



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**COMBINACIÓN DE MORFINA Y FENTANILO EN
ANESTESIA SUBARACNOIDEA, ¿ESTÁ JUSTIFICADO
SU USO?**

TESIS

PRESENTADA POR

Ariana Michelle Torquemada Pérez

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR

Dra. María de la Luz Torres Soto

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ARIANA MICHELLE TORQUEMADA PÉREZ
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
PRESENTE

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:

“COMBINACIÓN DE MORFINA Y FENTANILO EN ANESTESIA SUBARACNOIDEA, ¿ESTÁ JUSTIFICADO SU USO”

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 10 de Enero de 2020.

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

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/26/19
Aguascalientes, Ags., a 19 Junio de 2019.

DRA. ARIANA MICHELLE TORQUEMADA PEREZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 23 de Mayo de 2019, con número de registro **2019-R-20**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

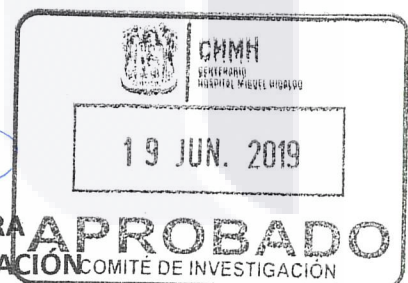
“COMBINACION DE MORFINA Y FENTANILO EN ANESTESIA SUBARACNOIDEA, ¿ESTA JUSTIFICADO SU USO?”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Torres Soto', written over a horizontal line.

Dra. María de la Luz Torres Soto
Asesora de Tesis

Jefa del Departamento de Enseñanza del Centenario Hospital Miguel Hidalgo

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Olvera Romo', written over a horizontal line.

Dr. Javier Olvera Romo
Profesor Titular del Posgrado de Anestesiología

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'D. Luna Estrada', written over a horizontal line.

Dra. Dora Luz Luna Estrada
Jefa del Servicio de Anestesiología

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

26 de noviembre de 2019

**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 ARIANA MICHELLE TORQUEMADA PÉREZ, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“COMBINACIÓN DE MORFINA Y FENTANILO EN ANESTESIA SUBARACNOIDEA. ¿ESTÁ JUSTIFICADO SU USO?”

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

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

ATENTAMENTE

**Dra. María de la Luz Torres Soto
Profesora del NAB y asesora de Tesis**

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

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar, quiero agradecer a la doctora María de la Luz Torres Soto, quién ha sido mi maestra y asesora en la elaboración de este trabajo; quien creyó y me apoyó en el proyecto, tanto de manera personal como institucional, y me alentó para que concluyera esta investigación.

Quiero agradecer también a todos mis maestros en esta etapa de formación, así como a mis compañeros residentes quienes de igual manera me apoyaron en el proceso de elaboración de esta tesis y me motivaron a concluirla satisfactoriamente.

A mi familia, con quien siempre he contado incondicionalmente en el proceso para cumplir cualquier meta que me proponga.

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo y al personal que ahí labora por haberme ofrecido el lugar, apoyo y los medios necesarios para llevar a cabo mi formación.

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes por haberme dado otra parte muy importante de mi formación, por dotarme de herramientas para formarme integralmente, así como saber buscar el conocimiento y aplicarlo.

INDICE

	Página
INDICE	1
INDICE DE TABLAS	3
INDICE DE GRÁFICOS	3
ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1	8
Marco teórico	8
Marco contextual	8
Efectos adversos asociados al uso de opioides por vía intratecal.....	14
CAPÍTULO 2	22
Investigación clínica.....	22
Justificación.....	22
Metodología	22
Hipótesis	23
Criterios de selección	23
Definición de variables	24
Tamaño de la muestra	25
Análisis de la información	26
Recursos necesarios para la investigación.....	26

Aspectos éticos 26

CAPÍTULO 3 27

 Resultados 27

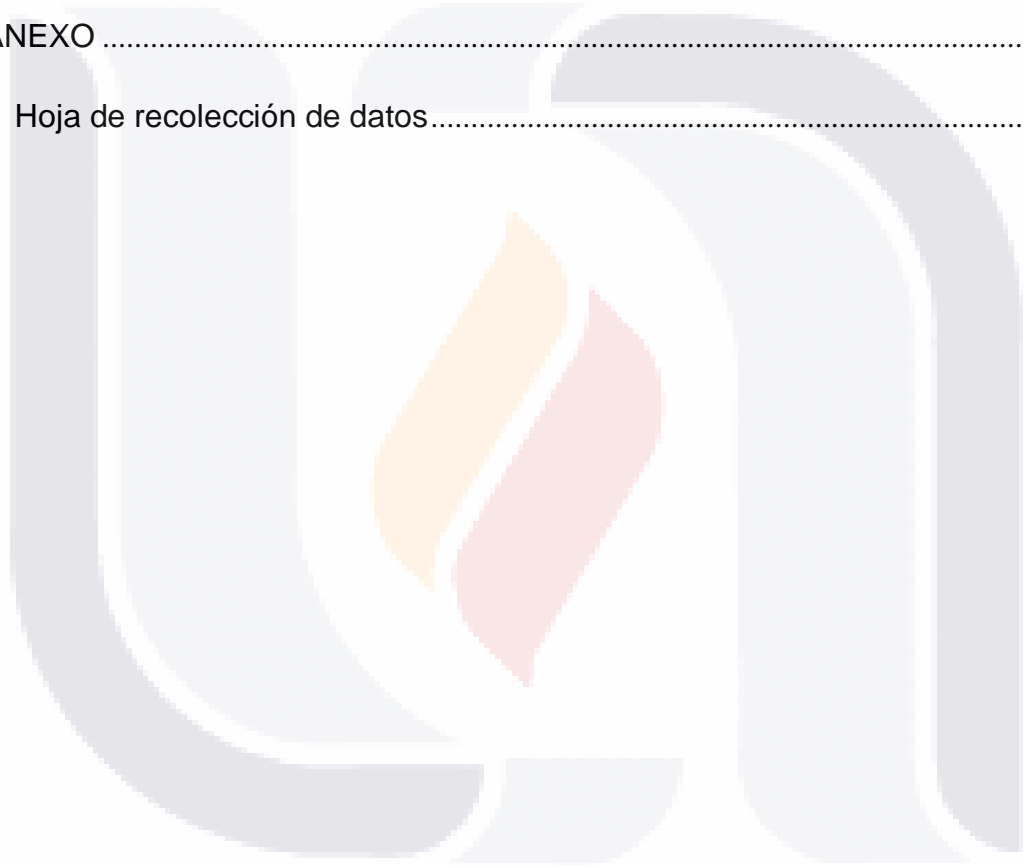
 Discusión 34

 Conclusiones 36

BIBLIOGRAFÍA..... 37

ANEXO 41

 Hoja de recolección de datos..... 41



INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Comparación de las dosis de opioides vía intratecal y epidural (Belzarena, 2012)..... 12

Tabla 2 Comparación de la morfina intratecal con opioides hidrófilos (Shah & Bhat, 2017) 13

Tabla 3 Directrices de la American Society of Anaesthesiologists para la prevención, detección y tratamiento de la depresión respiratoria asociada con la administración intratecal de opioides (DeSousa & Chandran, 2014)..... 15

Tabla 4 Distribución del sexo.....27

Tabla 5 Edad28

Tabla 6 Localización de la cirugía29

Tabla 7 Distribución del estado físico ASA30

Tabla 8 Distribución de la presencia de efectos adversos30

Tabla 9 Momento de presentación de efectos adversos31

Tabla 10 Tipo de evento adverso32

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución del sexo28

Gráfico 2 Localización de la cirugía.....29

Gráfico 3 Distribución de la presencia de efectos adversos.....30

Gráfico 4 Momento de presentación de efectos adversos31

Gráfico 5 Evento adverso33

Gráfico 6 Distribución por grupo de presentación de efecto adverso33

ACRÓNIMOS

ASA: American Society of Anaesthesiologists

EA: Efecto adverso

EVA: Escala visual análoga del dolor

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

LCR: Líquido ceforraquídeo

µg: microgramos

NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

VPPNI: Ventilación con presión positiva no invasiva

RESUMEN

La administración de opioides por vía intratecal es una estrategia común en anestesiología. Hay controversia en el uso de morfina y fentanilo combinados con anestésico local para anestesia espinal, o únicamente morfina con anestésico local. Los detractores postulan mínimas ventajas y sí mayor frecuencia de eventos adversos, en contraste con los que apoyan su uso argumentando una calidad de la analgesia mayor sin repercusiones post operatorias.

Metodología: Ensayo clínico, controlado, aleatorizado.

Objetivo: comparar y analizar el efecto de la combinación de morfina como opioide único, vs morfina- fentanilo en pacientes sometidos a anestesia subaracnoidea en el CHMH.

Descripción del estudio: Previa aleatorización de los pacientes reclutados en dos grupos: MF (morfina+fentanilo) y M (morfina).

Se aplicó un bloqueo subaracnoideo con bupivacaína hiperbárica al 0.5%, dosis única o técnica mixta (según el tipo y duración calculada del procedimiento quirúrgico).

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, ASA I y II, programados para cirugía bajo anestesia regional, firma de consentimiento informado.

