



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Analgesia postoperatoria con dosis única de morfina epidural en pacientes sometidas a histerectomía del Hospital III de Emergencias Grau

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anestesia, Analgesia y Reanimación

AUTOR

Jorge Luis Barriga Tello

LIMA – PERÚ
2010

INDICE

I.	RESUMEN	03
II.	INTRODUCCION	05
III.	MATERIAL Y METODOS	20
IV.	RESULTADOS	26
V.	DISCUSION	35
VI.	CONCLUSIONES	40
VII.	BIBLIOGRAFIA	41
VIII.	ANEXOS	48

RESUMEN

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON DOSIS UNICA DE MORFINA EPIDURAL EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA DEL HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU.

AUTOR: Méd. Jorge Luis BARRIGA TELLO

Méd. Residente de Anestesia, Analgesia y reanimación.

ASESORA: DRA. María Elena Muñoz C.

Méd. Anestesiólogo - Asistente Hospital III de Emergencias Grau.

RESUMEN: El control del dolor ha sido uno de los objetivos fundamentales del trabajo de los anestesiólogos; actualmente podemos considerar que en el período intraoperatorio somos capaces de conseguir un adecuado control del dolor originado por la agresión quirúrgica, mientras, que aún, el control del dolor postoperatorio no se realiza con la misma eficacia. La utilización de analgésicos de manera combinada para abordar el dolor agudo producido por la cirugía no debe reducirse al postoperatorio, sino que debe abarcar todo el perioperatorio, desde el preoperatorio hasta alcanzar la recuperación funcional del paciente.

OBJETIVO: Evaluar que la administración de 2 mg de morfina epidural es eficaz para el control de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía del Hospital III de Emergencias Grau.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio observacional analítico prospectivo. La población son todas las pacientes sometidas a Histerectomía de 45 – 65 años, que

cumplan con los criterios de inclusión. Se tiene 2 grupos de 32 pacientes, el primero el grupo M que son las pacientes que reciben 2 mg morfina epidural y, el grupo B que es el grupo control. Luego se evaluara el dolor postoperatorio mediante la escala visual analógica.

RESULTADOS: No hubo diferencias en las variables demográficas, así como en la evaluación ASA. No hubo diferencia al evaluar el EVA basal de ambos grupos ($p > 0,05$), si hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) en las mediciones posteriores (8, 12 y 24 horas) al comparar ambos grupos. El nivel de sedación más frecuente en ambos grupos es Ramsay II. El efecto adverso más frecuente son las náuseas y/o vómitos. No se observaron depresión respiratoria.

CONCLUSIONES: El uso de 2mg de morfina epidural es adecuado para el manejo del dolor postoperatorio inmediato en pacientes histerectomizadas. Los efectos adversos son frecuentes pero leves y no requieren tratamiento.

PALABRAS CLAVES: morfina, epidural, dolor postoperatorio.

II. INTRODUCCION.

2.1. MARCO TEORICO.

2.1.1. RECUERDO HISTÓRICO.

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró el éter como la primera anestesia moderna al ser usado por Morton en 1846, Bier hizo historia utilizando cocaína intratecal en 1898. La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia en París en 1901. Behar y cols.² publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en “*The Lancet*” en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio, del trabajo del parto y del dolor crónico.⁸

2.1.2. FISIOLÓGÍA DE LA VÍA ESPINAL

En el ámbito de nuestra revisión, la biodisponibilidad de un opioide tras su administración peri - medular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeado de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural,¹⁸ las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Este viaje a recorrer se podría definir en una persona adulta del orden de decenas de milímetros. En cambio tras su

administración sistémica el flujo sanguíneo depositará el opioide a una distancia mucho menor, de tan sólo unas pocas micras de su biofase supramedular, que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará posteriormente las diferentes potencias relativas de cada opioide según su vía de administración.⁶

2.1.2.1. Líquido cefalorraquídeo.

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

Una de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la progresión rostral en el LCR.³¹ Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad. Para entender porqué esto es así, explicaremos los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos.³⁵ El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula.

Debido a que la temperatura del LCR es constante, y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR.⁶ La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él.

Llegados a este punto nos preguntamos; ¿cómo se pueden explicar las diferencias entre las dosis de opioide que por difusión rostral alcanzan los centros cerebrales superiores? La respuesta reside en *los diferentes porcentajes de aclaramiento de dichos fármacos del LCR*. Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo ($27 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) es casi 10 veces el valor de la morfina ($2,8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión rostral y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria.³¹ Sin embargo los opioides lipofílicos, también pueden causarlos, al ser más rápidamente redistribuidos vía sanguínea y alcanzar de esta forma el SNC.

2.1.2.2. Distribución farmacológica en la médula espinal.

Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de opioides entre el espacio epidural y la médula espinal: la difusión a través de las vellosidades aracnoideas⁴⁸ en los manguitos de las raíces nerviosas espinales, la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente).³¹

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de micro entornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción. Este hecho quedó bien demostrado por el ya clásico estudio experimental de Herz y Teschemacher.¹⁷ Estos investigadores administraron morfina, dihidromorfina y fentanilo marcados radioactivamente dentro del LCR del ventrículo lateral en conejos, y midieron la distancia de progresión en los tejidos adyacentes del SNC a lo largo del tiempo. Encontraron que en los primeros 7 min los tres fármacos penetraban prácticamente lo mismo (unas 700 micras), pero a medida que pasaba el tiempo, el fentanilo no podía progresar más y era aclarado del cerebro en unos 120 min. Opuestamente a esto, la morfina e hidromorfina seguían penetrando más profundamente y al finalizar el tiempo del estudio, unas 5 horas, la

morfina lo había hecho en una profundidad de 3.000 micras. Pero quizás todavía más importante que este hecho resultaba la observación de que el fentanilo demostraba una preferencia por la sustancia blanca en oposición a los fármacos hidrosolubles que lo tenían por la sustancia gris.

La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo. Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos como la morfina.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal. En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán tan bien pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Consecuentemente, *la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanilo o sufentanilo*. Este hecho lo comprobaron Ummenhofer y cols.⁴⁶ en un modelo experimental en cerdos, al medir las

concentraciones en el espacio extracelular de la médula espinal tras la administración intratecal de morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo a dosis equimolares. La concentración de morfina excedía a todos los fármacos lipofílicos, alcanzando el triple de valor y duración a lo largo del tiempo, calculando la exposición a la médula espinal como el área bajo la curva de la relación concentración/tiempo, tanto en la inyección lumbar L₂₋₃, o torácica T₁₁. Observaron como el volumen de distribución mantenía una relación directa con la liposolubilidad; morfina < alfentanilo < fentanilo < sufentanilo. Finalmente constataron que la velocidad de aclaramiento era mucho más rápida para el alfentanilo, un opioide de solubilidad intermedia. También McQuay²⁹ demostró que la potencia analgésica de los opioides intratecales en la rata presenta una relación inversa con la liposolubilidad.

