



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA  
DE LA MORFINA POR DOS VIAS DE ADMINISTRACIÓN**

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**José Manuel Ovalle Flores**

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

**ASESOR (ES)**

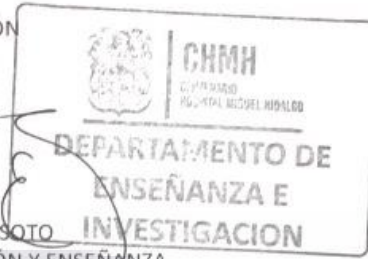
**Dra. Miriam De La Luz Melchor Romo**

**Dr. Francisco Castañeda Reza**

**Aguascalientes Ags., febrero 2018**



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN



*ICPARE*

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO  
JEFA DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

*[Signature]*

DRA. DORA LUZ LUNA ESTRADA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

*[Signature]*

DR. JAVIER OLVERA ROMO  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

*[Signature]*

DRA. MIRIAM DE LA LUZ MELCHOR ROMO  
ASESOR DE TESIS

*[Signature]*

DR. FRANCISCO CASTAÑEDA REZA  
ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

JOSÉ MANUEL OVALLE FLORES  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA DE LA MORFINA POR DOS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Anestesiología**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., a 4 de Enero de 2018.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

15 de Diciembre de 2017

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**PRESENTE**

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente, José Manuel Ovalle Flores en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA  
DE LA MORFINA POR DOS VIAS DE ADMINISTRACIÓN”**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**Dra. Miriam de la Luz Melchor Romo  
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Asesor de Tesis**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH  
c.c.p. Archivo



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

15 de Diciembre de 2017

**DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**P R E S E N T E**

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente, José Manuel Ovalle Flores en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA  
DE LA MORFINA POR DOS VIAS DE ADMINISTRACIÓN”**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

*Dr. Francisco Castañeda Reza*  
**Dr. Francisco Castañeda Reza**

**Médico Adscrito al servicio de Cirugía General**  
**Centenario Hospital Miguel Hidalgo**  
**Asesor de Tesis**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH

c.c.p. Archivo

GALEANA SUR NO 465  
COL. OBRAJE  
C.P. 20230, AGUASCALENTE, AGS.

☎ (449) 994 67 20 SECTOR CIVIL  
(449) 994 67 52 SECTOR PRIVADO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/186/16

Aguascalientes, Ags., a 09 de Diciembre de 2016

DR. JOSÉ MANUEL OVALLE FLORES  
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGÍA  
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Ovalle Flores:

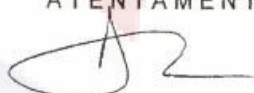
En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 06 de Diciembre 2016, revisó y decidió aprobar el proyecto de tesis para llevar a cabo en este Hospital, requisito para obtener el título del Posgrado en Anestesiología, titulado:

**"COMPARACIÓN DE LA ANALGESIA DE LA MORFINA POR DOS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO".**

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido enviándole un cordial saludo.

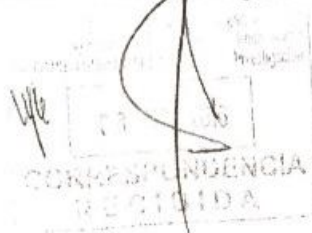
ATENTAMENTE



**DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. de Enseñanza e Investigación  
DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO.- Profra. Titular del Posgrado en Anestesiología.

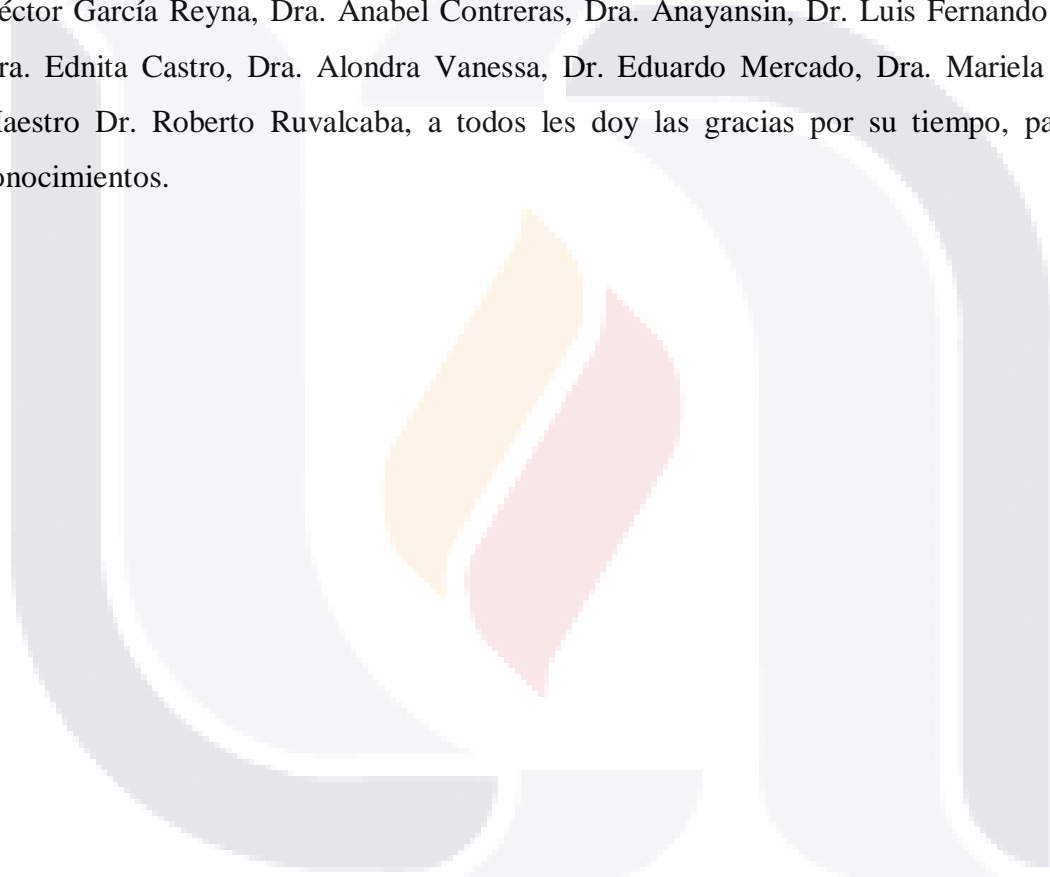
CADR/cjg\*



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios pues le pedí de todo para disfrutar la vida, y me dio vida para Disfrutar de todo.

A Mis maestros que creyeron en mis y les debo lo que se: Dra. Miriam Melchor Romo, Dra. Ramona Romo Cortez, Dra. Beatriz Reyes Reyes, Dr. Javier Olvera Romo Dra. Torres Soto, Dr. Héctor Gómez, Dr. Santiago, Dra. Dora Luz Luna, Dra. Julia, Dr. Víctor Díaz, Dr. Héctor García Reyna, Dra. Anabel Contreras, Dra. Anayansin, Dr. Luis Fernando García, Dra. Ednita Castro, Dra. Alondra Vanessa, Dr. Eduardo Mercado, Dra. Mariela Lemus, Maestro Dr. Roberto Ruvalcaba, a todos les doy las gracias por su tiempo, paciencia, conocimientos.



## DEDICATORIAS

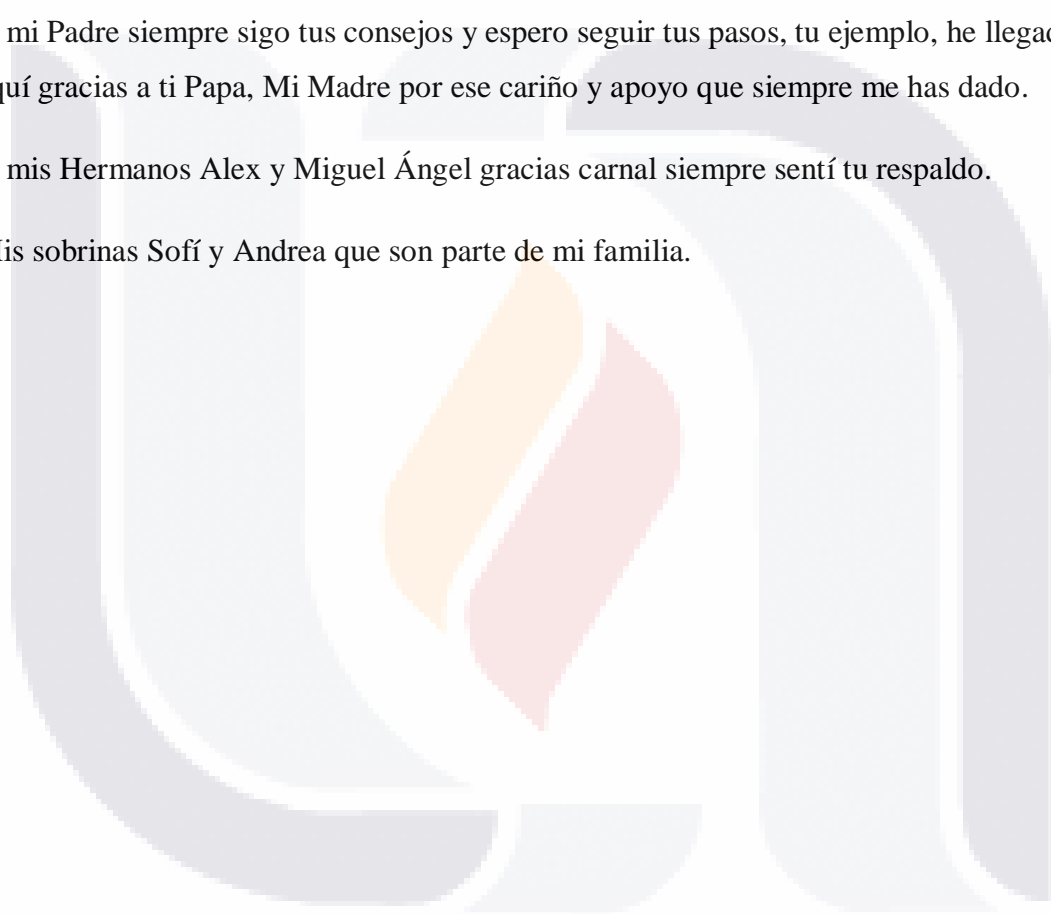
A mi Esposa Brenda Cristhel por todo el apoyo incondicional, amor cariño, comprensión, paciencia, gracias amor.

A mis Hijas Dariana amor de mi corazón, a mi hija Valeria niña de mis ojos mi princesita son mi vida.

A mi Padre siempre sigo tus consejos y espero seguir tus pasos, tu ejemplo, he llegado hasta aquí gracias a ti Papa, Mi Madre por ese cariño y apoyo que siempre me has dado.

A mis Hermanos Alex y Miguel Ángel gracias carnal siempre sentí tu respaldo.

Mis sobrinas Sofí y Andrea que son parte de mi familia.





## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
INDICE DE GRÁFICAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS .....	4
ACRÓNIMOS.....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
CAPÍTULO 1. MARCO TEORICO .....	8
1.1. ANTECEDENTES.....	8
1.2. OPIOIDES .....	11
1.2.1. EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO.....	11
1.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES .....	12
1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN .....	13
1.2.4. RECEPTORES .....	14
1.2.5. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES CON BASE EN SU RELACIÓN CON LOS RECEPTORES.....	15
1.2.6. EFICACIA CLÍNICA .....	16
1.2.7. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES.....	18
1.2.8. INTERACCIONES METABÓLICAS.....	20
1.2.9. TOLERANCIA, ADICCIÓN Y DEPENDENCIA FÍSICA.....	21
1.2.10. OPIOIDES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN .....	22
1.2.11. VÍA SUBCUTÁNEA.....	26
1.2.12. ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO.....	31
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	34

2.1.	HIPOTESIS .....	35
2.2.	OBJETIVOS .....	35
2.2.1.	OBJETIVO GENERAL .....	35
2.2.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	35
2.3.	JUSTIFICACIÓN .....	35
CAPÍTULO 3. METODOLOGIA .....		37
3.1.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
3.2.	DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	37
3.2.1.	CRITERIOS.....	37
3.2.2.	MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	38
3.2.3.	DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.3.	DISEÑO ESTADÍSTICO.....	38
3.3.1.	VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:.....	38
3.4.	DISEÑO ESTADÍSTICO.....	39
3.5.	LOGÍSTICA Y RECURSOS DEL PROYECTO .....	39
4.	RESULTADOS.....	41
5.	DISCUSIÓN.....	52
6.	CONCLUSIÓN.....	53
7.	GLOSARIO .....	54
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	56

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Receptores opioides (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001) .....	12
Tabla 2 Sistema opioide endógeno: ligandos y receptores (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001).....	12
Tabla 3 Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores. (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001).....	16
Tabla 4 Clasificación de opioide con base en su relación con los receptores. (Cepeda MS, Roa JH,Ruiz 2001) .....	17
Tabla 5 Náusea y vómito: principios de la terapia farmacológica. (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001) .....	19
Tabla 6 Guías para la administración de morfina. (Lönnqvist y Morton 2005) .....	23
Tabla 7 Sexo por grupo 1 y 2.....	42
Tabla 8 ASA I ASA II.....	43
Tabla 9 IMC por grupo 1 y 2 .....	44
Tabla 10 EVA al ingreso por grupo 1 y 2.....	45
Tabla 11 EVA a las 4 horas .....	45
Tabla 12 EVA a las 8 horas .....	46
Tabla 13 Necesidad de analgésico de rescate.....	47
Tabla 14 Efectos adversos por grupo 1 y 2.....	48
Tabla 15 Tipo de efecto adverso por grupo 1 y 2 .....	49
Tabla 16 U de Mann-Whitney para dos grupos.....	50
Tabla 17 Chi cuadrada Efectos adversos por grupo 1 y 2. ....	50
Tabla 18 Chi cuadrada sexo por dos grupos.....	51

**INDICE DE GRÁFICAS**

Grafica 1 Grafica de acuerdo a sexo. .... 41

Grafica 2 Edad por vía de administración. .... 41

Grafica 3 Sexo por grupo 1 y 2. .... 42

Grafica 4 ASA I ASA II ..... 43

Grafica 5 IMC por grupo 1 y 2. .... 44

Grafica 6 EVA al ingreso por grupo 1 y 2..... 45

Grafica 7 EVA a las 4 horas ..... 46

Grafica 8 EVA a las 8 horas. .... 47

Grafica 9 Necesidad de analgésico de rescate. .... 48

Grafica 10 Efectos adversos por grupo 1 y 2..... 49

Grafica 11 Tipo de efecto adverso por grupo 1 y 2..... 50

Grafica 12 Efectos adversos por grupo 1 y 2..... 51

Grafica 13 Chi cuadrada por dos grupos ..... 51

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Estructura molecular de los opioides..... 13

Figura 2 Mecanismo de acción de opioides..... 13

## ACRÓNIMOS

AINE	Antiinflamatorios no esteroides
COX	Enzima ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
CYP1A2	Enzimas con localización hepática
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
EVA	Escala visual análoga
IL-1	Interleucina 1
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IMAO	Inhibidores de la monoamino-oxidasa
M3G	Morfina 3 glucurónido
M6G	Morfina 6 glucurónido
PANI	Presión arterial no invasiva
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UGT2B7	Uridina-5 difosfato-glucuronosiltransferasa

## RESUMEN

**Introducción:** Los dos principales problemas que se presentan en el postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica son el desarrollo de náusea, vómito y el dolor postoperatorio como causa más frecuente de ingreso, readmisión y convalecencia prolongada. El dolor postoperatorio no cumple una función útil y el peligro de no tratarlo es que aumenta la morbimortalidad postoperatoria. Su tratamiento satisfactorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico.