Resultados: Fue evidente la diferencia en la incidencia de EA siendo esta mayor en el grupo MF. La mayor incidencia de EA en el grupo M fue durante el periodo postoperatorio. El prurito y la retención urinaria fueron los EA que se presentaron con mayor frecuencia, con predominio en el grupo MF.

Conclusiones: nuestros hallazgos indican que no está justificado el uso combinado de morfina-fentanilo y apoyan el uso de morfina sola como adyuvante analgésico en el bloqueo subaracnoideo combinada con el anestésico local.

Palabras clave: anestesia espinal, opioides intratecales, efectos adversos.

ABSTRACT

Intrathecal opioid administration is a common strategy in anesthesiology. There is controversy in the use of morphine and fentanyl combined with local anesthetic for spinal anesthesia, or specifically morphine with local anesthetic. The detractors postulate minimal advantages and a greater frequency of adverse events, in contrast to those that support its use arguing a major quality of analgesia without post operative repercussions.

Methodology: Clinical trial, controlled, randomized.

Objective: to compare and analyze the effect of the combination of morphine as a single opioid, against morphine-fentanyl in patients under subarachnoid anesthesia in CHMH.

Description of the study: Prior randomization of patients recruited into two groups: MF (morphine + fentanyl) and M (morphine). A subarachnoid block with 0.5% hyperbaric bupivacaine, single dose or mixed technique (depending on the type and duration of the surgical procedure) was applied.

Patients of both sexes, over 18 years of age, ASA I and II, scheduled for surgery under regional anesthesia, with previous signed informed consent were included.

Results: The difference in the incidence of AE was evident, being higher in the MF group. The highest incidence of AE in group M was during the postoperative period. Pruritus and urinary retention were the most frequent AE, predominantly in the MF group.

Conclusions: our findings indicate that the combined use of morphine-fentanyl is not justified and support the use of morphine alone as an analgesic adjuvant in subarachnoid blocka combined with the local anesthetic.

Key words: spinal anesthesia, intrathecal opioids, adverse events.

INTRODUCCIÓN

La anestesia espinal es la técnica anestésica preferida para procedimientos quirúrgicos realizados en el abdomen y extremidades inferiores, es fácil de realizar, económica, produce un inicio rápido de la anestesia, tiene una alta eficiencia y requiere una menor dosis de medicamentos. Además de que la anestesia regional forma parte importante de la analgesia multimodal combinando y potenciando los efectos analgésicos de los fármacos.

En el campo de la anestesia regional (intratecal y epidural), el uso de opioides se ha convertido en una buena opción ayudando a mejorar el efecto anti nociceptivo producido por los anestésicos locales. Se ha comprobado la potencialización del efecto analgésico al utilizar opioides como es el caso de la morfina y fentanilo, tanto de manera única como combinada.

Se ha demostrado que la morfina subaracnoidea puede proporcionar analgesia postoperatoria hasta por 24 horas, mientras que en el caso del fentanilo administrado vía intratecal puede mejorar la analgesia intraoperatoria y proporcionar una analgesia postoperatoria efectiva.

Aunque se trata de una práctica relativamente común y segura, al igual que la administración de cualquier tipo de fármaco, el uso de opioides por vía intratecal no está exento de riesgos y los ya conocidos efectos adversos. Sin embargo, en la mayoría de los casos en los que se decide su administración argumentando un mayor beneficio para los pacientes, en algunos casos ignorando o, en la mejor de las situaciones, previniendo o tratando los efectos secundarios que se presentan tras la administración de estos fármacos.

Tanto la manera de utilizar opioides por vía intratecal, riesgos y beneficios, así como la descripción de sus efectos secundarios al utilizarlos de manera única y combinada serán tratados en el desarrollo de este documento.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

MARCO CONTEXTUAL

La anestesia neuroaxial describe el uso de las técnicas espinal (intratecal/subaracnoidea), epidural y caudal, y se usa comúnmente en una amplia variedad de procedimientos. La anestesia y la analgesia se pueden lograr mediante inyección única, bolo intermitente o infusión continua de anestésico local. Frecuentemente se agregan medicamentos adicionales al anestésico local para modificar sus efectos. ¹

El manejo ineficaz del dolor post operatorio puede causar muchos efectos agudos y crónicos perjudiciales. El control óptimo del dolor se puede lograr mediante una técnica multimodal, o analgesia balanceada, que no es un concepto nuevo. La analgesia multimodal puede incluir técnicas regionales, opioides sistémicos o neuroaxiales, medicamentos antiinflamatorios no esteroides y medicamentos de acción central como el paracetamol. ²

Los adyuvantes son medicamentos que aumentan la eficacia o potencia de otros medicamentos cuando se administran simultáneamente. ³

Los adyuvantes neuroaxiales se usan para mejorar o prolongar la analgesia y disminuir los efectos adversos asociados con altas dosis de anestésico local. Además de sus efectos ahorradores de dosis, los adyuvantes neuroaxiales también se utilizan para aumentar la velocidad de inicio del bloqueo neural (reducir la latencia), mejorar la calidad y prolongar la duración del bloqueo neural. ⁴

Opioides intratecales

Desde el descubrimiento de los receptores opiáceos en el cerebro y la médula espinal, el uso de opioides intratecales se ha convertido en una práctica común como el método efectivo de analgesia. ⁵

A diferencia de la administración intratecal de anestésicos locales, la administración de morfina u otros opioides no se asocia con debilidad muscular esquelética, pérdida de propiocepción o denervación simpática. ³

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El primer informe publicado sobre la administración intratecal de morfina fue realizado por un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitest, quien presentó su experiencia con una mezcla de cocaína y morfina en 1901, en París. Después del descubrimiento de los receptores opioides por Pert y Snyder en 1973 y la posterior identificación de los receptores opioides del asta dorsal en 1977; Wang y colaboradores describieron la eficacia de la morfina intratecal para la analgesia postoperatoria en un grupo de ocho pacientes en 1979. Desde entonces, el uso de morfina se ha convertido en una técnica ampliamente aceptada. Es uno de los métodos de analgesia más fáciles, rentables y confiables, aunque con cierto riesgo de efectos secundarios graves. La morfina fue el primer opioide aprobado por la FDA para uso neuroaxial y tal vez sea el opioide más utilizado. ²

Mecanismo de acción

Los opioides actúan como agonistas en los receptores de opioides que se localizan por todo el cuerpo, incluido el cerebro (corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, amígdala, ganglios basales, tronco encefálico), la médula espinal y los tejidos no neurales, como el tracto gastrointestinal. Hay cuatro principales clases de receptores opioides; mu, kappa, delta y nociceptina, todos los cuales son receptores inhibitorios acoplados a proteínas G. Cada opioide tiene diferentes afinidades por estas clases de receptores, y cada clase está asociada con efectos terapéuticos y adversos específicos. ⁶

Los opioides intratecales se unen con una familia de receptores opioides pre y post sinápticos unidos a proteínas G en las láminas I y II del asta dorsal. Esta unión a los receptores conduce a la apertura de los canales de potasio y al cierre de los canales de calcio con la consiguiente reducción de los niveles de calcio intracelular. Estos cambios reducen la liberación de transmisores excitadores (glutamato y sustancia P) de las fibras pre sinápticas C, pero no de las terminaciones de las fibras A, con la consiguiente reducción de la transmisión nociceptiva. Otros mecanismos de acción sugeridos incluyen: Hiperpolarización de la fibra nerviosa mediada por adenosina y liberación reducida de GABA desde el asta dorsal. ²

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los opioides intratecales potencialmente actúan como ligandos en los receptores opioides en tres áreas diferentes para producir analgesia:

1. Tienen acceso directo al asta dorsal de la médula espinal (su sitio principal de acción).
2. Son transportados supraespinalmente por el flujo de LCR donde modulan la inhibición descendente de las vías del dolor.
3. Una pequeña cantidad de opioides se difunde en el espacio epidural con la posterior absorción sistémica resultando en analgesia mediada centralmente (efecto menor). ⁷

Los opioides intratecales experimentan un metabolismo mínimo dentro del LCR. El inicio y la duración de la analgesia, y el grado de diseminación cefálica depende de la solubilidad de los lípidos. La distribución de los opioides administrados vía intratecal entre el agua (líquido cefalorraquídeo) y la fase grasa (estructuras nerviosas, membranas) se determina por la hidrofilia o lipofilia y la magnitud de la fracción ionizada. Los medicamentos altamente solubles en agua con una gran fracción ionizada permanecerán en la fase acuosa y ascenderán de manera rostral. La solubilidad de los lípidos es una propiedad importante que contribuye a la probabilidad de depresión respiratoria. Además, los fármacos lipófilos con una gran fracción ionizada cruzarán las barreras de los lípidos de forma rápida y sencilla. La alta solubilidad en los lípidos proporciona un fácil acceso a los sitios receptores y una rápida eliminación, con poca tendencia a permanecer en la fase acuosa. ⁸

El efecto de la morfina u otros opiáceos se puede lograr por su acción específica en el asta dorsal. La concentración del fármaco necesario para tales efectos no se puede lograr con las dosis estándar parenteral y no parenteral utilizadas en la práctica clínica. Una entrega directa al espacio subaracnoideo conduce con facilidad a las altas concentraciones requeridas. El efecto de los opioides en el asta dorsal para proporcionar un efecto analgésico específico con efectos sensoriales, motores y autonómicos mínimos, ha sido denominado como "analgesia espinal selectiva" por Cousins y colaboradores. ²

