

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



“No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ”



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ
MATÍAS DELGADO

Escuela de Medicina

Ensayo clínico controlado:

**“EFECTO ANALGÉSICO POST OPERATORIO DE MORFINA INTRATECAL
A DOSIS ÚNICA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA”**

Tesis presentada para optar al título de Doctor en Medicina

Autores:

- **Beatriz Amparo Deras Tablas**
- **Omar José Duarte López**
- **Carlos Mauricio Salazar Cárcamo**

Asesora:

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 20 DE ENERO DE 2014



AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo

RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell

VICERRECTOR

VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. José Nicolás Astacio Soria

DECANO DE LA FACULTAD

COMITÉ EVALUADOR

Dr. José Mario López Saca

PRESIDENTE

Dra. Cristina Ovando

PRIMER VOCAL

Dr. Carlos Gabriel Alvarenga Cardoza

SEGUNDO VOCAL

Dra. Zayri Geraldine García Meléndez

ASESORA

ANTIGUO CUSCATLÁN, LA LIBERTAD, 20 DE ENERO 2014

ACTA DE EVALUACION DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,

a las 18 horas con 0 minutos del día 20 del mes de ENERO de 2014

reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:

EFFECTO ANALGESICO POST OPERATORIO DE MORFINA INTRATECAL A DOSIS UNICA EN CIRUGIA ORTOPEDICA

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. Beatriz Amparo Deras Tablas
2. Omar Jose Duarte Lopez
3. Carlos Mauricio Salzar Carcamo

Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

- APROBADA SIN OBSERVACIONES**
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.

Dr. Jose Mario Lopez Saca

Presidente

Dra. Crisitna de Obando

Primer Vocal

Dr. Carlos Alvarenga

Segundo Vocal

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestras vidas, por ser nuestra Fortaleza en los momentos difíciles y por brindarnos vida, salud y sabiduría. Además, darnos la oportunidad de compartir Como amigos Durante la carrera de medicina y en Este importante proyecto.

A nuestros padres, por darnos apoyo incondicional en todo momento, por los valores inculcados y por darnos la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de nuestras vidas, y ser el mejor ejemplo a seguir.

A nuestra asesora de tesis, Dra. Zayri García, por su amistad, esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación fue guía fundamental en el desarrollo de este proyecto.

Al Jefe del Servicio de Anestesiología, Dr. David Alas, por su invaluable colaboración en la ejecución de Este proyecto, al igual que anestelistas y personal de enfermería de sala de operaciones del Hospital Nacional San Rafael.

Al Servicio de Ortopedia y Traumatología, Médicos Residentes y personal de Enfermería por su disposición y colaboración para la realización de la presente tesis.

A las autoridades y comité de ética en investigación clínica del Hospital Nacional San Rafael, por su accesibilidad y confianza depositada en este proyecto de investigación.

DEDICATORIA

“Desearía, si Dios fuese servido, poder más de lo que puedo”

Ignacio de Loyola SJ (Cartas 2, 411. 11 agosto 1548)

AMDG

A mis padres, Carlos y Vilma,
por su incondicional amor, por todo su esfuerzo para que pueda lograr mis
sueños y aspiraciones, por ser el origen de mi fuerza y motivación.
A mis hermanos y demás familia, por todo el apoyo y cariño recibido a lo largo
de mi carrera y de mi vida.
A mis abuelos, por los valores, sabiduría y amor.

Beatriz

A mis padres Mauricio y Dalila, que me han dado todo lo que soy como
persona, mis valores, mis principios y mi carácter, dos personas que hicieron
todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, gracias por creer en mi.

A mi hermana Any, por ser mi amiga y demostrarme su apoyo y confianza.

A mis abuelos por el cariño y el apoyo incondicional.

Carlos

ÍNDICE

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	i
II. JUSTIFICACIÓN	iii
III. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	vi
IV. OBJETIVOS	xi
Objetivo general.....	xi
Objetivos específicos	xi
V. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS.....	xii
H1. Hipótesis de investigación.....	xii
H0. Hipótesis nula.	xii
VI. MARCO TEÓRICO	13
1. Neurofisiología del dolor	13
2. Procesamiento Neural del dolor.....	15
3. Analgesia neuroaxial.....	16
3.1 Estrategias en analgesia neuroaxial.....	16
3.1.1. Analgesia intratecal, raquídea o espinal.....	16
3.1.2. Analgesia epidural.....	17
4. Evaluación del dolor	18
4.2.1. Escalas categóricas.....	21
4.2.2. Escalas numéricas.....	22
5. Manejo del dolor.....	25
5.1 La Escalera Analgésica del Dolor.....	25
5.2 El Ascensor Analgésico para el manejo del Dolor.....	27
6. Principales medicamentos utilizados en el Hospital Nacional San Rafael.....	28
6.1 Analgésicos no opioides	28
6.1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).....	28
6.1.2. Ketorolaco	29
6.1.3. Acetaminofén	30
6.1.4. Diclofenac sódico.....	31
6.2 Analgésicos opioides	32
6.2.1 Morfina.....	33
6.2.2. Morfina intratecal	36
6.2.3 Meperidina.....	38
6.2.4 Tramadol	40
VII. METODOLOGÍA	44
1. Tipo de estudio:	44
2. Población:	44
3. Muestra	44
4. Criterios de inclusión:	46
5. Criterios de exclusión:.....	46
6. Operativización de variables.....	47
7. Estudio piloto y capacitación para validación del protocolo de investigación.....	50
7.1. Fiabilidad y validez.....	50
7.2. Fiabilidad sobre los instrumentos de recolección de datos.....	50

7.3. Capacitación del personal de salud y sujetos enrolados	51
8. Proceso de selección y recolección de datos.....	52
8.1. Reclutamiento.....	52
8.2. Asignación aleatoria.....	52
8.3. Establecimiento del ciego, seguimiento y análisis.....	52
9. Consideraciones éticas y legales.....	56
9.1. Aspectos éticos.....	56
9.2. Terminación del estudio.....	56
9.3. Monitoreo	57
9.4. Prevención, detección y manejo de depresión respiratoria	57
9.5. Principios legales.....	58
9.6. Sobre la adquisición del medicamento.....	58
9.7. Sobre la utilización de medicamentos analgésicos.....	59
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	62
VIII. RESULTADOS	64
1. Distribución de casos según asignación aleatoria	66
2. Distribución de casos según variables socio demográficas	66
3. Distribución de casos según clasificación de riesgo pre operatorio y región anatómica intervenida	68
4. Caracterización de los episodios de dolor	69
4.1 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia en ambos grupos	69
4.2 Distribución en el orden de apareamiento de episodios de dolor según intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN).....	70
4.3 Distribución de episodios de dolor según intensidad y región anatómica intervenida quirúrgicamente.....	71
4.3.1 Frecuencia de episodios de dolor moderado según región anatómica fracturada intervenida quirúrgicamente	72
4.3.2 Frecuencia de episodios de peor dolor según región anatómica fracturada intervenida quirúrgicamente.....	73
4.4 Distribución de episodios de dolor según orden de apareamiento en promedio de horas e intensidad.....	74
4.5 Distribución de casos según orden de apareamiento de dolor en promedio de horas y puntaje según Escala Verbal numérica (EVN)	75
4.6 Distribución de casos según promedio de horas de analgesia.....	76
5. Utilización de medicamentos analgésicos de rescate.....	77
5.1 Requerimiento de medicamentos analgésicos de rescate en ambos grupos.....	77
5.2 Utilización de medicamentos analgésicos de rescate para el manejo de los episodios de dolor según intensidad	78
6. Efectos adversos presentados por la población en estudio	79
7. Eficacia analgésica de la aplicación de morfina intratecal a dosis única basada en riesgo beneficio	80
7.1 Número Necesario a Tratar (NNT).....	80
7.1.1 Efecto analgésico en las primeras 6 horas de tratamiento.....	80
7.1.2 Efecto analgésico en las primeras 12 horas de tratamiento.....	80
7.1.3 Efecto analgésico en las primeras 24 horas de tratamiento.....	81
7.2 Número necesario a dañar (NNH).....	81
7.2.1 Reacción adversa: prurito	81
7.2.2 Reacción adversa: náuseas y vómitos.....	82
8. Distribución de casos según pregunta de satisfacción al usuario sobre percepción de alivio del dolor.....	83

IX. DISCUSIÓN	84
X. LIMITANTES DEL ESTUDIO	88
XI. CONCLUSIONES.....	90
XII. RECOMENDACIONES	91
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
XIV. GLOSARIO TÉCNICO.....	94
XV. ANEXOS.....	96

RESUMEN

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado y controlado a triple ciego, fase IV, para evaluar el efecto analgésico post operatorio de morfina intratecal en cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores realizado en el Hospital Nacional San Rafael desde julio a noviembre de 2013. La dosis única de 100 µg de morfina de forma preventiva adicionados a bupivacaína 1 - 2 mL ambos por vía intratecal y ketorolaco 30 mg intravenoso como antiinflamatorio, logran reducir el número de episodios de dolor y el tiempo de apareamiento del mismo, sumada a la evaluación sistemática e individualizada de los episodios de dolor en base a la escala verbal numérica y su manejo basado en la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, evidenció una reducción en la utilización de analgésicos de rescate y una satisfacción por parte del paciente sobre la percepción en el alivio del dolor en las primeras 24 horas del periodo post operatorio.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma, y si persiste sin remedio disponible para alterar su causa o manifestaciones, una enfermedad por sí misma.¹

En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró al dolor un problema de salud pública,² diseñando en 1986 “La Escalera Analgésica” como método para su manejo, en la cual se plantea la utilización de analgésicos específicos de acuerdo a la intensidad del dolor; en un inicio fue utilizada para el dolor oncológico, pero a lo largo de los años experimentó modificaciones, mediante las cuáles hoy en día es aplicable a dolor post operatorio.³

Está bien documentado que el inadecuado alivio del dolor en un paciente en su período post operatorio es de carácter deletéreo en su salud y puede guiar a muchas complicaciones. El dolor post operatorio es uno de los tipos de dolor agudo, de más difícil manejo; ya que en una cirugía se produce un daño bifásico, el trauma en el tejido que produce un estímulo nociceptivo y un proceso inflamatorio activo, por lo cual tiene implicaciones directas en el manejo del dolor.⁴ Recientemente la Sociedad Española del dolor notificó que el 68% de los pacientes presentaba dolor en la primera hora post operatoria, y la incidencia del dolor post operatorio severo después de 24 horas alcanzó el 5.3%.⁵

Actualmente, en el Hospital Nacional San Rafael (HNSR) el dolor post operatorio en cirugía ortopédica no cuenta con un protocolo estandarizado para el manejo del dolor, su medición es subjetiva, centrándose en la utilización de medicamentos que pertenecen al esquema básico, según lo define la Federación Latinoamericana de Sociedades del Dolor (FEDELAT), utilizando principalmente los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) por vía intravenosa en el transoperatorio e intramuscular en el post operatorio

inmediato, limitándose al primer peldaño de la Escalera analgésica cuando muchos pacientes ameritan un tratamiento especializado.⁶

Cuando el paciente presenta una exacerbación de dolor y éste es intenso, se recurre a la utilización de Meperidina, opioide más utilizado comúnmente en este hospital, sin antes catalogarlo mediante escalas del dolor como dolor moderado a peor dolor que justifique su utilización, lo cual deja entrever que no existe un plan de analgesia elaborado de acuerdo al tipo de cirugía y su complejidad, edad y estado físico del paciente.

