

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las cesáreas son una de las cirugías más realizadas en el mundo, incluso es la más realizada en Norteamérica. Para 1999, este indicador era del 16% en Colombia, para el 2005 sobrepasó el 25% y en el 2013 fue de más del 45%. Estos porcentajes aumentan en hospitales privados. En varios centros hospitalarios de Colombia esta parece ser la tendencia preponderante.

El dolor post-operatorio es una queja común después de los partos por cesárea. A pesar que la intervención a nivel quirúrgico es similar a otras cirugías abdominales bajas, es de interés especial por sus implicaciones en la recuperación temprana que necesita la madre para el cuidado de su hijo.

El dolor agudo es particularmente importante debido a que ha sido asociado como factor causal para sufrir de dolor crónico, además de ser un factor de riesgo para depresión post-parto y trastorno de estrés pos-traumático. Estudios retrospectivos han mostrado una incidencia del 10 al 15% de dolor crónico después de una cesárea. La analgesia efectiva después de una cesárea es recomendada fuertemente por varias organizaciones profesionales médicas.

Varios autores han demostrado que una adecuada analgesia post-cesárea ofrece muchas ventajas, especialmente en aquellas que se les administra a través de un catéter epidural. La morfina intra-tecal provee una analgesia efectiva y duradera después de la intervención. La literatura valida el uso de opioides a través del catéter por encima del uso de opioides intravenosos o intramusculares. Sin embargo, su uso está asociado con efectos adversos incluyendo náuseas y vómitos, prurito y, de manera infrecuente, depresión respiratoria.

Algunos estudios han investigado varias dosis de morfina intra-tecal para optimizar la analgesia, y reducir los efectos adversos. Estos estudios demostraron que alcanzar las dosis topes se relaciona con efectos adversos, y sugirieron que la dosis óptima era de 100 mcg intra-tecal. En un estudio reciente en Turquía los autores utilizaron dosis progresivas hasta de 400 mcg y no encontraron diferencias significativas en el control del dolor post-operatorio. Los puntajes de prurito fueron significativamente mayores en quienes recibieron 400 mcg, pero no hubo diferencias en las náuseas y vómitos.

Un estudio de Arismendi y cols en Bogotá encontró un buen control analgésico con 100 mcg de morfina intra-tecal en pacientes con cirugía ginecológica y como mayor efecto adverso las náuseas. Vanegas y cols compararon dos esquemas de morfina intra-tecal de 50 y 100 mcg en Bogotá y reportaron igual

efecto analgésico pero mayor náusea, vómito y prurito en el segundo régimen. Otro ensayo clínico de Herrera y cols mostró que la morfina intra-tecal (comparada con la bupivacaína) ofrecía un mejor control del dolor, pero se asociaba a mayores efectos adversos sin repercusión hemodinámica. En Colombia hasta el momento no existen ensayos clínicos que evalúen la efectividad analgésica y los efectos adversos de las diferentes dosis morfina intra-tecal en pacientes sometidas a cesárea.

Previamente Villalba y cols realizó un estudio observacional prospectivo, en la Clínica Cartagena del Mar en Cartagena de Indias, donde 73 paciente llevado a cesárea recibieron diferentes dosis morfina intra-tecal determinada a criterio médico, encontrando que el dolor era menor a dosis mayores de 100 mcg y sugirió que la dosis adecuada debía ser de 150 mcg. Sin embargo, esta muestra fue insuficiente en los diferentes esquemas de dosificación para arrojar conclusiones estadísticamente significativas.

Por lo tanto, la pregunta de este proyecto es: ¿cuál es la efectividad e incidencia de efectos adversos de las diferentes dosis de morfina intra-tecal aplicada para la analgesia en pacientes sometidas en cesárea de la Clínica Cartagena del Mar?

1.1. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

Delimitación espacial: el área en donde se realizará la investigación será en la clínica Cartagena del mar, en la ciudad de Cartagena.

Delimitación temporal: el lapso de tiempo seleccionado para hacer la investigación será del año 2016 al año 2017.

Delimitación del universo: la población con quienes trabajaremos serán las mujeres post-cesareadas, en dicho lugar de investigación.

Delimitación del contenido: el contenido concreto como esta dicho anteriormente será la seguridad y efectividad analgésica en pacientes post-cesárea.

2. OBJETIVOS

2. 1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad analgésica, perfil de seguridad de tres esquemas de morfina intra-tecal en pacientes sometidas a cesárea en la Clínica Cartagena del Mar.

2. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la escala del dolor en 1 hora post operatorio, con las dosis de morfina intratecal.
- Determinar la incidencia de efectos adversos (náuseas, vomito, retención urinaria, prurito, depresión respiratoria tardía) en los tres esquemas utilizados.
- Comparar el control del dolor y los efectos adversos en las dosis de morfina intratecal.

3. JUSTIFICACIÓN

Varias son las condiciones que favorecen la realización de este proyecto. La cesárea es la cirugía más realizada en la Clínica Cartagena del Mar, por lo tanto hay disponibilidad de pacientes, insumos y personal disponible las 24 horas para llevar a cabo este estudio. Además de los convenios docente asistencial requeridos para llevar a cabo este tipo de intervención con disponibilidad de asesoría. Los instrumentos de medición son asequibles y están validados ampliamente para medir la intensidad del dolor.

Este tipo de trabajo tendría varios impactos:

1. Impacto científico:

A corto plazo, aportaría evidencia científica a través de un ensayo clínico que ayude a determinar cuál es la dosis óptima de morfina intra-tecal para un control analgésico adecuado y la menor tasa de efectos adversos posibles.

2. Impacto social:

A mediano y largo plazo, ayudaría en la calidad de vida de las madres sometidas a cesárea quienes al ser sometidas a una intervención quirúrgica mayor necesitan una rápida recuperación para poder brindar los cuidados a su hijo(a) y reducir el dolor agudo post-operatorio como factor de riesgo para dolor crónico, depresión post-parto y otras enfermedades asociadas.

3. Impacto económico:

A largo plazo, podría disminuir potencialmente los costos asociados al control del dolor y efectos adversos relacionados con la morfina intra y extra-hospitalariamente.

4. Impacto institucional:

A corto y mediano plazo, proveer evidencia científica que permita protocolizar la intervención de morfina intra-tecal en este grupo de pacientes en la Clínica Cartagena del Mar a través de un estudio con su población objeto.

5. Impacto académico:

A corto plazo, entrenar a un estudiante de post-grado en anestesiología, otros estudiantes y docentes vinculados en la ejecución de ensayos clínicos y formación en investigación, que fomenten la realización de nuevos proyectos relacionados con los resultados obtenidos.

4. ANTECEDENTES

- *Analgesia Post Cesárea con Morfina Intratecal: 100 µg versus 200 µg.* Diciembre 2005. Autores: Dr. Benito Cortés-Blanco, Dra. Fany Segura-López, Dr. Héctor M. Alba-Viesca.
- Estudio comparativo de morfina intratecal vs morfina sistémica para analgesia postoperatoria en cesárea. Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Año 2013. Autores: John Bejar, R. Guillermo Santiago, Diego Enrique.

4.1 MARCO LEGAL

Dentro del marco teórico se debe expresar la normatividad existente que valide desde la bioética el proceso investigativo, delimitando todos los aspectos legales que se deben contemplar y seguir en el trabajo propuesto, teniendo en cuenta además de lo dispuesto por el Ministerio de Salud en la resolución número 008430 de 1993, en el caso de trabajar con animales acogerse a lo dispuesto por la Ley 89 de 1989; estas consideraciones serán evaluadas por el comité de Ética, hasta tanto no se obtenga su aval, el trabajo no podrá ser desarrollado.

Como primera medida deben clasificar el tipo de investigación como sin riesgo, con riesgo mínimo o con riesgo mayor del mínimo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. Posterior a esta clasificación se debe detallar los procedimientos que garantizan el cumplimiento de los requisitos éticos del estudio, si requiere o no consentimiento informado, explicando todos los detalles del mismo, y de ser así se debe remitir al ANEXO correspondiente. Los ensayos clínicos controlados que evalúan terapias farmacológicas también deben seguir los lineamientos de las Buena Prácticas Clínicas emitidas por la OMS y Adoptadas por el INVIMA.

4.2. MARCO TEÓRICO

DESCRIPCIÓN TEÓRICA

4.2.1 Cesárea

Una cesárea es una intervención quirúrgica para el nacimiento de un bebé. El bebé se saca a través de una incisión en el abdomen de la madre. En los Estados Unidos, aproximadamente una de cada cuatro mujeres tienen sus niños de este modo. La mayoría de las cesáreas se realiza cuando ocurren problemas inesperados durante el parto. Entre ellos se encuentran:

- Problemas de salud de la madre
- Posición del bebé
- Falta de espacio para que el bebé salga a través del canal vaginal
- Signos de sufrimiento en el bebé

La operación es relativamente segura para la madre y el niño. Sin embargo, es una cirugía mayor e implica riesgos. La cesárea también requiere un período de recuperación más prolongado que el parto vaginal. Cuando se cura, la incisión puede dejar un área más débil en la pared uterina. Esto podría causar problemas para intentar partos vaginales en el futuro. Sin embargo, más de la mitad de las mujeres que tuvieron una cesárea pueden dar a luz con un parto vaginal más adelante¹.