**Objetivo:** El propósito fue comparar la eficacia de la morfina para analgesia de dolor agudo postoperatorio en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica por dos vías de administración vía subcutánea y vía intravenosa, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio, experimental, longitudinal, prolectivo, prospectivo, descriptivo y comparativo. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, ambos sexos, neurológicamente íntegros y en pleno uso de sus facultades mentales, en el periodo comprendido de marzo a octubre 2017, Paciente ASA I - II sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada, hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad postoperados de colecistectomía vía laparoscópica con 3-4 puertos, peso entre 60 y 90 kg; Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos el grupo I recibió morfina subcutánea a dosis de 100 mcgs por kilogramo de peso, el grupo II recibió morfina intravenosa a dosis de 100 mcgs por kilogramo de peso, posterior a la inducción de la anestesia general balanceada. Se valoró la analgesia con escala de EVA al ingreso, a las 4 horas y 8 horas, así mismo se registró analgésico de rescate como eventos adversos.

**Resultados:** Se reclutaron 50 pacientes, 32 para el grupo de vía subcutánea y 18 para el grupo de vía intravenosa, si hubo diferencia significativa de la analgesia postoperatoria en relación al EVA de ingreso a la unidad de cuidados postanestésicos, el grupo intravenosa demostró mejor analgesia ( $P= 0.101$  U de Mann-Whitney).

**Conclusiones:** la Morfina subcutánea a pesar de que es una buena alternativa para analgesia de dolor agudo postoperatorio no demostró ser mejor que la administración de morfina vía intravenosa.

## ABSTRACT

**Introduction:** The two main problems that arise in the postoperative period of laparoscopic cholecystectomy are the development of nausea, vomiting and postoperative pain as the most frequent cause of admission, readmission and prolonged convalescence. Postoperative pain does not fulfill a useful function and the danger of not treating it is that it increases postoperative morbidity and mortality. Its satisfactory treatment is one of the most important challenges that remain in the surgical field.

**Objective:** The purpose was to compare the efficacy of morphine for analgesia of acute postoperative pain in postoperative patients of laparoscopic cholecystectomy by two routes of subcutaneous and intravenous administration, at the Miguel Hidalgo Centennial Hospital.

**Material and methods:** A controlled, randomized, experimental, longitudinal, prospective, descriptive and comparative clinical trial was conducted. All patients undergoing laparoscopic cholecystectomy were included, both sexes, neurologically intact and in full use of their mental faculties, in the period from March to October 2017, Patient ASA I - II undergoing laparoscopic cholecystectomy under balanced general anesthesia, men and women. women from 18 to 60 years of age after laparoscopic cholecystectomy with 3-4 ports, weight between 60 and 90 kg; Randomly divided into 2 groups, group I received subcutaneous morphine at a dose of 100 mcgs per kilogram of weight, group II received intravenous morphine at a dose of 100 mcgs per kilogram of weight, after the induction of balanced general anesthesia. Analgesia was assessed with an EVA scale at admission, at 4 hours and 8 hours, and rescue analgesic was recorded as adverse events.

**Results:** 50 patients were recruited, 32 for the subcutaneous group and 18 for the intravenous group, if there was a significant difference of the postoperative analgesia in relation to the VAS of admission to the post-anesthesia care unit, the intravenous group showed better analgesia ( $P = 0.10$  16 U of Mann-Whitney).

**Conclusions:** Subcutaneous Morphine, although it is a good alternative for analgesia of acute postoperative pain, did not prove to be better than intravenous administration of morphine.

## **INTRODUCCIÓN**

La colecistectomía es un modelo quirúrgico abordado por vía laparoscópica un modelo frecuentemente utilizado en la evaluación del dolor postoperatorio. (Anesthesiology 2012)

Estudios de analgesia postoperatoria realizados en colecistectomía laparoscópica, comparan la actividad de las citocinas inflamatorias, han revelado resultados contradictorios en cuanto a las concentraciones séricas de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6. Se ha postulado que posiblemente existen diversos factores que pueden interferir en la detección de las concentraciones séricas de citocinas en el paciente quirúrgico, tales como: tipo y uso de anestésicos, la técnica anestésica y el uso de sustancias endógenas, destacando la morfina y los reactantes de fase aguda (como el fibrinógeno). (Anesthesiology 2012)

La problemática del dolor postoperatorio no se resuelve sólo con la creación de unidades de dolor agudo postoperatorio UDA, sino que hace falta, además, que el personal médico y de enfermería empleen de manera adecuada los medios terapéuticos disponibles, sobre todo los opioides. (Ortiz de la Peña RJ 2003)

## **CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. ANTECEDENTES**

La colecistectomía como tratamiento definitivo de la colelitiasis sintomática ha presentado importantes cambios en los últimos años; Desde su introducción en 1987 por Mouret y en 1990 por Gutiérrez, han demostrado ser un procedimiento seguro y efectivo. (Sanjeev Singla 2014)

La mayoría de las drogas en la historia de la los opioides hoy día se consideran adictivas tienen antecedentes de uso durante milenios en diferentes culturas; Por ejemplo, el opio es usado con fines medicinales desde hace aproximadamente 3.500 años; existen referencias del uso medicinal del cannabis en la medicina tradicional china; el uso del tabaco y la hoja de coca son ancestral en las culturas nativas de América, y el alcohol tiene referencias en todas



las culturas. Su uso problemático también ha sido descrito desde la antigüedad y se ha relacionado con conceptos de tipo moral como defectos del carácter, vicios o pecados. (Henrik Kehlet 2007) No obstante, las referencias de uso extendido, social y económicamente problemático a gran escala de estas sustancias son relativamente recientes. En Asia se encuentran desde el siglo XVIII; el tabaco, siendo de uso tradicional, sólo hasta el siglo XIX se extendió su uso de manera masiva en la población en forma de cigarrillos. Igualmente la cocaína, concentrada y purificada en el siglo XIX y usada inicialmente con fines terapéuticos, pronto se extendió para uso recreativo. Algunos investigadores relacionan este cambio en los patrones del consumo con varios sucesos como son la descontextualización del uso tradicional de estas sustancias de su marco ritual, ceremonial o medicinal a su empleo de manera recreativa; a los avances en la química que permitieron generar productos derivados altamente concentrados y fácilmente disponibles, acentuando sus efectos fisiológicos e incrementando su potencial adictivo; a la posibilidad de masificar su producción; y a la posibilidad de obtener grandes ganancias, teniendo consumidores fieles, cautivos de su adicción. (Hindle A 2008)

Los primeros enfoques para enfrentar el tema de la adicción fueron de tipo moral, pero a partir de 1810 se comenzó a plantear la adicción como una enfermedad y a crear instituciones para tratar alcohólicos, que posteriormente se abrieron hacia el morfinismo y el cocainismo. Hacia finales del siglo XIX el reconocimiento de las adicciones como problemas sociales graves generó la tendencia a presentar leyes que prohibían la venta de varias de estas sustancias, las cuales fracasaron en prevenir la adicción e incrementaron la criminalidad por el tráfico ilegal con consumidores renuentes a dejarlas, frente a una comunidad médica incapaz de tratar efectivamente el problema. (Correa Torres y cols 2004)

El tratamiento en instituciones continuó, inicialmente, con énfasis en el manejo de los síndromes de abstinencia y desintoxicación, logrando éxitos a corto y mediano plazo para algunas sustancias. El gran problema, hasta la fecha, son las recaídas a mediano y largo plazo, además de existir sustancias adictivas, como los opioides, para las cuales las recaídas son frecuentes y tempranas. (Hindle A 2008)

Estas situaciones generan un fuerte temor para el uso terapéutico de los derivados del opio tanto en los médicos, enfermeras, personal de salud como en los pacientes, familiares y relacionados, pues para los clínicos se plantea el dilema ético de tener la posibilidad de

generar de manera iatrogénica un problema adictivo y para los pacientes el temor a ser excluidos socialmente y ser tildados de adictos. (Hindle A 2008)

Aun así, los opioides son una gran herramienta terapéutica para el manejo del dolor y, en algunos casos, son imprescindibles. (Correa Torres y cols 2004)

El postoperatorio más benigno que presentan los pacientes colecistectomizados por vía laparoscópica frente a la tradicional técnica de laparotomía ha hecho que esta técnica se haya difundido ampliamente en la comunidad quirúrgica presentado una rápida aceptación tal vez no comparable a la aceptación previa de cualquier otra variante técnica. Este postoperatorio tan benigno ha llevado a algunos autores a plantearse la posibilidad de realizar la colecistectomía laparoscópica de manera ambulatoria, con las consecuentes implicaciones económicas que ello supone. (David C 2006)

Los dos principales problemas que se presentan en el postoperatorio de la colecistectomía laparoscópica son el desarrollo de náuseas, vómito y el dolor postoperatorio como causa más frecuente de ingreso, readmisión y convalecencia prolongada. (David C 2006)

El dolor postoperatorio no cumple una función útil y el peligro de no tratarlo es que aumenta la morbimortalidad postoperatoria. Su tratamiento satisfactorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. (David C 2006)

El dolor postoperatorio está asociado a un estímulo nocivo que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los llamados nociceptores; En su producción, concurren todos aquellos neuromediadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores del dolor, de persistir puede evolucionar a la cronicidad. (A. K. Brown 2004)

El objetivo primordial del manejo racional de los fármacos reside en optimizar la eficacia y minimizar la toxicidad. (Hindle A 2008)

La analgesia unimodal es insuficiente, por lo que se recomiendan actualmente las terapias multimodales, en las que se combinan diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos, lo cual produce un efecto sinérgico donde aumenta su potencia analgésica, disminuye sus dosis y reduce la posibilidad de aparición de sus efectos secundarios. (J. A. Szentel, A. Webb, C. Weeraratne, A. Campbell & H. Sivakumar 2015)

En la actualidad el manejo más importante es con analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroides (AINE), que tienen implicaciones en las concentraciones de las citocinas inflamatorias. (Hindle A 2008)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ )<sup>2</sup> son las principales citocinas pro inflamatorias. (Soledad CM 2005)

La IL-1 existe en dos formas: IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , producidas por dos genes distintos que activan los mismos receptores con idéntica afinidad. (Ortiz de la Peña RJ 2003)

El TNF- $\alpha$  es un mediador inflamatorio responsable de diversos cambios fisiológicos como hipotensión, fiebre, taquicardia, oliguria y cambios en el estado de conciencia; Estas citocinas son relacionadas con la hiperalgesia ocasionada por el proceso inflamatorio. (Soledad CM 2005)

Habitualmente, la analgesia de elección en el posoperatorio inmediato son los analgésicos derivados de opioides y los AINE, que tienen una potencia analgésica elevada y corta duración, entre los que destacan la morfina y el ketorolaco. (Soledad CM 2005)

La morfina es el opioide prototipo utilizado para el manejo del dolor postoperatorio; El ketorolaco es un AINE cuyo principal efecto se debe al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas al inhibir la COX-1, evitando la oxidación del ácido araquidónico. (Anesthesiology 2012)

## *1.2. OPIOIDES*

En sentido farmacológico los opiáceos, se aplica a las sustancias derivadas del opio, y en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína; Los opioide se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos que se emplean en la práctica de la anestesia y clínica del dolor; La endorfina se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

### *1.2.1. EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO*

El sistema opioide está compuesto por péptidos opioides endógenos y receptores opioides tiene varias funciones; la más conocida es la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva. El sistema opioide también se ha identificado en otros tejidos como en el sistema inmune, en las células cromafines y en el tejido reproductivo, pero allí sus funciones aún no son bien conocidas. (Cepeda MS, Carr AB 2003)

$\mu$	$\kappa$	$\delta$
mu (MOR)	kappa (KOR)	delta (DOR)

Tabla 1 Receptores opioides (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)

*1.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES*

El grupo de los analgésicos opioides incluye fármacos naturales como la morfina y la codeína, derivados semisintéticos como la buprenorfina y la oxycodona, y sustancias sintéticas como tramadol, tapentadol y fentanilo.

La estructura química de la morfina fue la base para el desarrollo de otras moléculas opioides. Al cambiar las cadenas laterales de la molécula se puede modificar la interacción del opioide con los receptores opioides y su potencia. (Bruton L.Lazo, J. S & Parker K.L 2003)

Familias	Péptidos transmisores	Receptores y afinidad	Analgesia
<b>Encefalinas</b>	Metencefalina Leuencefalina	delta>mu	Espinal, supraespinal, periférica
<b>Endorfinas</b>	Betaendorfina	mu>delta>> kappa	Supraespinal, periférica
<b>Dinorfinas</b>	Dinorfina A Dinorfina B	kappa>>mu	Espinal, supraespinal
<b>Endomorfina</b>	Endomorfina 1 Endomorfina 2	mu >> kappa	Espinal, supraespinal
<b>Orfanina FQ</b>	Nociceptina	ORL 1	Espinal Hiperalgnesia supraespinal

Tabla 2 Sistema opioide endógeno: ligandos y receptores (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)

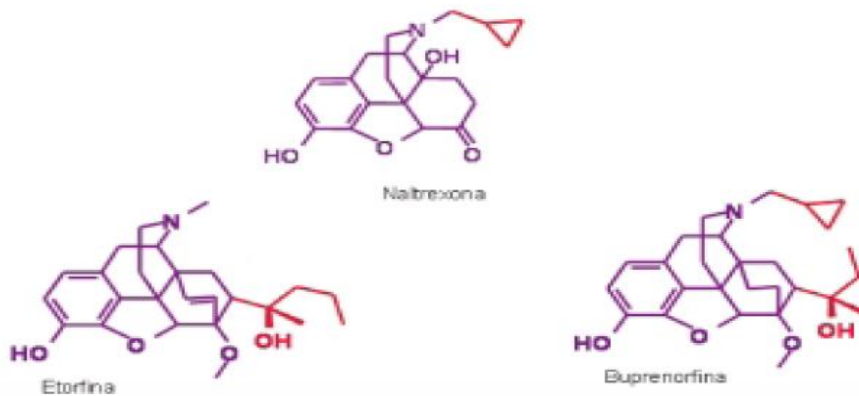


Figura 1 Estructura molecular de los opioides. Se muestra la estructura de la morfina (agonista del receptor opioide mu), de la naltrexona (antagonista de los receptores opioides) y de la buprenorfina un agonista antagonista. (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)

### 1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Los analgésicos opioides producen analgésica fisiológica pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominados receptores opioides, localizados dentro y fuera del sistema nervioso central (SNC). En el SNC se encuentran en el nivel pre y postsináptica, en la región medular (espinal) y supra medular (supraespinal). El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor. (Asa Rudin 2007)

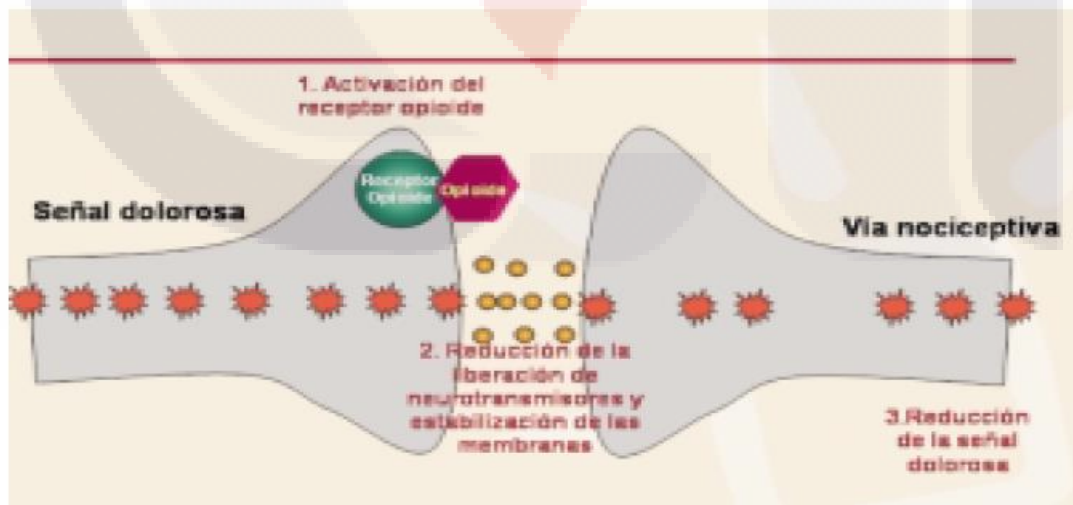


Figura 2 Mecanismo de acción de opioides. El efecto analgésico se consigue a través de dos mecanismos de acción (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)

Los analgésicos opioides, simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominamos receptores opioides y ocasionan reducción de la liberación de neurotransmisores y estabilización de las membranas. (Asa Rudin 2007)

Bloqueo de la transmisión sináptica: los opioides afectan la transmisión de señales inhibiendo la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorio como la sustancia P.

