



ANALGESIA POSTOPERATORIA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE MORFINA Y FENTANIL SOLOS O EN COMBINACIÓN AGREGADOS A BUPIVACAÍNA INTRATECAL EN ANESTESIA ESPINAL PARA CESÁREA EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO METROPOLITANO

García H¹, Vivas JJ², Lazziano J³

ABSTRACT

Objective: To assess the effectiveness of postoperative analgesia with opioids alone or in combination as an adjunct to spinal anesthesia in cesarean section.

Materials and Methods: Randomized double-blind controlled. The population consisted of the women who have been carried emergency cesarean section and planned and that met the inclusion criteria at the Fundación Hospital Universitario Metropolitano de la ciudad de Barranquilla-Colombia in the period between February and June of 2013. The sample was not probabilistic type, which consisted of 45 patients divided into 3 groups of 15 patients each respectively by simple random method to ensure comparability of the study groups and decrease the possibility of intervention by external factors. It was decided to choose this number of people due to the small number of such surgical patients at our institution, we took into account the following.

Results: as noted in the study in terms of age there were no significant differences between groups in change from weight showed significant difference between Group III with Groups I and II. In connection with baseline measurements as systolic, diastolic and mean, the heart rate and breathing, did not show significant differences between the groups, whereas according to the characteristics of analgesia if there was significant difference between Group III with I and II as well as intra postoperative adverse effects.

Keywords: pressure, systolic, diastolic, caesarean.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de la analgesia postoperatoria con el uso de opioides solos o en combinación como coadyuvantes de anestesia raquídea en cirugía cesárea.

Materiales y Métodos: Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego. La

¹ Anestesiólogo. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, nachomariana@hotmail.com

² Asesor Metodológico. Universidad Metropolitana, jjvivas50@yahoo.com

³ Residente último año de Anestesiología y Reanimación, jands1930@hotmail.com

población estuvo conformada por la mujeres que han sido llevadas a cesárea segmentaria de urgencia y programada y que cumplieron con los criterios de inclusión, en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de la ciudad de Barranquilla-Colombia en el período comprendido entre Febrero y Junio del 2013. La muestra fue del tipo no probabilística intencional, la cual estuvo conformada por 45 pacientes divididos en 3 grupos de 15 pacientes cada uno respectivamente por el método aleatorio simple para asegurar la comparabilidad de los grupos en estudio y disminuir la posibilidad de intervención de factores externos. Se decidió elegir este número de personas debido al reducido número de pacientes quirúrgicas de este tipo en nuestra institución, se tomaron en cuenta los siguientes.

Resultados: según lo observado en el estudio en cuanto a la edad no hubo diferencias significativas entre los grupos, en cambio con respecto al peso, se presentó diferencia significativa entre el Grupo III con los Grupos I y II. En relación con las medidas basales como la presión arterial sistólica, diastólica y media; la frecuencia cardiaca y respiratoria, no se presentó diferencias significativas entre los grupos; en cambio según las características de la analgesia si hubo diferencia significativa entre el Grupo III con el I y II al igual que en los efectos adversos intra postoperatorios.

Palabras claves: presión, sistólica, diastólica, cesárea.

INTRODUCCION

El descubrimiento que: 1) Hay receptores opioides en el cerebro y en la médula espinal; 2) La morfina intratecal (subaracnoidea) produce analgesia en animales; 3) La administración de pequeñas dosis de opioide intratecal¹ o epidural² en el hombre produce analgesia efectiva y prolongada en caso de dolores crónicos, abrió la posibilidad de su uso en el manejo del dolor en anestesia obstétrica. Introducidos en 1.979, los opioides epidurales e intratecales constituyen hoy en día una excitante adición a la anestesia obstétrica. La analgesia prolongada, sin efectos vasomotores ni bloqueo motor (analgesia selectiva), ha

determinado el uso actual clínico y obstétrico de los narcóticos intratecales y epidurales.

Un estudio de la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatología (SOAP) hecho en 1.988³ indicaba que el uso de los narcóticos epidurales en anestesia obstétrica se había incrementado dramáticamente. El uso general (trabajo de parto, parto, cirugía cesárea, postoperatorio) de los narcóticos epidurales en la práctica de la anestesia obstétrica es de un 90%.