4.2.1.1 TIPOS DE CESÁREAS:

- La incisión clásica es longitudinal en la línea media, lo que permite mayor espacio para el parto. Se usa rara vez, porque es más susceptible de complicaciones.
- La más común hoy en día es la del segmento inferior, en la cual se hace un corte transversal justo por encima del borde de la vejiga. La pérdida de sangre es menor y la reparación más fácil.
- Una cesárea histerectomía es el parto mediante cesárea y posterior extracción del útero, que se puede realizar en casos de sangrado intratable o cuando la placenta no se puede separar del útero.
- Algunas veces se han practicado otros tipos, como la extra peritoneal.

4.2.1.2 INDICACIONES:

Los ginecólogos recomiendan la cesárea cuando el parto vaginal puede ser arriesgado para el niño o la madre². Algunas posibles razones son:

- parto complicado prolongado o distocia
- pelvis anormal, agotamiento materno

- malformaciones uterinas
- posición fetal anormal
- hidrocefalia
- pelvis demasiado estrecha
- sufrimiento fetal aparente
- sufrimiento maternal aparente
- complicaciones como preeclampsia o eclampsia
- nacimientos múltiples
- mala colocación del bebe, (cabeza hacia arriba en lugar de hacia la pelvis)
- presentación anormal
- inducción del trabajo de parto fallida
- parto instrumental fallido
- bebé muy grande (macrosomía)
- placenta muy baja o placenta previa
- pelvis contraída
- evidencia de infección intrauterina
- algunas veces, cesárea previa

4.2.2 Dolor

El dolor es una sensación desencadenada por el sistema nervioso. El dolor puede ser agudo o sordo. Puede ser intermitente o ser constante. Puede sentir dolor en algún lugar del cuerpo, como la espalda, el abdomen o el pecho o sentir dolor generalizado, como los dolores musculares durante una gripe.

El dolor puede ayudar a diagnosticar un problema. Sin dolor, usted podría lastimarse gravemente sin saberlo o no darse cuenta de que tiene un problema médico que requiere tratamiento. Una vez que el problema se trata, el dolor suele desaparecer. Sin embargo, a veces el dolor continúa durante semanas, meses o años. Esto se conoce como dolor crónico. Algunas veces el dolor crónico se debe a una causa constante, como cáncer o artritis. Otras veces la causa es desconocida. Una persona puede tener más de un tipo de dolor crónico al mismo tiempo³.

4.2.2.1 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

- **Dolor agudo.** Aquel causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras. También puede deberse a una función anormal de músculos o vísceras que no necesariamente produce daño tisular efectivo, aun cuando su prolongación podría hacerlo. Si bien los factores psicológicos tienen una importantísima influencia en la manera en que se experimenta el dolor agudo, con

raras excepciones éste no obedece a causas psicopatológicas o ambientales. Esto contrasta con el dolor crónico, en el que estos factores juegan un papel principal⁴. El Dolor Agudo tiene una importante función biológica de protección para evitar la extensión de la lesión. Se suele acompañar de una gran cantidad de reflejos protectores como por ejemplo, el reflejo de retirada de una extremidad dañada, el espasmo muscular y las respuestas autonómicas⁵.

- **Dolor crónico.** El dolor crónico se define como un dolor continuo y prolongado de más de 6 meses de duración o que continúa persistiendo cuando se considera ya debiera haberse curado. El dolor crónico también puede producirse sin que se encuentre un motivo evidente; se cree que esto se debe a cambios en el sistema nervioso. El dolor crónico no parece tener una función útil. Puede persistir durante meses o incluso años y es muy difícil de tratar. El dolor crónico se divide en dos grupos: nociceptivo y neuropático. Todas las personas experimentan un dolor nociceptivo en algún momento, como por ejemplo, tras un corte, una quemadura o una herida. En cambio, el dolor neuropático está provocado por un problema en las vías nerviosas, lo que significa que la forma en la que el nervio envía mensajes de dolor al cerebro está afectada⁶. El dolor puede ser primariamente somático, neuropático y/o psicogénico:
- **Dolor somático.** Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central; sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. El dolor somático es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. El dolor visceral, en cambio, es frecuentemente menos localizado y puede ser referido a un área cutánea que tiene la misma inervación. Por ejemplo, el estímulo de receptores en el miocardio activa aferentes viscerales que terminan en los cuatro primeros segmentos medulares torácicos; esta información converge sobre la misma neurona que recibe los estímulos cutáneos, por lo que el dolor es referido muchas veces al

hombro y brazo izquierdos. La activación crónica de estos elementos puede evocar dolor referido, efectos simpáticos locales, contracciones musculares segmentarias y cambios posturales⁴.

- **Dolor neuropático.** El dolor neuropático (DN) se define como aquel dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. El dolor neuropático puede originarse del daño de las vías nerviosas en cualquier punto desde las terminales nerviosas de los nociceptores periféricos a las neuronas corticales del cerebro, siendo clasificado como central - cuando afecta el cerebro o médula espinal -y periférico- cuando se origina en el nervio periférico, plexo, ganglio dorsal o raíces. Según su distribución, el dolor neuropático se clasifica en localizado o difuso. Se define como dolor neuropático localizado al que se caracteriza por áreas consistentes y circunscritas de máximo dolor asociado con signos sensitivos positivos o negativos y/o síntomas espontáneos característicos de dolor neuropático como dolor quemante⁷.
- **Dolor psicogénico.** Se denomina dolor psicógeno (funcional) al que no resulta de una estimulación nociceptiva ni de una alteración neuronal, sino de causa psíquica (depresión, hipocondría, etc.) o de la intensificación psicógena de un dolor orgánico, en este último caso la intensidad del dolor es desproporcionada⁸. Ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico⁴.

4.2.3. Revisión de dosis optimas de morfina administrada.

En 1984, la FDA aprobó la utilización de morfina por vía neuroaxial (NA) con fines analgésicos. La vía NA se asocia con efectos más prolongados, de 12 a 24 horas, en comparación con la administración por vía sistémica. La mejor analgesia posoperatoria, la deambulacion precoz y la recuperacion más rápida del tránsito intestinal son algunas de las ventajas vinculadas con el uso de opiáceos por vía NA, respecto de la administración por vía intravenosa.

En la actualidad, la morfina por vía NA es ampliamente utilizada en el período peri quirúrgico porque se asocia con un efecto analgésico mayor y más

prolongado y con la demanda de menos dosis, en comparación con la morfina, administrada por vía sistémica. Sin embargo, el uso de morfina por vía NA no elimina el riesgo de efectos adversos respiratorios y de otras complicaciones.

De hecho, se han descrito casos de depresión respiratoria (DR) potencialmente fatal poco después de la introducción de esta nueva modalidad de terapia analgésica. La DR se relaciona con importante morbilidad y puede ocasionar daño cerebral permanente; además, aumenta considerablemente los costos para los sistemas de salud. Aunque el riesgo de DR es muy bajo, este ha motivado una subutilización de la morfina por vía NA en el contexto de la analgesia posquirúrgica. En la presente revisión, los autores analizan los trabajos publicados en inglés en MEDLINE, Cochrane, EMBASE y la *Web of Sciences*, desde 1945 hasta 2010, con el propósito de establecer pautas específicas al respecto.

4.2.3.1. Farmacocinética de la morfina administrada por vía NA.

La farmacocinética epidural, intratecal y plasmática de los agentes opioides es muy compleja y variable de un compartimiento a otro. La hidrofobicidad es el principal determinante de la biodisponibilidad de estos fármacos en los compartimientos intratecal y epidural. La morfina hidrófila se asocia con una alta biodisponibilidad en el LCR, penetra muy bien en la médula, ejerce efectos prolongados y tiene una menor absorción sistémica en comparación con los agentes lipófilos. Luego de la administración de morfina por vía epidural, existe una escasa correlación entre la analgesia y los niveles plasmáticos del fármaco, de manera tal que el efecto podría ser predominantemente medular. La concentración de morfina en el LCR, administrada por vía intratecal, es casi 3 veces mayor en comparación con los niveles plasmáticos. La distribución del fármaco en el LCR tiene un papel importante en la analgesia y también en los efectos adversos.

La acción prolongada depende del índice lento de disociación de la morfina de los receptores correspondientes. Además, la morfina se absorbe más lentamente desde el espacio intratecal, respecto de la administración epidural o intramuscular, con lo cual el efecto analgésico es todavía más prolongado.

La administración directa de morfina en el LCR representa el mejor abordaje para que se produzca la interacción del fármaco con los receptores de la médula espinal. La morfina no se metaboliza en el sistema nervioso central, de manera tal que el metabolito, la morfina-6-glucurónido, no se detecta en el LCR cuando la morfina se administra por vía intratecal. La depuración parece depender de la reabsorción en las granulaciones aracnoideas. La vida media de eliminación terminal en el LCR es de 2 a 4 horas, similar a la del plasma.

Luego de la administración epidural, la concentración máxima en sangre y en LCR tiene lugar entre los 10 y 15 minutos, y entre 1 y 4 horas, respectivamente. La morfina epidural se asocia con concentraciones séricas similares a las que se logran cuando el fármaco se administra por vía intramuscular en dosis equivalentes.