Estabilización de las membranas: los opioides producen estabilización de las membranas neuronales ocasionando hiperpolarización neuronal, modulando la entrada de potasio y de calcio a la célula, lo que conlleva desensibilización de la membrana postsináptica a la acción de la sustancia P. Estas dos acciones se traducen en disminución de la transmisión neuronal, con la producción consiguiente de analgesia. (Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F 2001)

#### *1.2.4. RECEPTORES*

La farmacología de los opioides debemos conocer las interacciones de estos analgésicos con los receptores. Los opioides ejercen su efecto farmacológico mediante interacción con diferentes receptores, que se encuentran en el SNC, pero también en algunos tejidos periféricos. (Asa Rudin 2007)

Los receptores opioides son proteínas que se encuentran en las superficies celulares y que atraviesan la membrana celular, conectando con otras moléculas en el interior de la célula. Al unirse a un opioide, el receptor transfiere una señal desde la parte externa hacia la parte interna de la célula, iniciando una cascada de eventos electroquímicos que generan una respuesta celular. . (Correa Torres y cols 2004)

Utilizando una analogía podemos considerar las moléculas opioides como “llaves” y a sus receptores como “cerraduras”. La llave y la cerradura tienen que acoplarse para que se produzca una respuesta. Si el opioide puede unirse y activar el receptor opioide, y se produce una respuesta celular. En el caso de los opioides, esta respuesta origina: (a) reducción de la liberación de neurotransmisores, y (b) estabilización de la membrana postsináptica estos dos eventos producen reducción del dolor. (Asa Rudin 2007)

Aparte de la analgesia, los opioides pueden producir efectos adversos; es así porque la misma llave puede abrir diferentes puertas, lo que da lugar a un espectro amplio de actividades. Se han descubierto cuatro tipos de receptores opioides:  $\mu$ , kappa, delta y ORL. (Asa Rudin 2007)

Afinidad del opioide por el receptor: Debido a las diferentes estructuras de las moléculas opioides, algunas se acoplarán a un determinado tipo de receptor mejor que otras. El tipo y la intensidad de la respuesta celular producida por un opioide depende no sólo del receptor al cual puede unirse el opioide, sino también en qué medida es funcional esta unión; La capacidad de unión de los opioides a los receptores se denomina afinidad del opioide por su receptor. La mayoría de los analgésicos opioides tienen una preferencia de unión por el receptor de tipo  $\mu$ . (Correa Torres y cols 2004)

La relación entre la cantidad del fármaco administrado y la respuesta que éste produce no es una línea recta, sino una curva sigmoidea o en forma de S (curva dosis-respuesta); Antes de que se inicie alguna respuesta se necesitará una determinada dosis; los aumentos posteriores en la dosis producirán un incremento en el efecto del fármaco el fenómeno que describe que, después de una determinada dosis, cualquier aumento posterior no produce mayor efecto se denomina efecto techo. (A. K. Brown 2004)

Un agonista se define como una molécula que tiene afinidad por el receptor y que tiene actividad intrínseca; Un antagonista tiene afinidad por el receptor, pero no muestra actividad intrínseca; bloquea el efecto de un agonista ocupando el receptor e impidiéndole su unión con el agonista. (B.M. Bujedo et al 2007)

### *1.2.5. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES CON BASE EN SU RELACIÓN CON LOS RECEPTORES.*

En su interacción con los receptores endorfnicos, los analgésicos opioides se clasifican como agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas.

Los agonistas se clasifican en puros y parciales los puros alcanzarán el máximo efecto posible y los parciales tienen afinidad por el receptor y se unen a él, pero muestran una actividad

intrínseca menor en comparación con un agonista puro. Aunque los agonistas parciales en el receptor  $\mu$  muestran una actividad intrínseca menor, pueden producir un efecto analgésico completo. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

La potencia de un analgésico opioide depende de varios aspectos como afinidad, actividad intrínseca, fuerza de unión y tiempo de permanencia de la unión con el receptor. La potencia analgésica de la buprenorfina o del fentanilo es mayor que la de morfina, se necesita una dosis menor para alcanzar el mismo efecto analgésico. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

### 1.2.6. EFICACIA CLÍNICA

Debe diferenciarse la “potencia analgésica” de la “eficacia analgésica”, pues el efecto analgésico de una sustancia depende de factores como la farmacocinética (proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento en el organismo) y de su farmacodinamia (el efecto fisiológico y la acción terapéutica). El efecto a la respuesta clínica puede estar influenciada por factores raciales y el sexo. (Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F 2001)

<b>Agonistas puros</b>	Desencadenan una respuesta biológica máxima, p. e. morfina, meperidina, fentanilo, hidromorfona, oxycodona y codeína.
<b>Agonistas parciales</b>	No desencadenan una respuesta biológica máxima, independientemente de la concentración alcanzada, p. e. buprenorfina.
<b>Agonistas-antagonistas</b>	Simultáneamente, activan un receptor y bloquean otro. Generalmente activan el receptor kappa y bloquean el receptor $\mu$ , p. e. butorfanol y nalbufina.
<b>Opioides atípicos</b>	Actúan sobre receptores opioides y sobre el sistema monoaminérgico. Es el caso del tramadol, mezcla racémica de dos isómeros, uno de los cuales es agonista $\mu$ ; el otro tiene un mecanismo monoaminérgico similar al de la amitriptilina. La combinación de estos mecanismos lo hace especialmente útil en el manejo del dolor neuropático.
<b>Antagonistas</b>	Se unen al receptor opioide, pero no producen ninguna respuesta, o bloquean la respuesta de un opioide, p. e. naloxona, naltrexona.

Tabla 3 Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores. (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)



---

**Agonistas puros**

- Morfina
- Metadona
- Fentanilo
- Codeína
- Tramadol
- Dihidrocodeína
- Oxycodona
- Tapentadol

**Agonistas/Antagonistas**

- Nalorfina
- Pentazocina
- Nalbufina

**Agonistas parciales**

- Buprenorfina

**Antagonistas**

- Naloxona y naltrexona
- 

Tabla 4 Clasificación de opioide con base en su relación con los receptores. (Cepeda MS, Roa JH,Ruiz 2001)

La OMS empleo un enfoque escalonado en el manejo del dolor que propone, en forma esquemática, el uso de analgésicos no opioides en el primer escalón, de opioides débiles en el segundo paso y de opioides potentes en el tercer nivel. (Greco 2017)

Este concepto ha sufrido varias adaptaciones y modificaciones, pero sin duda mantiene su utilidad.

*Analgésicos del segundo paso de la escalera de la OMS.*

Los opioides débiles, como codeína o tramadol, se prescriben en dosis bajas para el alivio del dolor moderado y en dosis plenas cuando el dolor es más severo. (Rico MA. 2007)

– Codeína: se debe tener en cuenta que un porcentaje importante de la población no puede transformar la codeína en morfina, por lo tanto en este grupo no habrá un efecto analgésico óptimo, pues la codeína es un pro fármaco que para lograr su efecto analgésico requiere biotransformarse en morfina.

– Tramadol: combina actividad opioide con inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, por esta razón es útil en dolor nociceptivo y en dolor neuropático.

– Dextropropoxifeno: está en proceso de retiro en varios países debido a problemas de seguridad. (Rico MA. 2007)

*Analgésicos del tercer pasó de la escalera de la OMS.*

La Morfina, hidromorfona, metadona, oxycodona, buprenorfina y fentanilo son los seis opioides más frecuentemente utilizados para el manejo del dolor severo. Los criterios para su selección incluyen pero no se limitan a ello perfil de eficacia global y de efectos adversos, inicio de acción, interacciones farmacológicas, potencial de abuso, aspectos como costo y disponibilidad y, por supuesto, tipo (nociceptivo/neuropático, agudo/crónico) y severidad del dolor. (Rico MA. 2007)

### *1.2.7. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES*

El mecanismo fisiológico que produce analgesia, es decir la fijación a receptores específicos, es también responsable de los efectos colaterales de los opioides. Los efectos adversos de los analgésicos opioides son predecibles y es fácil anticiparlos haciendo profilaxis. Cuando los efectos adversos se presentan deben tratarse oportunamente. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

Los efectos adversos pueden ser menores como náusea, vómito, estreñimiento, mareo y confusión; estos efectos son previsibles, por lo tanto se pueden evitar haciendo profilaxis y cuando se presentan se pueden controlar. Con el uso de opioides también se pueden producir efectos adversos mayores o serios, como depresión respiratoria y dependencia psicológica; estos efectos también son previsibles y pueden evitarse con el uso correcto del fármaco, por ejemplo seleccionando la forma de administración y el tipo de paciente candidato a recibir opioides. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Depresión respiratoria:* como frecuencia respiratoria menor de 8 por minuto o saturación de oxígeno menor del 90%, puede ocurrir cuando se hace titulación rápida con dosis altas de opioides o en pacientes sensibles; por tal razón en los botiquines de urgencias siempre debe haber un antagonista de los opioides como la naloxona. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

Aunque se considera que la reacción adversa más peligrosa es la depresión respiratoria severa, rara vez se observa en pacientes que no tienen problemas pulmonares pre-existentes. Este riesgo potencial es diferente para cada opioide y para cada vía de administración se debe utilizar naloxona cuidadosamente para evitar una reversión abrupta con la consecuente reaparición del dolor y la aparición de una crisis autonómica. (Ortiz de la Peña RJ 2003)

*Efectos sobre el estado de ánimo y sobre la conciencia:* los analgésicos opioides pueden producir sedación o euforia. (Cepeda MS, Carr AB 2003)

*Efectos cardiovasculares:* debido a que los opioides pueden dilatar venas y arterias periféricas, pueden producir hipotensión ortostática, por lo que se debe instruir a los pacientes que sufren de mareo, a sentarse o recostarse cuando éste se presenta, levantarse lentamente ayudará al paciente a prevenir el problema por las razones anteriores cuando se aplica un opioide por vía sistémica, debe hacerse lentamente. (Cepeda MS, Carr AB 2003)

*Sedación:* cuando se inicia la terapia con analgésicos opioides debe anticiparse una leve sedación y una alteración del desempeño cognoscitivo se debe instruir a los pacientes para que no conduzcan vehículos, ni usen maquinaria riesgosa, los pacientes y cuidadores deben ser advertidos acerca del potencial de caídas y accidentes. (Cepeda MS, Carr AB 2003)

*Náusea y vómito:* puede requerir manejo con antieméticos, según necesidad la náusea leve usualmente se resuelve de forma espontánea en pocos días, si la náusea persiste, puede ser apropiado ensayar un opioide alternativo, los antieméticos deben ser elegidos entre aquellos con más bajo perfil de efectos colaterales. (Cepeda MS, Carr AB 2003)

- 
- La administración de antieméticos, bien sea en forma profiláctica o terapéutica, debe hacerse con intervalos regulares.
  - Usar dosis terapéuticas plenas: es frecuente la sub-dosificación.
  - Si es necesario, se pueden combinar antieméticos con diferentes mecanismos de acción.
  - Hacer la elección del medicamento de acuerdo con la causa de la náusea y el vómito.
- 

Tabla 5 Náusea y vómito: principios de la terapia farmacológica. (Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F 2001)

*Otros síntomas:* los opioides pueden ocasionar prurito que puede ser tratado con antihistamínicos. También pueden inducir mioclonias que se alivian con el uso de opioides alternos o en casos severos con clonazepan. . (Roger Chou 2007)

*Titulación:* es el ajuste gradual de la dosis del analgésico, y es la mejor herramienta para prevenir la aparición de la mayoría de los efectos adversos, la titulación debe basarse en la necesidad individual. (Roger Chou 2007)

### 1.2.8. INTERACCIONES METABÓLICAS

El principal sistema enzimático para el metabolismo de los analgésicos opioides es el sistema de mono-oxigenasas (citocromo P450). Este sistema puede ser inhibido o inducido por otros medicamentos; Se han identificado más de 30 isoenzimas del CYP; las enzimas involucradas en el metabolismo de analgésicos son principalmente CYP3A4, CYP2D6 y la CYP1A2. Una comprensión clara de las interacciones del sustrato con los inhibidores y los inductores puede ayudar a predecir el riesgo de interacciones de algunos analgésicos. (Jean Xavier Mazoit 2007)

IMAO: no se recomienda asociar opioides con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) porque la interacción puede provocar estimulación del SNC y convulsiones. La reacción puede presentarse en pacientes que han tomado inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la toma de opioides. (Jean Xavier Mazoit 2007)

La Ranitidina puede disminuir el metabolismo de los opioides por lo tanto prolonga su vida media. (Jean Xavier Mazoit 2007)

*Combinación de analgésicos opioides:* no se recomienda combinar “agonistas puros”, como la morfina, con “agonistas antagonistas”, como la nalbufina. Existe evidencia experimental y práctica sobre algunas combinaciones de opioides que actúan como agonistas mu, por ejemplo buprenorfina más morfina, buprenorfina más tramadol. (Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F 2001)

*Combinación de analgésicos opioides con no opioides:* en general es recomendable asociar un opioide con acetaminofén, con AINES o con coanalgésicos según sea el caso. (Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F 2001)

*Combinación de analgésicos opioides con analgésicos:* existe evidencia sobre la racionalidad de algunas combinaciones, por ejemplo morfina más gabapentina y tramadol más gabapentina. (Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F 2001)