El uso del fentanilo epidural (bolos o infusión) se daba en un 56% de los casos para trabajo de parto y en un 16% para el parto. El narcótico epidural predominantemente utilizado durante la anestesia para cesárea era el fentanilo (50- 100 mcg). El uso de los narcóticos epidurales intraoperatoriamente potencia la acción del bloqueo de los anestésicos locales y disminuye la molestia de la tracción del peritoneo y de la exteriorización del útero. El estudio indicaba que en 77% de los casos se utilizaron narcóticos epidurales postoperatoriamente (morfina, 4 a 5 mg o fentanilo, 50 a 100 mcg). Precauciones de monitoreo especial se utilizaron en un 33% durante el trabajo de parto, en un 30% durante el parto y en un 91% después de la cesárea.

La Bupivacaína hiperbárica al 0,5% asociada con fármacos adyuvantes ha sido propuesta con la finalidad de mejorar la calidad del bloqueo y prolongar la duración de la analgesia. Además de eso, la adición de los adyuvantes permite la reducción en la dosis de la Bupivacaína y minimiza las repercusiones hemodinámicas.⁴

Entre los adyuvantes asociados con la Bupivacaína tienen prioridad los opioides. La morfina ha sido usada en el control del postoperatorio, porque es ionizada y altamente hidrofílica. Por lo tanto, en función de sus efectos farmacocinéticos por vía subaracnoidea, posee un inicio lento de acción, pero una larga duración de analgesia. Por otro lado, la adición del opioide lipofílico fentanilo reduce el tiempo para la instalación del bloqueo, mejora la analgesia perioperatoria y prolonga hasta siete horas la analgesia en el postoperatorio.^{5,6}

A nivel espinal, más concretamente en el asta dorsal medular hay una importante concentración de receptores opioides, que son el sustrato principal hacia donde van a actuar analgésicos tipo Morfina o Fentanilo.

Se conocen básicamente tres clases de receptores opioides, Mu, Delta y Kappa, en proporción de 70, 20 y 10% respectivamente, localizados principalmente en la sustancia gelatinosa de Rolando (Láminas I y II de Rexed), que es el sitio donde confluyen las aferentes primarias A delta y C.

Estos receptores al ser ligados por opioides agonistas puros tipo Morfina y Fentanilo, se activan y producen analgesia a dos niveles: Presináptico, disminuyendo la posible liberación de neuropéptidos y sustancias proinflamatorias por las fibras aferentes primarias y a nivel postsináptico al hiperpolarizar la membrana de las neuronas del asta dorsal medular.

En la medida que los opioides se ligan en los receptores no solamente se producirá analgesia sino que hay una gama de efectos secundarios que también pueden ser desencadenados por esta unión, dentro de los cuales el prurito, las náuseas y vómitos postoperatorios, la depresión respiratoria entre otros incrementan la necesidad de equilibrar las distintas dosis utilizadas ya sea en combinación o utilizados individualmente. ⁷

Recientemente fue publicado un estudio que intentó determinar la prevalencia de depresión respiratoria neonatal en pacientes expuestas a Fentanil intratecal durante cesárea. La prevalencia de Depresión Respiratoria medido con el test de APGAR al nacer fue baja (el 1,77 y el 0,059% para APGAR bajo y APGAR severo al primer minuto respectivamente, con resolución posterior); el compromiso severo del APGAR presentó una tendencia a 0 en todos los minutos de su valoración; aun así fue cuestionable la fiabilidad de la herramienta diagnóstica (APGAR) al existir discrepancias en el análisis con una escala mucho más sensible para el diagnóstico (Test de Silverman). ⁸

MATERIALES Y METODOS

Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego. La población estuvo conformada por la mujeres que han sido llevadas a cesárea segmentaria de urgencia y programada y que cumplieron con los criterios de inclusión.

En la recolección de la información se utilizó un formato estructurado, este se elaboró para registrar todos los datos de las variables de estudio que se encontraron consignados en las historias clínicas.

La recolección de datos se basó en el diseño de un formulario que fue llenado por escrito y aplicado a cada una de las pacientes que conformaron la muestra, este estuvo dividido en 3 partes:

- Una primera parte consta de datos de identificación: nombre, apellido, número de historia, edad y peso.
- La segunda parte incluye clasificación ASA de la paciente, grupo de investigación al cual pertenecerá la paciente, drogas administradas y dosis.
- La tercera parte contempla los aspectos relativos a parámetros hemodinámicos, necesidad de analgesia de rescate, analgesia postoperatoria, duración de la analgesia, efectos adversos y observaciones especiales.