Morfina

Es un derivado de fenantreno hidrófilo y es aproximadamente 100 veces menos potente que el fentanilo. Su inicio es lento en comparación con los opioides lipofílicos (15 minutos intratecal, 30 minutos epidural), y tiene una duración de acción significativamente más larga (aproximadamente 12-24 horas). Su vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 170 minutos. La eliminación del fármaco del LCR se facilita a través de un sistema de transporte portador de glicoproteínas ubicado en el plexo coroideo. La morfina intratecal es lenta para unirse a los receptores del asta dorsal en la médula espinal debido a su escasa solubilidad en los lípidos y el opioide libre en el LCR puede migrar supraespinalmente y provocar depresión respiratoria retrasada. La diseminación cefálica puede ocurrir tan pronto como a los 30 minutos. ⁹

Se ha demostrado que la morfina neuroaxial es tan efectiva como el fentanilo para mejorar la calidad de la analgesia para el dolor de parto, cesárea y más efectiva que una dosis única de fentanilo para proporcionar alivio del dolor postoperatorio. Lamentablemente, tanto la morfina intratecal como la epidural están asociadas con una mayor incidencia de náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, sedación y depresión respiratoria tardía en comparación con el fentanilo. ¹⁰

Fentanilo

Es un derivado de fenilpiperidina lipofílica altamente potente. Tiene un inicio de acción rápido (5 minutos intratecal, 10 minutos epidural) y una duración de acción relativamente corta debido a la redistribución (2-4 horas intratecal y epidural). No tiene metabolitos activos y es aproximadamente 800 veces más soluble en lípidos que la morfina. Tiene una vida media de eliminación terminal larga (190 minutos) y las dosis altas repetidas pueden provocar acumulación. ¹¹

Debido a su alta solubilidad en lípidos, se une rápidamente a los receptores del asta dorsal en la médula espinal después de la administración neuroaxial. La migración cefálica y la depresión respiratoria tardía son poco frecuentes. Las dosis de bolo epidural pueden provocar depresión respiratoria temprana debido a la absorción sistémica. Su inicio rápido es ventajoso para la analgesia laboral y la cesárea de emergencia, sin embargo, su corta duración de acción limita su

efecto analgésico postoperatorio después de una dosis única de anestesia espinal. ¹²

Dosis

La dosis apropiada depende del tipo de opioide (potencia, eficacia, solubilidad de los lípidos), indicación de uso, adición de otros adyuvantes, factores del paciente y vía de administración. Los fármacos intratecales tienen acceso directo al sistema nervioso central (SNC) y necesitan dosis relativamente pequeñas para el efecto analgésico en comparación con la dosificación epidural. Las dosis intratecales suelen ser aproximadamente 1/10 de la dosis epidural (Tabla 1). ¹³

Tabla 1 Comparación de las dosis de opioides vía intratecal y epidural ¹³

Fármaco	Intratecal	Epidural
Fentanilo	10-25 mcg	50-100 mcg
Sufentanilo	2.5-10 mcg	10-50 mcg
Morfina	50-300 mcg	2.5 mg
Diamorfina	300-400 mcg	2-3 mg

Se realizó un metanálisis en 2016, con el objetivo de determinar si la morfina intratecal en dosis bajas o altas proporciona una duración e intensidad aceptables de analgesia con menos efectos secundarios. Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar ensayos controlados aleatorizados que involucraran a pacientes sometidas a cesárea electiva bajo anestesia espinal comparando dosis bajas (LD; 50-100 µg) de morfina con dosis más altas (HD;> 100-250 µg). El tiempo medio para la primera solicitud de analgésico fue mayor (DM, 4.49 horas; P = 0,0008) en el grupo de HD en comparación con el grupo de LD. Puntajes de dolor (escala 0-100) a las 12 horas, así como el consumo de morfina a las 24 horas no fueron significativamente diferentes. La incidencia de náuseas o vómitos y prurito fue menor en el grupo LD. La incidencia de puntajes de Apgar <7 a 1 minuto no fue diferente entre los grupos (P = 0.94). Este metanálisis muestra que las HD de la morfina intratecal prolongan la

analgésia después del parto por cesárea en comparación con las dosis más bajas. 14

Combinación de opioides por vía intratecal

Existe la suposición generalizada de que mientras el inicio de la acción del fentanilo espinal es rápido, el inicio de la acción de la morfina administrada por vía espinal es lento, de modo que el fentanilo se une a una proporción de receptores de opiáceos espinales antes de que la morfina pueda alcanzarlos (Tabla 2). 2 En el momento en que se libera el fentanilo de estos receptores, la proporción de moléculas de morfina que podrían unirse potencialmente con ellos ya se ha absorbido en la circulación sistémica. Por lo tanto, la concentración restante de morfina es menor de lo que sería si la morfina fuera la única sustancia en la solución desde el principio. 5

Tabla 2 Comparación de la morfina intratecal con opioides hidrófilos 3

Opioide	Inicio de analgesia (intratecal) minutos	Duración de analgesia (horas)	Tiempo pico para depresión respiratoria
Morfina	60-120	18-24	8-10 horas
Fentanilo	< 10	1-4	5-20 minutos
Sufentanilo	< 10	2-6	5-20 minutos

Aunque se sabe que la morfina intratecal es un opioide eficaz para la anestesia espinal intraoperatoria y la analgesia post operatoria, su inicio de acción lento puede ser un factor limitante. Por lo tanto, la adición de fentanilo intratecal como un opioide lipófilo a la anestesia raquídea se sugirió para conferir beneficios tales como una mejor calidad de la anestesia, una mejor analgesia post operatoria y menos efectos secundarios. 5

Sin embargo, la evidencia de las ventajas del fentanilo intratecal combinado con morfina y bupivacaína frente a la morfina intratecal sola y la bupivacaína en las cesáreas electivas ha sido inconsistente hasta la fecha. 15

El fentanilo se ha utilizado como complemento de la bupivacaína para la anestesia raquídea en la cesárea electiva, ya que se ha demostrado que mejora la calidad del bloqueo y reduce la necesidad de suplementos

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

intraoperatorios de opioides. ¹⁶ Hasta el momento hay datos limitados para sugerir si el fentanilo podría aumentar o no la incidencia de los efectos secundarios asociados con los opioides intratecales. ¹⁷

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE OPIOIDES POR VÍA INTRATECAL

Depresión respiratoria

La definición de depresión respiratoria no está bien definida o es universal en toda la literatura. Puede incluir una frecuencia respiratoria de menos de 8 o incluso 10 respiraciones / minuto, una saturación de oxígeno de menos del 85% o incluso un 96%, o la necesidad de naloxona para mantener un volumen corriente adecuado. La administración de opioides por vía intratecal puede causar depresión respiratoria temprana y tardía. La depresión respiratoria temprana generalmente se observa dentro de las 2 horas y la depresión respiratoria tardía se observa de 6 a 12 horas. ¹⁷

La dosis de morfina intratecal necesaria para causar depresión respiratoria no ha sido clara. En un estudio de 5969 pacientes que recibieron morfina intratecal, se observó depresión respiratoria en un 3% por Slappendel y colaboradores y Gwartz y colaboradores. Un metaanálisis ha demostrado un aumento de la tasa de depresión respiratoria cuando la dosis de morfina fue ≥ 300 mcg y el riesgo de depresión respiratoria fue bajo en pacientes que recibieron <300 mcg de morfina.

Si bien la preocupación por la depresión respiratoria sigue siendo alta, el método más práctico y eficaz para detectar la depresión respiratoria sigue sin estar claro. La incidencia de la depresión respiratoria plantea las cuestiones de la necesidad de un aumento del monitoreo en el período postoperatorio inmediato, y plantea desafíos en los hospitales donde las opciones de monitoreo postoperatorio son limitadas. ¹⁸

Algunos investigadores opinan que las puntuaciones de sedación son más sensibles que la frecuencia respiratoria para detectar la depresión respiratoria inducida por opioides. La sedación profunda es un signo que indica el requisito de un monitoreo más intenso, ya que estos pacientes tienen riesgo de depresión respiratoria.