### 1.2.9. TOLERANCIA, ADICCIÓN Y DEPENDENCIA FÍSICA

Existen temores que limitan la utilización de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor. Estos temores son debidos, en parte, a la confusión que existe en los conceptos de: tolerancia, adicción y dependencia física. Estos son fenómenos fisiológicos, que no son sinónimos. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Tolerancia:* es una propiedad farmacodinámica y farmacocinética. Significa que con el paso del tiempo, se requiere aumentar las dosis del opioide para alcanzar el mismo efecto clínico observado inicialmente. Esta propiedad no es exclusiva de los opioides, también la tienen los anestésicos locales, los beta-bloqueadores o los vasopresores. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

En los pacientes con dolor por cáncer, los requerimientos de opioides permanecen estables por tiempos prolongados; es necesario aumentarlos solamente cuando la enfermedad progresa, por ejemplo cuando aparecen nuevas metástasis. La tolerancia usualmente no limita la efectividad del tratamiento con opioides. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Dependencia física:* es sinónimo de síndrome de abstinencia, propiedad farmacodinámica común a muchos medicamentos, como los antihipertensivos o los corticoides siempre debe realizarse una disminución progresiva de la dosis para evitar su aparición, y por lo tanto no debe ser ésta una razón para no administrar opioides, la dependencia física no quiere decir “dependencia psíquica” o “adicción”. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Adicción:* es un fenómeno de comportamiento, en el cual existe la necesidad de usar el analgésico, no para el control del dolor, sino para la obtención de un estado anímico especial. Contrario a lo que podría pensarse, los pacientes que reciben opioides para el manejo del dolor presentan con más frecuencia disforia que euforia. Varios estudios prospectivos han determinado que el riesgo de adicción con analgésicos opioides es bajo y se presenta especialmente en pacientes con historia previa de abuso de fármacos o antecedentes de problemas psicológicos. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

### *1.2.10. OPIOIDES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN*

#### *Epidural e Intratecal*

Proporciona buena analgesia; riesgo significativo de depresión respiratoria, algunas veces de comienzo tardío. Requiere monitoreo cuidadoso. El uso de bombas de infusión requiere equipo adicional y entrenamiento y costoso si se emplean bombas de infusión. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

#### *Intramuscular*

Las inyecciones son dolorosas; la absorción es errática, evitar esta vía cuando sea posible. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

#### *Intravenosa*

Es la vía de elección después de cirugía mayor, permite titular los bolos o hacer administración continua, requiere monitoreo especial, riesgo importante de depresión por dosificación inapropiada. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

#### *Oral*

Efectivos como por vía parenteral, en dosis apropiadas es la vía de elección usar tan pronto se tolere medicación oral. Las formas “retard” son adecuadas para el manejo del dolor crónico. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Subcutánea*

Usar cuando es necesario aplicar un volumen bajo en infusión continua y la vía intravenosa es difícil de mantener. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

*Transdérmica*

Útil para el manejo del dolor crónico estable, cuando no es posible la vía oral y en pacientes polimedcados, provee niveles plasmáticos estables y períodos largos de efectividad, suprime el paso por el tracto gastrointestinal y evita el efecto metabólico de primer paso (paso por el hígado), facilita la adherencia al tratamiento; desventajas: sistema no adecuado para manejar el dolor agudo, posibilidad de irritación local en el sitio de aplicación. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

La morfina intravenosa tiene un inicio aproximado de acción a los cinco minutos de inyectada, con un efecto pico dentro de los 20 minutos, y una duración de acción de tres a cuatro horas. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

Dosis de carga titulada	50 ug/kg hasta 4 veces	
Infusión IV o subcutánea	10-40 ug/kg/hora En recién nacidos de 10-20 ug/kg/h	
PCA (Analgésia controlada por el paciente)	Dosis bolo	20 ug/kg
	Intervalo seguridad	5 minutos
	Infusión basal	4 ug/kg/hora
NCA (Analgésia controlada por la enfermera)	Dosis bolo	20 ug/kg
	Intervalo seguridad	30 minutos
	Infusión basal	20 ug/kg/hora

Tabla 6 Guías para la administración de morfina. (Lönnqvist y Morton 2005)

Se metaboliza por la UGT2B7 (uridina-5´difosfato-glucuronosiltransferasa) a morfina-3-glucurónido, y morfina-6-glucurónido. La morfina- 3-glucurónido es el metabolito más abundante, con poca o nula afinidad por el receptor  $\mu$ , y sin actividad analgésica; contribuye a los efectos neuroexcitatorios que se pueden ver con la morfina en algunos pacientes.

La morfina-6-glucurónido tiene un potente efecto analgésico y se acumula en pacientes con insuficiencia renal. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

La morfina se une pobremente a proteínas, y tiene un alto coeficiente de extracción hepática. En los primeros 30 días de vida hay menor aclaramiento, que se dobla después del día 31, el aclaramiento de morfina está retrasado en los primeros tres meses de vida.

La vida media de eliminación cambia de 10 a 20 horas en lactantes pretérmino, a una o dos horas en niños pequeños. Las dosis en neonatos deben reducirse en un 25% a 30% por kilo de peso hay factores, como la cirugía cardíaca y el uso de vasopresores, que disminuyen el aclaramiento por disminución del flujo sanguíneo hepático y renal. (Soledad CM 2005)

Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal del niño, la potencia oral a parenteral es de un 50%; esto es, para obtener el mismo efecto, una dosis oral de morfina debe ser el doble de la vía intravenosa o subcutánea. Otros autores recomiendan una conversión oral a parenteral de 3:1; En escolares el aclaramiento renal es mayor que en adultos, con vida media más corta hay evidencia que soporta el uso de menor intervalo de morfina de liberación sostenida en niños cada 8 horas. (Soledad CM 2005)

La dosis subcutánea es una alternativa para niños que no toleren la vía oral y tengan accesos venosos difíciles. El volumen de infusión no debe exceder de 1 a 3 ml/ hora, y se deben utilizar catéteres delgados en tórax, muslos, brazos o abdomen. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

La vía de elección para tratar los síntomas en cuidados paliativos es la vía oral, pero ciertas circunstancias pueden imposibilitar su uso, siendo necesario recurrir a otras vías alternativas. Las posibles causas de pérdida o intolerancia de la vía oral pueden ser: intolerancia gástrica, imposibilidad de deglución, náusea y vómitos persistentes, intolerancia a opioides orales y necesidad de dosis más altas, malabsorción, debilidad extrema, estados confusionales, agonía, disminución de consciencia, obstrucción intestinal. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

En estos casos, otras vías alternativas a la oral pueden ser la vía intravenosa, rectal, intramuscular, sublingual y transtermina, aunque presentan ciertos inconvenientes. (Justad M. 2009)



En el caso de la vía intravenosa, la necesidad de personal adiestrado para su empleo, dificultad para el acceso venoso así como para su mantenimiento debido a la caquexia que presenta el paciente, la dificultad de su administración en domicilio y las frecuentes complicaciones (infecciones) y limitaciones que supone su uso junto a una menor autonomía y mayor coste son sus principales inconvenientes. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

Ante los problemas de disfagia o de absorción, la vía rectal puede resultar una buena opción. Sin embargo, a pesar de su bajo coste, hay pocos fármacos que se puedan emplear por dicha vía y su absorción es poco predecible, con una gran variabilidad en cuanto a su biodisponibilidad y absorción. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

La vía intramuscular presenta el gran inconveniente de ser muy dolorosa, además, a veces no existe suficiente masa muscular para su empleo (caquexia). (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

La vía transtermina podría ser otra opción ante la imposibilidad o dificultad de empleo de la vía oral o intravenosa pero presenta inconvenientes como el retraso de hasta 12-24 horas en alcanzar la situación de estado estacionario, con lo que conlleva un difícil control del dolor dentro de las primeras 72 horas en pacientes de cuidados paliativos. Además, presenta un periodo considerable de continuación del efecto tras su retirada y una gran variabilidad individual. Por todo esto, dicha vía se considera más apropiada para el control del dolor estable con dosis bajas-medias de opioides. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

La vía subcutánea supone una alternativa en situaciones en las que no resulta apropiado el empleo de la vía oral, intravenosa o intramuscular en pacientes tributarios de cuidados paliativos. Aproximadamente, el 60% de los pacientes terminales será candidato al uso de la vía subcutánea. La vía subcutánea resulta tan efectiva como la vía intravenosa, pero con la ventaja de ser menos invasiva, por ello es considerada para algunos de elección para el control del dolor. Además de esto, la vía subcutánea supone una opción segura y sencilla para el paciente, permitiendo un mayor confort y con ello probablemente una mejor calidad de vida, siendo su coste menor. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

### *1.2.11. VÍA SUBCUTÁNEA*

Definición de vía subcutánea; es el tejido subcutáneo o hipodermis es la tercera capa de la piel, encontrándose por debajo de la epidermis y dermis. Actúa como aislante térmico, reserva energética y almohadilla de protección frente a traumatismos mecánicos externos. Al contrario que otras capas de la piel, la hipodermis dispone de muy pocos receptores del dolor. Presenta una biodisponibilidad del 90%, eliminando el metabolismo de primer paso hepático. La vía subcutánea favorece las administraciones fármacos, ya que se extiende por toda la superficie corporal y no supone una limitación del acceso, como puede ocurrir con la vía intravenosa o intramuscular. Está muy irrigada, favoreciendo la absorción de fármacos, tiene capacidad de distensión gracias al tejido conectivo y es capaz de recobrar su estado natural tras la reabsorción del volumen de líquido administrado. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

La vía subcutánea no presenta barreras de absorción, pues la medicación entra directamente en el torrente circulatorio a través de los capilares a diferencia de la medicación oral que requiere de una metabolización previa en el hígado para poder alcanzar la circulación sistémica. El flujo sanguíneo y la solubilidad del medicamento determinan lo rápido que se absorberá. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

La absorción del fluido se produce por perfusión, difusión, presión hidrostática y presión osmótica. Se considera comparable la absorción de fluidos por vía subcutánea a la intravenosa, siempre que la velocidad, cantidad y el tipo de fluido sea el apropiado. El sistema linfático devuelve a la circulación general entre dos y cuatro litros de linfa al día; si se pretende aumentar esta capacidad, se producirá edema. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

La velocidad de absorción por vía subcutánea se puede incrementar mediante adición de hialuronidasa, masajes en la zona o aplicación de calor local. Igualmente, se puede reducir la velocidad de absorción por esta vía mediante la administración de vasoconstrictores, como adrenalina o aplicación de frío local. (Justad M. 2009)

El primer caso de uso de la vía subcutánea data de 1913, para el tratamiento de la diarrea infantil. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Sin embargo, no fue hasta 1940 cuando se empezaron a administrar sueros por vía subcutánea a niños. En 1950 se produjeron varios episodios de muertes y shock a consecuencia de cambios osmóticos durante la infusión subcutánea, que llevaron al abandono de la técnica. Posteriormente, se ha visto que dichos fallos se debieron a mal uso de la técnica, la administración de fluidos inapropiados por dicha vía (hipertónicos y sin electrolitos), volúmenes elevados de fluidos y velocidades de infusiones altas. (Justad M. 2009)

La deshidratación es un problema muy frecuente en pacientes ancianos y está relacionada con la morbimortalidad. Puede conllevar la aparición de confusión, disminución del volumen intravascular y de la filtración glomerular dando lugar a fallo renal y con ello posible acumulación de opioides responsables de la toxicidad. Además supone un riesgo de aparición de úlceras por presión y estreñimiento que hay que tratar. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

Si se consigue un control de la deshidratación a tiempo se pueden prevenir complicaciones u hospitalizaciones innecesarias. (Justad M. 2009)

La hipodermoclisis es tan efectiva como la rehidratación intravenosa pudiéndose emplear para tratar la deshidratación moderada-media, pérdida de fluidos secundarios a diuréticos, vómitos, diarrea, hipertermia, dificultad de administración de nutrición enteral y parenterales. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

La vía subcutánea supone una alternativa a la vía oral o intravenosa en pacientes de cuidados paliativos y en otros casos por presentar problemas para la administración oral de los medicamentos como: náuseas, vómitos, diarreas, disfagia, obstrucción intestinal, fistulas esófago-traqueales o entero-cutáneas (especialmente si se encuentran a nivel de intestino delgado, pues es a esa altura donde se absorben la mayoría de los fármacos), en situación de agonía, confusión o agitación en pacientes con demencia, disminución del nivel de conciencia, dolor resistente a morfina oral, dificultad de acceso venoso, oposición a otras vías de administración, debilidad generalizada, tumores con metástasis, postoperatorio, necesidad de administración de la medicación en centros no hospitalarios o en el domicilio, administración de quimioterapia, analgesia en pacientes con cáncer avanzado, mantenimiento de cierta movilidad en el paciente, estadio terminal (agonía), aversión a la vía oral, problemas de cumplimiento, deficiente control por otra vía. (Justad M. 2009)

Cuando se requieren niveles plasmáticos elevados de forma rápida debido a una exacerbación del dolor, la vía oral no es útil y una alternativa eficaz y que aporta mejor calidad de vida sería la subcutánea. Generalmente se suele emplear tanto para tratar el dolor de pacientes terminales cuando la analgesia resulta inapropiada a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de opioides y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por vía oral como para la hidratación. Se suele usar conjuntamente con la vía rectal y transtermina.

Los síntomas que se pueden tratar por vía subcutánea son: dolor, agitación, náuseas, vómitos, secreciones excesivas, convulsiones, disnea, tos, diarrea, hipertensión intracraneal, fiebre, sudoración. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

La administración de medicamentos por vía subcutánea y la hipodermocclisis ofrecen una serie de ventajas frente a la vía de acceso venosa es más segura, poco agresiva y menos compleja. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

Presenta menos complicaciones o las mismas que la hidratación intravenosa; tromboflebitis, catéter trombosado o septicemia Presenta complicaciones locales similares a la intravenosa; eritema, contaminación bacteriana o salida de fluido, pero poca incidencia de fallo cardíaco, hiponatremia, y menor riesgo de hipervolemia, no requiere heparinización de la vía y por tanto no presenta problemas de coagulación de la vía al parar la infusión a diferencia de la vía intravenosa. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

Es más confortable, no requiere sistema especial de infusión, ni inmovilización del miembro, permitiendo una mayor autonomía del paciente; pudiendo incluso realizarse infusiones nocturnas. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

En muchos estudios resulta igual de efectiva que la vía intravenosa, con una biodisponibilidad similar, viéndose que la infusión subcutánea presenta el mismo efecto analgésico que la intravenosa cuando se administra en infusión continua, evitando los picos y caídas de niveles en sangre y sin toxicidades importantes, otra ventaja es la posibilidad que ofrece de administrar pequeños volúmenes de medicamentos concentrados. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

El coste de la infusión subcutánea es dos veces menor a la intravenosa, entre otras razones, por requerir un material mínimo y menor tiempo de personal de enfermería cualificado para

la colocación de la vía y supervisión de la misma. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

Se puede considerar más coste-efectivo y más seguro que la vía intravenosa para la administración de fluidos durante corto tiempo (hipodermocclisis en pacientes deshidratados) y para algunos medicamentos todas estas ventajas derivan en una mayor calidad de vida del paciente. (Justad M. 2009)

En comparación con la vía intramuscular presenta menos riesgo de lesiones nerviosas, de formación de hematomas; al estar el tejido menos vascularizada y una velocidad de absorción similar alcanzando los picos plasmáticos entre 15-30 min después de la inyección. (Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E. 2009)

Al comparar la vía subcutánea con la oral se ha visto que la absorción, efectos adversos e interacciones son similares, las dosis a administrar también son similares a excepción de la morfina cuya relación dosis oral: subcutánea es 2:1. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

La hipodermocclisis presenta las siguientes ventajas: disminuye la incidencia de delirio y mejora los síntomas y la función cognitiva, previene la deshidratación disminuyendo así la aparición de úlceras por presión y estreñimiento, al absorberse más lentamente hay menos riesgo de sobrecarga hídrica y por tanto de afección del sistema cardiaco, por parte de los familiares supone la idea de estandardo un mínimo de cuidados estándares y para el paciente una esperanza. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

La morfina presenta una absorción y distribución rápida y es fotosensible supone el analgésico de primera línea para el control del dolor intenso de tipo oncológico (97%) seguido de la hidromorfina y diamorfina.