Según la OMS, una de las causas del tratamiento insuficiente del dolor es la falta de educación en los profesionales de la salud sobre el uso adecuado de analgésicos, sobre todo con Opioides. Así mismo, estima que 5,000 millones de personas viven en países que carecen de medicamentos fiscalizados o cuyo acceso a ellos es deficiente y no cuentan con la posibilidad de recibir tratamiento analgésico, por lo que en los países donde el consumo es inadecuado, decenas de millones de pacientes padecen de dolor.⁷ A raíz de esto en 1992, se publica la guía sobre el manejo del Dolor Agudo Postoperatorio o Post-Trauma, comisionada por la agencia para el cuidado de la salud y la investigación conocida por sus siglas en inglés como Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) en el cual se describen esquemas de manejo para minimizar o eliminar el dolor agudo.⁸

Se ha comprobado en múltiples estudios que el uso de morfina intratecal, a dosis única resulta benéfico en el control del dolor al compararlo con otros métodos; sin embargo, en El Salvador, según estadísticas de la OMS 2007, constituye uno de los países de América Latina con menor consumo de dicho opioide.⁹

Es por ello, que este estudio plantea la siguiente pregunta de investigación ¿La administración de dosis única de morfina intratecal es efectiva para el manejo del dolor que sobreviene en el post operatorio de una cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores en el Hospital Nacional San Rafael?

II. JUSTIFICACIÓN

El dolor post operatorio es una forma común de dolor agudo que se caracteriza por ser previsible y de limitada duración, sin embargo, representa un desafío en el ámbito hospitalario y una problemática sin resolver, ya que a pesar de los nuevos fármacos y nuevas técnicas analgésicas, alrededor de un 50% de los pacientes experimentan dolor después de una intervención quirúrgica.¹⁰

La Sociedad Americana del Dolor (APS) pide a los profesionales de salud considerar el dolor como el quinto signo vital, teniendo en cuenta que la prevalencia de dolor post operatorio es elevada. Muchos estudios han demostrado la incidencia de dolor postoperatorio; Bolívar y Col. en España para 2009, realizaron un estudio en 309 pacientes donde el 54.7% refirió dolor en las últimas 24 horas, y un 34.7% presentó dolor moderado o peor dolor.¹¹

El estudio PATHOS (Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey) pone en evidencia las deficiencias existentes en el manejo del dolor post operatorio. Esto indica que el personal de salud no posee los suficientes conocimientos sobre el tratamiento del dolor post operatorio, la intensidad del dolor no es valorada o se realizan de forma inadecuada, así mismo con los tratamientos analgésicos utilizados; no se le brinda información al paciente acerca del dolor post operatorio ni de las posibles técnicas de analgesia.¹²

Diversos estudios mantienen la hipótesis que una adecuada inhibición del estrés quirúrgico puede mejorar en gran manera los resultados en éste tipo de pacientes con una rápida recuperación y una disminución de la morbilidad quirúrgica,¹³ logrando de esta forma reducir la estancia intrahospitalaria y una mayor satisfacción de los pacientes en recuperación. Los opioides son los fármacos más potentes utilizados en el tratamiento del dolor agudo, pero su uso es limitado en países de América Latina por el temor a los efectos indeseables y el acceso restrictivo por el bajo presupuesto para adquirir medicamentos.¹⁴ Estados Unidos, Francia, Canadá, Reino Unido, Alemania,

Austria y Australia, consumen el 84% de la morfina que se utiliza en el mundo para uso médico, lo anterior demuestra la abismal disparidad en el consumo de morfina entre los diversos países y pone en evidencia el inadecuado tratamiento del dolor en América Latina.¹⁵

La morfina posee ciertas ventajas sobre los demás opioides, entre ellas su bajo costo en el mercado, la necesidad de dosis bajas para obtener el efecto deseado a nivel medular y la intensa analgesia con una duración de hasta 24 horas cuando se administra por vía intratecal.¹⁶ Algunos autores han optado por manejar el dolor agudo post operatorio inmediato administrando una dosis única de morfina intratecal, demostrando un buen control del dolor y duración del efecto analgésico debido a la hidrosolubilidad de su composición química confiriéndole una elevada selectividad medular, no obstante asociada a algunos efectos secundarios del uso de opioides a dosis dependiente por esta vía de administración.¹⁷

El Servicio de Ortopedia y Traumatología del HNSR posee una actividad quirúrgica acentuada, con un promedio de 15 cirugías semanales, y sólo en el año 2012 realizó un total de 773 cirugías en donde la osteosíntesis de fracturas de miembros inferiores es una de las cirugías que más frecuentemente se realiza. Se trata de un tipo de intervención quirúrgica con una manipulación extensa de tejido muscular y óseo que conlleva a un post operatorio doloroso y a una difícil recuperación.

La analgesia post operatoria en el Servicio de Ortopedia no está estandarizada, es una indicación general para el uso de derivados opioides y AINEs por vía intravenosa e intramuscular y paracetamol por vía oral, aplicándose a todos los pacientes operatorios de las áreas de cirugía general, ginecológica y ortopédica.

Esta analgesia no se adecua al tipo de cirugía realizada, por lo que resulta inefectiva y facilita el uso innecesario de analgésicos. Por esta razón, es necesaria la elaboración de protocolos y de capacitación en el manejo del dolor

agudo post operatorio para guiar al personal de salud a tomar una decisión individualizada para los pacientes.

Con este estudio se pretende brindar una opción para el manejo de la analgesia post operatoria en el Servicio de Ortopedia y Traumatología en el HNSR; a través de la implementación de dosis única de morfina intratecal preoperatoria junto al anestésico comúnmente utilizado, efectuando posteriormente una evaluación sistemática del dolor para el cual se capacitará al personal médico y de enfermería en la utilización de las escalas análogas del dolor, como indicador terapéutico para el uso de analgésicos. Y de esta manera lograr la disminución de costos al tener menor necesidad de analgésicos de rescate, facilitando el manejo post operatorio del dolor haciéndolo de manera eficaz y segura con el menor riesgo de eventos adversos asociados a ésta terapéutica.

III. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la analgesia post operatoria con el uso de morfina intratecal evaluando sus efectos adversos a diferentes dosis.

Durante el 2006, Herrera Gómez y Col. realizaron en Colombia un ensayo clínico doble ciego, controlado para evaluar la efectividad analgésica de 100 µg de morfina intratecal en el control del dolor postoperatorio, en el cual exponen como dicho opioide constituye una excelente alternativa para el manejo del dolor postoperatorio, en cirugías con anestesia intratecal. La efectividad analgésica post operatoria de 100 µg de morfina, fue estudiada en cirugías de cesárea, resección transuretral de próstata y reemplazos articulares. El propósito del estudio fue valorar la efectividad analgésica de 100 µg de morfina intratecal en adultos jóvenes, sometidos a cirugía abdominal baja o de miembros inferiores. Se realizó un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con 140 pacientes. Setenta pacientes recibieron 100 µg de morfina, adicionados al anestésico local (grupo experimental); 70 pacientes no recibieron morfina intratecal (grupo control). La efectividad analgésica y los efectos secundarios fueron estudiados por un período de 36 horas después de cirugía. Los resultados indicaron que la dosis de morfina fue efectiva para el control del dolor en el postoperatorio. El efecto analgésico se extendió, en el grupo experimental, a las 35 horas de seguimiento, especialmente en el postoperatorio inmediato (NNT=2). La incidencia de efectos secundarios fue: prurito 60% (NNH=2), náusea y vómito 25% (NNH=11), retención urinaria 24.3% (NNH=5) y depresión respiratoria 0%. No hubo diferencias en las características de la anestesia, ni en el comportamiento hemodinámico entre los dos grupos. Se concluyó que 100 µg de morfina son efectivos para aliviar el dolor post operatorio en las primeras 12 horas. Los efectos secundarios que se presentaron fueron tolerables y no requirieron tratamiento.