Estudios también han demostrado que la depresión en la respuesta ventilatoria a la hipoxia, aunque similar en magnitud, es más duradera que la observada después de la administración de una dosis equi-analgésica de morfina intravenosa. 19

El mejor tratamiento de la depresión respiratoria es la prevención. La Tabla 3 resume las pautas establecidas por la ASA para la prevención, detección y tratamiento de la depresión respiratoria asociada con la administración de opioides neuroaxiales. Si se produce depresión respiratoria, debe administrarse naloxona en perfusión intravenosa y, si es necesario, debe realizarse una ventilación con presión positiva no invasiva. 2

Tabla 3 Directrices de la American Society of Anaesthesiologists para la prevención, detección y tratamiento de la depresión respiratoria asociada con la administración intratecal de opioides 2

Identificación de pacientes con mayor riesgo de depresión respiratoria	Prevención	Detección	Tratamiento
Historial de apnea del sueño o SAOS Diabetes Obesidad Opioides sistémicos Historial de intolerancia a los opioides Examen físico de las vías respiratorias, corazón, pulmón, función cognitiva y signos vitales	VPPNI para pacientes con SAOS conocido Opiode neuroaxial de inyección única preferido sobre opioides sistémicos continuos La morfina intratecal no se debe administrar en pacientes ambulatorios Utilizar una dosis mínima efectiva Uso prudente de opioides parenterales e hipnóticos en presencia de opioide neuroaxial El uso concomitante de hipnóticos parenterales, opioides, magnesio o sedantes requerirá un mayor monitoreo en términos de duración, intensidad o métodos adicionales	Monitoreo de la respiración (frecuencia y profundidad), oxigenación (SaO ₂ %) y sedación (puntuación de sedación) Monitoreo durante al menos 24 horas cada hora durante las primeras 12 horas, luego cada 2 horas durante las siguientes 12 horas condición y medicación concurrente y decidir la frecuencia de seguimiento	Terapia con O ₂ cuando se modifica el nivel de conciencia, depresión respiratoria o hipoxemia No se recomienda la terapia con O ₂ de rutina ya que puede prolongar la duración de los episodios apnéicos y prevenir la detección de atelectasia, apnea transitoria e hipoventilación mantenido en todo momento La VPPNI debe considerarse e iniciarse cuando hay una obstrucción frecuente e intensa de las vías respiratorias o hipoxemia

VPPNI: ventilación con presión positiva no invasiva. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

Náusea y vómito

Las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) son un efecto adverso frecuente de la administración de opioides por vía intratecal. ²

Se cree que el mecanismo de náuseas y vómitos inducidos por opioides intratecales es el resultado de la migración cefálica del opioide en el LCR hacia los receptores de opiáceos en el área postrema y la zona de activación quimiotáctica en la médula. ¹⁷

En un estudio de 5969 pacientes que recibieron entre 0.2 y 0.8 mg de morfina, Gwartz y colaboradores encontraron un 25% de incidencia de náuseas y vómitos.

Baciarello y colaboradores encontraron que la incidencia de NVPO era cercana al 50% después de la morfina intratecal, que disminuyó al 15% después de la administración de ondansetrón 4 mg combinado con dexametasona 4 mg vía intravenosa. Para el PONV intratable, algunos investigadores han recomendado una infusión de naloxona en dosis bajas. ²

Prurito

Aunque el prurito es uno de los efectos secundarios más comunes de la administración de opioides por vía intratecal, el prurito grave ocurre sólo en el 1% de los pacientes. El prurito ocurre con mayor frecuencia en mujeres embarazadas donde las hormonas gestacionales pueden causar alteraciones en la población de receptores de opioides. La distribución del prurito se encuentra principalmente en la mitad superior del cuerpo, aunque en algunos casos puede ser generalizado. ²⁰

El mecanismo propuesto que causa el prurito es la diseminación cefálica del fármaco en el LCR que interactúa con el núcleo del trigémino, donde se encuentran los receptores opioides μ y 5-HT₃. La interacción de la morfina con el núcleo trigémino estimula la sustancia gelatinosa del asta dorsal, iniciando el reflejo de picazón. No hay una liberación asociada de histamina con picazón inducida por opioides. ²¹

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Se han utilizado múltiples fármacos en el tratamiento del prurito inducido por la administración de opioides por vía intratecal. La naloxona a una tasa de 5 µg /kg/hr IV se puede usar en el tratamiento del prurito y esto no revierte la analgesia. Otros fármacos como el ondansetrón y la nalbufina también se usan.

22

Algunos estudios han demostrado que la dosis baja (10-20 mg) de propofol IV es eficaz para el prurito inducido por morfina en humanos. En un estudio reciente, se estudiaron ratas para comprender el mecanismo de acción del propofol en la prevención del prurito inducido por morfina. Este estudio planteó la hipótesis de que el propofol alivió el prurito inducido por morfina intratecal en ratas al regular la expresión de los receptores cannabinoide-1 en la corteza cingulada anterior. ¹⁹

Retención urinaria

La incapacidad de miccionar espontáneamente se considera una de las complicaciones no respiratorias más angustiantes de la administración de opioides por vía intratecal, especialmente de la morfina. En un estudio, la incidencia de retención urinaria fue tan alta como 20%-40% posterior a la aplicación de morfina, y disminuyó a 10% después de 24 horas. La retención urinaria puede persistir durante 10 a 20 horas y es menos frecuente en mujeres. Los pacientes que desarrollan retención urinaria generalmente responden al tratamiento médico y/o al uso juicioso de catéteres. Es imperativo monitorear la vejiga del paciente clínicamente o con ultrasonido y colocar un catéter urinario de forma aséptica en el quirófano al final de la cirugía. ²³

Estos efectos adversos son los más frecuentemente asociados a la administración de opioides por vía intratecal, sin embargo existe una corriente en la práctica de la anestesia que los atribuye principalmente al uso combinado de dichos fármacos en la anestesia neuroaxial. Por otro lado, existe la afirmación de que al combinar dos opioides y administrarlos en el espacio subaracnoideo, si aumenta los efectos adversos pero el beneficio de mejorar y

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

prolongar la analgesia en el periodo postoperatorio, es mayor con lo cual justifican esta práctica. A continuación se mencionan algunos estudios realizados en los cuales se exponen ambas corrientes de pensamiento y práctica en lo relacionado a si se deben combinar o no opioides al aplicar anestesia regional y en específico, un bloqueo subaracnoideo:

El estudio de Patrick Thornton y colaboradores en 2015, aleatorizado, doble ciego de casos y controles, fue realizado para evaluar la ventaja clínica del uso de fentanilo intratecal cuando se agrega como un complemento a la morfina intratecal y la bupivacaína para las cesáreas. Dividieron a las pacientes en 2 grupos: Las pacientes del Grupo 1 recibieron tanto morfina intratecal 100 µg como fentanilo intratecal 10 µg con 2.3 ml de bupivacaína hiperbárica al 0.5% como anestésico espinal. Las pacientes en el Grupo 2 recibieron morfina 100 µg con 2.3 ml de bupivacaína hiperbárica al 0.5% para su anestesia espinal. Además, después de la cirugía, recibieron ondansetrón 4 mg por vía intravenosa. Los pacientes se evaluaron a las 4 horas después de la inducción de la anestesia espinal. Todas las incidencias de efectos secundarios como náuseas, vómito y prurito fueron más altas en el Grupo 1 que en el Grupo 2. Los resultados de este estudio indican que la adición de fentanilo a la morfina intratecal no da como resultado una mejor analgesia post operatoria basada en puntuaciones de EVA en reposo y movimiento similares a las 4 horas después de la administración espinal. Además, este estudio mostró una menor incidencia de efectos secundarios maternos cuando el fentanilo no se añadió a la morfina intratecal y la bupivacaína. ¹⁷

Un estudio realizado en Polonia en 2017 por Wojciech Weigl y colaboradores, en 60 pacientes en trabajo de parto de 18 a 45 años reportó los siguientes resultados. La anestesia raquídea se realizó utilizando bupivacaína hiperbárica al 0,5% que se complementó con morfina 100 µg ya sea sola (grupo M) o en combinación con 25 µg de fentanilo (grupo FM). La dosis de fentanilo se seleccionó por recomendación de Hamber y Viscomi. La dosis de 100 µg de morfina se seleccionó sobre la base de una búsqueda bibliográfica, que muestra que una dosis inferior a 75 a 100 µg no es eficaz para el tratamiento del dolor post operatorio, que las dosis más altas no tienen un mejor efecto analgésico y se asocian con una mayor incidencia de efectos secundarios. ¹⁵

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los efectos secundarios de opioides se registraron después de la operación. La duración de la analgesia efectiva y las puntuaciones medias de EVA no difirieron entre los grupos. El número de pacientes que experimentaron NVPO fue mayor en el grupo de FM ($p = 0.01$, riesgo relativo 10.3, IC del 95%: 1.4-74.5). Este estudio demuestra que una combinación de opioides lipófilos e hidrofílicos intratecales, como fentanilo y morfina, puede mejorar la analgesia perioperatoria en pacientes sometidas a cesárea, pero a un costo de más náusea y vómito postoperatorios (NVPO). Se llegó a la conclusión de que la combinación de fentanilo intratecal y morfina proporciona una mejor analgesia perioperatoria que la morfina intratecal sola y puede recomendarse en situaciones donde el tiempo desde la inducción de la anestesia hasta la incisión en la piel es corto. En base a los resultados obtenidos y a los de estudios anteriores, se recomienda el uso de morfina 100 μg y fentanilo de 10 a 15 μg .