También se emplea en el control de los síntomas de agonía, o en el tratamiento de la disnea a dosis muy variables, resulta un fármaco muy flexible en cuanto a dosis y rutas de administración permitiendo un manejo rápido del dolor. (Bruton L.Lazo, J. S & Parker K.L 2003)

Un estudio comparo la eficacia y seguridad de la morfina administrada en infusión continua por vía intravenosa o subcutánea durante cuatro días, se observó que ambas vías son bioequivalentes se consiguen los mismos niveles en plasma por vía subcutánea que por vía

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

intravenosa alcanza concentraciones plasmáticas similares a la vía intravenosa a los 15 min después de su administración, es recomendable el empleo de la infusión continua frente a la intermitente por conseguir mantener niveles estables y prevenir el efecto bolo (nausea, sedación, aumento del dolor). La equivalencia de dosis de morfina intravenosa o subcutánea frente a la oral varía según los estudios. Para unos es 1:3; Por cada 200 mg de morfina intravenosa o subcutánea se requerirán 600 mg de morfina para administrar por vía oral. Otros consideran que la relación morfina oral respecto a la administrada por vía subcutánea es de 2:1. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

Para alcanzar los niveles en sangre apropiados de morfina se requiere más tiempo y dosis cuando se administra por vía subcutánea que por vía intravenosa. La velocidad de absorción de la morfina varía según la vía de administración; por vía intravenosa se inicia su efecto en menos de un minuto y alcanza el máximo a los 20 min; por vía intramuscular se inicia su efecto a los 15-30 minutos y el pico máximo de efecto analgésico aparece a los 45-90 min y por vía subcutánea; se inicia el efecto a los 15-30 minutos siendo su pico máximo analgésico a los 30-60 min. (Justad M. 2009)

La ficha técnica de la morfina inyectable al 1% indica que se puede administrar por vía subcutánea, las dosis aprobadas para administración subcutánea son de 20 mg/ 4h, iniciando con 10 mg; Otras referencias bibliográficas indican la infusión lenta de morfina, aunque remarcan atención a las concentraciones altas de morfina sulfato; no recomendadas por vía subcutánea y a los edemas; en cuya situación no se aconseja la administración subcutánea de morfina. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

Las dosis de morfina superiores a 130 mg parecen estar relacionadas con complicaciones de tipo placa que se caracterizan por: eritema, induración, edema, dolor o hematoma.

Para su administración por vía subcutánea se recomienda diluir en agua para inyectables o en suero fisiológico se recomienda administrar los opioides a una velocidad de infusión de 3-5 mL/ h hay que tener en cuenta las modificaciones cinéticas debidas a insuficiencia hepática, renal, alcalosis o hipoproteinemia, así como la posibilidad de toxicidad por el Opiode e igualmente se ha de tener precaución en casos de pacientes en estado de shock, pues al existir una alteración de la perfusión, puede que no se produzca una absorción completa a través de la vía subcutánea y una administración repetida puede ocasionar

sobredosis al absorberse una cantidad excesiva tras recuperación de la circulación. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

Puede emplearse en combinación con otros fármacos (hasta con cinco fármacos), la combinación más frecuente es hioscina o N-butilbromuro de hioscina, midazolam y morfina. Otras combinaciones son: hioscina-morfina, morfina-midazolam, a veces produce efectos indeseables como alucinaciones, náuseas, confusión, estreñimiento, sedación. (Justad M. 2009)

La morfina oral respecto a la administrada por vía subcutánea sufre efecto de primer paso que origina un metabolito activo que parece ser responsable de los efectos adversos de la morfina, originándose en mayor cantidad cuando se administra por vía oral que por vía subcutánea. (Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. 2001)

El metabolito activo de la morfina es el morfina-6-glucuronido (M6G) este metabolito tiene actividad analgésica que dura más cuando se administra por vía subcutánea que por vía intravenosa.

Sin embargo, el efecto adverso que produce por acción directa sobre el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral es menor cuando se administra por vía subcutánea. (Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. 2005)

### *1.2.12. ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO*

Los opioides son los fármacos más efectivos para controlar el dolor postoperatorio (POP) por vía sistémica este concepto es válido para los casos en donde una técnica de bloqueo neural (epidural, regional, etc.) no es aplicable o está contraindicada por la condición del paciente. La información suministrada al paciente antes de cirugía acerca de los métodos de control del dolor posquirúrgico, las formas de evaluación y la discusión de sus expectativas ha demostrado ser de gran ayuda para la efectividad de las terapias. (Ortiz de la Peña RJ 2003) Constituyen que el 58% de los pacientes presentan dolor moderado o severo en el momento de abandonar la sala de recuperación postanestésica, teniendo en cuenta que sólo el 6% de los mismos reciben morfina por vía intravenosa, mientras que un 40% reciben paracetamol. La deficiente utilización de opioides constituye la persistencia de la problemática, entre las causas subyacentes como: miedo y/o preocupación a provocar depresión respiratoria,

adicción, desconocimiento de las características farmacocinéticas/farmacodinámicas y empleo de regímenes o vías de administración inadecuados. Habría que añadir la dificultad en la valoración precisa de la sensación dolorosa, distinguiéndolas de otras sensaciones de tipo psicológico, como el miedo o la ansiedad. (Ortiz de la Peña RJ 2003)

La colecistitis en sus diversas formas es la entidad quirúrgica más frecuente entre la población de los países industrializados, la causa más común de la colecistitis y el cólico biliar es la colelitiasis alrededor de 5 a 25% de la población occidental adulta tiene cálculos vesiculares; cerca de 2 a 4% de éstos se vuelven sintomáticos cada año. (Bhawana Rastogi 2016)

La ahora tan socorrida cirugía de corta estancia (también llamada fast track surgery), ha disminuido el periodo de convalecencia postquirúrgica y, si a ello le aunamos un manejo efectivo del dolor, se asocia a mayor satisfacción del paciente, movilización temprana, estancia hospitalaria más corta y a disminución en los costos. Es por esto y por muchas otras razones que la cirugía de invasión mínima continúa siendo una técnica de presente y futuro en el siglo XXI, independientemente de estos beneficios, un porcentaje importante de los pacientes continúan sufriendo de dolor en el postoperatorio. (Bhawana Rastogi 2016)

A pesar del progreso y entendimiento de su fisiopatología, el manejo del dolor postoperatorio continúa siendo insatisfactoria en este tipo de cirugías.

Se han empleado agentes opioides y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); de estos últimos, los inhibidores de la COX-2 se desarrollaron en un intento de inhibir la ciclooxigenasa 2 y, con ella, la síntesis de prostaciclina, sin que tuviese efecto sobre la acción de la ciclooxigenasa 1 que se encuentra en el tracto gastrointestinal, riñones y plaquetas. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

Los AINEs clásicos actúan inhibiendo principalmente a la enzima ciclooxigenasa (COX) de modo no selectivo, inhiben por tanto los dos subtipos: COX-1 y COX-2.

Los opioides son fármacos utilizados para el tratamiento del dolor. Entre éstos, la morfina sigue siendo el fármaco prototipo y de elección con el cual se comparan todos los demás, es el alcaloide natural más abundante que se obtiene del opio entre otros mecanismos farmacológicos, interactúa con receptores opioides  $\mu$ , produciendo analgesia espinal;



además de que puede interactuar con receptores opioides localizados en estructuras supra espinales, activando de igual manera el sistema supraespinal. (Ayten Saraçoğlu 2016).

Es el prototipo de los analgésicos opioides, debido a su buena eficacia analgésica, y a su buena hidrosolubilidad que le permite ser utilizada por todas las vías de administración posibles, y suficiente biodisponibilidad (20-30%) como para poder ser administrada por vía oral, tras su administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad farmacológica, probablemente por la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su escasa liposolubilidad, alto grado de ionización, pH, fijación proteica y rápida conjugación con el ácido glucurónico, al utilizar esta vía de administración, es conveniente reducir la dosis inicial a 75% de la convencional hasta ver la tolerabilidad y respuesta del paciente, así como infundirla muy lentamente a razón de 1 mg/minuto, para lo que puede ser conveniente diluir previamente la dosis total a inyectar en 5 o 10 mL de suero salino o glucosado, se metaboliza en el hígado dando dos metabolitos 3 y 6 glucurónicos. (Yoon-Jung Kim 2016)

Dentro de los efectos adversos, la morfina puede producir hipotensión por liberación de histamina; ejercer una acción directa sobre el nodo sinoauricular y originar bradicardia; además produce somnolencia, depresión respiratoria, alteraciones del humor como euforia; reduce la motilidad gastrointestinal, causa náusea, vómito y retención urinaria. (Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH 2000)

Los opioides son más eficaces en el tratamiento del dolor que los AINEs, la adición de los AINEs a los opioides reduce las necesidades de éstos, además de sus efectos secundarios en el periodo postoperatorio temprano. (Roger Chou 2007)

Los antiinflamatorios no esteroideos son drogas que inhiben la ciclooxigenasa (COX), enzimas que participan en la síntesis de prostaglandinas y se han establecido como apéndices útiles en el tratamiento del dolor los AINEs bloquean tanto la COX-1 como la COX-2, Se piensa la activación de la COX-2 que es responsable de la producción de sustancias pro inflamatoria, mientras que la activación de la COX-1 se cree que participa en la síntesis homeostática prostanoide. Los inhibidores no selectivos de la COX-1 pueden alterar la función plaquetaria y conducir a incremento de la hemorragia perioperatoria; el sangrado gastrointestinal y el de la herida quirúrgica pueden ser la razón por la que los clínicos se

rehúsen a utilizar los AINEs en el periodo perioperatorio, incluso en el caso de cirugía menor. (David C 2006)

La introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib, han superado algunas de estas limitaciones; la ganancia en la seguridad se ha demostrado en ensayos clínicos controlados para uso perioperatorio. (David C 2006)

## **CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El control del dolor postoperatorio es un reto en el ámbito quirúrgico la prevalencia del dolor postoperatorio exige conocer los principales factores que condicionan el grado de dicho dolor: Intervención quirúrgica, preparación preoperatoria, posibles complicaciones postoperatorias, el tratamiento anestésico, la calidad de los cuidados postoperatorios.

Dentro de la prevalencia del dolor postoperatorio nos podremos encontrar complicaciones: Endocrino metabólicas, respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales, psicológicas.

La característica más destacada del dolor postoperatorio es que su intensidad es máxima en las primeras 24 horas y disminuye progresivamente. (Roger Chou 2007)

La colecistectomía laparoscópica es un procedimiento quirúrgico abdominal donde se puede presentar dolor postoperatorio el cual es subestimado; dada la frecuencia de este procedimiento quirúrgico en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo es necesario el adecuado manejo del dolor y así facilitar una movilización activa, pasiva y precoz, para conseguir una plena recuperación funcional, evitar las complicaciones relacionadas con el dolor y evitar la cronicidad del dolor. (Ali A. Dabbagh 2009)

¿El uso de Morfina vía subcutánea o intravenosa se puede utilizar como alternativa analgésica para manejo en este tipo de procedimientos en pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

## *2.1.HIPOTESIS*

¿La administración de morfina subcutánea es igual de efectiva que la morfina intravenosa para analgesia postoperatoria, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada?

## *2.2.OBJETIVOS*

### *2.2.1. OBJETIVO GENERAL*

Comparación de la analgesia postoperatoria de la morfina por dos diferentes vías de administración en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

### *2.2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS*

1. Evaluar la eficacia de la administración de morfina subcutánea en analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.
2. Mostrar vías de administración alternativas para el manejo del dolor postoperatorio.
3. Calcular la proporción de pacientes que presentan efectos adversos a las diferentes vías de administración aplicadas.
4. Verificar el uso de analgésicos coadyuvantes de rescate.

## *2.3.JUSTIFICACIÓN*

El tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio sigue siendo fuente de numerosas publicaciones en la literatura médica especializada. En muchas ocasiones se ha minimizado esta problemática basándose en una serie de conceptos erróneos entre los que cabe destacar los siguientes:

1. El dolor es una consecuencia inevitable de todo acto quirúrgico.
2. Aún si es desagradable resulta inocuo y de duración limitada.
3. En raras ocasiones alcanza niveles intolerables y, si puede ser soportado por algunos pacientes, lo pueden soportar todos.
4. Los analgésicos y demás procedimientos, empleados en el alivio del dolor, implican determinados tipos de riesgo, en consecuencia, deben ser evitados en la medida de lo posible.
5. El alivio del dolor puede enmascarar el reconocimiento de ciertas complicaciones quirúrgicas postoperatorias, y de esta forma, convertirse en un peligro potencial del propio paciente.
6. Todo dolor postoperatorio presenta características similares con independencia del tipo y naturaleza de la intervención quirúrgica.
7. La valoración subjetiva por parte del paciente es la única que resulta válida para determinar el grado de dolor.

En la búsqueda de rutas alternas para la administración de fármacos potentes que permitan el control del dolor postoperatorio se han ensayado las vías intravenosa e intramuscular y recientemente sublingual y subcutánea y la tendencia a utilizar opiáceos para el control del dolor postoperatorio, el cual es lo más temido por muchos pacientes incluso más que el evento quirúrgico o anestésico razón por la que se ha considerado conveniente explorar rutas de administración poco empleadas pero más confortables y seguras.

Es por ello que se decidió la realización de este estudio para corroborar en esta institución la comparación de la analgesia postoperatoria de la morfina por dos vías de administración.

El dolor sigue siendo el síntoma que con mayor frecuencia refieren los pacientes en el periodo postquirúrgico, por lo que el alivio de éste sigue representando una de las metas principales del médico anestesiólogo.

Los opioides siguen siendo los fármacos de elección en el control del dolor postoperatorio severo.

## CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

### 3.1.DISEÑO METODOLÓGICO

Experimental, longitudinal, prospectivo, descriptivo y comparativo.

### 3.2.DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Todos los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendido de marzo a octubre 2017.

#### 3.2.1. CRITERIOS

*Criterios De Inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 a 60 años de edad, ambos sexos, neurológicamente íntegros y en pleno uso de sus facultades mentales.
- Paciente ASA 1 - 2 que sean sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.
- Pacientes extubados al término del procedimiento quirúrgico y con estancia en unidad de cuidados postanestésica
- Consentimiento informado aceptado por paciente o tutor legal para participar en el estudio.
- Hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad postoperados de colecistectomía
- Vía laparoscópica con 3-4 puertos
- Peso entre 60 y 90 kg, que fueron manejados con anestesia general balanceada exclusivamente (utilizando midazolam, fentanilo, propofol y sevoflurano) y que aceptaron ser incluidos en el estudio bajo consentimiento informado y de ética firmados.