Bernards y cols.^{3, 4} realizaron un completísimo estudio en un modelo animal (cerdos anestesiados) administrando en el espacio epidural morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo, y recogiendo por microdiálisis muestras del espacio intradural e intratecal a lo largo del tiempo. También obtuvieron muestras venosas de una vía central y de las venas epidurales y se estudiaron múltiples parámetros farmacocinéticos de dichos fármacos en cada compartimento. Demostraron que en el espacio epidural lumbar, existía una correlación importante entre la liposolubilidad y el tiempo de residencia (*“mean residence time”*) del opioide y la concentración de las venas epidurales, siendo dicho tiempo mayor cuanto más lipofílico fuera. Así mismo, la vida media de

eliminación del espacio epidural lumbar y la concentración en la grasa epidural mantenían una correlación directa con la liposolubilidad; sufentanilo > fentanilo > alfentanilo > morfina. Por dicho motivo los opioides lipofílicos no producían analgesia vía espinal, al no tener acceso a la médula por su secuestro epidural o recaptación vascular. Sin embargo en el espacio epidural torácico, el peso molecular (PM) del opioide, y no la liposolubilidad, se correlacionaba directamente con la vida media de eliminación epidural; alfentanilo > sufentanilo > fentanilo > morfina. El rango de difusión era inversamente proporcional al PM siendo la morfina el opioide que mayor progresión rostral alcanzaba. En el espacio intratecal, la farmacocinética no se parecía a la epidural, existiendo una relación pero no 1/1, siendo la vida media de eliminación de los opioides lipofílicos similar entre ambos compartimentos, aunque limitada por las barreras meníngeas y la de la morfina era mayor debido al bajo nivel de aclaramiento del LCR. Por ello la mayor disponibilidad en los receptores medulares, por su carácter hidrofílico, de la morfina epidural e intradural, la convertían en el opioide con mayor efecto analgésico espinal.

Por último añadieron adrenalina (1/200.000)^{3, 4} a los opioides para comprobar si el efecto vasoconstrictor local era efectivo para disminuir la absorción sanguínea. En el espacio epidural lumbar, la adrenalina aumentaba la vida media y disminuía el aclaramiento epidural de la morfina, hecho que no sucedía a nivel torácico. En cambio el efecto sobre fentanilo y sufentanilo era disminuir el tiempo de residencia y el de

eliminación epidural. Postularon que los fármacos lipofílicos se aclaran del espacio epidural por una vía diferente a los hidrofílicos pudiendo ser esta última por pequeños capilares como los de la duramadre, sobre los que actuaría la adrenalina, y no por las venas epidurales. Este hallazgo coincidía con el dato ya conocido de el efecto de la adición de adrenalina a los anestésicos locales.

El mismo autor⁵ ha realizado recientemente una revisión sobre los estudios experimentales en animales desarrollados en los últimos años, en los cuales se obtenían medidas de las concentraciones de los opioides en el espacio epidural, intradural, en la médula espinal y en los tejidos perimedulares, siempre tras su administración espinal. Estos datos, ayudan a entender lo que múltiples ensayos clínicos apuntan sobre el efecto analgésico de los opioides lipofílicos: se debe en parte, si no exclusivamente, a reabsorción plasmática y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales.

2.1.3. MORFINA EPIDURAL.³²

La morfina se ha utilizado ampliamente para analgesia epidural e intratecal en pacientes quirúrgicos y en dolor oncológico, y se podría considerar como el “*gold-standard*” de los opioides espinales.³¹ Debido a su efecto medular, la dosis recomendada es mucho menor que la parenteral y es del orden de 3-5 mg/día, aunque dosis menores han conseguido buen efecto analgésico. Se recomienda no pasar de 10 mg/día. La dosis intratecal es 1/10 de la calculada vía epidural y de vida media más larga, de hasta 24 horas.²⁵ El inicio de

acción de la morfina peridural es similar a la morfina intramuscular debido a su gran absorción en el plexo venoso epidural.³⁵ El efecto analgésico pico se da entre 30 y 60 min y en la mayoría de los pacientes dura mas de 6 horas, habitualmente hasta 24 horas y en algunos informes se menciona mas de 30 horas.^{25, 49}

La morfina se elimina preferentemente por vía metabólica, principalmente por glucuronidación en posición 3 ó 6. El principal metabolito en términos cuantitativos es la morfina-3-glucurónido (M3G), que carece de actividad analgésica pero puede ser responsable de algunos de los efectos desagradables de la morfina; en cambio, la morfina-6-glucurónido (M6G)^{47, 50} interactúa con receptores opioides por lo que ejerce actividad analgésica y otras acciones opioides, y su excreción renal depende del aclaramiento de creatinina, de ahí que en caso de insuficiencia renal sus niveles aumentan y pueden contribuir a prolongar los efectos de la morfina, incluidos los tóxicos.

Las preparaciones recomendadas para este uso deben estar libres de conservantes y debe constar su aceptación para el uso espinal, aunque la morfina genérica sin conservantes diluida convenientemente, también puede ser válida. Existen numerosos estudios que demuestran que la morfina es un fármaco adecuado para su utilización epidural y de entre todos ellos destacaremos el de Kilbride y cols., sobre dolor postoperatorio en cirugía colorrectal, comparando el uso de morfina epidural, intramuscular e intravenosa en forma de ACP. Los pacientes en el grupo de morfina

epidural, presentaban una analgesia de mayor calidad, con un consumo diario menor, alrededor de un 25% de la dosis necesitada en el segundo grupo en calidad que era el intravenoso, y con menor número de efectos secundarios salvo el prurito, que era de menor incidencia en el grupo intramuscular, y en el intravenoso.

2.1.4. MARCO REFERENCIAL.

En un meta-análisis, Marret²⁷ hace una revisión de 22 estudios prospectivos, randomizados y doble ciego, donde se asocia el uso antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y morfina, observó una disminución significativa de las náuseas y/o vómitos y sedación en un 30% aproximadamente con la asociación de AINEs. El prurito, la retención urinaria y la depresión respiratoria no hubo una disminución significativa con la administración de AINEs.