Otro estudio de Sibilla y colaboradores, mostró que los opiáceos espinales causan más náuseas en combinación que si se administran solos. ²⁴

Siti Salmah en 2011 realizó un estudio prospectivo aleatorizado, controlado, un ciego para determinar el efecto de la morfina intratecal en comparación con fentanilo adicionado a morfina intratecal 25 μg en términos de analgesia y duración para el alivio del dolor postoperatorio después de una cesárea. Sesenta parturientas fueron aleatorizadas en 2 grupos. El grupo 1 ($n = 33$) recibió 1.8 ml de bupivacaína al 0.5% hiperbárica combinada con 0.1mg de morfina mientras que el Grupo 2 ($n = 27$) recibió 1.8 ml de bupivacaína hiperbárica al 0.5% combinada con morfina 0.08 mg + 15 μg de fentanilo para anestesia espinal. La escala de dolor y los requisitos de morfina fueron ambos significativamente menor en el Grupo 2 ($p < 0.05$) durante las 24 horas periodo de estudio. El tiempo para la primera demanda también fue significativamente en un mayor tiempo en el Grupo 2 ($p < 0.05$). En general, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en efectos secundarios, a excepción de una alta incidencia de náuseas y vómitos que requirieron tratamiento en el Grupo 2 en las primeras seis horas. En conclusión, la adición de fentanilo a la morfina para anestesia espinal proporcionó una analgesia postoperatoria superior después de la cesárea sin diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos. ²⁵

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Barkshire en 2012 realizó un ensayo aleatorizado doble ciego, se compararon la analgesia postoperatoria y los efectos secundarios de la morfina intratecal 0.1 mg y la combinación de morfina 0.1 mg y fentanilo 15 mcg intratecal. Sesenta mujeres fueron aleatorizadas para recibir una inyección intratecal de 12.5 mg de bupivacaína hiperbárica y 15 mcg de fentanilo con morfina 0.1 mg (grupo F) o morfina 0.1 mg (grupo M). Los dos grupos fueron comparables para la calidad de la analgesia intraoperatoria. Se encontró diferencia significativa entre los grupos, siendo mayor el periodo de tiempo hasta la primera demanda de analgésicos orales e intravenosos en cada período en el grupo M. Significativamente más pacientes en el grupo F tuvieron náuseas a las 4 h, mientras que a las 24 h las náuseas fueron significativamente peores en el grupo M. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de mujeres que vomitaron en el período de 24 h. Los dos grupos fueron comparables para el prurito y la somnolencia. Se concluye que 0.1 mg de morfina más fentanilo 15 mcg vía subaracnoidea es una alternativa adecuada a para lograr una mejor analgesia posterior a la cesárea sin un incremento significativo en la incidencia de efectos adversos. ²⁶

Se realizó un ensayo controlado aleatorio en 2015 por Carril para examinar los efectos del fentanilo y la morfina, solos y en combinación, como complementos de la anestesia espinal para la cesárea. Noventa y nueve mujeres sometidas a cesárea electiva con anestesia espinal con bupivacaína hiperbárica al 0.5% fueron asignadas al azar para recibir fentanilo 15 microg (F), morfina 0.1 mg (M) o fentanilo 15 mcg más morfina 0.1 mg (FM), por vía intratecal. No hubo diferencias significativas entre los grupos a tiempo para lograr un bloqueo, molestias, uso de efedrina, náuseas y vómitos, prurito y sedación durante la cirugía. Los resultados sugieren que la morfina sola proporciona beneficios óptimos durante y después de la cirugía, sin diferencias significativas aún cuando se usa en combinación con fentanilo. Se requieren menores dosis de analgésicos en el postoperatorio al utilizar la combinación de morfina y fentanilo vía intratecal. No hay diferencia significativa en la aparición de efectos adversos al combinar morfina con fentanilo o al utilizarla sola. ²⁷

Un ensayo aleatorizado doble ciego controlado realizado por Karaman examinó los efectos del fentanilo y la morfina, solos y en combinación, como

complementos de la anestesia espinal para la cesárea electiva. Sesenta mujeres sometidas a cesárea electiva, con anestesia espinal con bupivacaína hiperbárica al 0.5%, fueron asignadas al azar para recibir morfina 0.2 mg o fentanilo 12.5 µg más morfina 0.1 mg, intratecal. Ninguna paciente experimentó dolor durante el período intraoperatorio. El grado y el tiempo del bloqueo sensorial y motor fueron similares en ambos grupos, y no hubo diferencia en el tiempo hasta el nivel T10 y el tiempo para la inversión del bloqueo motor. La diferencia en el tiempo hasta el primer requerimiento analgésico postoperatorio no fue estadísticamente significativa. La diferencia entre los grupos en los efectos secundarios postoperatorios fue estadísticamente significativa reportando una mayor incidencia de efectos adversos a las 4 horas en el grupo al que se administró morfina y fentanilo. Se encontró que la calidad de la analgesia postoperatoria con morfina, cuando se usa sola, es similar a la del fentanilo adicionado a la morfina. La combinación de opioides no ofreció ventajas sobre la morfina sola y sólo se produce una mayor cantidad de efectos adversos con esta práctica. ²⁸

CAPÍTULO 2

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

JUSTIFICACIÓN

La anestesia espinal es una técnica comúnmente utilizada, fácil de realizar, de bajo costo, que además requiere la utilización de una menor dosis de fármacos que ayudan a su vez a disminuir requerimientos de otros anestésicos. En la práctica diaria se ha vuelto común la utilización morfina-fentanilo, ya sea por separado o adicionando ambos fármacos por vía intratecal. Por un lado se encuentra la corriente que justifica el uso combinado de opioides con resultados obtenidos en los que se reportan beneficios importantes para el paciente como lo es una mejor calidad de la analgesia trans y perioperatoria, rápida instalación del bloqueo en procedimientos que así lo requieran, con la presencia de los mismos efectos adversos que si se utilizara un sólo opioide por vía intratecal; mientras que la otra corriente dice que se obtienen los mismos beneficios al administrar sólo morfina combinada con bupivacaína vía subaracnoidea comparada a que si se adicionara otro opioide, además de que incrementa la presencia de efectos adversos por lo cual ésta práctica no ofrece ningún beneficio al paciente.

De los efectos adversos reportados por el uso de opioides en el bloqueo subaracnoideo, el más común es la presencia de náusea-vómito postoperatorios, además del prurito, retención urinaria, depresión respiratoria.

Es por eso, que en el presente estudio se documentó la presencia de efectos adversos asociados a la utilización de opioides por vía intratecal ya sea como fármaco único (morfina) o de manera combinada (morfina-fentanilo), lo cual nos permitió comprobar resultados obtenidos en estudios previos, ofreciendo los beneficios de dicha práctica al paciente, y a su vez emitiendo un resultado positivo o negativo en cuanto a la combinación de opioides intratecales.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

- Ensayo clínico
- Controlado

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Aleatorizado

HIPÓTESIS

La combinación de fentanilo y morfina con bupivacaína al 0.5% para anestesia subaracnoidea, no provee ventajas sobre la morfina más bupivacaína, pero si aumenta los efectos adversos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos
- Edad. Mayores de 18 años
- ASA I y II
- Pacientes programados para cirugía bajo anestesia regional
- Firma de consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que tuvieron alguna contraindicación para la aplicación de anestesia regional
- Pacientes con alergia a alguno de los fármacos utilizados para el estudio
- Pacientes que no aceptaron el procedimiento y no firmaron el consentimiento informado
- Pacientes ambulatorios que permanecieron menos de 24 horas hospitalizados.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes a los que, una vez incluidos en el estudio, no fue posible la aplicación del bloqueo neuroaxial.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Sexo

Definición: Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras

Tipo: nominal, cualitativa, dicotómica

Escala de medición: Masculino, Femenino

Edad

Definición: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento

Tipo: cuantitativa, continua

Escala de medición: años cumplidos

NVPO

Definición: Náusea es el síntoma o la sensación inminente de vomitar. Vómito es la expulsión enérgica del contenido del tubo digestivo superior por la boca. Habitualmente se presentan dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía.

Tipo: Nominal, cualitativa, dicotómica

Escala de medición: Sí, No

Prurito

Definición: Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse

Tipo: Nominal, cualitativa, dicotómica

Escala de medición: Sí, No

Retención urinaria

Definición: incapacidad de orinar o el vaciado incompleto de la vejiga

Tipo: nominal, cualitativa, dicotómica

Escala de medición: si, no

Depresión respiratoria

Definición: trastorno respiratorio caracterizado por una respiración lenta e ineficaz

Tipo: nominal, cualitativa, dicotómica

Escala de medición: si. no

Tipo de cirugía

Abdominal

De extremidades

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Partiendo de que el riesgo de presentar eventos adversos cuando se aplica fentanilo subaracnoideo es del 50% y que la adición de morfina y fentanilo aumentará ese riesgo a 70%

Comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{[Z\alpha + \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta + \sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{(p1 - p2)^2}$$

Donde:

n= Numero de sujetos en cada una de las muestras

Zα = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (error tipo 1)

Zβ= Valor de Z correspondiente al riesgo deseado (error tipo 2)

p1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, grupo morfina sola (50%) o 0.5

p2= Valor de la proporción en el grupo con la maniobra terapéutica , grupo MF (70%) o 0.7

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

$p =$ media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} \quad \text{entonces } p = 0.6$$

Luego $n = 124$

Esto es 124 pacientes por grupo, 248 en total.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La información se analizó con pruebas de estadística paramétrica y no paramétrica, utilizando paquete estadístico SPSS versión 21.