*Criterios De Exclusión:*

- Pacientes que sean sometidos a anestesia regional o anestesia general combinada.
- Pacientes bajo ventilación mecánica.

### *Criterios de eliminación*

- Negación a procedimiento.
- Pacientes que estén manejados bajo infusión de analgésicos opioides previo a intervención.
- Pacientes con historia de alergia conocida a morfina.
- Pacientes egresados previos a 24 horas de la intervención.

Sujetos postoperados de colecistectomía laparoscópica convertida en colecistectomía abierta, pacientes a los que se les infiltró la piel con anestésico local, o que se les hubiera realizado otro tipo de cirugía además de la programada, casos que presentaran complicaciones transoperatorias tales como: choque hipovolémico, choque anafiláctico, edema pulmonar agudo, insuficiencia renal aguda, alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones cardíacas, pacientes que por alguna complicación requirieran egreso a la unidad de cuidados intensivos.

### *3.2.2. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA*

Pacientes identificados en sala de urgencias o en servicio de cirugía con las características ya descritas y próximas a su ingreso a quirófano.

### *3.2.3. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN*

Nuestra investigación se llevara a cabo en las salas de quirófano del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido de marzo a octubre del 2017.

## *3.3.DISEÑO ESTADISTICO*

### *3.3.1. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:*

*Dependiente:*

EVA inicio, 4, 8 hrs cualitativa, ordinal

Complicaciones cualitativa, nominal

*Independiente:*

Subcutáneo o intravenosa cualitativa dicotómica

Sexo cualitativo dicotómico

Edad cuantitativa, razón

IMC, cuantitativa, razón

ASA Cualitativa, ordinal

### *3.4.DISEÑO ESTADÍSTICO*

- Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21.
- Estadística descriptiva:
- Para las variables cuantitativas se emplearon mediana y moda
- Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.
- Estadística inferencial:
- Para medir las diferencias entre los 2 grupos se utilizó:

U de mant witney: para variables cualitativas ordinales y cuantitativas con distribución libre

X<sup>2</sup>: para variables dicotómicas

Se consideró  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

### *3.5.LOGÍSTICA Y RECURSOS DEL PROYECTO*

Los pacientes elegibles para el estudio son de ambos sexos, que sean mayores de 18 años, ASA 1 y 2, neurológicamente íntegros, que no tengan historia conocida de alergia a morfina que vayan a someterse a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A su ingreso a quirófano se monitorizara a base de electrocardiografía de 5 derivaciones, pulsioximetría, capnografía, presión arterial no invasiva, todos los pacientes serán sometidos a anestesia general bajo administración de midazolam 50mcg/kg, fentanil 3–4mcg/kg, propofol 2 – 2.5mg/kg, cisatracurio 100–150mcg/kg. El mantenimiento será bajo sevoflurano 1 CAM a 2 CAM; durante el transanestésico recibirán ketorolaco 1mg/kg IV, ranitidina 50mg IV, ondansetron 8 mg IV, dexametasona 8mg IV, la aplicación de morfina subcutánea o intravenosa se realizara posterior a la inducción de la anestesia general y previa a la incisión quirúrgica. Después de obtener el consentimiento informado y la autorización de los sujetos en estudio, se les instruyo en el preanestésico inmediato la identificación de la escala visual análoga (EVA) de 1 a 10. Posterior a la inducción se realizar asepsia y antisepsia de la región deltoides y se aplicara con aguja de 8mm vienen con un gauge de 31G morfina subcutánea 100mcg/kg.

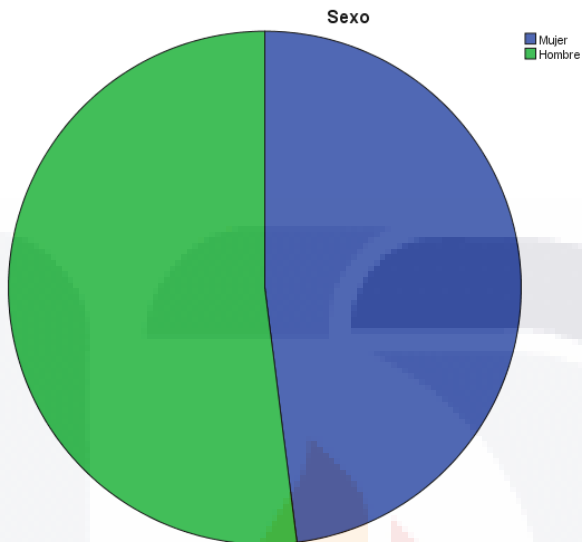
Al grupo 2 posterior a la inducción y previo a la incisión quirúrgica se aplicara vía intravenosa morfina a razón de .1mg/kg en pacientes adultos los cuáles serán evaluados al ingreso, 4 y 8 horas así como efectos adversos y analgesia de rescate.

El procedimiento anestésico será protocolizado en sala se les colocara monitoreo continuo no invasivo con electrocardiograma, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva (PANI) y capnografía. La inducción anestésica se realizó con midazolam a 50 mcgs /kg, fentanilo de 3-5 mcg/kg, propofol 2-3 mg/kg y se brindara bloqueo neuromuscular con cisatracurio de .1 mg/kg, intubados con sonda tipo murphy de diámetro interno variable entre 7.0 y 9.0 de acuerdo al paciente, se conectaran a un circuito semicerrado con un volumen tidal a 6.6 mL/kg, frecuencia respiratoria entre 10 y 16 para mantener una SpO2 entre 95-100% y EtCO2 entre 27-33 mm Hg, la relación inspiración espiración será 1:2, con PEEP de 4-6. El mantenimiento se llevara a cabo con oxígeno al 100% a tres litros por minuto, sevoflurano a una concentración alveolar mínima entre 1-2, fentanilo con una tasa entre 2-4 mcg/kg/hora. Durante el transanestésico se administrara medicación coadyuvante ondasetron 100 mcg/kg, dexametasona 8 mg iv, ketorolaco 30 mg iv, se valorara la intensidad del dolor a través de la escala visual análoga (EVA) al ingreso 4, y 8 horas. La presencia de efectos colaterales será evaluada en los mismos tiempos establecidos para la EVA los pacientes que presenten una EVA mayor o igual a cinco se les administrara analgésico de rescate tipo AINE.



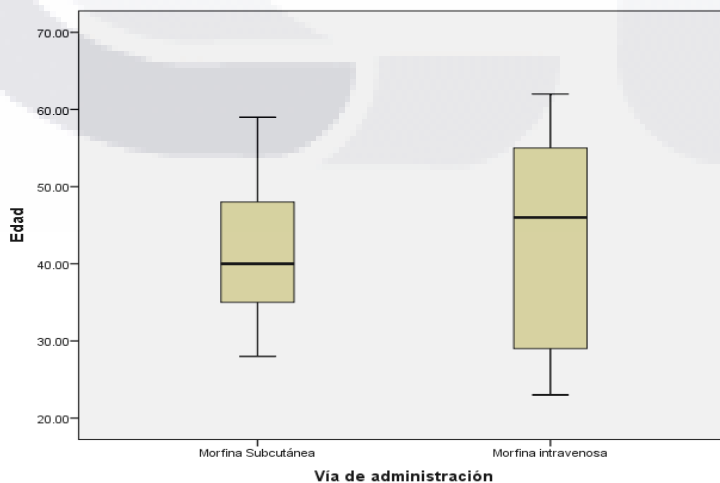
#### 4. RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes, 24 mujeres (48%), 26 Hombres (52%).



Grafica 1 Grafica de acuerdo a sexo.

Pertenecientes a 2 grupos: Morfina subcutánea (Grupo 1) 32 pacientes e intravenosa (Grupo 2) 18 pacientes, con una mediana de edad de 40 años para el grupo 1 y 46 años para el grupo2



Grafica 2 Edad por vía de administración.

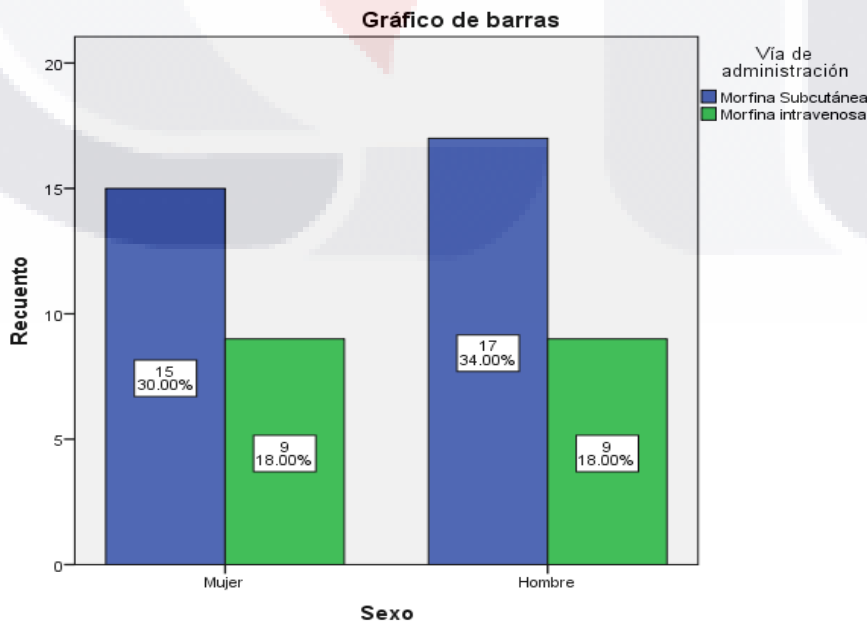
Del total de los pacientes estudiados 50 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente con técnica de distribución de 4 en 2 grupos donde el grupo 1 recibió morfina subcutánea y el grupo 2 morfina intravenosa.

**Sexo por Grupo**

		Morfina Subcutánea	Morfina intravenosa	
		Grupo 1	Grupo 2	
Sexo	Mujer	15 (30%)	9 (9%)	24
	Hombre	17 (34%)	9 (18%)	26
Total		32	18	50

Tabla 7 Sexo por grupo 1 y 2.

Sexo: De los pacientes estudiados 26 correspondieron al sexo masculino y 24 al femenino, de los 26 correspondientes al sexo masculino 17 recibieron morfina subcutánea (34%) y 9 vía intravenosa (18%), de los 24 correspondientes al sexo femenino 15 recibieron morfina subcutánea (30%), y 9 vía intravenosa (18%), se han operado más hombres que mujeres pero los sexos se distribuyeron homogéneamente.

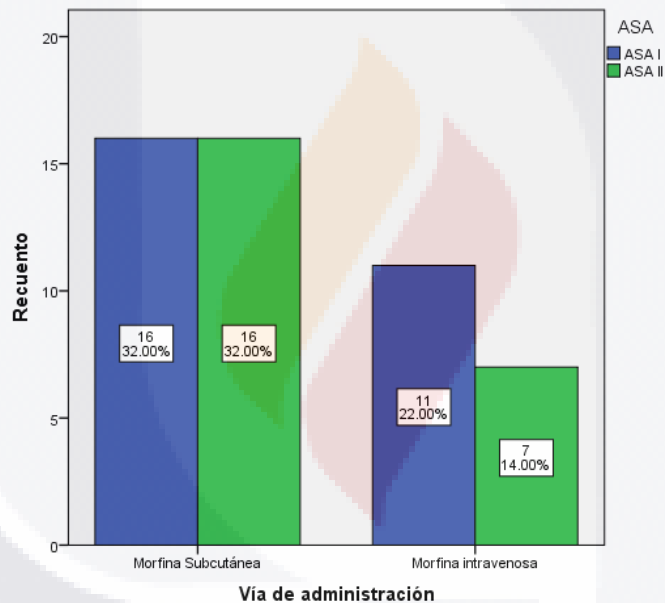


Grafica 3 Sexo por grupo 1 y 2.

ASA: Para el estado físico ASA, del total de los 50 pacientes 32 para la vía subcutánea 16 fueron ASA I (32%), 16 ASA II (32%) para la vía intravenosa ASA I 11 pacientes (22%), 7 ASA II (14%) con una  $p = .454$  (*U de Mann-Whitney*).

Vía de administración		ASA		Total
		ASA I	ASA II	
Morfina Subcutánea		16 (32%)	16 (32%)	32
		11 (22%)	7 (14%)	
Total		27	23	50

Tabla 8 ASA I ASA II

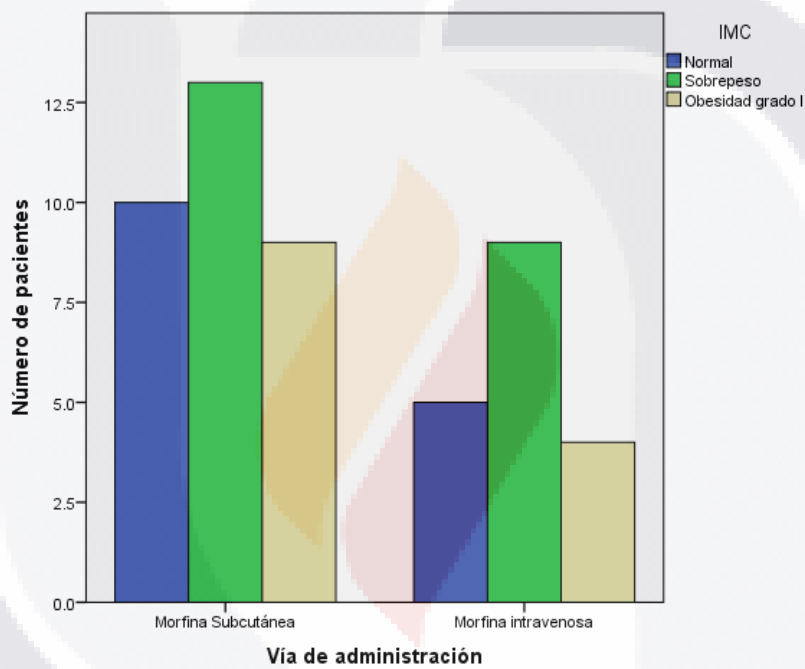


Grafica 4 ASA I ASA II

IMC: Peso. El peso de ambos grupos tubo una distribución homogénea, con peso normal vía subcutánea 10 (20 %), con sobre peso 13 (26 %), con obesidad Grado I 9 (18%), para la vía intravenosa 5 (10%), con sobre peso 9 (18 %), con obesidad Grado I 4 (8 %). Esto significa en el caso de la variable de resultado (EVA) no puede adjudicarse al peso de los pacientes. Con  $p = .922$  (*U de Mann-Whitney*).