La muestra del estudio no fue suficiente para evaluar depresión respiratoria.¹⁸

Se ha estudiado el efecto de morfina intratecal comparado con otro analgésico no opioide por otras vías de administración como lo expresan los autores Gallegos-Allier y Col. en México 2012 en su estudio del efecto analgésico postoperatorio con dosis única de morfina intratecal versus ketorolaco intravenoso en cirugía ginecológica, en la que utilizan morfina como prototipo del opiáceo agonista con más alta eficacia para tratar el dolor agudo y crónico. El dolor post operatorio es una de las tres principales causas de demora para el alta hospitalaria. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes femeninas sometidas a cirugía ginecológica con bloqueo mixto; se comparó el efecto analgésico post operatorio producido por la adición de una dosis de morfina intratecal (1 µg/kg) al tratamiento convencional con ketorolaco intravenoso (90 mg/día) a través de la escala visual análoga a las 6, 12 y 24 horas. El análisis estadístico se realizó con χ^2 , U de Mann Whitney y t de Student. Se incluyeron 97 pacientes femeninos con media de la edad 41.75 ± 8.48 ($p < 0.05$), el 49.5% pertenecen al “grupo control” y 50.5% al grupo morfina. La media para intensidad de dolor a las 24 horas, fue menor para grupo morfina (1.27 ± 1.25) respecto al “grupo control” (4.08 ± 2.05), ($p < 0.001$). Se concluyó que adicionando una dosis de morfina intratecal al tratamiento con Ketorolaco Intravenosa, se incrementa significativamente el efecto analgésico, disminuyen los requerimientos de morfina así como la aparición de efectos adversos durante el post operatorio inmediato.¹⁹

Es importante definir cuál es la dosis más efectiva y con menos efectos adversos cuando se administra morfina por vía intratecal, así como se ha estudiado en la comparación entre morfina a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor post operatorio por los autores Estañón-García y Col. en México 2008. Proponiendo que los opioides por esta vía proveen una satisfactoria analgesia post operatoria y se estima que es efectiva en el control agudo del dolor en las primeras 24 horas después de cirugía. Se realizó un estudio experimental, comparativo, aleatorizado y doble ciego para comparar la eficacia de dosis bajas contra altas de sulfato de morfina intratecal para manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía lumbosacra, además se valoró dolor, náusea y vómito. Se incluyeron

87 pacientes, que se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, de 44 y 43 pacientes cada uno. A un grupo se le administró por vía intratecal sulfato de morfina 200 µg y bupivacaína 15 µg al 0.375% y al otro grupo sulfato de morfina 500 µg y bupivacaína 15 mg al 0.375%, además de anestesia general balanceada a ambos grupos. Los pacientes adicionalmente recibieron ondansetron 8 mg endovenoso. No existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a dolor y prurito en ambos grupos. Existió diferencia significativa a las 6 horas con respecto a náusea y vómito postoperatorio, siendo mayor la frecuencia en el grupo de 500 µg de morfina. Se observó mayor frecuencia de efectos colaterales como retención urinaria en el grupo de 500 µg y cefalea postpunción en el grupo de 200 µg. No se registraron casos de depresión respiratoria. Las complicaciones fueron fácilmente controladas y no hubo ninguna que pusiera en peligro la vida. Ningún caso de prurito requirió tratamiento. Se concluyó que dosis mínimas de sulfato de morfina son efectivas y seguras para analgesia postoperatoria en cirugía de columna lumbosacra, con una incidencia menor de reacciones adversas.²⁰

También en el área de ginecología se han estudiado la comparación de dosis estándares en analgesia post cesárea con morfina intratecal 100 µg versus 200 µg por los autores Cortes-Blanco y Col. publicado en la revista Anestesia en México, Diciembre 2005. Los investigadores plantean que esta vía de administración es una excelente elección para prevenir o tratar el dolor post cesárea en las pacientes que reciben anestesia subaracnoidea. Dosis de 100 a 200 µg se han recomendado en las mujeres caucásicas, pero no existen estudios clínicos de analgesia intratecal post cesárea con morfina en mujeres mexicanas.

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad, eficacia analgésica y reacciones adversas de dos diferentes dosis de morfina intratecal para analgesia post cesárea en mujeres mexicanas. El estudio fue realizado en varios hospitales privados, abiertos, fue controlado y comparativo. Después de que un Comité de Investigación revisó y aprobó el protocolo y las pacientes firmaron su consentimiento informado, se les inyectaron 100 o 200 µg de

morfina intratecal seguida de 15 mg de ropivacaína 0.75%. Se evaluó la analgesia y las reacciones adversas durante 30 horas post bloqueo. La analgesia de rescate se hizo con ketorolaco 30 mg I.V. La analgesia fue efectiva en ambos grupos, y los requerimientos de analgesia de rescate fueron mínimos durante 24 a 30 horas. La analgesia de rescate fue similar en ambos grupos ($p > 0.05$). Sin embargo, las reacciones adversas fueron estadísticamente más frecuentes en las mujeres que se trataron con 200 µg de morfina intratecal: prurito 30% versus 55%, náusea 10% versus 30%, ($p < 0.05$) y vomito 5% versus 12.5% respectivamente. En conclusión la dosis de 100 µg y 200 µg fueron efectivas para aliviar el dolor después de operación cesárea durante 24 a 30 horas después de administrada. Las reacciones adversas fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo que recibió las dosis más grandes. La analgesia de rescate se requirió por igual en ambos grupos. Se sugiere que se usen dosis de 100 µg de morfina intratecal para analgesia post cesárea.²¹

En el Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia se realizó un estudio randomizado controlado en el que se expone el efecto de bajas dosis de morfina intratecal en el dolor post operatorio en histerectomías. Se contó con una población de 144 mujeres asignadas para recibir anestesia intratecal con 12 mg de bupivacaína hiperbárica en combinación de 100, 200 y 300 µg de morfina o solución salina previo a la anestesia general estándar. Se realizó un registro de los episodios de dolor post operatorio a las 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas.

El resultado primario fue de 24 horas con analgesia controlada por el paciente (PCA) con morfina. Se evaluó el dolor mediante la escala visual análoga (0-10), náuseas, prurito, sedación y depresión respiratoria.

Dentro de los resultados del estudio; se comprobó que la morfina intratecal reduce el total de consumo de morfina por PCA a las 24 horas postoperatorias. La morfina 100 µg redujo significativamente el consumo de morfina por PCA frente a placebo en 0 - 6 horas, 6 - 12 horas, y de 0 - 24 horas. Los resultados mostraron que morfina 200 µg redujo considerablemente el consumo de morfina por PCA vs morfina 100 µg en 0 - 6 horas y 0 - 24 horas después de la

operación. No hubo una reducción adicional del consumo de morfina por PCA visto en grupo con morfina 300 µg. No se observaron reacciones adversas graves, la emesis fue similar en todos los grupos, y el prurito se experimentó sólo en los grupos de morfina.²²

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la efectividad analgésica postoperatoria de administrar dosis única de morfina intratecal a sujetos sometidos a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores.

Objetivos específicos

- a) Identificar las variables demográficas de la población en estudio.
- b) Determinar la región anatómica intervenida quirúrgicamente, por orden de frecuencia, y su relación con los episodios de dolor presentados en la población ortopédica estudiada.
- c) Caracterizar los episodios de dolor según frecuencia, intensidad y tiempo de aparición en la población de estudio.
- d) Determinar la utilización de medicamentos analgésicos de rescate para el manejo de cada episodio de dolor post operatorio.
- e) Identificar, por orden de frecuencia, la aparición de reacciones adversas en los sujetos sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores.
- f) Determinar la efectividad analgésica basada en el riesgo y beneficio de la aplicación de morfina a dosis única por vía intratecal.

V. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

H1. Hipótesis de investigación.

La administración de morfina intratecal, a dosis única de 100 µg en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores, retrasa el apareamiento del dolor en el post operatorio inmediato, disminuyendo así la necesidad de utilizar medicamentos analgésicos de rescate en dichos pacientes.

H0. Hipótesis nula.

La administración de morfina intratecal, a dosis única de 100 µg en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores, NO retrasa el apareamiento del dolor en el post operatorio inmediato, NI disminuye la necesidad de utilizar medicamentos analgésicos de rescate en dichos pacientes.

VI. MARCO TEÓRICO

1. Neurofisiología del dolor

El dolor está asociado a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión.²³ Esta lesión produce un estímulo que nace a nivel de receptores formados por terminaciones libres amielínicas dispuestas a lo largo de los tejidos cutáneos, musculares, articulares y paredes viscerales. Se han descrito 3 receptores para el dolor según el origen del estímulo:

- a) Receptores en las terminaciones nerviosas libres o nociceptores: Cuando se encuentran en estructuras profundas como la córnea, pulpa dentaria y periostio, son receptores unimodales respondiendo sólo al dolor. La característica de este tipo de receptores es su incapacidad para adaptarse. Es decir, la estimulación continua produce una descarga repetitiva que puede reducir su umbral de descarga produciendo una sensibilización. Esta sensibilización de los receptores provoca que los estímulos nocivos se perciban de una forma más energética, el mismo estímulo produce ahora más dolor. Esto se denomina hiperalgesia. Los estímulos normalmente inocuos también pueden producir dolor, un fenómeno denominado alodinia.
- b) Mecanorreceptores de umbral elevado: responden a presiones lesivas para los tejidos. Son responsables del dolor inicial agudo, punzante o primer dolor.
- c) Receptores polimodales en la piel: responden a una serie de estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancia química, y dolor.

Los estímulos dolorosos se transportan por dos tipos de fibras nerviosas periféricas, las cuales pueden ser mielínicas (A- δ) de conducción rápida asociados a mecanorreceptores de umbral elevado, y amielínicas (fibras C) de conducción lenta asociados a nociceptores y receptores polimodales en la piel. Estas fibras nerviosas corresponden a terminaciones axónicas de las neuronas de los ganglios raquídeos.²⁴

Según Guyton et al, el dolor se ha clasificado en dos tipos fundamentales, el dolor rápido que se describe como dolor intenso, punzante, agudo o eléctrico. Nace de estímulos de tipo mecánico o térmico viajando a través de las fibras (A- δ) de gran diámetro, a una velocidad de 6 – 30 m/s y es perceptible en cuestión de 0.1 segundos. El dolor rápido y agudo no es percibido en los tejidos más profundos y está casi limitado a la piel. Por el contrario, el dolor lento se designa como dolor urente, sordo, pulsátil, nauseoso o crónico. Este dolor se suscita a partir de estímulos químicos con productos como la bradicidina, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina, y enzimas proteolíticas; pero también con estímulos mecánicos o térmicos persistentes. Los estímulos viajan a través de las fibras C de pequeño diámetro a una velocidad 0.5 y 2 m/s y no se inicia hasta pasado 1 segundo, creciendo posteriormente con lentitud. Este tipo de dolor suele estar asociado a una destrucción tisular, propiciando una sensación insoportable y prolongada. Puede darse en la piel y casi en cualquier tejido u órgano profundo.²⁵

Las fibras nerviosas periféricas entran en la médula espinal y terminan en neuronas de proyección situadas en el asta posterior. El neurotransmisor excitador principal liberado por las fibras (A- δ) es el glutamato, cuya acción normalmente no dura más que unos milisegundos. Las fibras de acción rápida para el dolor agudo estimulan las neuronas del segundo orden del tracto espinotalámico lateral, cruzan inmediatamente al lado opuesto de la médula espinal y ascienden hasta el tálamo donde son conducidas hasta la circunvolución postcentral sensitiva.