- **Fisiopatología de la depresión respiratoria**

La administración de morfina por vía epidural o intratecal puede asociarse con DR. La DR inducida por la morfina epidural es bifásica, de aparición precoz (antes de las 2 horas) o tardía (luego de las 2 horas). La mayoría de los casos de DR precoz se presentó en enfermos tratados con opiáceos lipófilos (sufentanilo o fentanilo) administrados por vía epidural. En cambio, la DR tardía se vincula con los preparados hidrófilos de morfina; por lo general, aparece entre las 6 y las 12 horas posteriores a la administración intratecal o epidural y puede persistir hasta 24 horas. La DR tardía obedece a la distribución del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la penetración lenta en el tronco encefálico. La médula ventral expresa receptores para opioides μ , importantes en la regulación de la respiración. Históricamente, se consideró que la DR era consecuencia de la interacción de los opiáceos en el LCR con los receptores en el asta ventral medular. Sin embargo, los estudios más recientes en ratas sugirieron que la DR que aparece luego de la administración de opioides es secundaria al efecto de estos fármacos sobre los receptores μ y δ . Más recientemente, se reconoció que el complejo preBötzinger localizado en la médula tiene una participación fundamental en la DR vinculada con el uso de opioides. Las neuronas de dicho complejo expresan receptores para la neuroquinina 1 que son bloqueados en forma selectiva por los agentes opiáceos.

- **Pacientes con mayor riesgo de presentar DR.**

El riesgo de DR, en relación con la administración de morfina por vía NA, es considerablemente mayor en ciertos enfermos, por ejemplo en los pacientes de edad avanzada, en los sujetos con obesidad mórbida, en los enfermos con apnea obstructiva del sueño y en los pacientes con patologías cardiovasculares. En 2009, la *American Society of Anesthesiologists* publicó pautas específicas para la prevención, la detección y el tratamiento de la DR asociada con la administración de opiáceos por vía NA. Cabe destacar, sin embargo, que la DR también puede presentarse en enfermos sin factores particulares de riesgo.

- **Incidencia de la DR.**

Las distintas definiciones aplicadas complican la interpretación y comparación de los estudios que valoraron este aspecto. Además, la DR asociada con la morfina por vía NA se relaciona con la dosis, de manera tal que los hallazgos de los primeros trabajos en los cuales se utilizaron dosis mayores de morfina no son aplicables a la práctica actual, ya que se emplean dosis de morfina mucho más bajas.

Aun así, la información en conjunto sugiere que la frecuencia de DR es del 0.26% al 3% cuando la morfina se administra por vía intratecal en dosis de 0.15 a 0.8 mg y del 0% al 2.8% cuando se la utiliza en dosis de 2 a 5 mg por vía epidural.

Dos metanálisis recientes sugirieron una incidencia de DR en los enfermos tratados con dosis bajas de morfina (< 0.2 y 0.2 a 0.3 mg) por vía intratecal, del 0% al 1.2%. En los trabajos realizados desde 2000 en adelante en un total de 985 enfermos (no incluidos en los metanálisis mencionados), la frecuencia de DR fue del 0% al 3.4%, en asociación con la administración de morfina por vía intratecal en dosis de 0.025 a 0.4 mg. Las diferencias entre los estudios pueden obedecer a las dosis, a los otros analgésicos utilizados, a las diferentes poblaciones y definiciones aplicadas de DR. Sin embargo, generalmente, los datos disponibles sugieren una frecuencia similar de DR cuando la morfina se administra por vía NA o sistémica. Los estudios más recientes indican que la administración de morfina por vía epidural e intratecal se asocia con la misma analgesia y con el mismo perfil de toxicidad (los efectos adversos más frecuentes incluyen la sedación, el prurito, las náuseas y los vómitos). No obstante, la aplicación epidural puede vincularse con la inyección accidental subdural o intratecal de morfina con sedación profunda y DR grave.

Dosis máxima (tope) de la morfina por vía NA; relación entre las dosis y las respuesta; y efectos adversos relacionados con la dosis.

La dosis óptima de morfina por vía NA es aquella que se asocia con el mayor beneficio analgésico y con el riesgo más bajo de efectos adversos.

4.2.3.2. Dosis de morfina por vía intratecal

La mayoría de los estudios se realizó en el ámbito obstétrico. En un estudio que comparó el efecto analgésico de dosis crecientes de morfina por vía intratecal luego de la cesárea, no se observó un mayor alivio del dolor en las pacientes que recibieron dosis > 0.075: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 mg. En otro estudio, la administración intratecal de 0.1 y 0.2 mg luego de la cesárea se asoció con el mismo efecto analgésico; en cambio, el uso de 0.05 mg fue menos eficaz. Aunque la frecuencia de efectos adversos fue mayor entre las pacientes que recibieron 0.2 mg, no se registraron casos de DR. La dosis más baja indujo náuseas y vómitos con menor frecuencia. En otro estudio en mujeres sometidas a cesárea, la morfina intratecal en dosis de 0.1 mg y de 0.25 mg se relacionó con la misma eficacia; la dosis inferior, no obstante, indujo menos efectos adversos. En una investigación, la dosis asociada con el 50% de eficacia fue de 0.02 ± 0.05 mg; sin embargo, se comprobó una importante variabilidad en la respuesta analgésica de un enfermo a otro. En una revisión sistemática, los autores propusieron que la dosis óptima de la morfina por vía intratecal, luego de la cesárea podría ser de 0.1 mg. No obstante, la utilización simultánea de otros analgésicos, por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos, permitiría utilizar dosis más bajas aún. Por ejemplo, en un estudio, la dosis de 0.025 mg de morfina por vía intratecal en combinación con diclofenaco por vía sistémica fue igual de eficaz que 0.05 o 0.1 mg de morfina.

En un estudio se compararon diferentes dosis de morfina por vía intratecal en pacientes sometidas a histerectomía abdominal total, bajo anestesia general. La dosis máxima por encima de la cual no se obtuvo mayor eficacia analgésica fue de 0.3 mg. En otra investigación en pacientes sometidos a colecistectomía con anestesia medular, se comparó la eficacia y la seguridad de 0.1, 0.12, 0.15 y 0.2 mg de morfina. La dosis óptima, asociada con la mayor eficacia y sin DR, fue de 0.06 a 0.12 mg. En cambio, la frecuencia de DR aumentó cuando se utilizaron dosis de 0.15 y 0.2 mg. En otro estudio en sujetos sometidos a reemplazo total de rodilla, la dosis óptima fue de 0.2 mg. Otro grupo evaluó diferentes dosis en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera; en el estudio, la dosis analgésica óptima fue de 0.1 mg. La frecuencia de prurito se relacionó con la dosis; sin embargo, no se registraron casos de DR ni diferencias en la desaturación de oxígeno entre los enfermos tratados con 0.025, 0.05, 0.1 o 0.2 mg. En otro trabajo, los pacientes sometidos a fusión lumbar fueron tratados con 0.2, 0.3 o 0.4 mg de morfina en el saco dural bajo visualización directa. Los puntajes del dolor fueron mejores en los enfermos asignados a 0.3 mg o a 0.4 mg. Sin embargo, en este último grupo, la frecuencia respiratoria fue inferior y la PaCO₂ fue más alta.

En un estudio en voluntarios sanos se comprobó DR relacionada con la dosis (0.2 a 0.6 mg), con disminuciones significativas de la SpO₂ (valorada mediante oximetría de pulso), mayor demanda de oxígeno y aumento de la

PaCO₂ promedio. La PaCO₂ máxima se observó entre 6.5 y 7.5 horas después de la administración intratecal de morfina. Por último, en un metanálisis de 28 trabajos que abarcaron a pacientes sometidos a cirugía con anestesia medular, la administración de morfina por vía intratecal se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos (prurito, náuseas y vómitos) en comparación con los enfermos sin tratamiento. Nuevamente, el prurito se relacionó con la dosis; las dosis ≥ 0.3 mg se asociaron con más riesgo de DR (9% de los enfermos en comparación con 1% entre los pacientes que recibieron dosis más bajas). La diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

4.2.3.3. Dosis de morfina por vía epidural

En un estudio en mujeres sometidas a cesárea, la dosis analgésica óptima de morfina administrada por vía epidural fue de 3.75 mg; el aumento de la dosis por encima de dicho umbral no indujo mayor analgesia. Otros estudios mostraron resultados similares. En cambio, en un trabajo, el tratamiento con 2 mg no se asoció con un efecto analgésico adecuado, en comparación con la administración de 5 y de 7.5 mg. En una investigación en enfermos sometidos a procedimientos ortopédicos, la dosis óptima fue de 3 mg. De hecho, los pacientes tratados con 2 mg o más de morfina por vía epidural requirieron menos analgesia posquirúrgica y tuvieron menos dolor después de la intervención. Sin embargo, la administración de 5 mg se vinculó con DR leve (PaCO₂ 5 mm Hg más alta en promedio respecto del grupo control). Otro estudio en voluntarios sanos tratados con morfina por vía epidural en dosis de 2, 4 y 10 mg y en pacientes sometidos a colecistectomía tratados con 4 mg de morfina reveló DR en relación con la dosis (disminución de la ventilación minuto y aumento de la presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración [PPCO₂FE] en los voluntarios sanos). Sin embargo, los niveles de la PPCO₂FE fueron más altos y permanecieron elevados durante más tiempo en los enfermos, respecto de los controles, tratados con la misma dosis de 4 mg. La infusión de naloxona (5 µg/kg/hora) evitó la DR en los voluntarios sanos.