RESULTADOS

Del total de los pacientes objeto de estudio, se dan datos de la media \pm DS o como número de pacientes (n). No hay diferencias significativas entre los grupos según el sexo, en cambio hay diferencia significativa entre el Grupo III con los Grupos I y II del peso. (Tabla 1)

Tabla 1. EDAD Y PESO DE LAS PACIENTES

	Grupo I n=15	Grupo II n=15	Grupo III n=15
Edad (años)	27.0 \pm 3.1	26.8 \pm 2.9	25.9 \pm 2.6
Peso (Kg)	69.4 \pm 2.0	69.0 \pm 1.6	67.2 \pm 1.8

Fuente: Historia clínica de los pacientes sometidos a anestesia raquídea para cesárea en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

En cuanto a las medidas basales se observan datos de la media \pm DS o como número de pacientes (n). No hay diferencias significativas entre los grupos. (Tabla 2)

Tabla 2. MEDIDAS BASALES

	Grupo I n=15	Grupo II n=15	Grupo III n=15
TAS BASAL (mmHg)	106.5 \pm 7.8	107.0 \pm 8.6	105.0 \pm 5.7
TAD BASAL (mmHg)	73.1 \pm 4.9	67.4 \pm 8.2	71.4 \pm 6.4
TAM BASAL (mmHg)	84.2 \pm 4.5	80.6 \pm 7.6	82.6 \pm 5.6
FC BASAL (L/min)	75.8 \pm 5.6	79.7 \pm 5.7	73.6 \pm 9.8
FR BASAL (R/min)	17.6 \pm 0.6	18.4 \pm 0.5	18.4 \pm 0.7

Fuente: Historia clínica de los pacientes sometidos a anestesia raquídea para cesárea en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Según lo evidenciado por el trabajo de investigación, en cuanto a la analgesia se logra evidenciar que Hay diferencia significativa entre el Grupo III con el I y II. (Tabla 3)

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE LA CEFALEA POSTPUNCION

	Grupo I n=15	Grupo II n=15	Grupo III n=15
DURACIÓN (horas)	0.86 \pm 0.74	19.8 \pm 6.5	14.2 \pm 6.2

Fuente: Historia clínica de los pacientes sometidos a anestesia raquídea para cesárea en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Además se pudo observar que Hay diferencia significativa entre el Grupo III con el I y II. (Tabla 4).

Tabla 4. EFECTOS ADVERSOS INTRA Y POSTOPERATORIOS

	Grupo I n=15	Grupo II n=15	Grupo III n=15
NAUSEA IOP/POP	0/4	0/1	0/4
VOMITO IOP/POP	0/1	0/0	0/1
PRURITO IOP/POP	0/0	0/0	0/3
RETENCIÓN URINARIA IOP/POP	0/0	0/0	0/0
DEPRESIÓN RESPIRATORIA IOP/POP	0/0	0/0	0/0

IOP= Intraoperatorio; POP= Postoperatorio.

Fuente: Historia clínica de los pacientes sometidos a anestesia raquídea para cesárea en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Además el total de los eventos adversos mostró que hay diferencia significativa entre el Grupo III con el I y II. (Tabla 5).

Tabla 5. DISTRIBUCIÓN DE LAS NAUSEAS O VÓMITOS POSTQUIRÚRGICOS

	Grupo I n=15	Grupo II n=15	Grupo III n=15
EVENTOS ADVERSOS	5	1	8

Fuente: Historia clínica de los pacientes sometidos a anestesia raquídea para cesárea en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

DISCUSIÓN

La adición de opioides para anestesia neuroaxial está muy extendida en la práctica anestesiológica para cirugía cesárea.

Se compararon los tres grupos, resultando no tener diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables edad y los parámetros hemodinámicos basales, lo que los hace comparables; en cuanto al peso promedio se encontró una diferencia significativa del Grupo III en relación con los Grupos I y II.