Block et al⁷, realiza una revisión en la base de datos de la National Library of Medicine's PubMed de 1966 – abril 2002 acerca de la analgesia epidural postoperatoria, encontraron que la analgesia epidural postoperatoria es mejor que el uso de opioides parenterales ($19.4 \text{ mm} \pm 0.17$ vs 29.4 ± 0.20).

En otro estudio, Gottschalk et al¹⁵, estudia la analgesia epidural preventiva en pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical, encontró una reducción del 33% ($p = 0.007$) del dolor en pacientes que recibieron fentanilo o bupivacaína epidural.

En estudios de analgesia multimodal^{22, 24} se obtuvieron resultados satisfactorios, estadísticamente significativos, con la asociación metamizol magnésico y diclofenaco por vía intravenosa con bupivacaína al 0,25% infiltrada en la zona quirúrgica.

De la Paz Estrada¹¹ estudia la administración morfina epidural 2mg en cirugía de abdomen, encontrando un tiempo de analgesia mas prolongado (1377 min \pm 5.66) y una mayor incidencia de complicaciones tales como prurito (10%), vómitos (21%) y retención urinaria (14%).

Jann-Inn Tzeng et al¹⁹ encontraron que la administración de dexametasona 5mg EV para disminuir las nauseas y vómitos producidos durante la analgesia epidural con morfina en pacientes post histerectomía fue más eficaz ($p < 0.05$) que la administración de metoclopramida 10mg EV.

En otro estudio, Jhi-Joung Wang et al²¹ encontraron una disminución de la incidencia de nauseas y vómitos relacionado a la administración de morfina epidural en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total con dexametasona 8mg EV (16% vs 56%; $p < 0.001$).

Shung-Tai Ho et al⁴¹, encontraron que la dexametasona 5mg EV es tan eficaz como 10mg para prevenir las náuseas y vómitos producidos por morfina epidural en pacientes operadas de histerectomía abdominal total. También Jhi-Joung Wang et al²⁰ encontraron lo mismo en pacientes que recibieron analgesia epidural con morfina post cesárea.

En cirugía abdominal mayor, el grupo de morfina epidural mostró una mayor frecuencia de efectos adversos que el grupo control (40% vs 15%).³⁷

Marcus et al²⁶, encontraron que la administración de morfina como parte de la analgesia multimodal mejora y disminuye la necesidad de analgesia complementaria.

Hakim et al¹⁶, encontraron que la administración de buprenorfina 0.12mg vs morfina 2mg peridural produce mayor analgesia postoperatoria que la morfina, con menos efectos adversos.

2.1.5. DEFINICION DE TERMINOS:

2.1.5.1. Dolor:

La International Association for Study of Pain (IASP) definición al dolor como aquella “experiencia displacentera sensorial y afectiva, asociada a daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de ese tipo de lesión”.²⁸

2.1.5.2. Escala visual analógica (EVA):

La Escala Visual Analógica (EVA)¹³ es un instrumento válido para medir el dolor y conceptualmente es muy similar a la escala numérica del dolor. La EVA más conocida consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la

intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EVA es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad, permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor.

2.1.5.3. Escala de Ramsay:

La escala mas ampliamente utilizada como indicador de la profundidad de sedación, que valora objetivos visualmente identificables.

2.1.5.4. Analgesia multimodal:

El concepto de analgesia multimodal^{14, 22} implica el adecuado control del dolor postoperatorio, que permita una recuperación temprana de las actividades normales del paciente, no se puede lograr con un simple fármaco, sino que es necesario la acción sinérgica de varios grupos de fármacos de modo que se reduzcan las dosis totales de cada grupo y de esta forma disminuamos los efectos adversos de cada grupo de fármacos. Es decir, implica la combinación de diferentes clases de analgésicos así como el uso de diferentes vías de administración de los analgésicos con el objetivo de lograr un adecuado control del dolor postoperatorio.

2.1.5.5. Efectos adversos:

Llamados también efectos colaterales.^{40, 44, 49} Son las manifestaciones no deseables de un fármaco por la administración del mismo, son variables dependiendo de la dosis, forma de administración y tiempo de uso del fármaco.

2.1.6. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.

Por su incidencia el dolor posoperatorio⁴² ocupa un lugar cimero de nuestra atención, constituye un conjunto de experiencias perceptivas y emocionales no placenteras, asociadas a reflejos nerviosos autonómicos y a reacciones de comportamiento, en respuesta a la lesión de diversos tejidos corporales.

La sensación de dolor es una de las funciones vitales del organismo humano que aporta información de la existencia de una lesión sobre el mismo. Todas las intervenciones quirúrgicas van seguidas de la aparición de dolor, pudiendo incrementarse las respuestas metabólicas endocrinas, los reflejos autonómicos, las náuseas, el íleo, el espasmo muscular y también la morbilidad y la mortalidad postoperatoria.^{14, 28}

El óptimo tratamiento del dolor es imprescindible para conseguir una pronta movilización y rehabilitación, una completa recuperación y una reducción de la morbilidad. La búsqueda continua por parte de los anestesiólogos de un mejor tratamiento del dolor mejor ha llevado a la asociación de diversos fármacos y/o técnicas, con mejores resultados que la monoterapia.^{14, 23}

Los opiáceos han jugado un papel importante en la terapéutica del dolor postquirúrgico por su potente efecto analgésico y porque pueden administrarse tanto por vía sistémica como por vía regional.

2.2. HIPOTESIS.

La administración de una dosis única de 2 mg morfina epidural es eficaz para el manejo del dolor postoperatorio inmediato en las pacientes sometidas a histerectomía en el Hospital III de Emergencias Grau.

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.

2.3.1. OBJETIVOS GENERALES.

Analizar la eficacia de la administración de 2 mg de morfina epidural vs grupo control en el control de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía en el Hospital III de Emergencias Grau.

2.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar el grado de analgesia postoperatoria mediante la escala visual análoga.
- Evaluar el nivel de sedación postoperatoria mediante la Escala de Ramsay.
- Determinar si existe diferencia en el control del dolor postoperatorio entre la administración de 2 mg de morfina epidural y el grupo control.
- Conocer los efectos adversos de la administración de morfina epidural.

III. MATERIAL Y METODOS.

3.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio prospectivo longitudinal observacional.

3.2. POBLACION Y MUESTRA.

3.2.1. POBLACION.

La población del estudio son las pacientes que se someterán a histerectomía en el Hospital III de Emergencias Grau – EsSalud durante Diciembre del 2008 – Marzo del 2009.

