue 57.8 ± 13.7 años. En el grupo 2 la edad promedio fue de 57.1 ± 9.6 años con valor de $p = \geq 0.05$ sin significancia estadística.

En el universo del estudio se incluyeron 10 mujeres correspondiendo al 30.3 % y 23 hombres correspondiendo al 69.6 %. Y por grupo correspondieron para el grupo 1

el 12.1 % mujeres (4) y 36.3% hombres (12). En el grupo 2 el 6.1% fueron mujeres (6) y el 33.3% hombres (11).

Respecto a la valoración de la calidad de analgésica posoperatoria se describieron desde la primera evaluación postquirúrgica inmediata, a las 6 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas posterior al procedimiento quirúrgico, en donde se observa que para el dolor postquirúrgico inmediato se obtuvo un EVA entre 0 y 2 correspondiente a dolor leve en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativas $p > 0.05$ (Gráfica 1).

La valoración del dolor a las 6 horas en el grupo 1: el 18.75% (3 pacientes) tuvieron dolor moderado (EVA 4-6) y en el grupo 2: 11.7 % (2 pacientes), encontrando diferencia estadísticamente significativa con prueba $p \leq 0.05$.

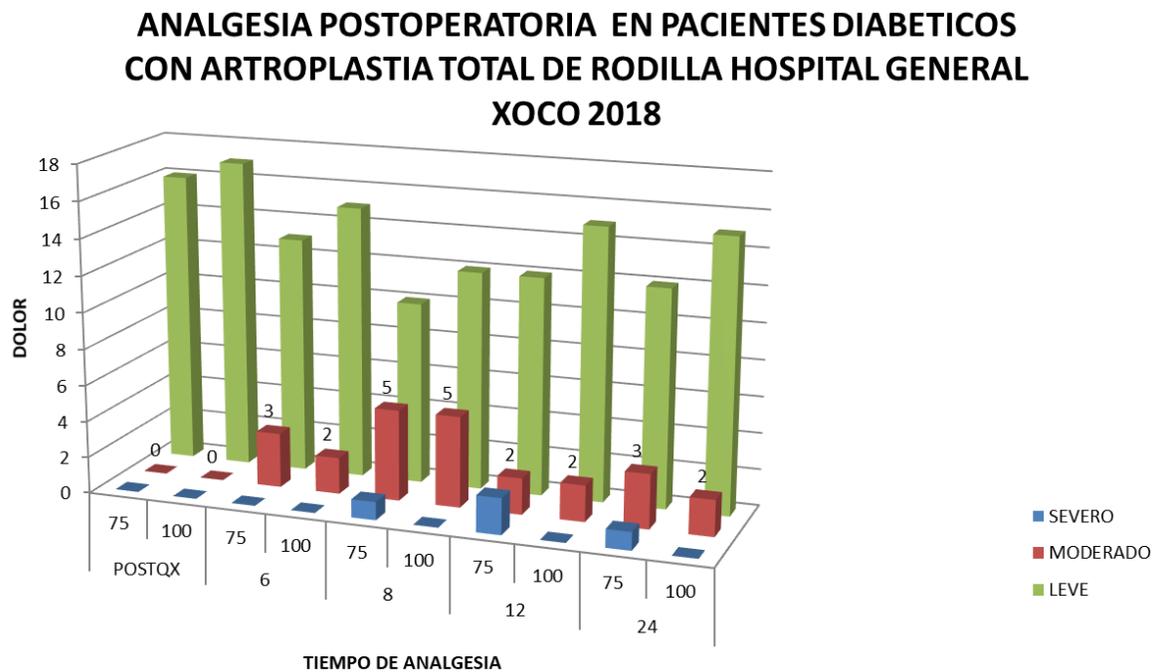
La valoración del dolor a las 8 horas, en el grupo 1: el 31.25 % (5 pacientes) tuvieron dolor moderado (EVA 4-6) y el 6.25% (1 paciente) dolor severo (EVA 7-10), en el grupo 2: 5 pacientes presentaron dolor moderado (EVA 4-6) correspondiendo al 29.41%. con diferencia estadísticamente significativa, $p \leq 0.05$.

A las 12 horas, el dolor postoperatorio moderado en el grupo 1 disminuyó en 3 pacientes solo se presentó en 2 pacientes (EVA 4-6) correspondiendo al 12.5% pero el dolor severo se incrementó en un paciente más (2 pacientes) 12.5 %, y en el grupo 2 el dolor moderado disminuyó en 3 pacientes, correspondiendo al 11.76% (2 pacientes) con diferencia estadísticamente significativa $p \leq 0.05$.