4.2.3.4. Dosis óptima de morfina por vía intratecal y epidural en el ámbito quirúrgico.

La dosis óptima de morfina por vía intratecal es de 0.075 mg a 0.15 mg, mientras que la dosis óptima del fármaco, cuando se lo administra por vía epidural, es de 2.5 a 3.75 mg. El prurito, uno de los efectos adversos más frecuentes, se relaciona con la dosis.

- **Fármacos que minimizan la DR asociada con los agentes opiáceos.**

La naloxona es útil para el tratamiento de la DR vinculada con la morfina; simultáneamente, sin embargo, la eficacia analgésica se reduce. Además, la vida media de la naloxona es muy corta. El uso de antagonistas opioides, por ejemplo naloxona, se relaciona con numerosos efectos adversos, secundarios a la liberación central de catecolaminas. Estas manifestaciones incluyen dolor, estimulación psicológica y respuestas simpaticomiméticas (edema pulmonar) en casos graves. Los efectos adversos pueden evitarse mediante la infusión continua de naloxona en dosis de 3 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, durante 10 horas. Otros grupos, en cambio, recomiendan las infusiones de naloxona en bolo, de 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta que se logra la reversión de la DR.

En los últimos años se ha prestado mucha atención a ciertos agentes potencialmente útiles para revertir la DR sin que se comprometa la eficacia analgésica de la morfina. Los agonistas de los receptores de la serotonina, las ampaquina (moduladores de los receptores AMPA) y la minociclina son algunos ejemplos. Los estudios en animales han mostrado resultados alentadores con todas estas opciones; sin embargo, ninguna de ellas ha sido clínicamente útil.

Los autores indican que la neurotransmisión mediada por el glutamato y los receptores AMPA en el complejo preBötzingen tienen un papel decisivo en la regulación del patrón respiratorio. En un estudio en hombres sanos tratados con dosis alta de morfina, se evaluó el efecto de la ampaquina CX717 en la prevención de la DR. La disminución de la frecuencia respiratoria fue de $3 \pm 33\%$ en los sujetos asignados a 1.5 g de CX717 por vía oral en comparación con el $26 \pm 28\%$ en el grupo placebo. La respuesta a la hipercapnia y la oxigenación sanguínea se comprometieron menos en los sujetos tratados con CX717, respecto del placebo. El efecto tal vez esté relacionado con la excitación neuronal, mediada por la activación de los receptores AMPA por el CX717, con lo cual se contrarresta la depresión ocasionada por los receptores opioides μ en el complejo preBötzingen.

El repinotan es un agonista selectivo de los receptores de serotonina (5HT), estudiado en pacientes con accidente cerebrovascular y con daño cerebral traumático por sus efectos neuroprotectores. Aunque los resultados de los estudios experimentales son alentadores, los efectos de este fármaco sobre la DR asociada con la morfina todavía no se conocen.

La minociclina es un inhibidor de la microglía; en ratas se asoció con una mejor analgesia y con menor DR vinculada con la morfina. Los inhibidores de la bomba sodio/protones tipo 3 (NHE3) actúan en forma central sobre las vías respiratorias y merecen mayor atención⁹.

4.2.3.5. Conclusiones

La morfina por vía NA sin duda se asoció con mejoría importante en el abordaje del dolor; los efectos beneficiosos en este sentido superan al riesgo eventual de DR. La DR sucede con la misma frecuencia cuando la morfina se utiliza por vía sistémica o NA; en este último caso, parece existir un efecto "tope": la administración de dosis más altas no mejora la eficacia, pero incrementa el riesgo de efectos adversos. Los autores concluyen que numerosos fármacos actualmente en estudio podrían ser útiles para reducir el riesgo de DR en los enfermos tratados con morfina.

- Mecanismo de acción de la Morfina

Analgésico agonista de los receptores opiáceos μ , y en menor grado los receptores kappa, en el SNC¹⁰.

- Indicaciones terapéuticas de la Morfina

- Sol. Inyectable de morfina hidrocloreuro al 1% o 2%: procesos dolorosos de intensidad severa; dolor postoperatorio inmediato; dolor crónico maligno; dolor asociado a IAM; disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar; ansiedad ligada a cirugía.

- Formas orales: tratamiento prolongado del dolor crónico intenso; dolor postoperatorio.

- Modo de administración de la Morfina

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no romperse, masticarse o triturarse.

Capsulas de liberación prolongada: ingerir enteras. En caso de dificultad pueden abrirse y mezclar el contenido con comida semisólida o administrar por sonda nasogástrica.

Inyectable: el paciente debe estar acostado.

- Contraindicaciones de la Morfina

Hipersensibilidad. Depresión respiratoria, traumatismo craneal, presión intracraneal elevada, íleo paralítico o sospecha del mismo, abdomen agudo, vaciado gástrico tardío, enfermedad obstructiva de vías aéreas, asma bronquial agudo, insuficiencia respiratoria, cianosis, hepatopatía aguda, administración con IMAO o en 2 semanas tras interrumpirlos. Embarazo. Lactancia. Administración preoperatoria o en las primeras 24 h de postoperatorio. Niños < 1 año. Trastornos convulsivos. Intoxicación alcohólica aguda. Administración epidural o intratecal en caso de infección en el lugar de inyección o alteraciones graves de la coagulación.

- Advertencias y precauciones de la Morfina

Reducir dosis en ancianos, hipotiroidismo, I.R., I.H., insuficiencia adrenocortical o shock. Precaución en trastornos convulsivos, hipotensión con hipovolemia, historial de abuso de sustancias, enfermedad del tracto biliar, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertrofia prostática, estreñimiento crónico, trastornos urogenitales, asma crónica, estados con reserva respiratoria reducida (ej. cifoscoliosis, enfisema y obesidad severa), cor pulmonare, taquicardia supraventricular. La suspensión brusca provoca s. de abstinencia. Riesgo de abuso, dependencia y tolerancia. Vía parenteral, disponer de equipos de reanimación. Las formas orales de liberación normal se deben usar con precaución después de cirugía abdominal, ya que la morfina afecta a la motilidad intestinal. También en aquellos que van a ser sometidos a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (cirugía de bloqueo del plexo) no deberán recibir comprimidos de morfina en las 4 h previas a la intervención.

- Insuficiencia hepática con la Morfina

Precaución. Reducir dosis.

- Insuficiencia renal con la Morfina

Precaución. Reducir dosis.

- Interacciones con la Morfina

Crisis de hipertensión o hipotensión con: IMAO.

Depresión central aumentada por: tranquilizantes, anestésicos, hipnóticos, sedantes, fenotiazinas, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, otros derivados morfínicos, antihistamínicos H1, alcohol.

Incrementa actividad de: anticoagulantes orales, relajantes musculares.

Efecto reducido por: agonistas/antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina); no asociar. Rifampicina

Riesgo de estreñimiento severo con: antidiarreicos antiperistálticos, antimuscarínicos.

Efecto bloqueado por: naltrexona; no asociar.

Riesgo de hipotensión con: antihipertensivos, diuréticos.

Potenciación de efectos adversos anticolinérgicos con: antihistamínicos, anti parkinsonianos y antieméticos.

- Embarazo y Morfina

Produce dependencia física en feto y abstinencia neonatal. No recomendable en embarazo y parto por riesgo de depresión respiratoria neonatal.

- Lactancia y Morfina

No se recomienda la administración de morfina en madres lactantes porque se excreta por la leche materna.

- Efectos sobre la capacidad de conducir con Morfina

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis o tras un cambio de formulación, y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman morfina, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

- Reacciones adversa de la Morfina

Confusión, insomnio, alteraciones del pensamiento, cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia, mareos, broncoespasmo, disminución de la tos, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, rash, astenia, prurito. Depresión respiratoria. Retención urinaria (más frecuente vía epidural o intratecal).

- Sobredosificación de Morfina

Si hay depresión respiratoria administrar 0,4-2 mg naloxona IV; puede repetirse cada 2-3 min según respuesta hasta un total de 10-20 mg¹¹.

La analgesia neuroaxial ha mostrado una superioridad concluyente en el manejo del dolor de parto es superior cuando se ha comparado con otras técnicas. En las dos últimas décadas la administración tanto de analgesia epidural como combinado espinal-epidural para el trabajo de parto ha mostrado un marcado crecimiento. En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) durante 1981, solo un 20% de las parturientas habían aliviado su dolor mediante una epidural, mientras que para el año 1997 la colocación de este método sobrepasaba el 50% de la población atendida en las salas de partos.

En el Reino Unido, una encuesta aplicada a finales de los años 90, reportaba un 24% de analgesia obstétrica epidural. En Venezuela, no existe una investigación que analice las proporciones de esta actividad, las comunicaciones verbales con centros de postgrados (instituciones públicas) y hospitales privados, han estimado una práctica que va de un 5% a un 90% respectivamente.