Otro neurotransmisor encargado de la excitabilidad neuronal de las fibras C es la sustancia P, liberándose con mucha mayor lentitud y acumulándose durante un periodo de tiempo de segundos incluso minutos.

Las fibras de acción lenta para el dolor crónico y sordo también estimulan las neuronas de segundo orden del tracto espinotalámico lateral en el asta gris posterior, pero estas toman parte en múltiples relevos antes de ascender al tálamo y los demás centros superiores lo que explica la poca precisión de su percepción.²⁶

Una vez las fibras de la neurona de segundo orden alcanzan el tálamo, hacen sinapsis con la neurona de tercer orden viajando hasta la corteza somatosensitiva, que permite la percepción del dolor.

2. Procesamiento Neural del dolor

Pueden identificarse varios pasos en el procesamiento neural de las señales nocivas que conducen a la aparición del dolor. La primera fase es la transducción, que consiste en convertir los estímulos nocivos en señales eléctricas, esto se lleva a cabo en los nociceptores. Es importante destacar que los receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas periféricas, cuando son activadas por opioides endógenos o exógenos; muestran una inhibición del disparo aferente, produciendo un descenso de la actividad nociceptora que se traduce en una menor percepción o eliminación del dolor, lo que se conoce como analgesia.²⁷ La segunda fase del procesamiento de señales nocivas es la transmisión. La información nociva se transmite desde la periferia a la médula espinal, luego al tálamo y, por último, a la corteza cerebral. Esta información viaja por sucesión de neuronas una detrás de la otra, haciendo sinapsis químicas basada en neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, ambos asociados al dolor. Los neurotransmisores actúan sobre las proteínas receptoras presentes en la membrana de la neurona siguiente para excitarla, inhibirla, o modificar su sensibilidad.²⁸ La última fase del procesamiento neural del dolor es la modulación. Críticamente importante en el procesamiento de los estímulos nocivos. Este proceso representa cambios que se producen en el sistema nervioso central en respuesta a estos

estímulos, y permite que las señales nocivas recibidas en el asta posterior de la médula espinal sean inhibidas selectivamente, de forma que se modifique la transmisión de la señal a los centros superiores cerebrales. El sistema de modulación endógena del dolor, consiste en neuronas intermedias bien definidas en las capas superficiales de la médula espinal y fascículos neurales descendentes que pueden inhibir la transmisión de la señal del dolor. Se piensa que la activación del sistema neural descendente cortical interviene en la liberación supraespinal de neurotransmisores como β -endorfinas y

encefalinas. Estos neurotransmisores representan dos familias de péptidos endógenos que se cree que alivian el dolor, principalmente en situaciones de estrés. Este hallazgo es importante en el manejo del dolor con narcóticos, ya que se busca administrar fármacos que simulen las acciones de estos neurotransmisores endógenos.²⁹

3. Analgesia neuroaxial

Analgesia preventiva, consiste en la administración de fármacos por cualquier vía antes de iniciado el estímulo nocivo, modificando el procesamiento periférico y central de las señales nocivas. De esta manera, se logra reducir la hiperalgesia y alodinia que caracteriza la injuria de tejidos y órganos en una cirugía.³⁰ Se han utilizado una variedad de técnicas para el manejo del dolor agudo de forma preventiva, especialmente en pacientes postoperatorios, esto incluye el uso del abordaje neuroaxial. Algunos autores consideran que la analgesia obtenida en este tipo de abordaje puede ser superior a la analgesia sistémica, además de disminuir la morbi-mortalidad perioperatoria.³¹ Las estrategias de analgesia neuroaxial, ofrecen la posibilidad de realizar un adecuado control del dolor, aprovechando el catéter introducido para el manejo anestésico. Los medicamentos más utilizados para este fin son los anestésicos locales y los opioides, ambos tienen efectos muy distintos sobre la transmisión y la interpretación de los estímulos nocivos; sin embargo; se ha observado que estos efectos pueden ser aditivos e incluso sinérgicos.³²

Existe evidencia clínica que bupivacaína actúa sinérgicamente con morfina disminuyendo la necesidad de incrementar la dosis de morfina cuando se administran conjuntamente por vía intratecal.³³

3.1 Estrategias en analgesia neuroaxial.

3.1.1. Analgesia intratecal, raquídea o espinal

Se refiere a la administración de fármacos directamente en el espacio subaracnoideo, distribuyéndose en el líquido cefalorraquídeo. Los opioides intratecales se han utilizado para cirugías ortopédicas de miembros inferiores por su habilidad de proporcionar una analgesia post operatoria prolongada con

una sola dosis de opioide. Experiencias clínicas con morfina, fentanil y sufentanil no han demostrado signos de neurotoxicidad o algún cambio en el comportamiento con dosis normales intratecales. La morfina intratecal a dosis de 0.1 - 0.2 mg es altamente ionizada e hidrofílica y no penetra tejidos ricos en lípidos, alcanzando su efecto máximo en 45 minutos con una duración de 18 - 24 horas de analgesia con efectos adversos que incluyen: depresión respiratoria, náuseas, vómitos y prurito. Los primeros estudios con morfina utilizaban dosis elevadas > 0.5 mg, sin embargo; una analgesia postoperatoria con menos efectos adversos se puede obtener al utilizar dosis mas bajas.³⁴ Las ventajas que posee este tipo de acceso neuroaxial suscita en la facilidad de introducción de un catéter espinal en el espacio subaracnoideo. En comparación a la vía epidural, este procedimiento es simple, rápido y con menos riesgo de complicaciones técnica.³⁵ Además, los fármacos administrados por esta vía poseen un inicio de acción más lenta, no hay necesidad de grandes dosis para obtener el efecto deseado y una sola dosis puede ser necesaria, esto contribuye a una menor incidencia de reacciones adversas.

3.1.2. Analgesia epidural

El alivio del dolor por la administración continua de agentes farmacológicos en el espacio epidural se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada para el manejo del dolor agudo postoperatorio. La consistente eficacia de la analgesia a este nivel ha sido extensamente demostrada, a pesar del tipo de analgésico utilizado, localización del catéter, tipo de cirugía, tipo de dolor y su duración.

La analgesia epidural a nivel lumbar se utiliza en el postoperatorio de cirugías ortopédicas y cirugías vasculares de los miembros inferiores, cirugía urológica y otras cirugías pélvicas. Posterior a cirugías de reemplazo de cadera o rodilla, este tipo de analgesia provee un mejor manejo del dolor que los opioides por vía intravenosa, en particular a la hora de iniciar el movimiento de los miembros inferiores. La combinación de bajas concentraciones de un anestésico local y

un opioide, ha demostrado que es superior en el manejo del dolor comparado con cualquiera de los fármacos por separado.³⁶

Este tipo de analgesia se utiliza particularmente en pacientes que ya poseen un catéter epidural localizado a nivel lumbar o torácico bajo, para anestesia quirúrgica. Sin embargo, también se puede colocar un catéter epidural en el postoperatorio y la analgesia puede ser continuada hasta que el paciente tolere la vía oral.³⁷ Cuando se utiliza morfina por esta de vía administración la dosis es de 5 - 10 veces la dosis que se utiliza por vía intratecal. Se produce una analgesia lumbar a una dosis de 3 mg de morfina por vía epidural.³⁸

La analgesia epidural no siempre es exitosa debido a factores como: el mal posicionamiento o desalojamiento del catéter, factores técnicos o relacionados al paciente, resultando en una inhabilidad para alcanzar una analgesia efectiva.³⁹ A pesar de su eficacia comprobada una sola dosis de morfina administrada por esta vía se limita a su corta duración del efecto analgésico y como resultado la necesidad de opioides de rescate con una mayor incidencia de reacciones adversas por utilizar dosis más altas y continuas.

Dentro de las complicaciones de estos 2 tipos de accesos neuroaxiales se encuentran: daño neurológico permanente, hematoma epidural, absceso epidural, depresión respiratoria, hipotensión, cefalea postpunción.

Depresión respiratoria puede ser temprana por la vía epidural y retardada por la vía intratecal debido a la difusión rostral de opioides en el centro de la respiración. La depresión respiratoria puede ocurrir hasta 18 horas después de la administración de un agente hidrofílico como morfina. La incidencia es de aproximadamente 0.1 % a una dosis de 0.2 mg de morfina y ocurre casi exclusivamente en pacientes obesos.⁴⁰

4. Evaluación del dolor

La evaluación y la medida de la intensidad del dolor son parte fundamental en el proceso de contribuir al diagnóstico de la causalidad del dolor en un paciente.

A través de una evaluación completa y exhaustiva del dolor, se definen las características del mismo, la clasificación de éste, y su abordaje. Para ello, es necesario una historia clínica general, examen físico completo, una descripción detallada del dolor, discapacidades funcionales asociadas al mismo, efectos colaterales del tratamiento que conduzcan a un manejo integral. Contribuyendo así, en la toma de decisiones con respecto a la selección de la terapia analgésica adecuada, y en evaluar modificaciones en dicha terapéutica, de acuerdo a la respuesta del paciente.

Se propone que para evaluar el dolor, debe ser a través de un modelo biopsicosocial que reconoce los factores fisiológicos, psicológicos y ambientales que influyen y convergen en la experiencia del dolor.

En el manejo del dolor agudo, la evaluación debe efectuarse mediante intervalos regulares, utilizando escalas e instrumentos validados científicamente, consistentes y confiables. La frecuencia será determinada de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.⁴¹

Para estandarizar la medición del dolor es necesario utilizar apropiadas escalas del dolor. En muchos centros hospitalarios las escalas del dolor son estratificadas según grupo etario, grado cognitivo, entre otros. Las escalas de medición del dolor son utilizadas en la sala de operaciones, sala de recuperación postoperatoria, servicios de hospitalización y consulta externa, con ello se va familiarizando al paciente y a su entorno en la evaluación de la intensidad del dolor con un lenguaje común alrededor de éste.