La última valoración del dolor postoperatorio fue 24 horas posteriores y se encontró, que en el grupo 1 solo un paciente presentó dolor severo (EVA 7-10) 6.25% y dolor

moderado (EVA 4-7) en 2 pacientes correspondiendo al 12.5 % , y en el grupo 2: 2 pacientes 11.76% presentaron dolor moderado (EVA 4-6) con una diferencia estadísticamente significativa de ≤ 0.05 .

GRÁFICA 2. Analgesia postoperatoria en pacientes diabéticos con Artroplastia Total de Rodilla.



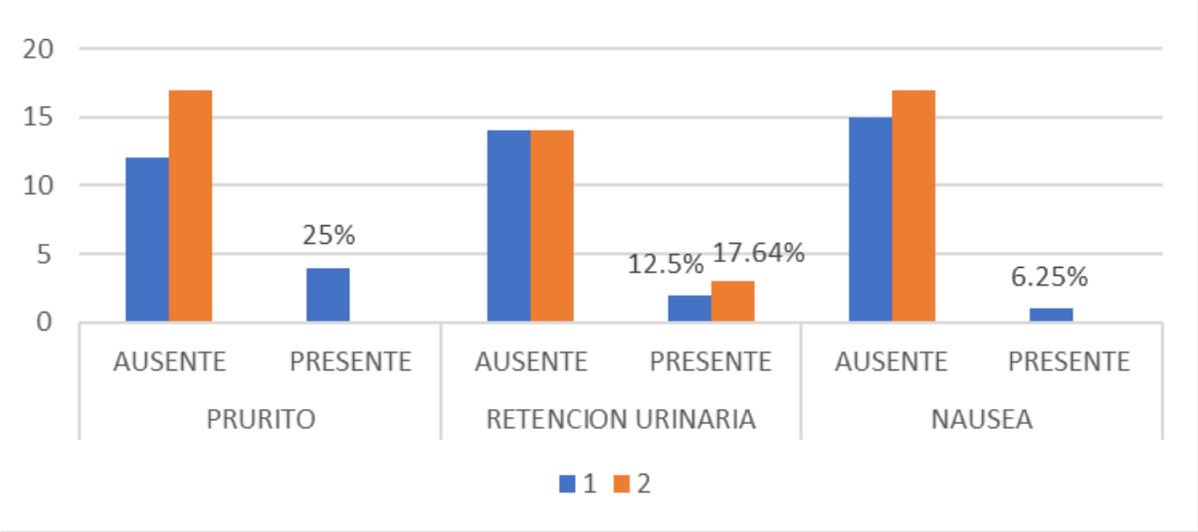
Referencia. Hospital General Xoco. 2018

La calidad analgésica postoperatoria con morfina intratecal para ambos grupos, tuvo una duración satisfactoria de 12 a 24 horas.

Durante este tiempo, se puede observar que 10 de los 33 pacientes en ambos grupos requirieron analgésico adicional, observando que el analgésico más usado fue el paracetamol y el metamizol para los dos grupos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, prurito y retención urinaria como se aprecia en la tabla 9, sin diferencia estadísticamente significativa. El grupo 1 presentó con mayor frecuencia prurito con un porcentaje de 25% ; los pacientes del grupo 2 manifestaron mayor frecuencia de retención urinaria con 17.64% de los pacientes en comparación con los pacientes del grupo 2 con un 12.5% de los pacientes. No se presentaron casos de depresión respiratoria . (GRÁFICA 2)

GRÁFICA 2. Efectos adversos con Morfina Intratecal en pacientes diabéticos con Artroplastia Total de Rodilla.



Fuente. Hospital General Xoco. 2018

DISCUSIÓN

La artroplastia total de rodilla, es un procedimiento asociado con un dolor postoperatorio agudo y crónico significativo. Aunque la regulación de la nocicepción en el sistema opioide ha sido previamente descrito, hay estudios clínicos y experimentales que han sugerido que la diabetes o la hiperglucemia alteran la capacidad de respuesta de los opioides. Sin embargo, hay poca información disponible sobre los efectos de la diabetes mellitus sobre los requerimientos de opiáceos en el período postoperatorio.(22)

El objetivo principal de este estudio fue determinar si la administración de morfina intratecal mejora el dolor postoperatorio en el paciente diabético con Artroplastia Total de Rodilla. En nuestro país se han publicado diversos estudios de investigación con opioides para control de dolor postoperatorio, sin embargo no se han concluido las dosis seguras de morfina intratecal para analgesia postoperatoria, así como la evaluación de morfina intratecal en el paciente diabético con cirugía en el área de Ortopedia.