Dentro de los factores que han contribuido a este incremento se encuentran: el desarrollo de agujas y equipos de más fácil y seguro empleo (aguja a través de la aguja, catéteres, etc.), creación de pautas y cuidados durante el parto (monitoreo materno/fetal) y nuevas estrategias analgésicas derivadas de las múltiples investigaciones clínicas que aportan una mejor comprensión del manejo del dolor durante el parto, como el empleo de bajas dosis de anestésicos locales asociados con opioides. Estas asociaciones permiten alcanzar una excelente analgesia en ausencia de bloqueo motor con mínima disminución de la fuerza muscular, este último aspecto era señalado como uno de las molestias reportadas por las parturientas cuando eran sometidas a analgesia neuroaxial. Si bien todos estos avances obtenidos han proporcionado una alta tasa de efectividad analgésica en el manejo del dolor así como una elevada seguridad, no están exentos de efectos adversos y /o complicaciones.

4.2.4. Tipos de efectos

Los efectos colaterales y/o complicaciones podemos dividirlos en: maternos, fetales, sobre el trabajo de parto y neonatales.

4.2.4.1. Complicaciones Maternas.

El empleo de analgesia neuroaxial no está exento de complicaciones, las cuales pueden atribuirse a los componentes farmacológicos empleados (anestésicos locales, opioides, alfa-agonistas, etc.), instrumental empleado, y experiencia del anesthesiologo. Estos pueden variar tanto en su incidencia como en la severidad de los mismos, por lo que debemos estar siempre preparados para enfrentarlos.

1) Náuseas y vómitos.

Es difícil de precisar y/o discriminar la incidencia de estos efectos asociados a la administración de opioides neuroaxial, ya que el propio dolor del parto puede ser un factor etiológico. La etiología no es del todo conocida, como mecanismo hipotético es señalado la estimulación de la zona quimiorreceptora desencadenante o los núcleos del tracto solitario.

Una característica que ha llamado la atención, es la mayor frecuencia de náuseas por opioides administrados vía epidural o subaracnoidea en analgesia del parto en comparación con las mismas drogas y espacios cuando son empleados para cesárea.

El empleo de Metoclopramida 10 mg I.V. ha dado buenos resultados, posiblemente por su efecto gastrocinético.

Otras drogas utilizadas con buenos resultados serían Ondansetron y Droperidol, este último fármaco que ha mostrado una alta efectividad, puede inducir crisis de disforia, acatisia u oculogiras, para algunos autores, la embarazada es más propensa a estos efectos colaterales

2) Prurito.

Es considerado como el efecto colateral más frecuente manifestado por las parturientas que reciben opioides por vía neuroaxial. Se piensa que la embarazada tiende a presentar mayor incidencia de prurito por la interacción de los estrógenos con receptores opioides ubicados en la medula espinal. Norris y colaboradores reportan una incidencia de 41% cuando es administrado por vía subaracnoidea en comparación con 1.3% por espacio epidural, sobre una muestra de 904 parturientas. En cuanto al tipo de opioide, Sufentanilo pareciera incrementar los porcentajes, Riley y colaboradores registraron 53 % de prurito con 10 µg de Sufentanilo intratecal.

La etiología del prurito es incierta, hasta ahora no se ha demostrado su relación con la liberación de histamina. La hipótesis actual, sugiere una alteración de las fibras aferentes por el estímulo de los opioides sobre el núcleo trigeminal o subnúcleo caudado, alcanzando estas estructuras cuando son transportados por el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

La severidad puede variar, siendo más frecuentes las categorías leves a moderadas, por lo que su tratamiento es amplio. Aun cuando la etiología no guarda relación con la liberación de histamina, algunos autores recomiendan Difenhidramina 25 mg I.V., su posible ventaja terapéutica radica en la sedación que produce. La reversión completa y rápida de los síntomas puede obtenerse con Naloxona 0,1 a 0,4 mg I.V. o Nalbufina 2,5 a 5 mg I.V., esta última puede revertirlo manteniendo la analgesia. Otra droga estudiada ha sido el Ondasentron, un trabajo realizado con morfina intratecal para cesárea segmentaria demostró una reducción del 80% en la severidad. Sin embargo Wells y colaboradores administrando de manera profiláctica 4 y 8 mg I.V. en 73 parturientas que recibieron 25 µg de fentanilo subaracnoideo, no encontraron diferencia estadísticamente significativa en disminuir tanto la incidencia como la severidad en comparación con el placebo.

3) Hipotensión arterial.

La hipotensión materna es definida como la disminución del 20% al 30% de la Presión Arterial Sistólica (PAS) basal, otra definición menos aplicable considera como hipotensión todo valor de PAS inferior a 100 mmHg, la contrariedad en este último concepto, es lo común de encontrar cifras de PAS entre 90 mmHg a 100 mmHg en embarazadas normales, las cuales toleran bien su gestación sin implicaciones fetales.

La incidencia de hipotensión inducida por analgesia neuroaxial, fue establecida por Hollmen y colaboradores en un 17%, este estudio publicado a finales de la década de los 70, empleó Bupivacaína al 0.5%, cuyas dosis oscilaban de un 20 a 30 mg (4 a 6 ml). En la actualidad, el empleo de bajas dosis de anestésicos locales (también llamadas mini-dosis o dosis light) administradas tanto por vía epidural como intratecal han reportado entre un 5% a 10 % de hipotensión materna 6,9. Kubli y colaboradores, investigaron la incidencia de hipotensión materna en parturientas quienes recibieron una combinación analgésica epidural contentiva de Bupivacaína al 0.1% más Fentanilo 2 µg/ml, en un bolus cuyo volumen total fue de 15 ml, dos grupos fueron comparados, uno sin volumen previo y el otro con una precarga de 7 mL/Kg de cristaloides, la incidencia de hipotensión fue de 13,4% versus 10,8% respectivamente, clínicamente ninguna paciente necesitó vasopresor y estadísticamente no hubo diferencia significativa.

Desde aproximadamente una década, el empleo rutinario de administrar volúmenes fijos de cristaloides previos a bajas dosis de analgesia neuroaxial, ha sido descartado. La poca efectividad de estas precargas como profilaxis de la hipotensión ha derivado de muchos estudios clínicos, evaluando tanto cristaloides como coloides (mayores costos) y empleando anestésicos locales

a dosis anestésicas, las cuales proporcionarían un mayor bloqueo simpático. Otra posible implicación que puede arrastrar el empleo de estas precargas es la rápida hemodilución de la oxitocina endógena, y un potencial efecto sobre la actividad uterina. Por lo tanto, la precarga con cristaloides es utilizada para anestesia neuroaxial, principalmente cuando se usan dosis anestésicas por vía subaracnoidea y en menor proporción en espacio epidural (menor incidencia de hipotensión), el volumen recomendado varía de 7 a 15 mL/Kg. Para analgesia del trabajo de parto con bajas dosis de A.L. (epidural o intratecal) no es recomendada y solo deberán administrarse líquidos dependiendo de las condiciones de cada paciente. Por el contrario, la corrección de la hipotensión está dirigida al empleo de cristaloides I.V., lateralización de la paciente hacia la izquierda, administración de oxígeno por máscara o bigote nasal, y uso de vasopresores. Los más recomendados en anestesia obstétrica son la Efedrina a dosis de 5 a 10 mg I.V., y Fenilefrina de 50 a 100 µg I.V., este último está indicado en parturientas cuyo compromiso hemodinámico impida un incremento de la frecuencia cardíaca como en ciertas cardiopatías, o cuando las dosis de fedrina han alcanzado los 30 mg y se mantiene la hipotensión, ya que por encima de los 30 mg hay mayor incidencia de acidosis por gasometría del cordón umbilical.

4) Depresión respiratoria.

Todos los opioides pueden inducir depresión respiratoria independientemente de la ruta de administración, sin embargo esta complicación tiene una muy baja incidencia, y su aparición, para muchos autores está asociada con algunas de las siguientes condiciones:

- I. tipo de opioide seleccionado.
- II. dosis empleada.
- III. vía de administración.
- IV. interacción con otros opioides y/o depresores del Sistema Nervioso Central.

Las características de liposolubilidad o hidrosolubilidad, juegan un papel importante en la presencia de la misma. Los de mayor hidrosolubilidad (morfina) una vez ingresados al LCR tienden a quedarse, siendo su migración rostral y absorción muy lenta hacia los centros respiratorios en comparación con los más liposolubles (fentanilo, sufentanilo). Esto genera diferencias en cuanto a la aparición de somnolencia e hipoventilación posterior a su administración, siendo para los hidrosolubles más tardíos, ubicándose entre

las 6 a 12 horas, por el contrario, más tempranas en los liposolubles, observándose iguales manifestaciones en las primeras dos horas.

El Sufentanilo a dosis superiores a 10 mg, tiene alta incidencia de presentar efecto sobre la ventilación, mientras que raramente serán percibidas cuando se emplean por debajo de estas. La interacción con opioides suministrados por otras vías a la neuroaxial como I.V., intramuscular, subcutánea, etc., pueden potenciar la aparición de depresión respiratoria.

La conducta ante una depresión respiratoria va a consistir en la aplicación de medidas básicas, tales como la colocación de una máscara con oxígeno, ventilación o intubación, hasta la reversión del efecto con Naloxona a dosis de 40 o 100 µg.

5) Retención Urinaria.

El embarazo y parto causan una serie de cambios en la vejiga que inducen a retención urinaria posparto.

El aumento de la progesterona es uno de los cambios hormonales que conllevan a una disminución del tono de los músculos de la vejiga, generando en consecuencia un incremento en la capacidad de la misma.