4.1. Escalas de evaluación del dolor

La valoración o evaluación del dolor mediante escalas, se ha convertido en el quinto signo vital en los hospitales y es documentado y monitorizado al igual que la frecuencia cardíaca, y presión arterial. Existen diversas escalas del dolor disponibles, cada una con ventajas y desventajas individuales, por lo que sin importar que escala se utilice, estas siempre deben de ser utilizadas con una base consistente.⁴²

El objetivo de las escalas del dolor es medir la intensidad del dolor, siendo un instrumento cuantitativo para seleccionar y administrar el analgésico adecuado, permite reevaluar la respuesta del dolor para determinar la necesidad de aumentar dosis, o bien utilizar analgésicos más potentes. Diversas escalas han sido validadas en pacientes con dolor agudo y por lo general sólo requieren una respuesta verbal. Cada herramienta de medición del dolor tiene ventajas y limitaciones específicas. Es recomendable, que en un mismo servicio de un centro hospitalario se utilice la misma escala de evaluación para poder estandarizar los datos.

Cuando un paciente asigna un valor, éste no constituye un valor absoluto per se, sino un punto de referencia basado en la experiencia personal pasada.

La escala de medición del dolor ideal debe tener las siguientes características:

- Fácil de administrar
- Válida
- Fiable
- Aplicable a todos los pacientes; independientemente de la educación, cultura o nivel psicológico o del desarrollo.⁴³

4.2. Medición unidimensional del dolor

Las escalas unidimensionales son rápidas y simples de utilizar, constituyen un beneficio importante en la evaluación del dolor agudo, como en el dolor post operatorio, cuando se necesitan medidas repetidas en un período breve de tiempo.

Debido a la complejidad que requiere la evaluación del dolor, la dependencia de su intensidad por sí sola, sugiere que es la única dimensión de dolor que es importante para evaluar, aunque esto represente una desventaja, al intentar asignar un valor único para una experiencia multidimensional como lo constituye el dolor.

Otra desventaja de la utilización de escalas unidimensionales suscita en que los pacientes al ser evaluados, nunca podrán dilucidar si la experiencia actual es la peor y pudieran asignar erróneamente el máximo valor de la escala, por lo que si posteriormente es reevaluado y el dolor empeora, el paciente no tiene ningún medio para expresar esto.⁴⁴

Se han establecido diversas escalas para la medición de la intensidad del dolor o el grado de alivio del dolor y con ello una intervención. Independientemente de la escala que se utilice todas coinciden en el hecho que la línea base del puntaje correspondiente al alivio es cero, mientras que todas difieren en los puntajes o niveles de la intensidad del dolor.

La medición unidimensional se divide generalmente:

- Escalas Categóricas.
- Escala Numérica del dolor.

4.2.1. Escalas categóricas.

Son aquellas que utilizan palabras para describir la magnitud del dolor o bien el grado de alivio del dolor.

Dentro de las escalas categóricas se encuentra la Escala Verbal Descriptiva Simple.

Escala verbal descriptiva simple.

Conocida por sus siglas en inglés como Verbal Rating Scale (VRS), comprende de una lista de adjetivos utilizados para denotar la intensidad del dolor, las palabras más comúnmente utilizadas son: sin dolor; dolor leve; dolor moderado; dolor severo o intenso. Para facilitar el registro de éstos adjetivos se les asignan números. Dentro de las limitantes de esta escala de evaluación es que estos rangos de números pueden conducir a la idea errónea de que los

intervalos entre cada descriptor son iguales, pero este no es el caso y puede ser una fuente de error. A su vez, en la mayoría de los casos, los datos recolectados a través de un proveedor de la Escala Verbal Descriptiva es que sólo pueden ser analizados utilizando estadística no paramétrica.

4.2.2. Escalas numéricas

Escala numérica

La escala numérica; Numerical Rating Scale (NRS 11) por sus siglas en inglés, puede ser utilizada en forma verbal y escrita. Siendo conocida como Escala verbal numérica (EVN). Los pacientes evalúan la intensidad de su dolor en la escala que comprende del cero al diez. Donde el 0 representa “ningún dolor” y 10 representa “el peor dolor imaginable experimentado”.

Cuando se utiliza la escala de forma verbal, se usa típicamente la frase: “en una escala de 0 a 10, donde 0 es ningún dolor y 10 el peor dolor experimentado que se puede imaginar, ¿Dónde calificaría usted el dolor que está experimentando en este momento?”.

Las escalas deben ser consistentes, por lo que el punto “sin dolor” debe ser representado como cero (0) y no con el número 1. Cuando se aplica para medir el grado de alivio, se puede medir en la dirección inversa con 0 que representa “no alivio” y el número 10 “alivio completo”.

Puede ser representada de forma visual, con marcas en una línea siendo éstas once (NRS 11) o cajas con números. Algunos pacientes pueden presentar dificultad en la representación de la intensidad de su dolor en términos numéricos y se adaptan mejor a una escala categórica. (Ver figura 1)

Un valor de 4 o más se utiliza a menudo como el umbral para guiar la intervención clínica.

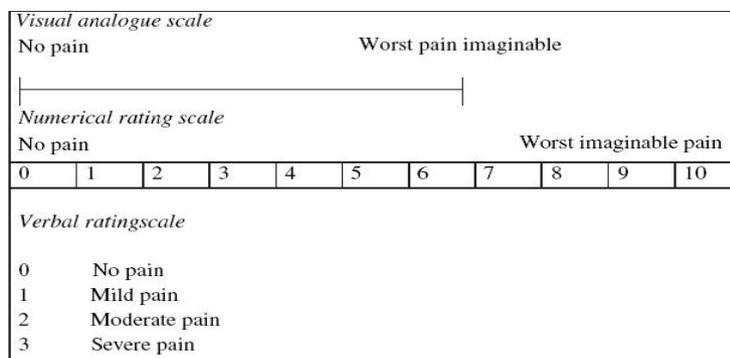
Escala visual análoga

La Escala Visual Análoga (EVA); Visual Analogue Scale por sus siglas en inglés (VAS), está representada por una línea de 10 cm, que está delimitada

tanto al inicio como al final por dos descriptores verbales; “no dolor” y como “el peor dolor posible, o imaginable”. Se le solicita al paciente que realice una línea de 100 mm para indicar la intensidad del dolor. Se mide desde el límite cero, es decir, preestablecido como “no dolor” hasta la marca del paciente. Se utiliza una escala milimétrica para medir la puntuación del paciente.

Proporcionará al ser dividida 101 niveles de intensidad del dolor. Dentro de las limitaciones con las que cuenta la Escala Visual Análoga; es que para realizarse se depende de un papel o de un medio electrónico. (Ver figura 1)

Figura 1. Escala Visual Análoga



Fuente: Williamson et al, (2005) Pain: a review of three commonly used pain rating scales.

La orientación gráfica de la Escala Visual Análoga (EVA) puede hacer una diferencia en la distribución estadística de los datos obtenidos.

En un estudio realizado que compara ambas orientaciones de la EVA, se encontró que ambas se correlacionan bien, pero el nivel de acuerdo entre los dos es bajo. Lo cual sugiere que la orientación de la gráfica de la Escala Visual Análoga, debe ser decidida de acuerdo con la tradición de lectura normal de la población sobre la que se está utilizando.⁴⁵

Este tipo de evaluación es claramente muy subjetiva, ya que estas escalas son de mayor valor cuando se observan cambios en un mismo individuo evaluado, sin embargo; su valor disminuye cuando se utiliza para la comparación de un grupo de personas en un momento determinado. Se puede argumentar que la Escala Visual Análoga, trata de producir un intervalo - relación en la valoración subjetiva de los datos, que es mejor, ya que es expresada de manera ordinal.

Muchos investigadores prefieren utilizar un método de análisis que se basa en el rango de los puntajes, en lugar de sus valores exactos, para evitar darle demasiada importancia a un EVA preciso.

Las clasificaciones de EVA de 0 - 5 mm “sin dolor”; “dolor leve” 5 - 44 mm y de 45 - 74 mm “dolor moderado”, y superior a los 70 mm sugieren “dolor severo”. La reducción en la intensidad del dolor correspondiente al 30% y 35% ha sido clasificada como clínicamente significativa en los pacientes con dolor postoperatorio.⁴⁶

Comparación entre las escalas

Las escalas numéricas en general tienen la ventaja de ser simples y rápidas de usar, evitando imprecisiones de los términos descriptivos a comparación de las escalas categóricas. Tanto la Escala Verbal Análoga (EVA) como la Escala Verbal Numérica (EVN), se correlacionan bien para evaluar la intensidad del dolor (Ver Figura 2), y son igualmente sensibles especialmente para el dolor agudo post operatorio, ambas son superiores que la Escala Verbal Descriptiva que toma cuatro puntos de evaluación. Por lo que, la Escala Visual Análoga y la Escala Verbal Numérica funcionan mejor para la sensación subjetiva del dolor y poder valorar su intensidad, específicamente en el momento en que el sujeto presenta dolor. Son especialmente útiles para un tipo de dolor agudo, en un promedio de las últimas 24 horas o durante la última semana.

Se ha demostrado que ambas escalas; Escala Verbal Análoga y Escala Verbal numérica, han proporcionado valores casi idénticos en un mismo paciente, en diferentes momentos después de una cirugía; mientras que la Escala Verbal Descriptiva, se encontró a cuatro puntos de diferencia, es decir; parece subestimar el dolor más intenso al compararla con un EVA de 10 puntos en un mismo paciente.⁴⁷

Dentro de las desventajas que presentan, es que se requiere de mayor concentración y coordinación, y necesita herramientas para documentarlas, pueden ser inapropiadas para el 26% de los adultos, y para niños menores de 5 años. La Escala Visual Análoga ha demostrado ser una escala lineal para

pacientes con dolor postoperatorio de intensidad de leve a moderada y para dolor severo, por lo que los resultados se distribuyen por igual en toda la escala, de tal manera que la diferencia entre cada incremento sucesivo es igual.

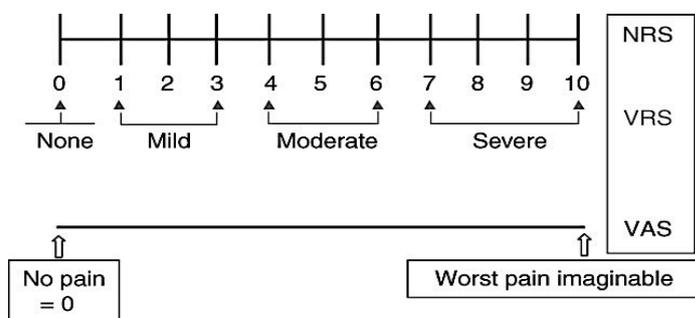


Figura 2. Correlación de Escalas Visual Análoga y Numérica

Fuente: H, Brevick et al. Assesment of Pain British Journal of Anaesthesia. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/content/101/1/17.full.pdf>

5. Manejo del dolor

5.1 La Escalera Analgésica del Dolor.

Para el manejo del dolor en 1982; la Organización Mundial de la Salud (OMS), propone mundialmente una guía clínica creada por un grupo de especialistas llamada “Escalera Analgésica” finalmente publicada en el año 1986, y es representada como una escalera de tres peldaños, originalmente, sufriendo modificaciones en los años posteriores.