3.2.2. MUESTRA.

La muestra de estudio la obtuvimos a través de la siguiente fórmula que es la comparación de dos medias:

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{2\beta})^2 2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

w	:	Tamaño de cada una de las muestras
z_{α}	:	Valor de Z para un riesgo α
$z_{2\beta}$:	Valor de Z para un riesgo 2β
σ^2	:	Valor de la varianza de la población
μ_1	:	Promedio aritmético de la primera población
μ_2	:	Promedio aritmético de la segunda población

De un estudio anterior¹² para el manejo del dolor postoperatorio con morfina como analgesia epidural, se comparan dos grupos, se toman las medias de ambos grupos y también la varianza de cada uno respectivamente evaluados a las 24 horas postoperatorios. Grupo control con una media de 3.36 y varianza de 1.7424 y el Grupo morfina epidural con una media de 2.17 y una varianza de 1.0201.

Reemplazamos en la fórmula anterior:

$$n = \frac{12,996 \times 2 \times 1.7424}{(3.36 - 2.17)^2} = 31.98$$

Del resultado anterior, cada grupo de nuestro estudio estará conformado por 32 pacientes.

3.2.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

3.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION.

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes de 45 a 65 años.
- Pacientes sometidas a histerectomía en el período antes citado.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes clasificadas en estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos: ASA I y II.

3.2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron a los pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes que presentaron contraindicación para la realización de la anestesia regional peridural.
- Pacientes con antecedentes de alergia a los opioides.
- Pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas.
- Pacientes que no firmaron su consentimiento informado y/o revocaron su consentimiento.
- Pacientes ASA III o IV.

3.3. PROCEDIMIENTO.

En el preoperatorio se les volvió a explicar en que consiste el estudio y tenían la opción de revocar su consentimiento informado si así lo deseaban.

En sala de operaciones de procedió de la siguiente manera:

- Se canaliza una vía periférica con cánula EV N° 18 con una llave de doble vía por donde se perfundirá cloruro de sodio 0.9 %.
- Se monitoriza a la paciente con los siguientes parámetros: EKG, SO₂ y PANI.
- Se procede a perfundir cloruro de sodio 0.9% a 10ml/Kg de peso.
- Se coloca a la paciente en posición sentada:
 - Se identifica y marca el espacio intervertebral L2 – L3 o L3 – L4.
 - Asepsia y antisepsia de la piel.

- Se infiltra con lidocaína 2% s/e en la zona de punción.
- Se procede a la punción con aguja epidural tipo Tuohy N° 17 ó 18 en el espacio intervertebral lumbar previamente identificado, se localiza espacio epidural mediante la pérdida de resistencia con aire.
- Se procede a administrar el anestésico local y la morfina de acuerdo al grupo de estudio:
 - Grupo B: bupivacaína 0.5% + trazas epinefrina.
 - Grupo M: bupivacaína 0.5% + clorhidrato de morfina 2 mg + trazas de epinefrina.
- Se monitoriza PANI, FC y SO₂ cada 5 minutos hasta el término de la cirugía.
- Se administra Metamizol 2g EV, Ranitidina 50mg EV, Metoclopramida 10mg EV y Dexametasona 8mg EV.
- Culinada la intervención quirúrgica todas las pacientes se trasladaron a la Sala de Recuperación Post – anestesia.

En sala de recuperación post – anestesia:

- Las pacientes serán monitorizadas con los mismos parámetros vitales y se evaluará el nivel de sedación mediante la Escala de Ramsay y el dolor mediante la Escala Visual Análoga (EVA).
- Luego del alta de sala de recuperación post – anestesia, las pacientes se trasladarán al Servicio de Ginecología.

En Servicio de Ginecología:

- Se evaluará las funciones vitales cada 4 horas.
- Se evaluará el dolor postoperatorio mediante la Escala Visual Análoga (EVA) a las 8, 12 y 24 horas postoperatorio, donde:
 - 0: no dolor.
 - 1 – 3: dolor leve.
 - 4 – 6: dolor moderado.
 - 7 – 9: dolor severo.
 - 10: dolor insoportable.
- Cuando el EVA es igual o mayor a 4 se administrará Metamizol 2 gr EV lento.

3.3.1. VARIABLES DE ESTUDIO.

- VARIABLE INDEPENDIENTE: morfina epidural.
- VARIABLE DEPENDIENTE: dolor postoperatorio, nivel de sedación, efectos adversos.
- VARIABLE INTERVINIENTE: edad, ASA.

3.4. PLAN DE RECOLECCION DE DATOS.

La recolección de los datos se efectuará durante un período de Diciembre del 2008 – Marzo del 2009 en Sala de Operaciones y el Servicio de Ginecología del Hospital III de Emergencias Grau.

Los datos serán registrados en una ficha de recolección de datos. (Ver anexo).

3.5. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS.

Todos los datos registrados en la ficha de recolección de datos serán la base del análisis. Los datos se procesarán en una computadora personal, Compaq Presario, con un sistema operativo Windows Vista. Se utilizará el programa Microsoft Word 2007 para procesar los textos; y las hojas cálculo se realizarán con el programa Microsoft Excel 2007 y el análisis estadístico con el programa SPSS Versión 16.0

IV. RESULTADOS.

TABLA N° 1: DISTRIBUCION SEGÚN EDAD.

HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –

ESSALUD.

DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.

EDAD (años)	GRUPO M (N = 32)	GRUPO B (N = 32)
MEDIA	55.13	51.94
DESVIACION ESTÁNDAR	7.72	8.42
VARIANZA	59.5	70.8

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

p=0.119

TABLA N° 2: DISTRIBUCION SEGÚN PESO.
HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –
ESSALUD.
DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.

PESO (kg)	GRUPO M (N = 32)	GRUPO B (N = 32)
MEDIA	63.68	60.00
DESVIACION ESTÁNDAR	10.36	7.79
VARIANZA	107.25	60.709

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

p=0.113

**TABLA N° 3: NUMERO Y PORCENTAJE SEGÚN ESTADO
FISICO - ASA.**

**HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –
ESSALUD.**

DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.

ASA	GRUPO M		GRUPO B	
	N°	%	N°	%
I	3	9.38	12	37.50
II	29	90.63	20	62.50
TOTAL	32	100.00	32	100.00

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 4: COMPARACION SEGÚN ESCALA VISUAL
ANALOGA (EVA) – GRUPO M Y B.
HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –
ESSALUD.
DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.**

EVA	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	P
BASAL			
GRUPO M	7.718	6.506	0.209
GRUPO B	10.000	7.812	
8 HORAS			
GRUPO M	14.094	7.145	0.000
GRUPO B	21.781	6.889	
12 HORAS			
GRUPO M	23.281	9.782	0.000
GRUPO B	33.218	8.002	
24 HORAS			
GRUPO M	36.281	13.634	0.000
GRUPO B	52.156	12.002	

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**TABLA N° 5: SEGÚN NIVEL DE SEDACION
POSTOPERATORIO.**

**HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –
ESSALUD.**

DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.