Liang y colaboradores, realizan un trabajo cuyo objetivo fue investigar la relación entre varios parámetros obstétricos y retención urinaria, comparando dos grupos de parturientas, con analgesia epidural o sin analgesia neuroaxial, igualmente practicaban un seguimiento en aquellas que presentaban retención urinaria y si desarrollaban problemas urinarios ulteriores. Los resultados de este estudio mostraron una fuerte asociación entre retención urinaria y situaciones obstétricas como: parto prolongado, parto instrumental o desgarros del canal del parto más que la analgesia epidural específicamente, solo tres mujeres quienes fueron asistidas con fórceps del grupo peridural, a los 6 meses mantenían síntomas de frecuencia y urgencia miccional, así como enlentecimiento en el vaciamiento de la vejiga.

La posible acción espinal sacra de los opioides que induce a relajación del músculo detrusor de la vejiga, conllevaría a la formación de un globo vesical. Su resolución requiere de la cateterización de la misma, y raras veces se necesita emplear un antagonista de los opioides.

6) Retardo en el vaciamiento gástrico.

El retardo del vaciamiento esta potenciado por los efectos del dolor durante el trabajo de parto, como la presencia de opioides por vía sistémica. En contraste el fentanilo epidural tiene poco efecto, no así, su administración por vía intratecal. Signos como náuseas y vómitos son asociados con disminución del vaciamiento, lo cual es un potencial problema al momento de abordar la vía aérea bien sea por que se requiere una anestesia general o manejar alguna complicación que demande reanimación cardiopulmonar.

7) Reparición de infección por Herpes Simple.

La presencia de lesiones orales por herpes simple (HSV-1) en parturientas que reciben opioides ha sido documentada hace tiempo 13, describiendo una incidencia que oscila entre un 9.3 % a 9.7% en aquellas pacientes que recibieron morfina neuroaxial, siendo estos resultados estadísticamente significativos cuando se compararon con el grupo control. Otros reportes clínicos con opioides y subsiguiente infección, incluyen a la Meperidina y Fentanilo intratecal. La etiología de este efecto no está clara aún, pero varias teorías han sido propuestas, entre ellas:

1. La piel como mecanismo desencadenante, donde el prurito genera un efecto de rasguñado en la piel conllevando a la reactivación.
2. El ganglio como mecanismo, alteración de la sensación de modulación, por dispersión rostral los opioides se unen con los receptores ubicados en el nervio trigémino.
3. Alteración del sistema inmunológico, esta teoría es poco probable, ya que los estudios realizados en pacientes inmunocomprometidos como los infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana, no han mostrado una reactivación.

La reaparición de lesiones bucales por reagudización de infección de HSV-1, no comprometen clínicamente ni a la madre ni al feto. Muy por el contrario es la infección por herpes simple vaginales (HSV-2), no encontrándose hasta el momento, reportes clínicos que la asocien con opioides neuroaxial. Davies y

colaboradores evaluaron la recurrencia de HSV-1 y morfina intratecal en la población obstétrica, reportando un 38% de incidencia en el grupo subaracnoideo versus un 16.6% en el grupo I.V., otro hallazgo de interés fue la mayor incidencia de prurito en el grupo subaracnoideo, sin embargo los autores no coinciden en encontrar una relación directa entre el prurito facial y la presencia de HSV-1.

4.2.4.2. Feto.

Uno de los efectos más discutido en la actualidad, es el relacionado a las posibles acciones indirectas que generan los opioides administrados por vía subaracnoidea o epidural sobre la Frecuencia Cardíaca Fetal (FCF). Clarke y colaboradores, empleando un tocodinamómetro, reporta bradicardia fetal menor a 100 lpm en 9 parturientas de un grupo de 30, en los primeros 10 minutos de haber recibido fentanilo intratecal, como parte de la analgesia obstétrica. De las 9 pacientes con disminución de la FCF, 2 fueron sometidas a cesárea segmentaria de emergencia. Otro estudio de interés es el de Palmer y colaboradores, quienes analizaron los cambios de la FCF durante la fase activa del trabajo de parto, administrando fentanilo tanto intratecal como epidural para analgesia. Un Perinatólogo a ciegas examinaba los trazados en la FCF obtenidos 30 minutos antes y después de la colocación de la droga, encontrando una incidencia de bradicardia del 12% en el grupo subaracnoideo y 6% en epidural, sin embargo estos porcentajes no fueron estadísticamente significativos, como tampoco se evidenciaron condiciones neonatales adversas en aquellos fetos con eventos de bradicardia en contraste con los de trazado normal.

No solamente se han observado estos incidentes con el fentanilo, Gambling y colaboradores, investigando la incidencia de la tasa de cesáreas en parturientas que reciben analgesia neuroaxial, dividió la población a estudiar en dos grupos, uno con Sufentanilo intratecal como parte de una técnica combinada espinal-epidural (CEE) y otro con Meperidina intravenosa, encontrando un 2% de cesáreas de emergencia (8 de 400 parturientas) por bradicardia fetal profunda en ausencia de hipotensión materna en el grupo de CEE, y ningún caso con las que recibieron Meperidina. La bradicardia fue definida como una FCF menor a 60 lpm con una duración mayor o igual a 60 segundos, esta situación apareció en el 90% de los casos en los primeros 30 minutos posterior a la colocación del opioide y un 10% a la hora, ningún caso fue referido en el grupo con Meperidina. Para el mismo estudio la aparición de desaceleraciones no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, 18% en CSE y 21 % para Meperidina, es importante destacar que la

evaluación de la FCF fue tanto por auscultación intermitente con Doppler como FCF electrónica continua.

Un estudio que trata de explicar este fenómeno es el de Segal y colaboradores, quienes con fibras miométricas extraídas de ratas preñadas, plantean como posible mecanismo desencadenante una alteración del equilibrio entre las catecolaminas adrenalina y noradrenalina producidas durante el trabajo de parto, desequilibrando los efectos tocolítico (adrenalina) y oxiótico (noradrenalina) respectivamente, hipotéticamente un opioide intratecal o epidural disminuiría significativamente y bruscamente los niveles de adrenalina, quedando noradrenalina en mayor proporción la cual ocasionaría una hiperestimulación uterina transitoria conllevando a bradicardia fetal.

Por el contrario, experimentalmente se ha señalado que Fentanilo y Meperidina a dosis 3 veces por encima de las empleadas en la práctica clínica pueden reducir la contractilidad de fibras miométricas, lo cual descartaría un efecto oxiótico directo de estos opioides, y apoyaría otras teorías como la de Segal.

Aparte de la sobre estimulación uterina, existen otras hipótesis que tratarían de explicar la bradicardia fetal inducida por Sufentanilo intratecal, entre estas son señaladas las siguientes: un efecto vago tónico directo sobre el feto, e hipoperfusión útero-placentaria secundaria a hipotensión arterial, bien por un efecto directo o por la supresión brusca de catecolaminas.

Hasta ahora, no está claro él o los mecanismos de estos cambios en la FCF, pero existen evidencias de un posible riesgo de bradicardia fetal cuando se inicia analgesia obstétrica con fentanyl o sufentanilo intratecal (con o sin anestésicos locales), muy por el contrario a cuando son usados por vía epidural, donde se observan menor incidencia del mismo.

4.2.4.3. Efectos sobre el Trabajo de Parto.

Uno de los debates que más ha confrontado investigaciones en anestesia obstétrica, es el relacionado al efecto de la analgesia neuroaxial (Epidural o CEE) sobre el trabajo de parto. Durante décadas han sido examinados puntos muy específicos como son:

1. Prolongación del primer o segundo periodo,

2. Incremento del número de partos instrumentales.

3. Aumento en la tasa de Cesáreas

En este sentido, el grupo Británico denominado por sus siglas en inglés COMET(The Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial) estudió un total de 1.054 nulíparas seleccionadas de manera aleatoria, y divididas en tres grupos para recibir el siguiente esquema analgésico: a) Epidural tradicional (n = 353), manejado con bolus de 10 mL de Bupivacaína 0.5%; b) ACEE (n = 351) y c) Epidural infusión en bajas dosis (n = 350), estos dos últimos subgrupos se emplearon Bupivacaína 0.1% y Fentanilo a 2 µg/mL. En cuanto al porcentaje de parto espontáneo fue de 35%, 43% y 43% respectivamente. Otro resultado notable de este trabajo es el relacionado a la tasa de cesáreas, no encontrando diferencias estadísticamente. Los autores concluyen que las técnicas ambulatorias son efectivas, seguras y fáciles de aplicar.

Zhang y colaboradores describen la duración del parto, incremento de cesáreas, parto instrumental y uso de oxitocina en un Centro Hospitalario de tercer nivel, donde durante un lapso de tiempo de 1 año, donde se aumentó el porcentaje de analgesia epidural de 1% a 84%, los autores encontraron que no hubo una elevación en el número de cesáreas, aumento de la dosis de oxitocina ni ascenso en el total de parto instrumental, sin embargo un posible vínculo entre analgesia epidural y prolongación del segundo periodo es reflejado como efecto colateral.