		IMC			Total
		Normal	Sobrepeso	Obesidad grado I	
Vía de administración	Morfina Subcutánea	10 (20%)	13 (26%)	9 (18%)	32
	Morfina intravenosa	5 (10%)	9 (18%)	4 (8%)	18
Total		15	22	13	50

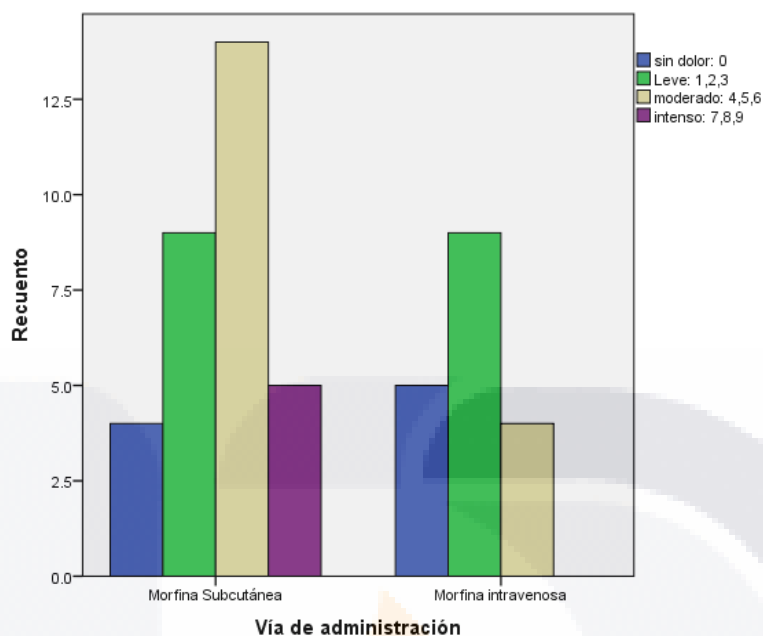
Tabla 9 IMC por grupo 1 y 2



Grafica 5 IMC por grupo 1 y 2.

**ESCALA EVA AL INGRESO:**

Para el EVA al ingreso en la unidad de cuidados postanestésicos, para el grupo 1 ( vía subcutánea ) del total de los 32 pacientes 4 (12.5%) sin dolor , 9 pacientes (28.1%) tuvieron dolor leve , 14 pacientes dolor moderado (43.7%), 5 pacientes dolor intenso (15.6%), para el grupo 2 ( vía intravenosa ) del total de los 18 paciente , sin dolor 4 pacientes ( 22.2%), intenso 0 . con una p=.010 (U de Mann-Whitney).



Grafica 6 EVA al ingreso por grupo 1 y 2

		sin dolor: 0	Leve: 1,2,3	moderado: 4,5,6	intenso: 7,8,9	Total
Vía de administración	Morfina Subcutánea	4 (12.5%)	9 (28.1%)	14 (43.7%)	5 (15.6%)	32
	Morfina intravenosa	5 (27.7%)	9 (50%)	4 (22.2%)	0	18
Total		9	18	18	5	50

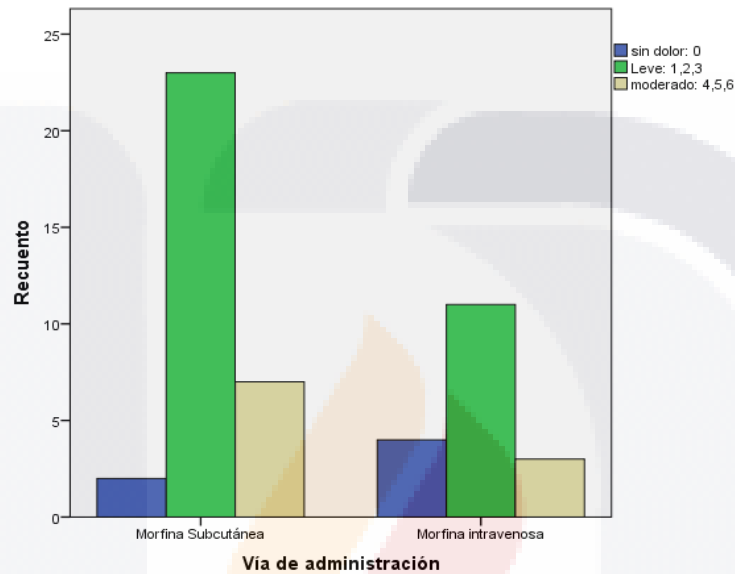
Tabla 10 EVA al ingreso por grupo 1 y 2

ESCALA EVA A LAS 4 HORAS:

		sin dolor: 0	Leve: 1,2,3	moderado: 4,5,6	Total
Vía de administración	Morfina Subcutánea	2 (1.6%)	23 (71.8%)	7 (21.8%)	32
	Morfina intravenosa	4 (22.2%)	11 (61%)	3 (16.6%)	18
Total		6	34	10	50

Tabla 11 EVA a las 4 horas

El EVA (Escala Visual Análoga) a las 4 horas: Para el grupo 1 ( morfina subcutanea ) de los 32 pacientes 2 (1.6%) sin dolor , con dolor leve 23 pacientes ( 71.8%), con dolor moderado 7 pacientes (21.8%), para el grupo2 (morfina intravenosa ) del total de 18 pacientes 4 (22.2% ) sin dolor, 11 pacientes (61%) con dolor leve y 3 pacientes ( 16.6% ) dolor moderado.  $p=.219$  (*U de Mann-Whitney*).



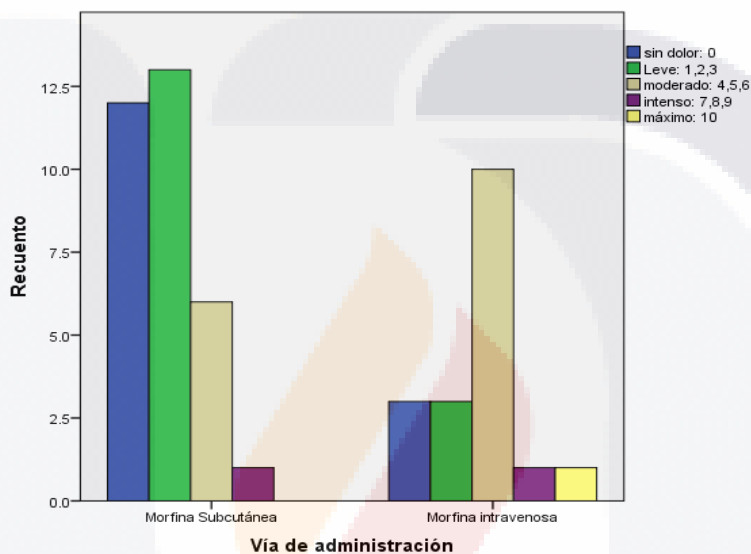
Grafica 7 EVA a las 4 horas

ESCALA EVA A LAS 8 HORAS:

Vía de administración	Morfina	EVA_8					Total
		sin dolor: 0	Leve: 1,2,3	moderado: 4,5,6	intenso: 7,8,9	Máximo 6.00	
Subcutánea	Morfina	12 (37.5%)	13 (40.6%)	6 (18.7%)	1 (3.1%)	0	32
	Morfina intravenosa	3 (16.6%)	3 (16.6%)	10 (55.5%)	1 (5.5%)	1 (5.5%)	18
Total		15	16	16	2	1	50

Tabla 12 EVA a las 8 horas

El EVA (Escala Visual Análoga) a las 8 horas: Para el grupo 1 ( morfina subcutánea) del total de los 32 pacientes sin dolor 12 (37%), con dolor leve 13 pacientes (40.6%), con dolor moderado 6 pacientes (18.7%), con dolor intenso 1 paciente (3.1%). Para el grupo 2 ( morfina intravenosa) del total correspondiente de 18 pacientes, sin dolor 3 pacientes (16.6%) con dolor leve 3 pacientes (16.6%) con dolor moderado 10 pacientes (55.5%), con dolor intenso (5.5%) y con máximo dolor 1 paciente (5.5%).  $P=0.006$  (*U de Mann-Whitney*).



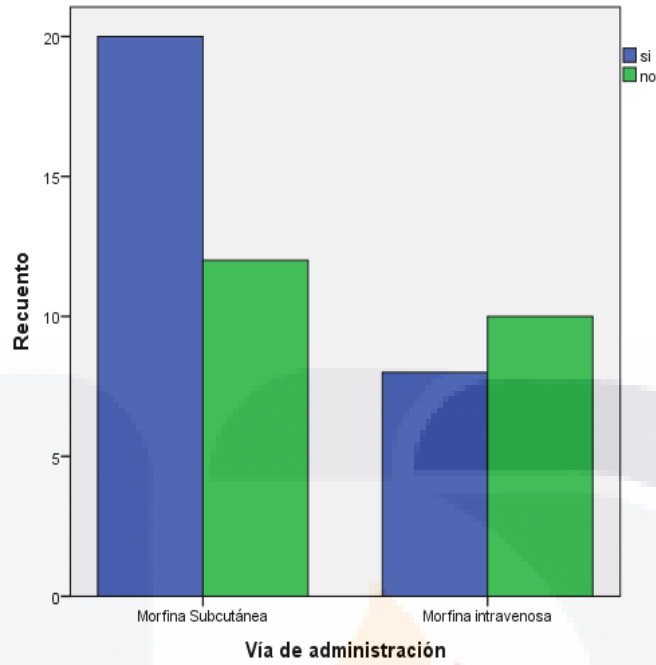
Grafica 8 EVA a las 8 horas.

NECESIDAD DE ANALGESICO DE RESCATE:

		Si	no	Total
Vía de administración	Morfina Subcutánea	20 (62.5%)	12 (37.5%)	32
	Morfina intravenosa	8 (44.5%)	10 (55.5%)	18
Total		28	22	50

Tabla 13 Necesidad de analgésico de rescate.

Para el analgésico de rescate: En el Grupo 1 ( morfina subcutánea) del total de los 32 pacientes 20 (62.5%) si requirieron analgésico de rescate, 12 (37.5%) no requirieron para este grupo, para el grupo 2 ( morfina intravenosa) del total de 18 pacientes, 8 pacientes (44.5%) si requirieron analgésico de rescate, 10 pacientes (55.5%) no requirieron analgésico con  $P=0.22$  lo cual no fue significativo.



Grafica 9 Necesidad de analgésico de rescate.

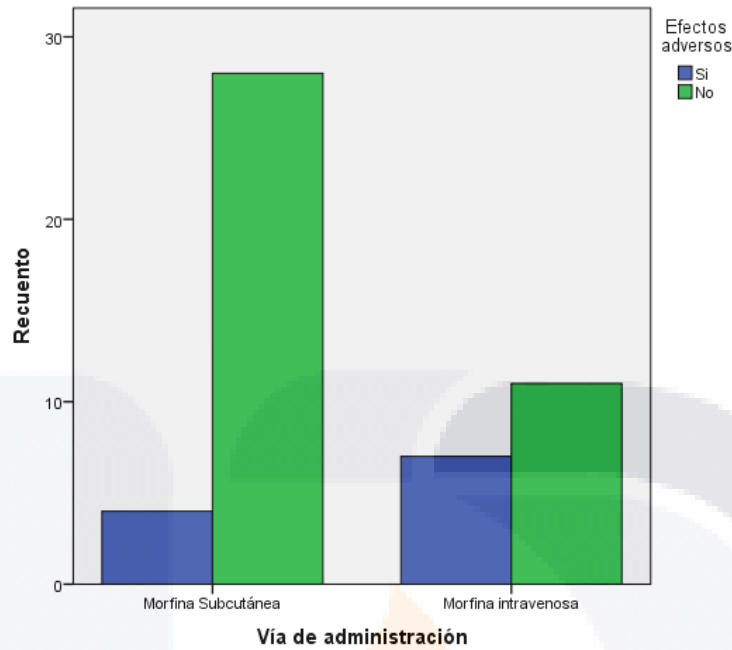
EFFECTOS ADVERSOS:

		Efectos adversos		Total
		Si	No	
Vía de administración	Morfina Subcutánea	4 (12.5%)	28 (87.5%)	32
	Morfina intravenosa	7 (39%)	11 (61%)	18
Total		11	39	50

Tabla 14 Efectos adversos por grupo 1 y 2.

Para los efectos adversos: Al analizar el efecto adverso de acuerdo a la vía de administración de nuestros grupos de estudio se obvio que para el grupo 1 (vía subcutánea) 4 pacientes (12.5%) si presentaron efectos adversos, 28 pacientes (87.5%) no presentaron efectos adversos, para el grupo 2 (morfina intravenosa) del total de 18 pacientes 7 pacientes (39%) si presentaron algún efecto adverso, 11 pacientes (61%) no presentaron efecto adverso.





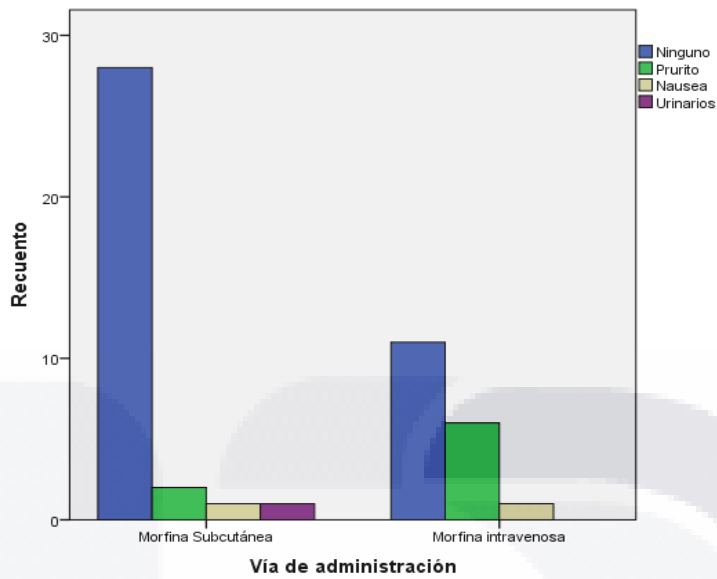
Grafica 10 Efectos adversos por grupo 1 y 2.

TIPO DE EFECTO ADVERSO:

		Ninguno	Prurito	Nausea	Urinarios	Total
Vía de administración	Morfina Subcutánea	28 (87.5%)	2 (6.25%)	1 (3.12%)	1 (3.12%)	32
	Morfina intravenosa	11 (61%)	6 (33.5%)	1 (5.5%)	0	18
Total		39	8	2	1	50

Tabla 15 Tipo de efecto adverso por grupo 1 y 2

Tipo de efecto Adverso: Para el tipo de efecto adverso para el grupo 1 (vía subcutánea) del total de 32 pacientes, 28 pacientes (87.5%) no tuvieron ningún efecto adverso, 2 pacientes (6.25%) presentaron prurito, 1 paciente (3.12%) náusea, 1 paciente 3.12% (tenesmo). Para el grupo 2 (vía intravenosa) del total de 18 pacientes, 11 pacientes (61%) no tuvo ningún evento adverso, 6 pacientes (33.5%) presentaron prurito, 1 paciente (5.5%) náusea. P.031 (*Chi cuadrada*)



Grafica 11 Tipo de efecto adverso por grupo 1 y 2.

PRUEBAS ESTADISTICAS:

U de Mann-Whitney:

	ASA	IMC	EVA_ING	EVA_4	EVA_8
p	.454	.922	.010	.219	.006

Prueba para variables cualitativas dicotómicas para 2 grupos

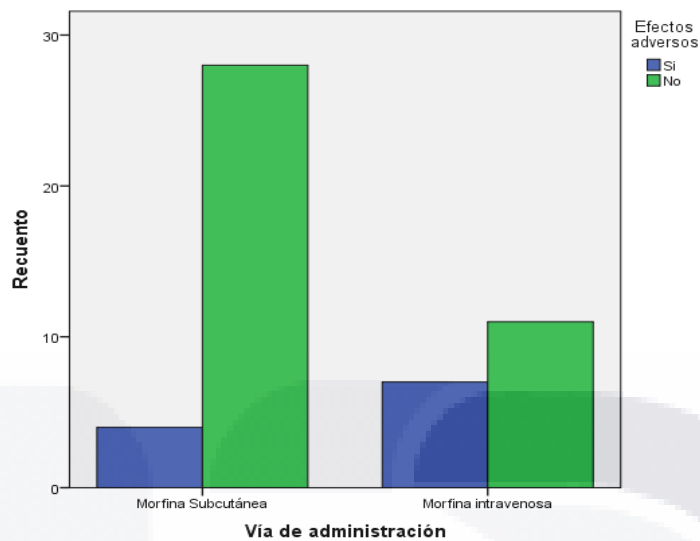
Tabla 16 U de Mann-Whitney para dos grupos.