SEDACION	GRUPO M		GRUPO B	
	N° = 32		N° = 32	
	N°	%	N°	%
I: ansioso y/o agitado.	0	0.00	0	0.00
II: cooperador, orientado y tranquilo.	20	62.50	28	87.50
III: responde a la llamada.	12	37.50	4	12.50
IV: dormido con respuesta rápida al estímulo.	0	0.00	0	0.00
V: dormido con respuesta lenta al estímulo.	0	0.00	0	0.00
VI: no hay respuesta.	0	0.00	0	0.00

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

P = 0.020

TABLA N°6: SEGÚN EFECTOS ADVERSOS.

**HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU –
ESSALUD.**

DICIEMBRE 2008 – MARZO 2009.

EFFECTOS ADVERSOS ^a	GRUPO M		GRUPO B	
	Nº	%	Nº	%
	Nº = 15 (46.88%)		Nº = 9 (28.12%)	
NAUSEAS Y/O VOMITOS	9	28.12	8	25.00
PRURITO °	8	25.00	0	0.00
RETENCION URINARIA	2	6.25	3	9.38
DEPRESION RESPIRATORIA	0	0.00	0	0.00
OTROS	0	0.00	0	0.00

FUENTE: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

° p = 0.002

En la **Tabla N° 1**, se muestra que la edad promedio en años del grupo B fue de $51,94 \pm 8,42$, mientras que en el grupo M la edad promedio fue de $55,13 \pm 7,72$, siendo esto no significativo ($p = 0.119$).

En la **Tabla N° 2**, se observa que el peso promedio en el grupo B fue de $60 \text{ kg} \pm 7,79$ y en el grupo M fue de $63,68 \text{ kg} \pm 10,36$. ($p = 0.113$).

En la **Tabla N° 3**, de los 32 pacientes del grupo B, 12 (37,50%) fueron ASA I y 20 (62,50%) fueron ASA II; en el grupo M, 3 (9,38%) pacientes fueron ASA I y 29 (90,63%) fueron ASA II.

En la **Tabla N° 4**, se compara la analgesia entre ambos grupos (M y B) según EVA, se encuentra una equidad significativa en el EVA basal ($p = 0.209$); pero en las evaluaciones posteriores (8, 12 y 24 horas), el grupo M presentó mayores escalas de analgesia estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En la **Tabla N° 5**, se muestra el nivel de sedación postoperatoria según escala de Ramsay, encontrándose que en el grupo M el 62,50% tuvo un nivel de sedación Ramsay II y el 37,50% un nivel de sedación Ramsay III; en el grupo B, el 87,50% de los pacientes tuvieron un nivel de sedación Ramsay II y el 12,50% un nivel Ramsay III; evidenciando una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos ($p < 0.05$).

En la **Tabla N° 6**, se observa que los efectos adversos se presentaron en 15 (46.88%) pacientes del grupo M y en 9 (28.12%) pacientes del grupo B; siendo las náuseas y/o Vómitos y el prurito (28,12% y 25% respectivamente) los efectos adversos más frecuentes en el grupo M, mientras que en el grupo B las náuseas y/o vómitos fueron los más frecuentes (25%). En ambos grupos no hubo necesidad de tratar los efectos adversos, siendo estos leves y se autolimitaban. La presencia de prurito fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Ningún paciente presentó depresión respiratoria.

V. DISCUSION.

Para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugía, la utilización de la vía epidural es la mejor alternativa por ofrecer una potencia analgésica superior y porque en pacientes de alto riesgo ayuda a disminuir la morbi-mortalidad^{14, 28} al atenuar la respuesta neuroendocrina al trauma quirúrgico^{11, 14, 22, 28, 32, 45, 49} y permitir una mejor ventilación pulmonar. Los fármacos que han demostrado ser seguros y eficaces para ser aplicados por esta vía son los anestésicos locales, los opioides y los alfa 2 agonistas, particularmente la clonidina. El uso combinado^{14, 22, 27} de anestésicos locales en bajas concentraciones y de opioides logra un efecto analgésico superior, que el empleo de cada uno por separado porque se obtiene un efecto sinergista al actuar a través de mecanismos de acción diferentes y al lograr disminuir la dosis de cada uno de éstos con lo que se reducen los efectos secundarios; esto es particularmente mas evidente cuando la administración de los analgésicos se realiza antes del acto quirúrgico (analgesia preventiva)^{15, 22, 23, 38, 45} como en nuestro trabajo,

En relación con los opioides, contamos con fármacos que han mostrado superioridad al emplearse por vía epidural^{1, 2, 3, 4, 6, 15, 25} en comparación con su uso intravenoso como son: morfina, meperidina y fentanilo. Algunos otros, no han mostrado superioridad por vía epidural en comparación a su aplicación intravenosa, como el alfentanil, el sufentanil o la nalbufina.

Hakim et al¹⁶ encontró que la administración de buprenorfina 0.12mg vs morfina 2mg epidural produce mayor analgesia postoperatoria que la morfina, con menos efectos adversos.

De la Paz Estrada¹¹ en su estudio encontró un tiempo de analgesia de $1377 \pm 5,66$ minutos luego de la administración de 2mg morfina epidural en cirugía de abdomen.

En nuestro medio, Solis⁴³ encontró un tiempo efectivo de analgesia post operatoria de $14,723 \pm 4,896$ horas en pacientes histerectomizadas; Muñiz³³ encontró que en el grupo de morfina 2.5mg el 53% presentaban dolor leve a las 24 horas postoperadas de cesárea; mientras que en el grupo de morfina 1.5mg, un 60% y 40% presentaba dolor leve y moderado respectivamente las 24 horas postoperadas de cesárea; Medina³⁰ obtuvo un tiempo de analgesia en pacientes gestantes de 20 y 19 horas con 3mg y 2.5mg de morfina epidural respectivamente.

En nuestro trabajo, la analgesia postoperatoria inmediata con morfina 2mg por vía epidural en pacientes que fueron sometidas a histerectomía fue más eficaz en comparación al grupo control ($p < 0.05$) en las primeras 24 horas postoperatorias. En algunos estudios como el de Lugo²⁵ y Whizar – Lugo⁴⁹ el efecto analgésico pico se da entre los 30 a 60 minutos y en la mayoría de los pacientes dura más de 6 horas, habitualmente hasta 24 horas y en algunos informes más de 30 horas. Salas³⁹ concluyó que el uso de morfina epidural disminuye el número de dosis de analgesia de rescate en pacientes sometidos a cirugía abdominal convencional.