El control ineficaz del dolor después de la artroplastia total de rodilla puede causar muchos efectos secundarios, pero un control óptimo del dolor puede no solo disminuir las complicaciones, sino que también facilita una recuperación rápida durante el período postoperatorio inmediato. La analgesia intratecal postquirúrgica con la administración de morfina, es una técnica excelente que se considera como parte de los procedimientos seguros para el paciente. Los resultados encontrados son semejantes a otros autores que han recomendado la dosis de 75, 100, 150 y 200 µg de morfina intratecal adicionados al anestésico local. Publicaciones refieren

uso de morfina intratecal en distintos tipos de cirugía para el control de dolor agudo postoperatorio, principalmente cirugía ginecológica, en los cuales se reportan dosis de 300 mcg, con efectos adversos asociados al uso de cloruro mórfico, tales como náusea, vómito, retención urinaria, prurito.(21)

Los resultados encontrados son semejantes a otros autores, en el estudio de Venegas A. el principal hallazgo de este estudio fue la similitud en cuanto a control de la intensidad de dolor entre dos grupos analizados, donde el dolor postoperatorio apareció en promedio a las 6 horas en el grupo de 50 mcg, y a las 12 hrs en el grupo de 100 mcg. A las 24 horas de seguimiento se observó un comportamiento similar en ambos grupos con respecto a la intensidad del dolor, con adecuada calidad analgésica. Sin embargo no refieren específicamente la cantidad de pacientes con diabetes mellitus dentro de su estudio. (28)

En los resultados que obtuvimos en el estudio, se encontró que a las 6 horas de la administración de morfina intratecal, se incrementó el EVA a dolor moderado en el 18.75% de los pacientes del grupo 1 y el 11.7% para el grupo de 100 mcg de morfina, posiblemente debido a que un opioide hidrofílico, como la morfina, cruza la barrera hematoencefálica lentamente, y se une fuertemente a los receptores específicos en la materia gris, y mayores concentraciones en el Líquido cefalorraquídeo. Como resultado de esta transferencia limitada y lenta del Líquido Cefalorraquídeo, la morfina presenta un inicio de acción lento, la extensión rostral, dosis dependiente.(12)

Hay estudios previos que han indicado una potencia reducida en la anti nocicepción inducida por la morfina en modelos experimentales diabéticos inducidos

mecánicamente. Kamei et al., informó que los efectos anti nociceptivos del agonista mu-opioide, administrado en cerebro o ventrículo fueron marcadamente menores en ratones diabéticos que en ratones no diabéticos. También hay evidencia considerable de que la potencia anti nociceptiva de la morfina ha disminuido en ratones diabéticos espontáneos; un modelo de diabetes no insulino dependiente (diabetes NIDMM-Tipo II). Sin embargo, no se ha encontrado el efecto de la diabetes mellitus o hiperglucemia en la capacidad de respuesta a la morfina en el dolor agudo postoperatorio. (15)

Dentro de los resultados que se obtuvieron en nuestro estudio, los pacientes presentaron dolor postoperatorio a las 6 hrs en ambos grupos con mayor frecuencia en el grupo de 75 mcg, así como dolor severo a las 8 hrs y 12 hrs, requiriendo analgesia adicional con AINES. Karci A. realizó un estudio prospectivo con pacientes diabéticos y no diabéticos con premedicación a base de morfina, donde se obtuvieron niveles medios de glucemia en el grupo de pacientes diabéticos, los cuales presentaron más demandas de morfina, respecto a los no diabéticos. La diferencia fue significativa a las 24 (P = 0.046) 48 (P = 0.024) horas, de forma correspondiente, los pacientes diabéticos requirieron más dosis de morfina para control de dolor postoperatorio. (15)

Sung-Hoon and Jai-Hyun Hwang evaluaron la relación entre el control glucémico preoperatorio en diabéticos y el requerimiento de opiáceos para tratamiento del dolor postoperatorio en el cual se demostró que en pacientes diabéticos el nivel de HbA1c preoperatorio se asoció con el mayor consumo de fentanilo postoperatorio. En pacientes diabéticos, el nivel de HbA1c antes de la cirugía puede ser útil

anticipando los requisitos analgésicos postoperatorios y la ayuda para mejorar el manejo del dolor postoperatorio en este grupo de pacientes. (29)