Siendo la intensidad del dolor la que determina el tratamiento analgésico, la Organización Mundial de la Salud, aconseja el uso de fármacos contra el dolor de una forma creciente, empezando de los fármacos menos potentes y a medida que aumenta la intensidad del dolor, o bien si este no es controlado, se inicia el tratamiento según el escalón en el que se encuentre o se pasa al siguiente.

La Escalera consiste en un primer escalón o peldaño; el cual está constituido por fármacos no potentes, como antiinflamatorios no esteroideos, como ácido

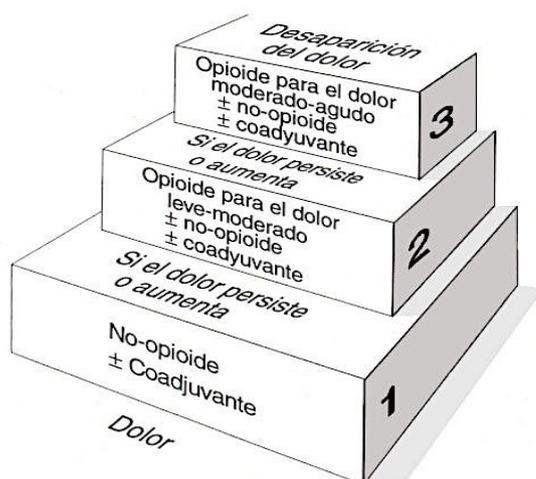
acetilsalicílico, metamizol, ibuprofeno, paracetamol con o sin fármacos adyuvantes. Siendo éstos coadyuvantes; esteroides, ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivantes, antiepilépticos tipo gabapentinoides como la gabapentina y la pregabalina, bloqueadores de los canales de calcio, estabilizadores de membrana, antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato, para dolor tipo neuropático, entre otros.⁴⁸

El segundo escalón, es utilizado cuando no se consigue el control del dolor. Catalogado como dolor leve a moderado, se utiliza un opioide débil; como codeína, dihidrocodeína, tramadol.

El Tercer Escalón; se utiliza en dolor intenso, en el que se incluyen opioides potentes como la morfina, meperidina, fentanil.

El cuarto escalón son aplicados en manejo del dolor severo; utilizando los tratamientos más complejos, en los que se incluyen procedimientos más invasivos como bloqueos epidurales, periféricos, sistemas de infusión de fármacos inclusive se incluyen procedimientos neuroquirúrgicos para disminuir el dolor.⁴⁹ (Ver Figura 3)

Figura 3. Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud.



Fuente: WHO | WHO's pain ladder [Internet]. WHO. [citado 6/3/13]. Disponible en: http://whocancerpain.wisc.edu/old_site/spanish/Key.html

Dentro de las limitaciones que posee la escalera analgésica, es que fue diseñada para el dolor tipo oncológico, no tenía evidencia clínica alguna, se relacionaba únicamente con la intensidad del dolor y destacaba como herramienta educativa. La escalera mide dos variables: la intensidad del dolor y el tiempo escalonado.

En los 21 años de existencia, la escalera analgésica ha sufrido modificaciones, pretendiendo abarcar otros tipos de dolor como el agudo, post operatorio, el irruptivo, entre otros. Para ello, ha requerido distintas modificaciones, agregando intervenciones, un cuarto peldaño, el soporte emocional entre otros.

Para el manejo del dolor agudo, y dolor post operatorio, conocida su etiología, la escalera como originalmente se conoce no funciona, pues es la intensidad del dolor es la que marca principalmente el tipo de fármaco, precisando un control inmediato y rápido, seguido de una potencia analgésica, implicando cambios en la vía de administración e incluso un abordaje con infiltraciones, bloqueos nerviosos, esté concepto se define como “Ascensor analgésico”.³

5.2 El Ascensor Analgésico para el manejo del Dolor.

L.M. Torres et al, de la Universidad de Navarra propuso en el año 2002 este nuevo concepto en el que se sustituye escalera analgésica por el de ascensor analgésico, en el cual el suelo constituyen los coadyuvantes analgésicos y que dispone de cuatro botones en los que se pulsan de acuerdo a la intensidad del grado de dolor siendo este: Leve, moderado, peor dolor e insoportable.

Existiendo un llamado botón de alarma en el caso que la Escala Visual Análoga marca > 5 puntos en intensidad del dolor.

- Nivel Leve: El paciente se localiza en un piso en el cual dispone de analgésicos no opiáceos como paracetamol, metamizol, ibuprofeno a bajas dosis.
- Nivel Moderado: Este piso corresponde a opiáceos débiles y/o combinados con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tramadol, o codeína habitualmente combinado con paracetamol o AINEs.

- Nivel Grave: Tiene disponibilidad de opiáceos potentes, morfina, oxycodona, fentanil, meperidina.
- Nivel Insoportable: Se encuentra en el piso de unidades especializadas en el tratamiento del dolor, en donde se realizan procedimientos de bloqueos nerviosos u opioides por vía intratecal.

Dentro de las diferencias con respecto a la escalera, es que éste sistema establece el concepto de inmediatez, en la respuesta, y en la ida y vuelta de los analgésicos de un nivel o piso a otro. Demostrando así; la importancia de una evaluación continuada mediante las escalas y la alerta que debe producir cualquier paciente con resultado de un Escala Visual Análoga > 5 puntos.

Este modelo de manejo, se adapta perfectamente al tratamiento del dolor agudo relacionado al período post operatorio, donde muchos pacientes son tratados en un inicio con morfina y a las 24 horas postoperatorias con metamizol o paracetamol, correspondientes al primer piso.⁵⁰

6. Principales medicamentos utilizados en el Hospital Nacional San Rafael

6.1 Analgésicos no opioides

6.1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Se clasifican como analgésicos leves en general, y para valorar su eficacia como analgésicos es importante considerar el tipo de dolor e intensidad. Los fármacos de ésta categoría son particularmente eficaces cuando la inflamación ha sensibilizado los receptores de dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente no son dolorosos.

Ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios, analgésicos y antipirético a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX o sintasa de prostaglandina G/H) que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas y

tromboxanos. La inactivación de estas enzimas bloquea la sensibilización y activación de fibras nerviosas periféricas, disminuyendo el número de impulsos hacia el sistema nervioso central.⁵¹

Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, la COX-1 que existe en forma constitutiva en casi todas las células y tejidos normales, y entre sus funciones están la protección gástrica. En el tracto gastrointestinal la prostaglandina E2 y la prostaciclina mantienen la integridad de la mucosa por inhibición de la secreción ácida y estimulación de la secreción de bicarbonato.

La supresión de esta función de citoprotección explica las complicaciones asociadas a estos fármacos. La COX-2 se activa posterior a un estímulo nociceptivo, es inducida en células migratorias (monocitos y macrófagos), células sinoviales y condrocitos por citoquinas y otros estímulos inflamatorios. Recientes estudios han evidenciado su presencia en forma constitutiva a nivel renal y sistema nervioso.⁵² En el riñón se encuentra presente en la vasculatura, glomérulo, túbulos e intersticio.⁵³ También se habla de una nueva variante de la enzima ciclooxigenasa, la cual es sensible al paracetamol/acetaminofén que se ha denominado COX-3 y todavía está en investigación.^{54, 55}

En la actualidad existen los AINEs tradicionales o no selectivos de la COX, los inhibidores específicos de COX-2 y los analgésicos-antipiréticos.

6.1.2. Ketorolaco

Derivado del ácido heteroarilacético, es un analgésico potente con actividad antiinflamatoria moderadamente eficaz. Su uso terapéutico es como sustitutivo de los opioides por lapsos breves menor a 5 días para tratar de dolor intenso a moderado, administrado por vía intramuscular, intravenosa u oral.

Su presentación es:

- Tableta de 10 mg y 20 mg V.O.

- Solución inyectable de 30 mg/mL y 60 mg/2 mL

La dosis estándar es: 30 – 60 mg I.M., 15 – 30 mg I.V. y 5 – 30 mg V.O. El inicio de su acción es 30 – 60 minutos después de su aplicación intramuscular, tiene una amplia unión a proteínas de un 99% y una vida media de 4 – 6 horas. Su biodisponibilidad por vía oral es del 80%. Por la orina se excreta en promedio 90% del fármaco eliminado, aproximadamente 10% se excreta en su forma original y el resto en la forma de conjugado con glucurónido.⁵⁶

Entre sus usos terapéuticos se considera una alternativa para el tratamiento del dolor agudo post operatorio que amerita analgesia con opioides.

Reacciones adversas: ⁵⁷

Mayor de 10%:

- Sistema nervioso central: Cefalea (17%)
- Gastrointestinal: Cólico abdominal (13%), dispepsia (12%), náusea (12%)

Del 1 al 10%:

- Cardiovascular: Edema (4%), hipertensión.
- Sistema nervioso central: Mareos (7%), somnolencia (6%).
- Dermatología: Diaforesis, prurito, alergia en piel.
- Gastrointestinal: Diarrea (7%), vómito, constipación, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal.
- Hematología, oncología: Anemia, tiempo prolongado de sangrado, púrpura.
- Hígado: Aumento de enzimas hepáticas.
- Oído: Tinnitus
- Renal: Función renal anormal

6.1.3. Acetaminofén

Es derivado del paraaminofenol siendo un analgésico-antipirético eficaz, pero con un efecto antiinflamatorio muy débil con poca capacidad para inhibir la acción de la COX. El mecanismo de acción sigue siendo poco claro ya que no

tiene sitios endógenos definidos para su unión y acción. Se ha sugerido que la inhibición de la COX puede ser desproporcionadamente intensa en el encéfalo, lo cual explicaría su eficacia antipirética. Por estudios de sangre entera *ex vivo* en voluntarios sanos se ha cuantificado que 1000 mg/día inhiben aproximadamente el 50% de la actividad de la COX-1 y la COX-2. También se habla de la COX-3 una variante de la COX que se ha identificado en el encéfalo canino obtenida por corte y empalme, teniendo una moderada predisposición a la inhibición *in vitro* por el acetaminofén. Pero no se sabe si ésta variante existe en el encéfalo humano.