RECURSOS NECESARIOS PARA LA INVESTIGACIÓN

- ▶ Estudio autofinanciable
- ▶ En el hospital se contó con los recursos necesarios para realizarlo.
- ▶ Se utilizó equipo para bloqueo neuroaxial que incluye (depende de la técnica elegida por el anesthesiologo):
 - ▶ Equipo para bloqueo peridural + subaracnoideo: aguja tipo Touhy/ Weiss, catéter peridural, aguja whitacre calibre 27 o 25 G
- ▶ Fármacos
 - ▶ Anestésico local bupivacaína hiperbárica al 0.5%
 - ▶ Opioides: morfina para uso intratecal, fentanilo

ASPECTOS ÉTICOS

- ▶ Principios establecidos en la Declaración de Helsinki
- ▶ Consentimiento informado por escrito

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

Del 1 de julio de 2019 al 30 de octubre de 2019 se admitieron al protocolo un total de 190 pacientes mayores de 18 años, ningún paciente fue eliminado del estudio. Fueron asignados de manera aleatoria a cada grupo de estudio. Del total de participantes, correspondieron 95 para cada uno de los grupos de estudio. El grupo (M) a quienes en el bloqueo subaracnoideo se administró como anestésico local bupivacaína 0.5% más morfina 100 µg; y el grupo (MF) en el que de también se utilizó bupivacaína 0.5% combinada con morfina 80 mcg más fentanilo 15 µg.

Se cumplió con el seguimiento de los participantes durante su estancia hospitalaria, la cual se estableció como mínimo un periodo de 24 horas en el que se llevó a cabo el registro de las variables correspondientes en la hoja de recolección de datos.

Sexo

Se incluyeron un total de 156 pacientes del sexo femenino (82.1%) y 34 correspondieron al sexo masculino (17.89). Tanto en el grupo M como MF se tuvo la misma cantidad de pacientes con 95 en cada grupo, 78 del sexo femenino (41.05%) y 17 masculino (8.94%) ($p = 1$ con prueba Chi cuadrada).

Tabla 4 Distribución del sexo

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Grupos	M	78	17	95
	MF	78	17	95
Total		156	34	190

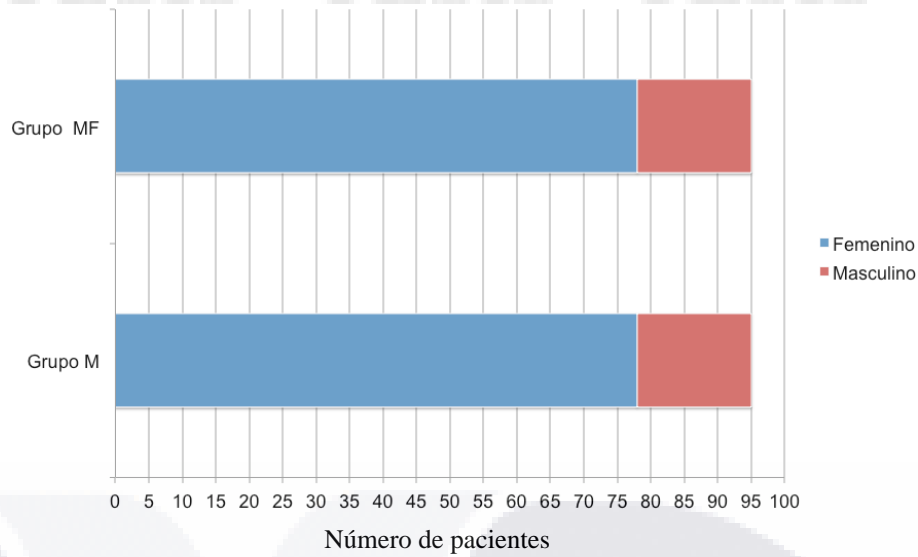


Gráfico 1 Distribución del sexo

El sexo de los pacientes de los dos grupos se distribuyó exactamente igual, por lo tanto, el sexo no es una variable que pueda influir en los resultados.

Edad

La media de edad para el grupo MF fue de 32.72 años y para el grupo M 33.69 años con $p = 0.619$ (prueba T para muestras independientes), por lo tanto, respecto a la edad, tampoco hay diferencia entre los dos grupos, por lo tanto, la edad tampoco influyó en el resultado.

Tabla 5 Edad

	Grupo	N	Media (años)	DE
Edad	MF	95	32.72	11.784
	M	95	33.69	15.077

Localización de la cirugía

Se clasificaron los pacientes estudiados en 2 grupos: cirugía abdominal o de extremidades. De los 190 pacientes incluidos 163 correspondieron al grupo de cirugía abdominal (78 para el grupo M y 85 para MF), y 27 para cirugía de extremidades (17 para el grupo M y 10 para MF) con $p = 0.212$ (prueba exacta

de Fisher). La distribución de la localización de la cirugía en ambos grupos también es igual, de tal forma que esta variable tampoco influye en el resultado.

Tabla 6 Localización de la cirugía

		Localización de la cirugía		Total
		Abdominal	Extremidades	
Grupo	M	78	17	95
	MF	85	10	95
Total		163	27	190

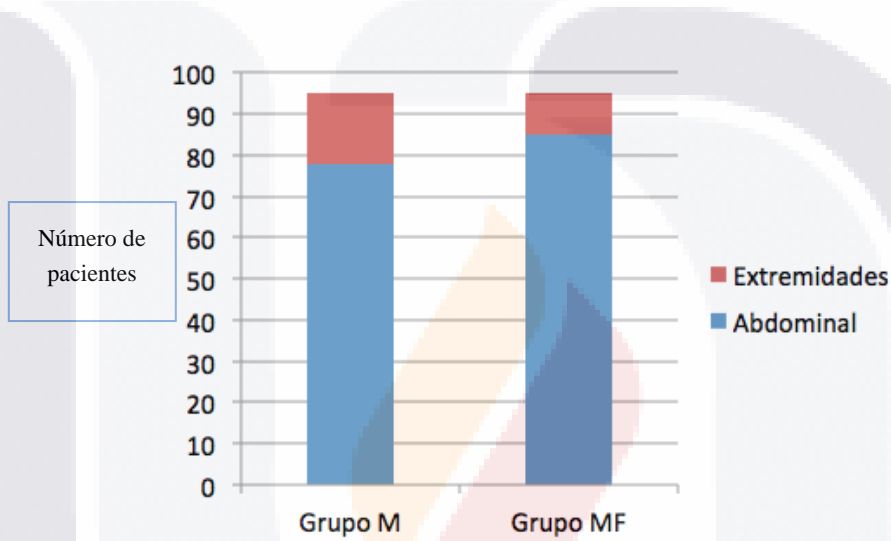


Gráfico 2 Localización de la cirugía

ASA

De acuerdo a la clasificación del estado físico de la American Society of Anaesthesiologists, se incluyeron pacientes Clase I y II. De los 190 pacientes estudiados 32 correspondieron a la Clase I (17 para el grupo M y 15 para MF), y 158 a la Clase II (78 para el grupo M y 80 para MF) con $p = 0.847$ (prueba exacta de Fisher), que significa que la clasificación de ASA se distribuyó igual entre ambos grupos y no influye en el resultado.

Tabla 7 Distribución del estado físico ASA

		ASA		Total
		1	2	
Grupo	M	17	78	95
	MF	15	80	95
Total		32	158	190

Eventos adversos

Se evaluó a los pacientes tomando en cuenta la presencia o ausencia de efectos adversos posterior a la administración del bloqueo subaracnoideo. Del total de 190 pacientes, 123 no presentaron efectos adversos de los cuales 74 correspondieron al grupo M (60.2%) y 49 del grupo MF (39.8%), mientras que en 67 pacientes si se reportaron efectos adversos de los que 21 correspondieron al grupo M (31.3%) y 46 al MF (68.7%), con $p = 0.000$ (prueba Chi cuadrada).

Tabla 8 Distribución de la presencia de efectos adversos

		Presencia de efectos adversos		Total
		No	Si	
Grupo	M	74 (60.2%)	21 (31.3%)	95
	MF	49 (39.8%)	46 (68.7%)	95
Total		123	67	190

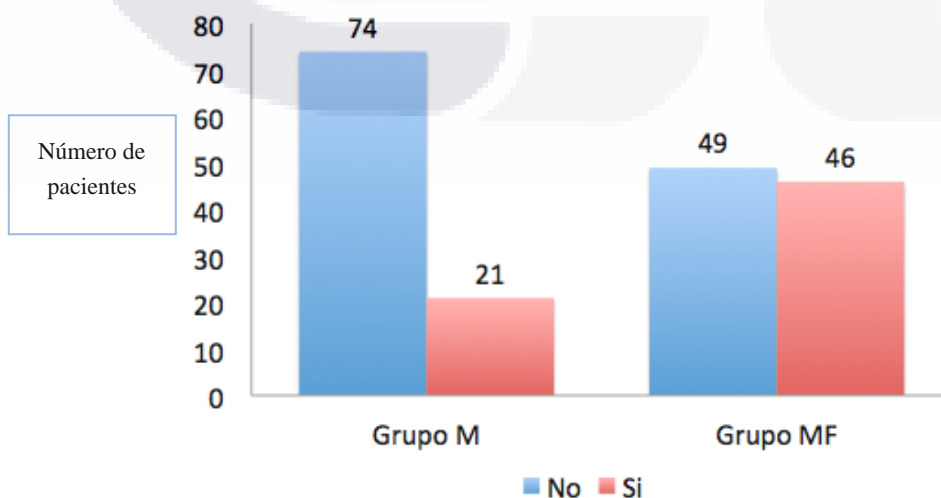


Gráfico 3 Distribución de la presencia de efectos adversos

Es evidente que la diferencia fue significativa en esta variable mostrando que la presencia de eventos adversos si es mayor en grupo MF duplicando el porcentaje.