Una interesante forma de analizar el impacto de la analgesia neuroaxial, es el realizado por Leighton y colaboradores quienes evaluaron un conjunto de publicaciones seleccionadas de acuerdo a ciertos aspectos metodológicos de los grupos estudiados, incluyendo solo aquellos que eran prospectivos, aleatorios, doble ciegos o mostraban una alta calidad de cohorte, estos trabajos eran combinados con técnicas de meta-análisis, evidenciando los siguientes hallazgos:

1. Primer período, la prolongación no fue estadísticamente significativa.
2. Segundo Período, hay una prolongación de 15 minutos asociada a analgesia epidural, como un incremento en las dosis de oxitocina.

3. La incidencia de parto instrumental y tasa de cesáreas no fue modificada por la analgesia epidural.

El incremento en la longitud del segundo período, puede tener una fuerte asociación dosis dependiente, estas conclusiones son derivadas de los estudios que emplean bajas dosis epidural. La presencia de una excelente analgesia en ausencia de hipotensión materna y/ o signos de compromiso fetal, no produce

Ningún daño materno, fetal o neonatal, si el tiempo del segundo período se prolonga algunos pocos minutos.

4.2.4.4. Neonato.

Entre los efectos colaterales observados en el recién nacido y atribuidos a la analgesia neuroaxial, son discutidos los problemas de lactancia, depresión farmacológica y sepsis.

Estudios realizados en el Reino Unido y Canadá, no encontraron diferencia en cuanto a lactancia de madres que recibieron analgesia epidural comparadas con otras formas de analgesia. Volmanen y colaboradores diseñaron un estudio retrospectivo basado en un cuestionario para investigar alteraciones de lactancia natural o artificial durante los primeros meses de vida en neonatos provenientes de nulíparas que recibieron peridural, los autores señalan que la disminución de la lactancia referida por un bajo porcentaje de madres, tenía como causa principal la ausencia de leche, no encontrando una relación causal entre analgesia peridural y acortamiento del periodo de lactancia. Otra investigación retrospectiva realizada sobre 2275 pacientes, confirma que la peridural no se relaciona con cambios en la iniciación o mantenimiento de lactancia materna.

La depresión farmacológica neonatal, ha sido evaluada por diferentes pruebas clínicas, las más comunes son las escalas Neuroconductuales, entre estas destaca por su fácil aplicación y sencilla interpretación la NACS (Neurobehavioral Adaptative Capacity Score), otras un poco más engorrosas de usar son Scanlon y Brazelton. Los potenciales efectos deletéreos de los opioides administrados en analgesia tanto por vía intratecal como epidural, son dependientes de la liposolubilidad de la droga y la dosis administradas.

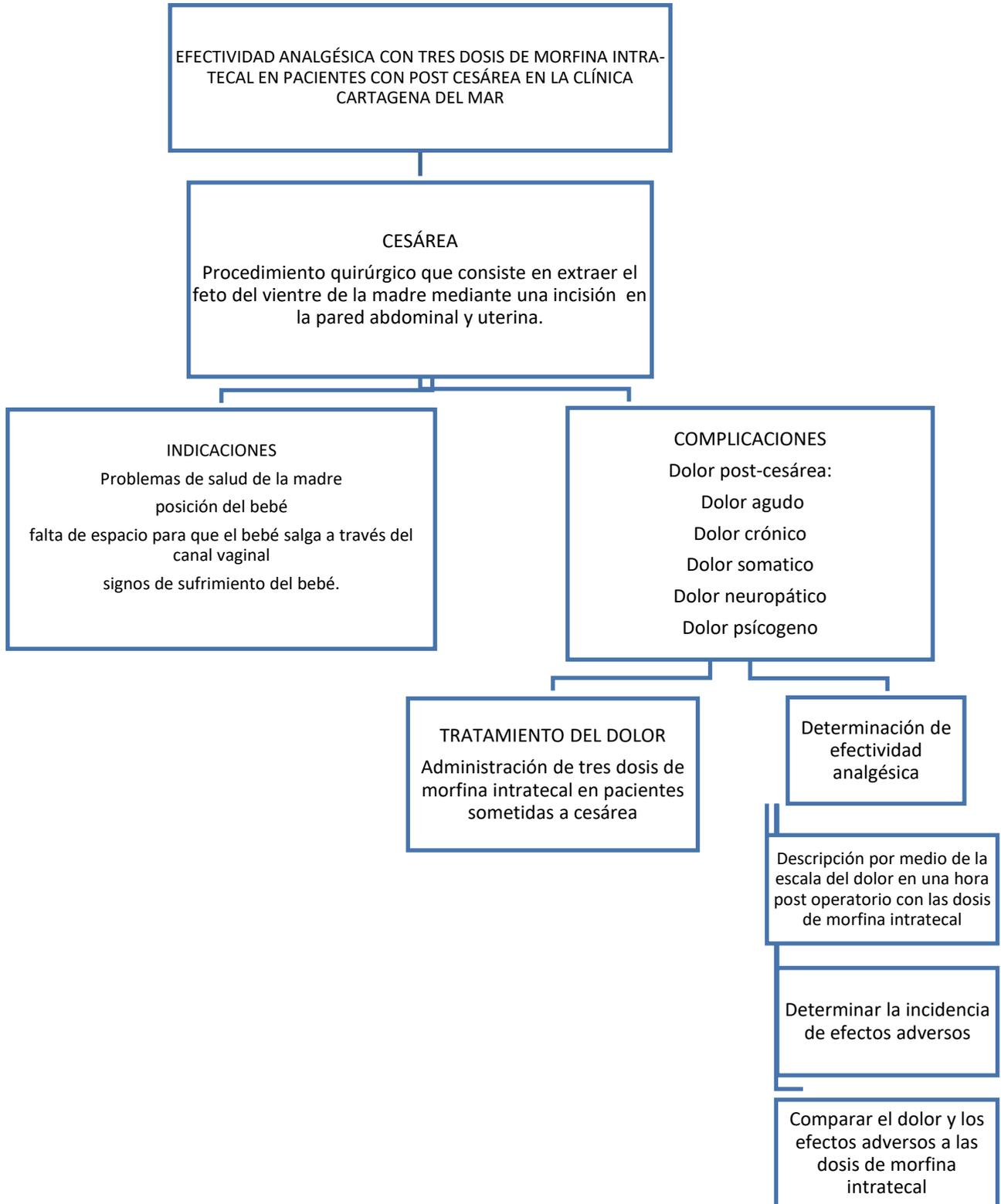
El espacio subaracnoideo presenta mayor seguridad por la menor dosis empleada para proporcionar una analgesia efectiva y la baja tasa de

absorción. Muy por el contrario la dosis de opioides empleadas en el espacio epidural son mayores y como también es más alta su absorción.

Morfina epidural en dosis de 2, 5 y 7.5 mg, han mostrado puntajes normales en el NACS. Iguales puntajes de normalidad empleando el NACS son observados con dosis máxima de Fentanilo de 300 µg por epidural durante un trabajo de parto, para Sufentanilo se ha reportado dosis máxima de hasta 30 µg.

Por último, un efecto de incremento en la temperatura corporal materna inducido por analgesia epidural, llevó a muchos clínicos a relacionar este evento con infección y someter a los neonatos a protocolos de sepsis (exámenes de laboratorio, Antibioticoterapia, etc). Un grupo de investigadores le han seguido esta situación, para lo cual han diseñado estudios prospectivos, doble ciego y con selección aleatoria, no encontrando hasta ahora una relación causal entre la elevación de la temperatura corporal materna y evidencia de sepsis neonatal¹².

4.3. Marco conceptual



5. Metodología

5.1. Tipo de investigación:

Este es un estudio de tipo prospectivo observacional analítico, donde por medio de una encuesta realizada entre las 16-24 horas postquirúrgicas, se busca identificar con cuál de las dosis propuestas (según las distintas dosis usadas actualmente en la clínica Cartagena del Mar de morfina intratecal para analgesia post-cesárea) existen más efectos adversos, y a partir de este análisis, obtener la dosis óptima para el uso rutinario y seguro de esta.

La población a estudiar son pacientes a las que se les realiza morfina intratecal durante la anestesia raquídea para Cesárea, sin complicaciones obstétricas asociadas.

MUESTRA:

Bajo los parámetros antes mencionados, durante el periodo comprendido entre noviembre de 2016 a la actualidad, se realizaron 48 encuestas hasta el momento.

Para la realización del estudio se siguió el siguiente protocolo, profilaxis antiemética con dexametasona 8 mg iv; se adiciono como analgésico intravenoso dipirona 2,5 gr IV, el cual se continua cada 8 horas, excepto en paciente con alergia a AINES. En las pacientes evaluadas no se adiciono el uso de fentanyl durante la anestesia raquídea. La cual se realizó con bupivacaina pesada 0,5% dosis de 10 mg.

Si la paciente presenta nauseas es manejada con metoclopramida 10 mg iv;

Se definió para el diagnóstico de retención urinaria el no poder realizar micción espontanea durante las primeras 24 horas POP o la necesidad de sonda evacuante; Depresión respiratoria en caso de FR < 10 por minuto y/o So2 < 90%. Idealmente esta debería valorarse con una monitoria de la saturación de

oxigeno continua durante las primeras 24 horas, pero actualmente en la instituci3n no se cuenta con esta monitoria continua en estas pacientes.

5.2. Población objeto y muestreo:

Pacientes post cesareadas en la clínica del mar, cuya cirugía se haya realizado en la misma clínica en los meses comprendidos entre Noviembre de 2016 a la actualidad del año en curso.

5.3. Criterios de inclusión

Mujeres gestantes.