En relación con la tensión arterial sistólica y tensión arterial media no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los grupos, pero sí respecto al tiempo. Se encontró que el comportamiento de la tensión arterial sistólica es similar independientemente de la asociación bupivacaína-opioide, así como también, la tensión arterial media. Sin embargo, la tensión arterial sistólica tiende a disminuir considerablemente durante los primeros cuatro minutos. Con respecto a la tensión arterial diastólica, tiende a aumentar después de los primeros 5 minutos de manera más notoria en el caso del Grupo II (Tabla 4). En este sentido, Rivero et al 2009 encontró que la incidencia de hipotensión fue de 68.6% y que se encontraba en relación al uso de diferentes dosis de anestésico local más no de un efecto asociado a los opioides, además concluye que el uso de dosis entre 7.5 mg y 12.5 mg de bupivacaína es efectivo y seguro en pacientes obstétricas.

En relación a la frecuencia cardíaca se evidenció diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la medida tomada previa a la colocación de la anestesia y la observada durante los primeros 5 minutos con una tendencia al aumento para después retornar a valores basales hacia el intermedio y el final del procedimiento, esta diferencia fue menos notoria en el Grupo II y más marcada en el Grupo III; esto quizá guarda relación directa con la mejor calidad analgésica encontrada con el uso de morfina y el doble efecto hemodinámico al combinar opioides intratecales.

La morfina intratecal a dosis de 100 mcg y fentanilo 25 mcg son corrientemente utilizados en analgesia obstétrica. Sin embargo, no hay consenso todavía sobre la elección óptima de opioide y la dosis. El fentanilo intratecal mejora la analgesia intraoperatoria a dosis $\geq 6,25$ mcg. Hunt et al. estudiaron dosis intratecales de fentanilo que van desde 6,25 hasta 50 mcg mezclados con bupivacaína para anestesia espinal.⁹

No se encontró beneficio adicional con el aumento de la dosis de fentanilo. Hamber y Viscomi recomiendan el uso de 20 a 30 mcg de fentanilo intratecal para complementar la

raquianestesia con bupivacaína pesada en cirugía cesárea.¹⁰

En el presente estudio 25 mcg de fentanilo proporcionan una analgesia eficaz en las primeras 2 h después de la operación. La eficacia intraoperatoria de morfina intratecal en anestesia espinal se caracteriza por un inicio de acción un poco más lento y existen dudas sobre su eficacia intraoperatoria en la anestesia para cesárea cuando el dolor es visceral y causado principalmente por tracción peritoneal. Sin embargo en este estudio ninguna de las pacientes se quejó de malestar durante la cirugía por lo que no se administró analgesia suplementaria. Esto confirmó los resultados primarios de los estudios previamente referenciados que muestran que la morfina podría proporcionar la analgesia equivalente al fentanilo durante la cirugía.

En pacientes sometidas a cesárea con anestesia neuroaxial los opioides intratecales pueden causar adicionalmente náuseas, vómitos, depresión respiratoria, prurito y retención urinaria debida al estímulo de los receptores opioides μ y κ .¹¹ En todos los estudios de dosis-respuesta para cesárea, el efecto secundario más frecuente fue prurito.¹²

Aunque el prurito se describe generalmente como leve, a veces es muy angustiante para el paciente y puede requerir intervención farmacológica.

Dahl et al.¹³ demostraron en su estudio retrospectivo que incluyó 485 pacientes, que la incidencia del prurito es muy alta, pero similar en todos los grupos de opioides [28]. En este estudio, hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de prurito y la totalidad de casos de prurito pertenecieron al Grupo III aunque fueron leves sólo uno de las pacientes requirió tratamiento.

A pesar que las náuseas generalmente se consideran un importante efecto secundario a la administración de opioides, el uso de esta vía puede realmente proteger contra el hábito intraoperatoria de náuseas y vómitos.

Las náuseas y los vómitos intraoperatorios se observan con frecuencia durante la cesárea realizada bajo anestesia regional,

particularmente con exteriorización del útero y durante el cierre peritoneal.

Sibilla et al., mostró que los opioides espinales causan más náusea si se administran en combinación que si administran solos.¹⁴ Sin embargo, en este estudio, hubo poca diferencia estadística entre los Grupos I y III con respecto a las náuseas y los vómitos siendo ausente en el grupo donde solamente se utilizó morfina como opioide.