Tiempo de presentación del efecto adverso

Se registró la presencia de efectos adversos en tres grupos de acuerdo al momento en que se registraron: transoperatorio, postoperatorio, ambos. De los 67 pacientes que presentaron efectos adversos, 24 se registraron durante el transoperatorio (3 para el grupo M con 12.5% y 21 para MF con el 87.5%), 33 ocurrieron en el periodo postoperatorio (17 del grupo M con 51.5% y 16 del grupo MF con el 49.5%), mientras que en 10 pacientes se registraron efectos adversos durante ambos periodos (1 en el grupo M y 9 del MF, con 10% y 90% correspondientemente), con $p = 0.000$ (prueba exacta de Fisher).

Tabla 9 Momento de presentación de efectos adversos

		Momento de presentación de evento adverso			Total
		Transoperatorio	Postoperatorio	Ambos	
Grupo	M	3 (12.5%)	17 (51.5%)	1 (10%)	21
	MF	21 (87.5%)	16 (49.5%)	9 (90%)	46
Total		24	33	10	67

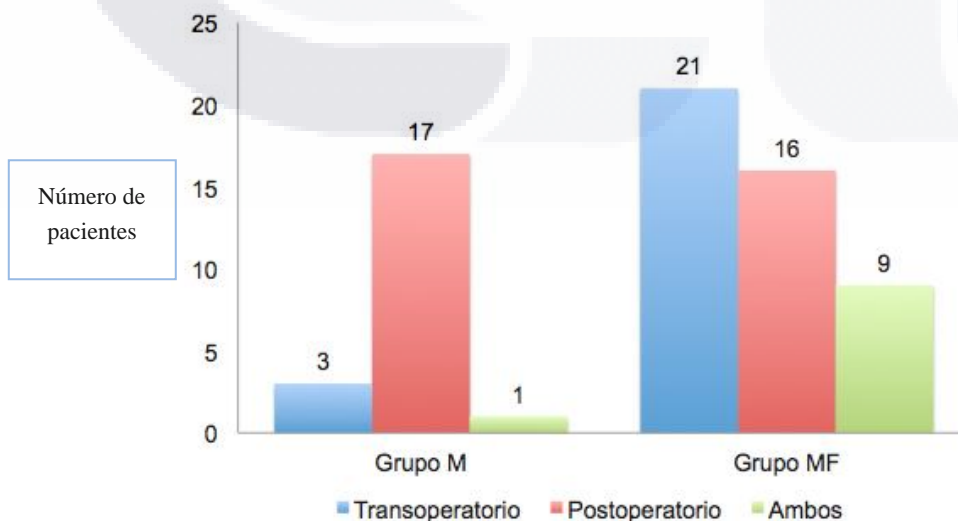


Gráfico 4 Momento de presentación de efectos adversos

Hay diferencia entre los grupos de acuerdo al momento en que se presentaron los eventos adversos. El grupo MF presentó los eventos adversos durante y posterior a la cirugía. En el grupo M los eventos adversos en el post operatorio se presentaron con mayor frecuencia lo cual es lógico por el mecanismo de acción de la morfina. Se hace evidente que la presencia de eventos adversos en ambos periodos también es mayor cuando se combinan los fármacos (morfina y fentanilo).

Tipo de evento

Tomando en cuenta los efectos adversos de presentación más frecuente al administrar opioides por vía subaracnoidea, se registraron los eventos en cuatro grupos: prurito, náusea, retención urinaria, combinación de dos o más efectos adversos. Del total de 67 pacientes en los que se presentaron los efectos adversos, en 23 correspondieron a prurito (3 del grupo M y 20 para MF), 19 presentaron náusea (12 en el grupo M y 7 para MF), 17 tuvieron retención urinaria (6 para M y 11 para el grupo MF) y 8 correspondieron a la combinación de efectos adversos (sólo en el grupo MF), con $p = 0.000$ (prueba exacta de Fisher).

Tabla 10 Tipo de evento adverso

		Efecto adverso				Total
		Prurito	Náusea	Retención urinaria	Combinación	
Grupo	M	3 (13%)	12 (63.2%)	6 (35.3%)	0 (0%)	21
	MF	20 (87%)	7 (36.8%)	11 (64.7%)	8 (100%)	46
Total		23	19	17	8	67



Gráfico 5 Evento adverso (número total de pacientes)

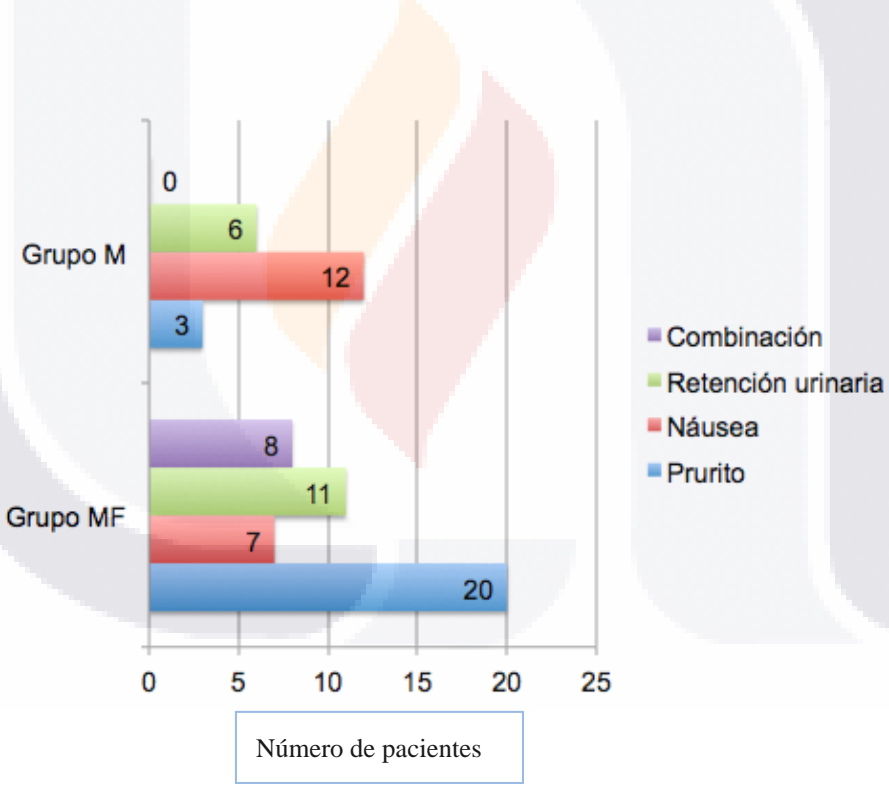


Gráfico 6 Distribución por grupo de presentación de efecto adverso

El prurito y la retención urinaria se presentaron con mayor frecuencia en el grupo MF, así como la combinación de eventos adversos que se presentó en ese mismo grupo, no así en el de morfina sola.

DISCUSIÓN

En este estudio tipo ensayo clínico, controlado, aleatorizado, un ciego se demuestra que el uso combinado de opioides (morfina y fentanilo) por vía intratecal provoca una mayor cantidad de efectos adversos, comparado a la utilización de morfina sola, lo cual contrasta con las conclusiones que se han documentado en estudios como el de Thornton, et al. (17), Escarment & Clément (24) y por lo tanto nuestra hipótesis se cumple, comprobando entonces lo previamente expuesto por autores como Karaman, et al. (28).

Esta investigación se realizó con una muestra de 190 pacientes adultos (mayores de edad), ASA I y II, por lo que esto impide que los resultados que obtuvimos sean generalizados a la población pediátrica o a pacientes que cuenten con un estado físico diferente a los que fueron tomados en cuenta para este estudio.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio podemos decir que su diseño es una de las principales fortalezas. Es un estudio controlado, aleatorizado, con cegamiento del paciente y evaluación ciega que ha permitido disminuir los sesgos relacionados con el registro de cada uno de los efectos adversos en el periodo de observación.

Otro de los hechos a destacar de este estudio es el nulo número de pérdidas de los pacientes reclutados. La causa principal de este resultado es probablemente debida a que los pacientes para poder entrar en el estudio ya se encontraban en adecuadas condiciones, siendo ASA I o II, contaban con valoración preanestésica y estaban preparados para ser dados de alta del hospital en al menos 24 horas.

Tal y como se expone en el apartado de los resultados, la edad, sexo, ASA, localización de la cirugía se han distribuido de manera similar o no han sido estadísticamente significativos por lo que no han influido en los resultados obtenidos.

Fue posible comprobar los datos recabados respecto a la frecuencia de presentación de acuerdo al tipo de efecto adverso al utilizar opioides solos o combinados vía intratecal, como lo presentan en su estudio Stalkou & Paraskeva (20) y DeSousa & Chandran (2). Tal como fue expuesto en el apartado de resultados, en orden de frecuencia los efectos adversos que más se presentaron fueron el prurito y la náusea, seguidos de retención urinaria.