Mujeres gestantes sin ninguna complicación asociada.

Mujeres sometidas a cesárea en la clínica Cartagena del Mar.

Post cesáreas en la clínica Cartagena del Mar.

5.4. Criterios de exclusión

Mujeres que no sean sometidas a cesárea.

Mujeres gestantes que no hayan aceptado ser parte de la investigación.

Mujeres gestantes sin patologías asociadas.

Que no estén en la clínica Cartagena del Mar.

5.5. Variables

Código	Variable	Definición	Tipo	Categoría
Dolor	Dolor	Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo.	Cualitativa	Continua
Prurito	Prurito	Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse; es un síntoma de ciertas enfermedades de la piel y de algunas de tipo general.	Cualitativa	Continua
Nauseas	Nauseas	Las náuseas son una sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar.	Cualitativa	No aplica
Vómito	Vómito	Vomitarse o trasbocar es forzar los contenidos del estómago a subir a través del esófago y salir por la boca.	Cualitativa	No aplica
Retención urinaria	Retención urinaria	La retención urinaria es la incapacidad de un individuo de orinar pese a tener la vejiga llena, con su consecuente aumento de volumen, lo que se conoce como globo vesical.	Cualitativa	Continua

Código	Variable	Definición	Tipo	Categoría
Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	Respiración lenta o con insuficiente fuerza, de tal forma que no puede proporcionar una ventilación y perfusión adecuada de los pulmones.	Cualitativa	No aplica

6. Cronograma.

	Año 2016																Año 2017															
	Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema	*																															
Planteamiento del problema	*																															
Delimitación del problema		*	*	*																												
Objetivo (general y específico)						*	*																									
Justificación						*	*																									
Antecedentes									*	*																						
Marco legal y conceptual													*	*	*																	
Marco teórico													*	*	*	*	*	*	*	*												
Metodología																	*	*	*	*												
Resultados																	*	*	*	*	*	*	*	*								
Bibliografía													*	*	*	*	*															

7. Presupuesto

CONCEPTO	VALOR
Transporte	\$200.000
Refrigerios	\$50.000
Impresiones y papelería	\$350.000
Imprevistos	\$20.000
Llamadas telefónicas de coordinación	\$40.000
TOTAL	\$660.000

8. Resultados

Se estudiaron 48 pacientes gestantes que recibieron atención del parto por cesárea con morfina intratecal; se clasificaron según la dosis utilizada, así: A) 100 mcg (dicha dosis no es utilizada en la clínica Cartagena del Mar); B) >100 y 150 mcg (en 19 pacientes) y C) 200 mcg (en 29 pacientes).

Al comparar la intensidad del dolor posoperatorio, no hubo diferencias entre los grupos B y C.

La incidencia de efectos adversos presentados en la utilización de la morfina a dosis de 150 mcg y 200 mcg, con utilización de los coadyuvantes dipirona (35 pacientes) tramal (13 pacientes), en orden de frecuencia fue:

Prurito 41 pacientes con una incidencia del 85%, náuseas 15 pacientes con una incidencia del 31,20%, vómito 12 pacientes con una incidencia del 25%, retención urinaria 2 pacientes con una incidencia del 4,10% y depresión respiratoria 0,0%. Ver tabla.

9. Discusión

La morfina intratecal a las dosis usadas actualmente en la clínica Cartagena de mar, demostró una adecuada efectividad analgésica a las 24 horas del postoperatorio.

Dentro de cada grupo de dosis, encontramos que la analgesia es más efectiva para las dosis mayores a 100 mcg.

Por lo tanto con dosis entre 100 y 200 mcg, en términos prácticos 150 mcg se encuentra la mejor eficacia analgésica.

En relación a los efectos adversos, el prurito fue el efecto adverso más común con incidencia del 85%.

Las náuseas, con incidencias del 31,20% con dosis entre 100 y 200 mcg. Los vómitos con una incidencia del 25%.

La retención urinaria presentó una incidencia del 4,10%.

La depresión respiratoria que fue el efecto adverso más temido tuvo una incidencia del 0%.

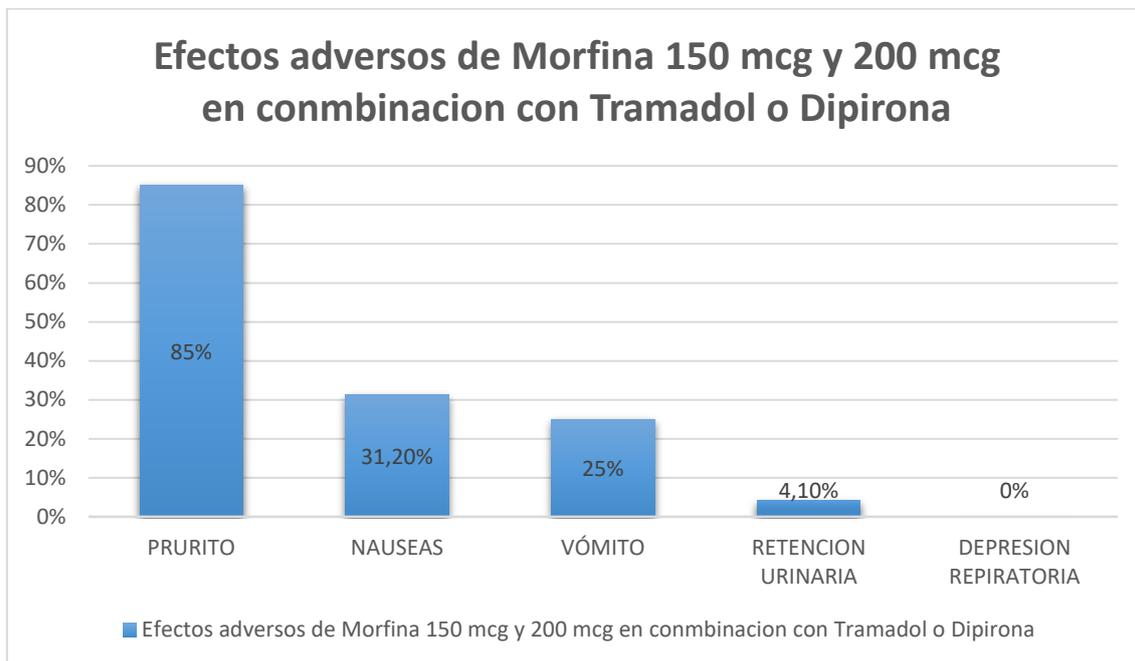
10. Conclusiones

La morfina intratecal a dosis de 150 mcg mostro la mejor eficacia analgésica, con igual riesgo de efectos adversos que a dosis menores dentro del rango estudiado.

Posteriormente al clasificar los efectos adversos en la utilización de la morfina, y utilizando como coadyuvante dipirona y trama, podemos concluir que el efecto adverso que más se presentó fue el prurito.

No se evidencio a las dosis usadas depresión respiratoria en el uso de morfina intratecal.

11. Anexos



12. Referencias bibliográficas

1. Medlineplus.gov. (2016). *Cesárea: MedlinePlus en español*. [online] Consultado en: <https://medlineplus.gov/spanish/cesareansection.html> [Acceso 12 Febrero. 2016].
2. Gimnasio-altair.com. (2016). PARTO POR CESÁREA. [online] Consultado en: http://gimnasio-altair.com/exe/reproduccion/parto___por___cesrea.html [Acceso 13 Febrero. 2016].
3. Medlineplus.gov. (2016). Dolor: MedlinePlus en español. [online] Consultado en: <https://medlineplus.gov/spanish/pain.html> [Acceso 4 Marzo. 2016].
4. Sites.google.com. (2016). c) Tipos de dolor - Portafolio N°3 CICB2011. [online] Consultado en: <https://sites.google.com/site/portafolio3cicb2011/2-caso-clinico-numero-3/tipos-de-dolor> [Acceso 4 Marzo. 2016].
5. Tania Pérez, CJ. *Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos*. Scielo 11; 2012.
6. *Dolor crónico*. Boston Scientific Corporation or its affiliates. NM 86505; JUL 2012: 1-8.
7. Gerardo Correa, Illanes. *Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales*. REV. MED. CLIN. CONDES 25; 2014: 189-199.
8. José María Pérez Trullén, José Alfonso Arilla Aguilera, María Luisa Vázquez André. *Dolor psicógeno*. ELSEVIER 15; 2008: 90-6.
9. Bago.com. (2017). *Revisan las Dosis Óptimas de la Morfina Administrada por Vía Intratecal o Epidural*. [online] Consultado en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/dolorweb219.htm> [Acceso 13 Mar. 2017].
10. Iqb.es. (2017). *MORFINA EN VADEMECUM*. [online] Consultado en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m061.htm> [Acceso 13 Marzo. 2017].

11. Spain, V. (2017). *morfina clorhidrato solucion inyectable 10 mg/ml de chile*. [online] Vademecum.es. Consultado en: http://www.vademecum.es/equivalencia-lista-morfina+clorhidrato+solucion+inyectable+10+mg%2Fml-chile-n02aa01-cl_1 [Acceso 15 Marzo. 2017].
12. Anestesia.org.ar. (2017). *Efectos maternos, fetales y neonatales de la Analgesia Obstétrica Neuroaxial*. [online] Consultado en: http://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/2/17/922/c.php [Acceso 4 Abril. 2017].