En cuanto a los efectos adversos, vemos que las náuseas y/o vómitos son los síntomas más frecuentes⁷ cuando se administra opioides por vía epidural, especialmente morfina; esto es debido a las características hidrofílicas de la morfina que permiten que ascienda a través del líquido cefalorraquídeo^{3, 4, 5, 8, 29, 31, 46} en una proporción mucho mayor que lo observado con los opioides hidrofóbicos, como el fentanilo. Esto permite que la morfina entre en contacto con los centros emetogénicos localizados en el área postrema. Este movimiento ascendente se ha confirmado entre otras formas, al demostrar que el inicio de la náusea y vómito coinciden con el inicio de la analgesia a nivel del trigémino.

En cuanto a la incidencia de náuseas y/o vómitos, Hakim¹⁶ en su estudio encontró una incidencia del 24%; Niyama et al³⁴ en el grupo de morfina 52% y en el grupo de ropivacaina + morfina un 63%; Ramirez – Guerrero³⁷ del 48%; De la Paz Estrada¹¹ 21%. En los estudios realizados por Jann-Inn et al¹⁹, Jhi-Joung et al²⁰ y Jhi-Joung et al²¹ encuentran una incidencia de náuseas y/o vómitos asociado a morfina epidural en el 21%, 16% y 19%, respectivamente.

Medina³⁰ encontró una incidencia de náuseas y vómitos del 10% en el grupo de morfina 3mg, no observando ninguna incidencia en el grupo de morfina 2,5mg en pacientes postoperadas de cesárea.

En nuestro estudio, las náuseas y/o vómitos se presentaron en 28% de los pacientes que recibieron 2mg de morfina epidural, mientras que en el grupo control se presentó en el 25%, lo cual es semejante a los resultados obtenidos en otros estudios.

En relación con el prurito, se ha mencionado que es debido a la liberación de histamina, sin embargo, esto no parece ser el factor principal, pues en general la respuesta a los antihistamínicos es pobre. En cambio estudios experimentales muestran que la activación de los receptores mu de las astas dorsales producen en forma paralela analgesia y prurito, ambos revertidos al emplearse antagonistas puros (naloxona y nalmefeno).

La incidencia de prurito varía 10% – 30%^{7, 11, 16, 26, 36}; Medina³⁰ reporta una incidencia del 40% y 38% con dosis de 3mg y 2.5mg de morfina epidural, Muñiz³³ reporta una incidencia del 13% en pacientes que recibieron 2.5mg de morfina epidural en postoperadas de cesárea; en nuestro estudio la incidencia fue del 25%, siendo este leve y autolimitado.

El término “depresión respiratoria”^{23, 40, 49} no tiene una clara definición en la literatura que implique analgesia postoperatoria con opioides por vía espinal, aproximadamente el 50% de estudios aún no han definido el término a pesar de utilizarlo.

La depresión respiratoria no se presentó en nuestro estudio, al igual que en otros estudios realizados en nuestro país como Medina³⁰ usando 2,5mg y 3mg morfina y Solis⁴³ con 2mg de morfina; siendo este poco frecuente según Shapiro et al⁴⁰ entre 1 – 2%.

En cuanto a la valoración del nivel de sedación de nuestros pacientes mediante la escala de Ramsay, el 62,5% de los pacientes del grupo de morfina 2mg tuvo un Ramsay II en el postoperatorio inmediato, es decir, paciente despierto, colaborador, orientado y tranquilo.

Chestnut⁹ en una publicación reciente sobre la eficacia y seguridad de los opioides peridurales, plantea cinco cuestionamientos sin respuestas contundentes:

- Es buena la analgesia.
- La presencia de una depresión respiratoria.
- La morfina es mejor que otros opioides.
- La epinefrina aumenta la duración del efecto.
- La seguridad.

Tomando en cuenta estas preguntas, la conclusión de nuestro trabajo es: La administración de morfina epidural la consideramos eficaz pero no suficiente para el control del dolor postoperatorio en cirugía de histerectomía. Así mismo, es necesaria la analgesia de rescate. La seguridad está condicionada por la presencia de reacciones neurovegetativas molestas para el paciente, pero probablemente el dolor mismo sea el antagonista de la depresión respiratoria. Existiendo la necesidad de seguir investigando mejores alternativas de administración y dosis de la morfina u otros fármacos opioides, así como adyuvantes

VI. CONCLUSIONES.

- La administración de 2 mg de morfina epidural como dosis única es eficaz para el control de dolor postoperatorio inmediato en pacientes sometidas a histerectomía.
- El nivel de sedación según la escala de Ramsay más frecuente es el Ramsay II (cooperador, orientado y tranquilo).
- Existe diferencia significativa en el control del dolor postoperatorio según la Escala Visual Analógica (EVA) entre el grupo de morfina epidural y el grupo control. ($p < 0.05$)
- Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y/o vómitos y el prurito.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Angst MS, Ramaswamy B, Riley ET, Stanski DR. *Lumbar Epidural Morphine in Humans and Supraspinal Analgesia to Experimental Heat Pain*. Anesthesiology 2000; 123:12-24
2. Behar F, Magoora F, Olswang D, Davidson JT. *Epidural morphine in treatment of pain*. Lancet 1979; 1: 527-528.
3. Bernardis C, Shen D, Sterling E, Adkins J, Risler L, Phillips B, Ummenhofer W. *Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 1): Differences among Opioids*. Anesthesiology 2003; 99:455–65.
4. Bernardis C, Shen D, Sterling E, Adkins J, Risler L, Phillips B, Ummenhofer W. *Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 2): Effect of Epinephrine*. Anesthesiology 2003; 99:466–75
5. Bernardis CM. *Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection*. Current Opinion in Anaesthesiology 2004; 17: 441-7.
6. Bernardis CM. *Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids*. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 2002; 16: 489-505.
7. Block B, Liu S, Rowlingson A, Cowan A, Cowan J, Wu C. *Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia. A Meta-analysis*. JAMA 2003; 290 (18): 2455 – 2463.
8. Brill S, Gurman GM, Fisher A. *A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids*. Eur J Anesthesiology 2004; 21 (4): 329-30.