Además, respecto a la frecuencia de presentación por grupo de estudio, se registró un mayor porcentaje de casos en el grupo MF, además de que fue en éste mismo grupo en donde se presentaron de manera combinada en un mismo paciente dos o más efectos adversos.

Resulta llamativo el hecho de encontrar un mayor número de pacientes que presentaron EA en el postoperatorio en el grupo M, aunque no es significativamente mayor respecto al grupo MF sin embargo este resultado es esperado dado el mecanismo de acción de los opioides empleados, en este caso con la morfina podemos corroborar, en cuanto el momento en que se presentaron los efectos adversos, una mayor incidencia de los mismos en el periodo postquirúrgico en el grupo M. Mientras que en el grupo MF se presentaron de manera combinada los EA tanto en el trans como postoperatorio.

Nuestros hallazgos apoyan el uso de morfina sola como adyuvante analgésico en el bloqueo subaracnoideo combinada con el anestésico local, en nuestro caso fue la bupivacaína al 0.5%, dado que sí se presentan efectos adversos pero que pueden ser prevenidos y/o tratados con la medicación previa adecuada como lo soportan otros autores DeSousa & Chandran (2).

Los hallazgos obtenidos en este estudio son de especial relevancia para la práctica diaria teniendo en cuenta la frecuencia con la que se siguen utilizando de manera combinada opioides como la morfina y fentanilo en la anestesia regional. Los efectos adversos asociados a cada uno, así como su administración a altas dosis conducen por lo tanto a una alta incidencia y adición de los efectos adversos, en comparación a que si se utilizaran como único adyuvante. De hecho, se considera incluso que el uso combinado de estos fármacos podría causar tolerancia a opioides.

CONCLUSIONES

- Se presentan efectos adversos al utilizar opioides por vía intratecal hasta en un 40% de los casos, ya sea que se administren solos o combinados.
- La mayor incidencia y cantidad de efectos adversos se presenta al combinar morfina y fentanilo en un bloqueo subaracnoideo.
- Los efectos adversos más comunes de la administración de opioides son la náusea y el prurito.
- El momento de presentación con mayor incidencia de efectos adversos posterior a la administración de opioides por vía subaracnoidea será en el periodo postoperatorio.
- La mayor incidencia de EA al utilizar morfina será en el postoperatorio, lo cual es esperado debido a su mecanismo de acción al ser un fármaco hidrófilo.
- La adición de fentanilo a morfina y bupivacaína duplica la probabilidad de presentar algún efecto adverso asociado al uso de opioides en anestesia regional.
- No está justificado el uso combinado de morfina y fentanilo en anestesia subaracnoidea dado que sólo se incrementa el porcentaje de efectos adversos hasta en un 50%, en comparación a que si se utilizara sólo morfina como adyuvante.
- Un mejor conocimiento, tanto del mecanismo de acción de los opioides, como de la incidencia real de efectos adversos que provocan al utilizarse solos o de manera combinada, puede ayudar a individualizar su uso de acuerdo a las condiciones de cada paciente, ofreciéndole los beneficios de los opioides intratecales, sin provocar o aumentar el malestar asociado al uso de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mushtaq, O., & Mohammad, K. Comparison of the Efficacy and Safety of Morphine and Fentanyl as Adjuvants to Bupivacaine in Providing Operative Anesthesia and Postoperative Analgesia in Subumbilical Surgeries Using Combined Spinal Epidural Technique. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):913-920.
2. DeSousa, K., & Chandran, R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: Current trends. *World J Anesthesiol.* 2014;3(3):191-202.
3. Shah, O., & Bhat, K. Comparison of the efficacy and safety of morphine and fentanyl as adjuvants to bupivacaine in providing operative anesthesia and postoperative analgesia in subumbilical surgeries using combined spinal epidural technique. *Anesthesia, Essays and Researches.* 2017;11(4):911-920.
4. Khangure, N. Adjuvant agents in neuraxial blockade. *Anesth Austr Tut.* 2011;2(3):1-10.
5. Bogra, J., Arora, N., & Srivastava, P. Synergistic effect of intrathecal fentanyl and bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiology.* 2005;5(5):1-6.
6. Primos, M., & Mather, L. Administración intratecal y epidural de opioides. *Anestesiología.* 2004;61:276-310.
7. Hindle, A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Critical Care & Pain.* 2008;8:81-85.
8. Snell, J., & Mallnow, A. Intraspinal opioids: Their use in obstetric anesthesia. *Anesthesiology Report.* 2013;2:4-11.
9. Gwartz, K. Intrathecal combination of bupivacaine- fentanyl- morphine. *Anesth Analg.* 2010;19:71-106.

10. Leighton, B., DeSimone, C., Norris, M., & Ben-David, B. Intrathecal narcotics for labor revisited: the combination of fentanyl and morphine intrathecally provides rapid onset of profound, prolonged analgesia. *Anesth Analg.* 2009;69(1):122-125.
11. Swain, A., Sanjay, D., Sahu, S., & Prasad, D. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017;5(8):307-323.
12. Bojaxhi, E. Less is more: lack of benefit of fentanyl addition to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic for Cesarean section. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care.* 2015;22(2):79-80.
13. Belzarena, S. Clinical effects of intrathecally administered fentanyl in patients undergoing cesarean section. *Anesth Analg.* 2012;74:653-657.
14. Sultan, P., Halpem, S., Pushpanathan, E., Patel, S., & Carvalho, B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after effective cesarean delivery: A meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 2016;123(1):154-164.
15. Weigl, W., Bierylo, A., Wielgus, M., Krzemien-Wiczynska, S., Kolacz, M., & Dabrowski, M. Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study. *Medicine.* 2017;6(48):889-892.
16. Kilickaya, R., Orak, Y., Arda, M., Balci, F., & Ünal, I. Comparison of the effects of intrathecal fentanyl and intrathecal morphine on pain in elective total knee replacement surgery. *Pain Research and Management.* 2016;5:201-216.
17. Thornton, P., Hanumanthaiah, D., O'Leary, R., & Iohom, G. Effects of fentanyl added to a mixture of intrathecal bupivacaina and morphine for spinal anaesthesia in elective caesarean section. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care.* 2015;22(2):97-102.



18. Whang, B., Jeong, S., Leem, J., & Kim, Y. Aspiration Pneumonitis Caused by Delayed Respiratory Depression Following Intrathecal Morphine Administration. *Korean J Pain*. 2012;25:126-129.
19. Sharma, N., & Timalseña, P. Intrathecal morphine in combination with bupivacaine: a comparative study following caesarean section. *Nepal Med Coll J*. 2013;15:37-39.
20. Stalkou, C., & Paraskeva, A. The effects of intrathecal and systemic adjuvants on subarachnoid block. *Min Anesthesiol*. 2014;80(1):96-112.
21. Mugabure, B. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Res Treat*. 2012;12:121-145.
22. Sawi, W., & Choy, Y. A comparative study of postoperative analgesia, side effects profile and patient satisfaction using intrathecal fentanyl with and without morphine 0.1 mg in caesarean section. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013;22:21-26.
23. Carvalho, B., Drover, D., Ginosar, Y., Cohen, S., & Riley, E. Intrathecal fentanyl added to bupivacaine and morphine for cesarean delivery may induce a subtle acute opioid tolerance. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:29-34.
24. Escarment, J., & Clément, H. Use of spinal and epidural opiates in obstetrics. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;6:636-649.
25. Salmah, S., & Choy, Y. Comparison of morphine with fentanyl added to intrathecal 0.5% hyperbaric bupivacaine for analgesia after caesarean section. *Med J Malasia*. 2011;64(1):71-74.
26. Barkshire, K., Russell, R., Burry, J., & Popat, M. Comparación de bupivacaína-morfina con bupivacaína-fentanil-morfina para la cesárea bajo anestesia espinal. *Int J Obstet Anesth*. 2012;10(1):4-10.

27. Carril, S., Evans, P., Arfeen, Z., & Misra, U. Una comparación de fentanilo intratecal y morfina como complementos en la anestesia espinal para la cesárea. *Anestesia J.* 2015;60(5):453-457.
28. Karaman, S., Günusen, I., Uyar, M., Biricik, E., & Firat, V. Los efectos de la morfina y el fentanilo solos o en combinación en la anestesia espinal para cesárea. *Anesth J M.* 2011;23(2):57-63.



ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	Centenario Hospital Miguel Hidalgo Proyecto de Tesis: Combinación de morfina y fentanilo en anestesia subaracnoidea			Grupo: 1 __ 2 __
	Hoja de recolección de datos			Hoja: __ de __

Paciente					
Sexo	Femenino _____	Masculino _____		Edad	_____

Tipo de cirugía		Complicaciones en la aplicación de la anestesia:	
Electiva: _____ De urgencia: _____	Abdominal: _____ De extremidades: _____		

Presencia de efectos adversos (Sí = X Terapéutica empleada: _____)	30 min	8 horas	12 horas	24 horas	
NVPO					
Prurito					
Depresión respiratoria					
Retención urinaria					