Están identificados algunos factores de riesgo de depresión respiratoria como la edad avanzada, el uso concomitante de otros fármacos depresores por vía parenteral (opioides o benzodiazepinas), enfermedades sistémicas como la obesidad, diabetes mellitus o el síndrome de apnea obstructiva del sueño, entre otros. (26)

Los efectos adversos de los opioides neuroaxiales continúan siendo un reto de esta forma de analgesia ya que pueden interferir con la evolución postoperatoria del paciente. Por fortuna, solo la depresión respiratoria y el síndrome orgánico cerebral son efectos graves que se presentan en raras ocasiones. El prurito de predominio facial es el efecto secundario más frecuente de todos los opioides neuroaxiales. Su frecuencia parece ser dosis dependiente y es más frecuente cuando los opioides se administran por la vía subaracnoidea.

Hay que mencionar que en nuestro estudio llama la atención que se encontraron con mayor frecuencia casos de prurito en pacientes del grupo de 75 mcg a diferencia del grupo de 100 mcg, con lo cual no obedece a la afirmación sobre su presencia sea dosis dependiente. Venegas (28) en su estudio realizado en pacientes con dosis de 50 y 100 mcg, la presencia de prurito guarda una relación directamente proporcional con la dosis siendo mayor en el grupo de morfina de 100 mcg ($P=0.2$). Chia-Chi Kung realizó una investigación sobre la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el fenotipo (prurito) inducido por opioide neuroaxial (incluyendo morfina intratecal o epidural), 129 mujeres para investigar el efecto de

14 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el fenotipo (prurito) inducido por morfina neuroaxial, donde no mostraron asociación entre los SNP de ninguno de los genes estudiados con prurito inducido por morfina neuroaxial. Por otro lado Bernald¹² reporta que el prurito fue el efecto secundario más frecuente (morfina epidural 74%, morfina intratecal 65% en 100 µg y 91% en 200 µg) (25)

La náusea o vómito secundaria a opioides neuroaxiales obedece al bloqueo del centro del vómito y la zona de los quimiorreceptores cercanos al IV ventrículo, y se presenta con frecuencia del 17 al 24%, y del 30 al 75 % después de inyectar morfina peridural o intratecal respectivamente. Ocurre posterior a las 4 horas después de la aplicación espinal de opioides, donde los pacientes que recibieron 75 µg de morfina subaracnoidea tuvieron mayor frecuencia contra las pacientes del grupo de 100 mcg, sin embargo no hubo significancia estadística. La retención urinaria se presentó en dos pacientes del grupo de 100 mgc, donde observamos que este efecto adverso es dosis dependiente, en el estudio de Estañón se realizó estudio con comparación de 200 mcg de morfina con 500 mcg, donde se observó mayor frecuencia de efectos colaterales como retención urinaria en el grupo de 500 µg. sin embargo no se encuentran pacientes diabéticos en dicho estudio. (27)

La depresión respiratoria es el efecto adverso que causa mayor problema para decidir el uso de morfina neuro axial y es debida a la migración rostral de los opioides y su acción en el bulbo espinal. Los estudios con dosis mínimas de hasta 50 µg de morfina subaracnoidea, han mostrado que la depresión respiratoria no es un problema, en el presente estudio no se presentaron pacientes con depresión respiratoria.