9. Chesnut D H. *Efficacy and safety of epidural opioids for postoperative analgesia*. Anesthesiology 2005; 102: 221 – 3.
10. Dahl V, Raeder JC. *Non-opioid postoperative analgesia*. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1191–1203.
11. De la Paz-Estrada C. *Analgesia postoperatoria con sulfato de morfina en cirugía de abdomen*. Revista Mexicana de Anestesiología 2004; 27(1): 29-32.
12. Duale C, Frey C, Bolandard F, BarriéÁre A, Schoefer P. *Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section*. British Journal of Anaesthesia 2003; 91 (5): 690 – 694.
13. Gómez-Márquez J, Estrada-Medrano A, Polendo-Villarreal J, Martínez-Elizondo S, Sepúlveda-Oyervides V. *Analgesia postquirúrgica con morfina en dosis única peridural, en cirugía ortopédica de cadera y rodilla*. Revista mexicana de anestesiología 2006; 29(4): 209 - 214.
14. González de Mejía N. *Analgesia multimodal postoperatoria*. Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12: 112-118.
15. Gottschalk A, Smith D, Jobses D, Kennedy S, Lally S, Noble V, Grugan K, Seifert H, Cheung A, Malkowicz B, Gutsche B, Wein A. *Preemptive Epidural Analgesia and Recovery From Radical Prostatectomy A Randomized Controlled Trial*. JAMA 1998; 279:1076 – 1082.
16. Hakim A, Hashia AM, Shabir SA, Akhtar R. *Epidural Morphine and Buprenorphine for Post Operative Analgesia. A Comparative Study*. J Anesth Clin Pharmacology 2007; 23(2): 155-158.
17. Herz A, Teschemacher H. *Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following*

- intravenous, intracerebral and intraventricular application.* In: Simmonds E, ed. *Advances in Drug Research.* London: Academic Press, 1971. p. 79-117.
18. Hogan Q, Toth J. *Anatomy of soft tissues of the spinal canal.* *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 1999; 24: 303-10.
19. Jann-Inn Tzeng, Chung-Hsi Hsing, Chin-Chen Chu, Ying-Hui Chen, Jhi-Joung Wang. *Low-dose Dexamethasone Reduces Nausea and Vomiting After Epidural Morphine: A Comparison of Metoclopramide With Saline.* *Journal of Clinical Anesthesia* 14:19 –23, 2002.
20. Jhi-Joung Wang, Shung-Tai Ho, Chih-Shung Wong, Jann-Inn Tzeng, Hang-Seng Liu, Luo-Ping Ger. *Dexamethasone prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for post-Cesarean analgesia.* *Can J Anesth* 2001; 48(2): 185–190.
21. Jhi-Joung Wang, Shung-Tai Ho, Yuan-Hou Liu, Chiu-Ming Ho, Kang Liu, Yuan-Yi Chia. *Dexamethasone Decreases Epidural Morphine-Related Nausea and Vomiting.* *Anesth Analg* 1999; 89:117–120.
22. Jin F, Chung F. *Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Control.* *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13:524 –539.
23. Ko S. *Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literatura.* *Can J Anesth* 2003; 50: 7 pp 679–688.
24. Labrada1 A, Jiménez-García Y. *Analgesia multimodal preventiva: estudio comparativo.* *Rev. Soc. Esp. Dolor* 11:122-128, 2004.
25. Lugo RA, Kern SE. *Clinical pharmacokinetics of morphine.* *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16: 5-18.

26. Marcus R, Wong C, Lehor A, McCarthy R, Yaghmour E, Yilmaz M. *Postoperative Epidural Morphine for Postpartum Tubal Ligation Analgesia*. Anesth Analg 2005; 101:876–881.
27. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. *Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient controlled Analgesia Morphine Side Effect. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. Anesthesiology 2005; 102:1249–1260.
28. Martínez-Vázquez de Castro J y Torres LM. *Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones*. Rev. Soc. Esp. Dolor 2000; 7: 465-476.
29. McQuay H, et al. *Intrathecal opioids, potency and lipophilicity*. Pain 1989; 36: 111-115.
30. Medina Llerena Reyna Roxana. *Uso de morfina epidural para analgesia postoperatoria en gestantes en el HCPNP*. Tesis (Anestesia). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 1999. 39 p.
31. Montamed C, Spencer A, Farhat F, Bourgain L, Lasser P, Jayr C. *Postoperative hypoxaemia: continuous extradural infusión of bupivacaine and morphine vs patient-controlled analgesia with intravenous morphine*. British Journal of Anaesthesia 1998; 80: 742 – 747.
32. Mugaburel A, Echaniz E y Marín M. *Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales*. Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12: 33-45.
33. Muñiz Rodríguez Karla Alejandra. *Comparación de la eficiencia analgésica entre dos dosis de morfina epidural en pacientes postoperadas de cesarean en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2008*. Tesis (Anestesia,

- analgesia y reanimación). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2008. 43 p.
34. Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, Omote K, Namiki A. *The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery*. Can J Anesth 2005; 52(2): 181–185.
35. Nordberg Getal. *Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia*. Anaesthesiology 1984; 60: 448-54.
36. Quiroga OJ, Hernández-Santos JR, Tenopala S, CastillejosV, Porras R, Rivera MG, Torres JC y Pineda S. *Estudio comparativo entre bupivacaína-morfina contra bupivacaína-morfina-clonidina por vía peridural en la analgesia postoperatoria de pacientes sometidas a cesáreas*. Rev. Soc. Esp. Dolor 2003; 10: 135-144.
37. Ramírez-Guerrero JA, Gutiérrez-Sougarret B. *Analgesia epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre fentanyl/bupivacaína vs morfina/bupivacaina*. Revista mexicana de anestesiología 2006; 29(1): 5-19.
38. Rodriguez Flores Rebeca Antonieta. *Morfina y neostigmina epidural coadministrada con bupivacaina para analgesia intra y postoperatoria en cirugía de cadera*. Tesis (Anestesia, analgesia y reanimación). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2006. 63 p.
39. Salas Cáceres Hector Walter, Hernandez Vasquez Patricia Fiori. *Analgesia postoperatoria después de cirugía abdominal convencional: Una comparación controlada de metamizol, clonixinato de lisina, ketorolaco y morfina epidural. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2003*. Tesis

- (Anestesia, analgesia y reanimación). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2007. 47 p.
40. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. *The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine.* Journal of Clinical Anesthesia 2005; 17: 537–542.
41. Shung-Tai Ho, Jhi-Joung Wang, Jann-Inn Tzeng, Hang-Seng Liu, Luo-Ping Ger, Wen-Jinn Liaw. *Dexamethasone for Preventing Nausea and Vomiting Associated with Epidural Morphine: A Dose-Ranging Study.* Anesth Analg 2001; 92:745–748.
42. Smaili N, Smaili B, Baez D, et al. *Temas de revisión: Manejo del dolor agudo en el postoperatorio.* Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica 2004; 1(03): 118-125.
43. Solis Sarmiento Jessika. *Efectividad analgésica postoperatoria con dosis única de clorhidrato de morfina via epidural en pacientes histerectomizadas en el Hospital II Suarez – Angamos.* Tesis (Anestesia, analgesia y reanimación). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2008. 31 p.
44. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. *Neuraxial Opioid-Induced Pruritus: A Review.* Journal of Clinical Anesthesia 2003; 15:234 –239.
45. Troncos Merino Tania. *Analgesia preventiva con morfina epidural en cirugía abdominal superior. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2005.* Tesis (Anestesia, analgesia y reanimación). Lima – Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2006. 44 p.