CHI CUADRADA:

		Efectos adversos		
		Si	No	Total
Vía de administración	Morfina Subcutánea	4	28	32
	Morfina intravenosa	7	11	18
Total		11	39	50

P: .031

Tabla 17 Chi cuadrada Efectos adversos por grupo 1 y 2.

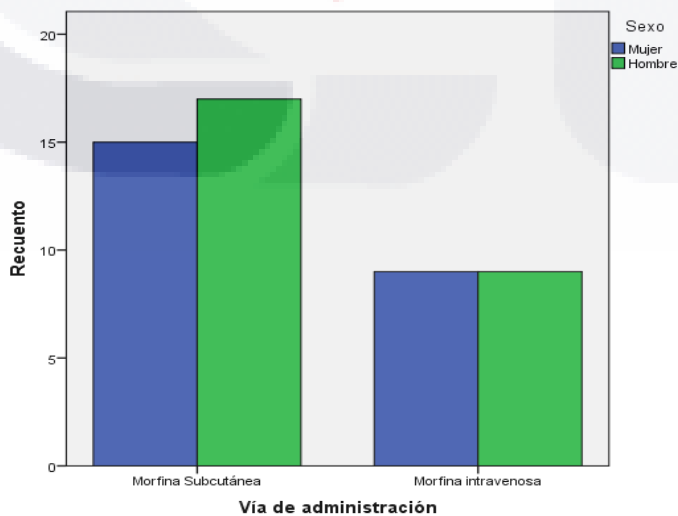


Grafica 12 Efectos adversos por grupo 1 y 2

Vía de administración		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
Morfina Subcutánea		15 (46.8%)	17 (53.2%)	32
	Morfina intravenosa	9 (50%)	9 (50%)	18
Total		24	26	50

P: .832

Tabla 18 Chi cuadrada sexo por dos grupos.



Grafica 13 Chi cuadrada por dos grupos

## 5. DISCUSIÓN

El manejo del dolor agudo postoperatorio siempre ha sido un reto para el anestesiólogo. El procedimiento abdominal con dolor agudo postoperatorio que puede ser subestimado, nos hace responsables del manejo adecuado del dolor para facilitar una movilización pasiva y conseguir una plena recuperación funcional y evitar las complicaciones relacionadas con el dolor. El estándar del oro para el manejo de la analgesia es la morfina, de ahí partimos para comparar la analgesia por dos vías de administración, siendo así que la vía subcutánea es de fácil administración, la administración por vía subcutánea que ofrece algunas ventajas sobre la vía intravenosa siendo más seguro, poco agresiva y menos compleja. La morfina oral respecto a la administrada por vía subcutánea sufre efecto de primer paso que origina un metabolito activo que parece ser responsable de los efectos adversos de la morfina, originándose en mayor cantidad cuando se administra por vía oral que por vía subcutánea. En este estudio se comparó la efectividad de las vías subcutánea e intravenosa, partiendo así de la hipótesis de que la morfina subcutánea es igual de efectiva que la morfina intravenosa para analgesia de dolor agudo postoperatorio de pacientes posquirúrgicos de colecistectomía, con mínimos efectos adversos. Con los resultados de este estudio la morfina por vía de administración subcutánea, produce buena analgesia para dolor agudo postoperatorio mas no iguala las condiciones analgésicas de la morfina por vía intravenosa para analgesia inmediata, siendo así necesario el uso en más de las veces de analgésico de rescate, más la presencia de efectos adversos por esta vía demostró ser mínimos y menores que por la vía intravenosa, La velocidad de absorción de la morfina varía según la vía de administración, por vía subcutánea; se inicia el efecto a los 15-30 minutos siendo su pico máximo analgésico a los 30-60 min, considero que sigue siendo una buena alternativa para el manejo del dolor agudo postoperatorio, por lo que en estudios posteriores se pudiera encontrar una dosis adecuada para alcanzar una mejor biodisponibilidad y poder equiparar los efectos analgésicos de la morfina intravenosa con los mínimos efectos adversos.

## 6. CONCLUSIÓN

No se demostró que la administración de morfina vía subcutánea sea igual de efectiva que la vía intravenosa para analgesia postoperatoria, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Lo que si se demostró significativamente ser una vía alterna para manejo del dolor agudo postoperatorio, el uso de la morfina subcutánea si demostró haber presentado menor incidencia de efectos adversos que la vía intravenosa.

También se evidencio que por esta vía de administración se requirió el uso en mayor número de veces de analgésico de rescate pero no hubo diferencias significativas.

Por lo que concluimos que la morfina por vía subcutánea además de haber demostrado ser una buena alternativa para manejo de dolor agudo postoperatorio en pacientes postoperados de colecistectomía laparoscópica, no es mejor ni más recomendable que la vía intravenosa, debido a mayor necesidad de analgésico de rescate y mejor analgesia postquirúrgica por vía intravenosa. Para alcanzar los niveles en sangre apropiados de morfina se requiere más tiempo y dosis cuando se administra por vía subcutánea que por vía intravenosa.

## 7. GLOSARIO

Alodinia: Dolor provocado por un estímulo, que en condiciones normales no lo provoca.

Analgesia: ausencia del dolor a un estímulo doloroso.

Anestesia Dolorosa: percepción de dolor ante un área anestésica o insensible.

Dermatoma: segmento sensorial cutáneo, correspondiente a una metamera nerviosa

Disestesia: sensación desagradable, espontánea o evocada.

Dolor central: asociado con lesión del sistema nervioso central.

Dolor Fisiológico: en el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.

Dolor patológico: Respuestas anormales de estimulación dolorosa.

Dolor por desaferentación: secundario a la pérdida de estimulación sensorial, del Sistema Nervioso Central, desde el sistema Nervioso Periférico.

Endorfina: es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

Estímulo Doloroso: estímulo que produce Daño ante un estímulo Normal.

Farmacocinética: Estudio cuantitativo de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de sustancias químicas del organismo y de la duración de estos efectos “Lo que el cuerpo hace con el fármaco”.

Farmacodinámica: Es la relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico “Lo que el fármaco le hace al cuerpo”.

Hiperalgnesia: Respuesta exagerada ante un estímulo doloroso.

Hiperestesia: Sensibilidad Aumentada ante el estímulo sensorial.

Hiperpatía: síndrome Doloroso caracterizado por una respuesta exagerada ante un estímulo especialmente repetitivo.

Hipoalgesia: sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.

Hipoestesia: sensibilidad disminuida al estímulo sensorial.

Neuropatía: Alteración patológica de un nervio.

Nociceptor: Receptor sensible a un estímulo nociceptivo, o a un estímulo que se volverá nociceptivo.

Opiáceos: es un término que se aplica a las sustancias derivadas del opio, y en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio.

Opioide son proteínas G acopladas a segundos mensajeros cuyos ligandos naturales son los opioides endógenos.

Parestesia: sensación Anormal Tipo calambre u hormigueo, espontanea o evocada.

Umbral doloroso: la mínima sensación dolorosa que un apersona pueda conocer.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

Ali A. Dabbagh. Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. Zanco J. Med, 2009.vol. No2, 13.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management, "Practice Guidelines for acute pain management in the perioperative setting," *Anesthesiology*, 2012; 116, (2), 248–273

Åsa Rudin. Morphine Metabolism after Major Liver Surgery. *ANESTHESIA & ANALGESIA*, 2007.Vol. No.4, 108.

Ayten Saraçoğlu. Perioperative Effects of Different Narcotic Analgesics Used to Improve Effectiveness of Total Intravenous Anaesthesia. *Turk J Anaesth Reanim*, 2016 vol 5, 44.

B.M. Bujedo et al. Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence, *Revista española de Anestesiología y Reanimación*, 2007; 54 (1): 29-40.

Bhawana Rastogi, VP Singh, Kumkum Gupta, Manish Jain, Meetu Singh, Ivesh Singh. . Postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy by preemptive use of intravenous paracetamol or ketorolac: A comparative study. *Subharti Medical College*, 23 July 2016 10 (2), 173.

Bruton L.Lazo, J. S & Parker K.L (2003) Goodman y Gilman.Las bases de la farmacología de la terapéutica. México: McGraw- Hill Interamericana Editorial

Cepeda MS, Carr AB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 1464-1468

Cepeda MS, Rao JH, Ruiz F, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 351-361.

Cohen M, Schecter W. Perioperative pain control: A strategy for management. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 1243-1257.



- Correa Torres y cols. Analgesia postoperatoria con morfina base en cirugía abdominal Rev. Ciencias Médicas; 2004; 4(1): 3-12.
- David C. Analgesic Treatment after Laparoscopic Cholecystectomy. Thue Bisgaard, April 2006 no.4, 835.
- Greco. Vía subcutánea [Internet]. Es.slideshare.net. 2017 [Citado 27 Marzo 2017]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/cselgreco/vía-subcutánea>
- Henrik Kehlet. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. 2007 ELSEVIER, 21, 157.
- Hindle A. et. Al. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain, Critical Care & Pain, 2008; 8 (3): 111-115
- Infusiones subcutáneas (hipodermocclisis) – Procedimientos diagnósticos y terapéuticos Medicina Interna Basada en la Evidencia [Internet]. Empendium.com. 2017 [Citado 27 Marzo 2017]. Disponible en: <http://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.IV.24.6>.
- J. A. Szentel\*, A. Webb, C. Weeraratne, A. Campbell, H. Sivakumar and S. Leong. (January, 2015). Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANIw) monitoring: a randomized clinical trial. BJA, 1, 1-6.
- Jean Xavier Mazoit. Morphine in Postoperative Patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Metabolites. Anesthetic Pharmacology Preclinical Pharmacology, 2007 vol. 7, 105.
- Josephs D. Tobias. Pain management following laparoscopy can we do better. Saudi Journal Anesthesia, March 2013; 2(3), 177.
- Justad M. (2009) Continuous subcutaneous infusion: an efficacious, cost-effective analgesia Alternative at the end of life Home Health Nurse... 2009; 27(3):140-7.

K. Brown, Strategies for postoperative pain management, *Clinical Anaesthesiology*, 2004; 18 (4): 703-717

Milica Prostran. 1\*, Katarina Savić Vujović 1, Sonja Vučković 1, Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016 vol.2, 44.

Millet M, Goenaga M, Garde C, Carrera JA. Utilización de la vía subcutánea. *Aten Primaria*. 2001; 28(10):694-695.

Ortiz de la Peña RJ, Analgesia multimodal en cirugía laparoscópica. *Rev. Mex Cir Endosc* 2003; 4 (3): 128-133.

Rico MA. La Escalera Analgésica de la OMS Cumplió 20 Años: Historia y Desafíos. *RID* 2007; 2: 10-15. [www.revistaiberoamericanadedolor.org](http://www.revistaiberoamericanadedolor.org)

Roger Chou.\* Debra B. Gordon, y Oscar A. de Leon-Casasola, z Jack M. Rosenberg, x Stephen Bickler, Tim Brennan, k Todd Carter, \*\* Carla L. Cassidy, y Eva Hall Chittenden, Ernest Degenhardt, xx Scott Griffith, Renee Manworren, Bill McCarberg. (2007 February). Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *ELSEVIER*, Vol. 17, 131-157.

Sanjeev Singla. Pain Management after Laparoscopic Cholecystectomy-A Randomized Prospective Trial of Low Pressure and Standard Pressure Pneumoperitoneum. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014 vol 2, 237.

Soledad CM, Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 1225–1232

Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D, Roldán Castillo B, Castaño Moreno E, Palazón García E. Utilización de la vía subcutánea en atención primaria. *Rev Clin Med Fam*. 2009; 2(8):426-433.

Trujillo Gómez CC, Montoya Restrepo M, Bruera E. Vías alternativas a la vía oral para administración sistémica de opioides en Cuidados Paliativos. Revisión de la literatura. *Med Pal*. 2005; 12(2):1-15.

Villarejo DM, Murillo ZJR, Alvarado HH. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin* 2000; 1 (2): 106-137.

Yoon-Jung Kim, Young Kang<sup>1</sup>, Hye-Yeon Park<sup>1</sup>, Jae-Ran Lee. STEP signaling pathway mediates psychomotor stimulation and morphine withdrawal symptoms, but not for reward, analgesia and tolerance. *Experimental & Molecular Medicine*, 26 February 2016: vol.2, 157



ANEXOS

ANEXO A. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Morfina subcutánea
 
 Morfina intravenosa

Se realizara mediante una hoja de recolección de datos la cual será la siguiente.

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ ASA \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

PESO IDEAL (TALLA CM-100): \_\_\_\_\_

ANALGESIA POSTOPERATORIA EN UCPA: ESCALA EVA

1)0: sin dolor 2) leve: 1, 2,3 3) moderado. 4, 5,6 4) intenso: 7, 8,9 5) 10: el peor dolor

POSTOPERATORIO	EVA	ANALGESICO DE RESCATE
INGRESO A LA UCPA		
4 HRS		
8 HRS		

EFFECTOS ADVERSOS: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_, CUAL: \_\_\_\_\_

## ANEXO B. CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con la Ley General de Salud, título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I Disposiciones comunes, Artículo 13 y 14. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el artículo 21, se manifiesta que:

Se me ha explicado que padezco de \_\_\_\_\_ y que se me propone participar en el proyecto **Comparación de la Analgesia Postoperatoria de la morfina por dos vías de administración** para estudiar las alternativas terapéuticas para el manejo de dolor postoperatorio en cirugía de colecistectomía laparoscópica.

Se me ha explicado que se aplicara un fármaco opioide llamado Morfina en la vía subcutánea o Intravenosa para el manejo del dolor Agudo posterior a la cirugía de colecistectomía Laparoscópica. Este procedimiento es adicional al manejo que requiere mi enfermedad, además que se me realizaran valoraciones cada 0, 4, 8 y 12 horas que son totalmente inofensivas.

Se me explico que la aplicación de este fármaco puede dar como resultados probables; absorción sistémica, náusea, vómito, estreñimiento, retención urinaria, depresión respiratoria, tolerancia, supresión, constipación, retención urinaria. Esto se resolverá con las indicaciones del médico.

Los resultados de este estudio ayudaran a determinar las alternativas de tratamiento del dolor agudo postoperatorio en cirugía colecistectomía laparoscópica, en mi caso y en el de otros pacientes.

Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación en este.

Se me aclaro que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicara mi nombre o se revelara mi identidad.

En caso de que presente algún malestar debido al medicamento se me brindara la oportunidad de cambiar a otro o en su caso abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.

Se me aclaro que este medicamento que se me aplicara será proporcionado por el investigador y no realizare aportación económica extra con fines de esta investigación.

Con fecha \_\_\_\_\_ habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo \_\_\_\_\_ con número de expediente \_\_\_\_\_ acepto participar en el estudio comparación de la analgesia posoperatoria de la morfina por dos vías de administración.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma Testigo