Por vía oral de 30 – 60 minutos se encuentran la concentración máxima plasmática con una semivida de aproximadamente 2 horas. Se distribuye con uniformidad en casi todos los tejidos corporales y se une a proteínas de forma variable pero menor que otros AINEs. Entre el 90% y 100% se excreta por la orina antes de 24 horas de la primera dosis terapéutica, después de la conjugación por el hígado con ácido glucurónico, ácido sulfúrico o cisteína. La dosis usual del acetaminofén por vía oral es de 325 mg a 1000 mg c/4 a 6 horas (650 mg por vía rectal), y la cantidad total no debe exceder 4 g.

Reacciones adversas: Erupciones y lesiones alérgicas de tipo eritematosa o urticaria, fiebre medicamentosa, lesión de mucosas y ocasionalmente neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. La reacción adversa más grave es necrosis hepática por sobredosis de 10 – 15 g en una sola toma. También puede ocasionar necrosis tubular renal y coma hiperglicémico.⁵⁸

6.1.4. Diclofenac sódico

Derivado del ácido fenilacético, posee actividades analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Su potencia contra COX-2 es mayor que la de otros antiinflamatorios no esteroideos tradicionales y se asemeja a la de celecoxib, además de disminuir las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en leucocitos al alterar su liberación o captación.

Presentación de ampolla 75 mg/3mL. Se absorbe rápidamente con una fijación a proteínas extensa en un 99% y una semivida de 1 – 2 horas.

Tiene un efecto notable de primer paso, al grado que sólo la mitad del fármaco tiene acción generalizada. En administración oral el medicamento se acumula en el líquido sinovial y por tanto dura más su efecto terapéutico que su semivida plasmática. La CYP2C lo metaboliza el hígado hasta 4-hidroxiclofenaco, que es el metabolito principal. Después de glucuronidación y sulfatación, los metabolitos se excretan por la orina 65% y por la bilis 35%. La dosis usual de diclofenac es 50 mg 3 veces al día o 75 mg 2 veces al día.

Reacciones adversas: gastrointestinales (20%), incremento transitorio del nivel de transaminasas hepáticas en plasma (5 - 15%), erupciones, reacciones alérgicas, retención de líquido y edema y en raras ocasiones insuficiencia renal.⁵⁹

6.2 Analgésicos opioides

Los opioides constituyen la piedra angular para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, especialmente para aquellos procedimientos que causan dolor moderado a severo. Estos fármacos se pueden clasificar de 3 formas de acuerdo a su composición química: Fenantrenos (codeína, morfina, hidrocodona, oxicodona y oximorfona), Fenilheptilaminas (metadona y propoxifeno), Fenilpiperidinas (alfentanil, fentanil, meperidina, sufentanil) y Morfinas (levorfanol). Otra forma de clasificar a los opioides es de acuerdo a su potencia analgésica.⁶⁰ De acuerdo a la escalera analgésica tenemos el segundo y el tercer peldaño para ellos, de acuerdo a su potencia analgésica. En el segundo peldaño de la escalera analgésica tenemos los opioides débiles, los cuales se utilizan para el tratamiento del dolor moderado. Éste grupo está representado por medicamentos como: codeína, tramadol, nalbufina, butorfanol y buprenorfina. El tercer peldaño de la escalera analgésica está representado por opioides fuertes como la morfina, meperidina, oxicodona, metadona y el fentanilo que permiten bloqueos centrales y periféricos.⁶¹

Los receptores opioides son proteínas G acopladas a segundos mensajeros, y sus ligandos naturales son opioides endógenos (dinorfinas, encefalinas,

endorfinas, endomorfina y nociceptina entre otros).^{62,63} Los opioides exógenos también tienen como blanco a estos receptores encontrándose tanto en el SNC y a nivel periférico. Se han descrito 3 tipos de receptores:

Mu (μ), Delta (δ) y Kappa (κ) y cada uno de ellos se dividen en subtipos. Luego se describió acerca de un cuarto receptor que resultó a partir de clonación llamado nociceptina/orfanina.⁶⁴

De acuerdo a su mecanismo de acción, por tanto los opioides también se clasifican: Agonistas puros: tienen una afinidad y actividad intrínseca máxima sobre los receptores (μ). Estos son morfina, oxycodona, meperidina, metadona y fentanil y sus derivados. Agonistas parciales: actividad intrínseca leve sobre los receptores (μ), esto trae como consecuencia que estos opioides tengan un efecto techo o limitado en su acción analgésica.

Pueden actuar como antagonistas si se administran simultáneamente con un agonista puro. Podrían incluso interferir con el sistema endógeno de la analgesia. En este grupo está la buprenorfina. Agonistas-Antagonistas mixtos: Son aquellos opioides capaces de actuar como agonistas sobre un receptor (κ) y antagonistas sobre otro tipo (μ).

Su uso es controversial, por cuanto pueden contrarrestar el efecto analgésico inducido por agonistas puros o por el del sistema endógeno de analgesia. En este grupo se encuentran la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina. Antagonistas puros: tienen afinidad por los receptores, pero carecen de actividad intrínseca, de manera que actúan impidiendo la unión de un agonista a su receptor.

Los antagonistas más usados son la naloxona y naltrexona. Recientemente, se han introducido antagonistas opioides periféricos que ofrecen la posibilidad de bloquear las acciones periféricas de los opioides y con ello las reacciones adversas especialmente gastrointestinales, sin afectar a la analgesia mediada en forma central.⁶⁵

6.2.1 Morfina

Es el prototipo de los analgésicos opioides. Químicamente es un alcaloide que se obtiene del *Papaver Somniferum*. Su efecto se caracteriza por carecer de techo analgésico, se ubica en el tercer escalón de la escalera de la OMS y se

usa para dolor intenso.⁶⁶ Presentación de ampolla de 10 mg/mL para El Salvador.

Farmacocinética

Inicio de acción. Por la vía oral es de 30 minutos, y por vía intravenosa 5 - 10 minutos, la duración dependerá de cada individuo, siendo la dosis individualizada para cada paciente.

Absorción. La morfina es de naturaleza hidrofílica y por vía oral realiza un efecto de primer paso hepático, por lo que su disponibilidad y unión a proteínas es del 20 - 35%. La variación entre cada individuo de su biodisponibilidad es de 4 a 6 veces y la absorción se realiza de forma variable en el tracto gastrointestinal, principalmente en el intestino delgado. Las vías de administración subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intra-articular y rectal, constituyen otras opciones para la administración del medicamento.⁶⁷

Distribución. El volumen de distribución de éste medicamento es amplio en los diferentes tejidos corporales. Debido al metabolismo de la morfina y a su vida media de 2 – 4 horas, luego de una dosis única, a las 24 horas no se observan concentraciones plasmáticas significativas, pero debido a su volumen de distribución accede al Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico.⁶⁸

Metabolismo. Se realiza por vía hepática, donde se conjuga con el ácido glucorónico, primariamente al glucurónido 6 de morfina (G-6-M), metabolito con actividad analgésica y al glucurónido 3 de morfina (G-3-M) sin actividad analgésica. Sin embargo; se señala como el metabolito es responsable de los efectos de toxicidad en el SNC que incluyen excitación, alucinaciones y fenómenos de hiperalgesia.⁶⁹ Ambos metabolitos logran atravesar la barrera hematoencefálica. Existen otros metabolitos menos relevantes incluido el diglucoronido -3-6- morfina, normorfina con actividad analgésica y el sulfato -3-etheral morfina.

Excreción. Es urinaria, la vía renal es la principal ruta de eliminación de morfina y de sus metabolitos principalmente glucorónido-3-morfina, del 2 - 12% sin metabolizarse, por lo cual no debe administrarse en pacientes con patologías renales. Los metabolitos conjugados están expuestos a recirculación enterohepática, por lo cual una pequeña fracción del fármaco del 7 - 10% puede excretarse en heces.⁷⁰

Farmacodinamia. La interacción de morfina con los receptores (μ) genera una cadena de señalización que incluye más de un tipo de proteínas G y más de un efector, en el asta dorsal y la sustancia gris periacueductal a partir de la cual, la interacción de morfina con este receptor activa vías descendentes que impactan en el asta dorsal en el sitio mencionado. La interacción con receptores (μ) disminuye la motilidad del intestino e incrementa el tono de los esfínteres. Este efecto constituye una reacción adversa asociada a constipación que se produce con todos los opioides que son agonistas (μ). De la interacción con estos receptores se produce un efecto analgésico en el dolor agudo y crónico, en especial en dolor nociceptivo, y se considera menos eficaz en el manejo del dolor neuropático.