Existen datos contradictorios sobre la incidencia de depresión respiratoria tardía después de la administración de opioides intratecales. En un estudio prospectivo en 856 pacientes, hubo ocho casos de depresión respiratoria después de 200 mcg de morfina intratecal.¹⁵

En este estudio no se presentaron casos de depresión respiratoria en los 3 Grupos como tampoco de retención urinaria, sin embargo hay que tener en cuenta el número de pacientes incluidas frente a la incidencia de estos efectos adversos cuando se usa la vía intratecal. La baja solubilidad en los lípidos explica porque la morfina posee un inicio más lento pero una duración más larga en relación a su efecto. Cuando se administran por vía intratecal, su duración de acción es de 12-24 h. La eficacia y seguridad de la administración intratecal de morfina a dosis de 200 mcg combinado con bupivacaína hiperbárica proporciona un promedio de 14 h de analgesia hecho informado en estudios anteriores.¹⁶ Abboud et al. estudiaron 35 pacientes sometidas a cesárea con anestesia espinal utilizando 100 mcg de morfina, 25 mcg de fentanilo y solución salina como un adyuvante de bupivacaína hiperbárica.¹⁷

En los pacientes de los grupos que recibieron morfina 100 y 25 mcg fentanilo se obtuvo excelente analgesia postoperatoria con larga duración (27,7 ± 4,0 h y 18,6 ± 0,9 h, respectivamente). Todos los pacientes en el grupo de solución salina requirieron morfina

subcutánea adicional (8 mg) dentro de tres horas posteriores a la anestesia espinal.

En conclusión, estos resultados demostraron que 100 mcg intratecales de morfina son tan o incluso más eficaces como 25 mcg produciendo una mejor calidad analgésica postoperatoria que el fentanilo.

En este estudio dosis de 100 mcg de morfina demostraron ser suficientes para lograr una calidad analgésica superior en relación a su duración (19,83 ± 6,5 h) frente a los grupos de sólo fentanilo y fentanilo+morfina (0,86 ± 0,74 h y 14,25 ± 6,2 h respectivamente) lo que ameritó el uso de analgesia de rescate en estos dos últimos grupos.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que la adición de 100 mcg de morfina a 10 mg de bupivacaína hiperbárica, en técnica anestésica intratecal para cesárea, producen un menor impacto hemodinámico en comparación con los grupos en los que se utilizó fentanilo solo e incluso en los que se aplicaron en combinación estos dos opioides.

La calidad y duración de la analgesia fue superior cuando se usó morfina como coadyuvante a la bupivacaína hiperbárica aplicada en el neuroeje (19.8±6.5 horas), situación en donde el fentanilo tuvo un notable menor rendimiento (0.86±0.74 horas) siendo su efecto ampliamente superado e incluso necesario el uso de analgésicos de rescate; al mismo tiempo se demostró que la conducta de combinar dos opioides como la morfina y el fentanilo puede proporcionar un comportamiento analgésico similar (14.2±6.2 horas) al encontrado cuando se usa morfina sola pero con una mayor incidencia de efectos adversos sobre todo de tendencia a la depresión respiratoria tardía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WANG: Pain relief by intrathecally applied morphine in man *Anesthesiology* 50: 149-51, 1979
2. BEHARM; MARGORAF: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1: 524-8. 1.979
3. KNAPP: Epidural narcotics in obstetrics: Survey of SOAP members. *SOAP abstracts* 1.988; 66.
4. Dyer RA: Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004; 17:301-308.
5. Karaman S: The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2006; 23:285-291.
6. Elia N: Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: Systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*, 2008; 33:159-167.
7. Halpen SH: Epidural morphine versus hydromorphone in post Caesarean section patients. *Can J Anaesth* 1996; 43: 6/ 595-98.
8. V.H. González Cárdenas: Depresión respiratoria neonatal y fentanilo intratecal, *REVCOLANEST*, 2012; 40(2):100-105.
9. Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, et al. Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1989; 71(4):535-40.
10. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(3):255-63.
11. Stoelting RK. *Pharmacology & physiology in anesthetic practice* 3th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1999. p. 77-181.
12. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42(10):891-903.
13. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91(6):1919-27.
14. Sibilla C, Albertazz P, Zatelli R, Martinello R. Perioperative analgesia for caesarean section: comparison of intrathecal morphine and fentanyl alone or in combination. *Int J Obstet Anesth* 1997; 6(1):43-8.
15. Abouleish E, Rawal N, Rashad MN. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth* 1991; 16(3):137-40.
16. Abouleish E, Rawal N, Fallon K, Hernandez D. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1988; 67(4):370-4.
17. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, et al. Minidose intrathecal morphine for relief of post-Cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1998; 67:137-43.