CONCLUSIÓN

El presente estudio tenía como objetivo valorar la calidad analgésica de morfina intratecal en dos dosis diferentes en pacientes diabéticos con cirugía de rodilla, tomando en cuenta la diabetes como factor para estudiar la afinidad de morfina por receptores del sistema opioide con esta enfermedad crónica. En nuestro estudio se encontró diferencia estadística significativa, respecto al tiempo de acción de la morfina intratecal, y el control del dolor postoperatorio en el paciente diabético, observándose con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos a los cuales se administró dosis menores de morfina, que se asocian a efectos adversos secundarios, como el prurito y retención urinaria principalmente. Se requiere realizar el estudio en una población mayor, así como valorar nivel de HbA1c antes de la cirugía para anticipar los requisitos analgésicos postoperatorios y así mejorar el manejo del paciente con respecto al dolor postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Covarrubias G. A. El manejo del dolor agudo postoperatorio: una década de experiencias, U. De Dolor Agudo en Méx. Abr-Jun 2013;36.(1) S179-S182
2. Brennan T. J. Pathophysiology of postoperative pain. Pain 2011;152,S33 1-5.
3. Rosa D. J. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva, Rev. Mex. de Anestesiología, artículo de revisión Ene-Mar 2014;37(1),18-26
4. Vallejos N. Á. Analgésicos en el paciente hospitalizado: Revisión de tema. Revista. Colombiana. Ciencias. Químicas. Farmacéutica, 2015;44(1), 107-127
5. Pérez E. N. Nuevos enfoques en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Rev. Soc. Esp. Dolor 2017; 24(3):132-139.
6. Volkan HancJ, et. al. Acute Postoperative Pain Control. Pain Research and Management 2017:1,2.
7. Hernández C, .et. al. Opioides en la Práctica Médica. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, Bogotá, D.C., 2009, 97-111.
8. Durval Campos, et. al . Neuropatías Periféricas Dolorosas, artículo de revisión. Rev. Bras. Anest. 2011; 61(5) 351-360.
9. Nilufar Foadi, et. al. The improved quality of postoperative analgesia after intrathecal morphine does not result in improved recovery and quality of life in the first 6 month safter orthopedic surgery: a randomized controlled pilot study. Journal of Pain Research 2017;(10) 1059–1069.

10. Borja M. B. A Clinical Approach to Neuraxial Morphine for the Treatment of Postoperative Pain. Review Article. Pain Research and Treatment. 2012, Article, pag 1–11.
11. Kalindi A et. al. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: World J Anesthesiol. Nov 27 2014; 3 (3): 191-202
12. Mugabure, B. et. al. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales Art. Revisión. Rev. Soc. Esp. Dolor 2005;12: 33-45.
13. Gonzalez B. et. al. Eficacia analgésica y seguridad de dosis única de morfina intratecal. Revista Cubana de Anestesiología Reanimación. 2016;15(3) 174-186.
14. Samper B. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Rev. Soc. Esp. Dolor Madrid ago-sep. 2010;17(6) 286-296.
15. Karci A. The analgesic effect of morphine on postoperative pain in diabetic patients. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 48: 619-624.
16. Kjær P. Chronic Postoperative Pain After Joint Replacement. PAIN. Clinical Updates August 2016; (3) 1-6.
17. U-feng Jia, et. al. Comparison of intrathecal and local infiltration analgesia by morphine for pain management in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trial. Review. International Journal of Surgery 2017; (40) 97-108.

18. Refika KJIJçkaya, et. al. Clinical Study Comparison of the Effects of Intrathecal Fentanyl and Intrathecal Morphine on Pain in Elective Total Knee Replacement Surgery. *Pain Research and Management*. 2016; (1) 1-5.
19. Gaspar R. B. Manejo anestésico y analgésico del paciente ortogeriatrico. *Rev Chi IAnest* 2014; 43:189-200.
20. Díaz H., et. al. Analgesia preventiva en artroplastia de cadera o rodilla: una revisión sistemática. *Rev Esp Cir OrtopTraumatol*. 2015;59(2):73-90
21. Torres J C, Cabrera G. Uso de bupivacaína y morfina espinal para manejo del dolor postoperatorio en cirugía ginecológica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2001;(1):5 - 40
22. Karci A, et. al. The analgesic effect of morphine on postoperative pain in diabetic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(5):619-24.
23. Kaczocha M, et. al. Intrathecal morphine administration reduces postoperative pain and peripheral endocannabinoid levels in total knee arthroplasty patients: a randomized clinical trial. *Kaczocha et al. BMC Anesthesiology* (2018) 18:27
24. Yi Tang,et. al. Intrathecal morphine versus femoral nerve block for pain control after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*,2017;12:125
25. Chia-Chi Kung, Shiou-Sheng Chen. Pharmacogenetic study of pruritus induced by epidural morphine for post cesarean section analgesia, Original Article. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;(57): 89 - 94

26. Gonzalez B. et. al. Eficacia analgésica y seguridad de dosis única de morfina intratecal. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2016; (3):15
27. Estañón G. Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología, Abril-Junio 2008 (31). 2:93-100.
28. Vanegas J. Morfina intratecal, un estudio descriptivo prospectivo en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, d.c. 2012 (1):2-19
29. Sung-Hoon Kim and Jai-Hyun Hwang. Preoperative glycosylated haemoglobin as a predictor of postoperative analgesic requirements in diabetic patients A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol 2015; 32:705–711