46. Ummenhofer WC, et al. *Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, and sufentanyl.* Anaesthesiology 2000; 92: 739-53.
47. Van Dorp E, Romberg R, Sarton E, Bovill J, Dahan A. *Morphine-6-Glucuronide: Morphine's Successor for Postoperative Pain Relief?* Anesth Analg 2006; 102:1789 –1797.
48. VandenabeeleF, Creemers J, Lambrichts I. *Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater.* Journal of Anatomy 1996; 189: 417-30.
49. Whizar-Lugo VM, Carread-Perez S. *Vías Alternas de Administración de Opioides en el Tratamiento del Dolor Agudo Postoperatorio.* Rev Anest Mex 1995; 4:226-246.
50. Wittwer E, Kern S. *Role of Morphine's Metabolites in Analgesia: Concepts and Controversies.* The AAPS Journal 2006; 8 (2): E348-E352.

VIII. ANEXOS.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

N° SS:	<input type="text"/>	EDAD:	<input type="text"/>	SEXO:	<input type="text"/>
PESO:	<input type="text"/>	FECHA:	<input type="text"/>		

DIAGNOSTICO:	<input type="text"/>
CIRUGIA:	<input type="text"/>

INDUCCION:	GRUPO B:	<input type="text"/>
	GRUPO M:	<input type="text"/>

INICIO QX:	PA:	<input type="text"/>	FC:	<input type="text"/>	SO ₂ :	<input type="text"/>
------------	-----	----------------------	-----	----------------------	-------------------	----------------------

TERMINO QX:	PA:	<input type="text"/>	FC:	<input type="text"/>	SO ₂ :	<input type="text"/>
-------------	-----	----------------------	-----	----------------------	-------------------	----------------------

SALA DE
RECUPERACION:

PA:	<input type="text"/>	FC:	<input type="text"/>	SO ₂ :	<input type="text"/>
-----	----------------------	-----	----------------------	-------------------	----------------------

RAMSAY:	I	<input type="text"/>	IV	<input type="text"/>
	II	<input type="text"/>	V	<input type="text"/>
	III	<input type="text"/>	VI	<input type="text"/>

EVA:	<input type="text"/>
------	----------------------

**SERVICIO
GINECOLOGIA:**

	8 Hs	12 Hs	24 Hs
EVA:			
PA:			
FC:			
SO₂:			

EFFECTOS ADVERSOS:

NAUSEAS Y/O VOMITOS

RETENCION URINARIA

PRURITO

DEPRESION RESPIRATORIA

OTROS:

--

ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA):

“No dolor” 0 10 “el peor dolor imaginable”

“No dolor” 0 10 “el peor dolor imaginable”

“No dolor” 0 10 “el peor dolor imaginable”

“No dolor” 0 10 “el peor dolor imaginable”

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ANESTESIA.

TITULO: ANALGESIA POSTOPERATORIA CON DOSIS UNICA DE MORFINA EPIDURAL EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA DEL HOSPITAL III DE EMERGENCIAS GRAU.

Se le invita a participar en el siguiente trabajo de Investigación. Usted debe decidir si desea participar o no.

Sírvase tomar su tiempo para llegar a una decisión. Lea lo que aparece a continuación y consulte con el médico responsable del estudio sobre cualquier duda que pueda tener.

¿POR QUÉ SE ESTA REALIZANDO EL ESTUDIO? ¿PARA QUÉ?

Este estudio busca demostrar que se puede conseguir una analgesia eficaz utilizando dosis única de morfina epidural, con una frecuencia menor de efectos adversos a su administración vía intravenosa.

Los resultados obtenidos permitirían dar sustento científico a la aplicación de un buen analgésico para el manejo del dolor postoperatorio inmediato.

¿QUIÉNES PUEDEN PARTICIPAR?

Pacientes de ginecología programados para histerectomía y que cumplan los criterios de selección del estudio; y que decidan libremente participar en el estudio y que firmen este consentimiento informado.

¿QUÉ ME PEDIRAN QUE HAGA? ¿HAY OTROS DETALLES?

Solamente que acepte las técnicas analgésicas del estudio, sin alterar el manejo anestésico programado para dicho procedimiento quirúrgico.

Ud. Podrá firmar este consentimiento informado si así lo decide, y se procederá a llenar una ficha de recolección de datos, solo con su N° de Historia Clínica, su edad y demás datos de filiación.

El grupo de estudio en el cual Ud. Participará será al azar, pudiendo ser:

- Grupo B: bupivacaína 0.5% + trazas epinefrina.
- Grupo M: bupivacaína 0.5% + clorhidrato de morfina 2 mg + trazas de epinefrina.

¿QUÉ BENEFICIO PUEDO ESPERAR?

Mejor recuperación en el postoperatorio, buena analgesia y por consiguiente un menor tiempo de postración y disminución de la morbilidad del procedimiento.

¿QUE RIESGOS TIENE EL ESTUDIO?

El riesgo del estudio es ninguno, solo es el riesgo asumido por la anestesia epidural que Ud. firmo con el consentimiento de anestesia en Consultorio Externo de Anestesiología (MOPRE).

¿LA INFORMACIÓN RECOLECTADA SERA CONFIDENCIAL?

Toda la información obtenida, será confidencial, solo los miembros del grupo de estudio lo sabrán. Además solo se usará su número de historia clínica en la estadística que se realice.

¿A QUIEN LLAMO O BUSCO SI TENGO PREGUNTAS?

Al autor del trabajo Dr. Jorge Barriga Tello, en el Servicio de Centro Quirúrgico del Hospital III de Emergencias Grau.

¿PUEDO REHUSARME A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Su participación es VOLUNTARIA, Ud. puede no participar del mismo, sin que esto afecte la relación médico paciente, ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

HE LEIDO Y COMPRENDIDO ESTE FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. HAN RESPONDIDO TODAS MIS PREGUNTAS. POR TANTO, ME OFREZCO VOLUNTARIAMENTE A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Lima..... de..... del 200...



Firma del voluntario

Huella digital

Firma del testigo