La morfina alivia el componente afectivo del dolor, probablemente por acciones a nivel del sistema límbico, donde también se encuentran estos receptores.⁷¹

Dosis. La vía de elección para la administración de morfina es la oral. La dosis inicial para adultos por esta vía es 5 mg cada 4 horas. Si el paciente es mayor de 60 años o presenta comorbilidades, se debe administrar cada 6 horas. La morfina de liberación inmediata inicia su acción a los 20 minutos luego de administrada y alcanza niveles pico a los 60 minutos; la vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es de 2 horas y la acción dura entre 3 y 6 horas. La presentación de liberación prolongada debe administrarse dos veces al día, tiene un inicio de acción de 1 a 2 horas, la vida media de eliminación es de 3 a 6 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen en forma sostenida por 12 horas. La dosis intravenosa de titulación

de morfina es de 0.1 mg/kg en pacientes adultos y se reduce a 0.05 mg/kg en mayores de 60 años o en presencia de comorbilidades. La dosificación de rescate es el 10% de la dosis total diaria.⁷²

6.2.2. Morfina intratecal

La administración intratecal de opioides es una de las alternativas más efectivas en el caso de control del dolor post operatorio. En la actualidad la morfina fue el primer opioide aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para administración intratecal.⁷³ En años recientes la morfina intratecal a dosis bajas se ha vuelto muy utilizada para la analgesia post operatoria, por ser una modalidad segura, efectiva y relativamente de bajo costo para el manejo rutinario del dolor agudo después de una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía de coronarias, cirugía vascular mayor, artroplastía de cadera, cirugía abdominal, colecistectomía, cirugía obstétrica y parto normal. Proveen una satisfactoria analgesia postoperatoria y se estima que es efectiva en más del 85% en el control agudo del dolor en las primeras 24 horas después de cirugía.⁷⁴

Su mecanismo de acción se debe en la interacción con los receptores presinápticos y postsinápticos en el asta posterior de la médula espinal, dando lugar a una inhibición de la descarga neural.⁷⁵

Los opioides intratecales pueden producir una marcada y selectiva inhibición de las pequeñas fibras A delta y C, las cuales están directamente involucradas en la conducción de la sensación de dolor. Se ha comprobado que una dosis de 0.1 - 0.3 mg de morfina adicionada a los anestésicos locales intratecales provee el mayor balance entre mejora en calidad del control del dolor con la disminución máxima de efectos adversos.⁷⁶ También es una adecuada selección para un opioide neuroaxial debido a que la duración de la acción de los opioides lipofílicos (sufentanil y fentanil) es breve, usualmente menos de 6 horas, comparado con las 24 horas de morfina. El pico del efecto analgésico de morfina intratecal aparece después de 4 a 7 horas y por tanto la administración preoperatoria produce analgesia máxima durante el período después de la cirugía.

Al aplicar morfina de forma intratecal, se presenta un patrón multicompartimental, difundiendo en el líquido cefalorraquídeo al unirse a receptores ubicados en la lámina II de Rexed de la sustancia gelatinosa de Rolando, donde se encuentran los receptores opioides (μ) y (κ) relacionados al manejo del dolor de origen distal, presenta un inicio de acción en 45 a 75 minutos, posteriormente asciende en el líquido cefalorraquídeo en dirección cefálica desde la región lumbar y alcanza la cisterna magna en 1 a 2 horas y el cuarto ventrículo y ventrículos laterales en 3 a 6 horas. Al mismo tiempo pasa al espacio epidural donde se une a la grasa epidural y luego a la circulación sistémica, cruza la barrera hematoencefálica de forma lenta. Por sus propiedades hidrofílica logra mantenerse en el líquido cefalorraquídeo con un efecto analgésico de 18 a 24 horas.⁷⁷

Reacción adversa: La complicación más temida de la aplicación de opioides intratecales es la depresión respiratoria, con una incidencia de 0.01 a 3%, Esta complicación está muy relacionada a la dosis del medicamento.

Morfina provoca depresión respiratoria al disminuir la actividad neuronal de los centros respiratorios del tallo cerebral, a donde existen receptores (μ) y (δ).

Los receptores (μ_2) son los responsables de la depresión respiratoria, pero esta es reversible con la infusión de naloxona al diluir una ampolla de 0.4 mg en 10 cc de SSN y administrar 0.04 mg en forma repetida hasta revertir el efecto.⁷⁸

Náuseas y vómitos representan un 25% y se debe a la estimulación de la zona quimiorreceptora, gatillo para el vómito, localizada en el área postrema del cuarto ventrículo, a través de los receptores (μ) y (δ) por la vía de receptores de dopamina (D2) y serotonina (5HT3). Esta reacción adversa responde a metoclopramida 10 mg I.V. cada 6 horas, haloperidol 1.5 – 5 mg I.V., dexametasona inducción de 20 mg, luego 8 mg I.V. cada 8 horas.

La retención urinaria se presenta de forma independiente a la dosis, debido al aumento del tono y a la intensidad de la contracción del esfínter urinario y por

tanto, disminuye la contracción del uréter dificultando la micción espontánea.⁷⁹ Este efecto se trata con medios físicos y cateterismo vesical para facilitar la micción.

El prurito es la reacción adversa más común de morfina, con una incidencia reportada del 62 al 94%.⁸⁰

Esta reacción se presenta especialmente en el rostro y tórax superior, sin cambios inflamatorios visibles y no está relacionado con la liberación de histamina, morfina induce prurito por acción en el receptor 5HT, los cuales están concentrados en la raíz dorsal del cordón espinal y en el núcleo del trigémino. Revisiones sistemáticas muestran un potencial beneficio con los antagonistas 5HT3 en la incidencia y la intensidad del prurito inducido por opioides.

Ondasetrón y granisetrón 4 - 6mg I.V. es un antagonista de los receptores de serotonina 5HT3. Gabapentina 300 mg V.O. de 2 a 3 veces al día hasta llegar a dosis máxima de 1,200 mg/día ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del prurito inducido por morfina disminuyendo su incidencia y severidad.⁸¹

6.2.3 Meperidina

Agonista de los receptores (μ), ejerce sus efectos farmacológicos principalmente sobre el SNC y los elementos neurales en el intestino. Se ubica en el tercer peldaño de la Escalera Analgésica de la OMS.

Su presentación es:

- Solución Inyectable 25 mg/mL (1 mL); 50 mg/mL (1 mL); 100 mg/mL (1 mL).
- Tableta Oral: 50 mg, 100 mg

Para dolor intenso la dosis es de 50 a 150 mg I.M./S.C./V.O. c/ 3 a 4 horas. También se puede administrar diluida I.V. lento a 10 mg/mL o por infusión I.V. continua diluida a 1 mg/mL. Se utiliza en el dolor agudo posoperatorio y sus efectos analgésicos se perciben luego de unos 15 minutos de su administración oral, alcanzan un valor máximo después de 1 - 2 horas y

desaparecen de forma gradual. El inicio del efecto analgésico es más rápido (10 minutos) después de la administración subcutánea o intramuscular, y el efecto alcanza su máximo efecto en 1 hora. La duración de la analgesia eficaz es de 1.5 a 3 horas.⁸²

Absorción, biotransformación y excreción: La meperidina se absorbe por todas las vías de administración, pero la velocidad de absorción puede ser errática después de la inyección intramuscular. Se hidroliza hasta ácido meperidínico y se N-desmetila hasta normeperidina y a continuación se conjuga.

Meperidina se metaboliza principalmente en el hígado, en pacientes cirróticos la biodisponibilidad se incrementa hasta 80%, y se prolongan las semividas tanto de meperidina como de normeperidina.⁸³

Reacciones adversas:

- Cardiovascular: Bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipotensión, palpitaciones, shock, síncope, taquicardia.
- Sistema nervioso central: Agitación, confusión, delirio, desorientación, mareos, náuseas, somnolencia, euforia, fatiga, alucinaciones, cefalea, aumento de presión intracraneal, nerviosismo, sedación, fasciculaciones musculares, reflejos hiperactivos y convulsiones, debido a la acumulación del metabolito normeperidina que tiene una vida media de 15-20 horas en comparación de las 3 horas que tiene meperidina.
- Dermatológicos: Prurito, rash, urticaria
- Gastrointestinal: espasmos abdominales, anorexia, espasmo de la vía biliar, estreñimiento, náusea, íleo paralítico, espasmo del esfínter de Oddi, vómitos.
- Genitourinario: espasmos ureterales, retención urinaria.

- Respiratorio: disnea, insuficiencia respiratoria, depresión respiratoria.

Nota: La Sociedad Americana del Dolor (2008), y el Instituto para la Práctica Médica Segura (ISMP), no recomiendan su uso como analgésico. Si su uso para el dolor agudo es inminente, el tratamiento debería limitarse a menos de 48 horas y la dosis no debe exceder 600 mg en 24 horas. La V.O. no se recomienda para el tratamiento del dolor agudo o crónico. Si la vía I.V. es requerida, se debe considerar dosis mínimas.⁸⁴

6.2.4 Tramadol

Es un medicamento con múltiples mecanismos de acción, considerado opioide débil según la escalera de la OMS se encuentra en el segundo peldaño, utilizado para dolor moderado. Químicamente el Tramadol y su metabolito activo (M1) es una mezcla racémica, que actúa en diferentes vías:

Siendo uno de sus isómeros dextros, inhibe la recaptación de serotonina en el asta dorsal de la médula interaccionando con los receptores (μ) alterando la percepción y respuesta al dolor. A su vez, el isómero levo es capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina y de estimular los receptores ($\alpha 2$) en el asta dorsal de la médula; siendo éstos neurotransmisores involucrados en la vía inhibitoria descendiente del dolor.

Su presentación farmacéutica es:

- Cápsula oral Clorhidrato de Tramadol 50 mg
- Clorhidrato de Tramadol solución inyectable 50 mg/ml I.M. o I.V.

La dosis terapéutica es de 50 - 100 mg cada 4 - 6 horas sin exceder 400 mg/día. Algunos pacientes para los que la tolerabilidad debe considerarse, deben iniciar con dosis de 25 mg y titular aumentando por 25 mg cada 3 días, hasta alcanzar los 25 mg 4 veces/día. La dosis total diaria debe aumentarse por 50 mg cada 3 días hasta alcanzar 50 mg 4 veces/día. Luego de la titulación 50-100 mg pueden darse cada 4-6 horas hasta que sea necesario, sin exceder los 400 mg/día.⁸⁵ En pacientes mayores de 75 años, no exceder de los 300

mg/día Inicio de acción: 1 hora, la duración de la acción: 9 horas. Presenta una unión a proteínas de 20%; y una distribución 2.5 - 3 L/kg.

Metabolismo: Principalmente hepático, vía desmetilación mediada por la CYP3A4 y la CYP2B6 glucuronización, con un metabolito activo formado por la CYP2D6.⁸⁶

Vida media de eliminación: 6 - 8 horas; Metabolito activo: 7 - 9 horas; se prolonga en ancianos o pacientes con patologías renales y hepáticas. Su excreción es en orina 30% fármaco y 60% como metabolitos.

Reacciones adversas: Evitar su uso en pacientes alérgicos a opioides o cualquier componente de este medicamento. Cardiovasculares: Rubor 8 - 16%; sistema nervioso central: Mareos 10 - 33%, cefalea 4 - 32%, somnolencia 7 - 25%, insomnio 2 - 11%. Convulsiones: pacientes que aún recibiendo la dosis recomendada de anticonvulsivante, puede presentar convulsiones, esto se incrementa en pacientes que están recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros opioides, y antidepresivos tricíclicos⁸⁷ Dermatológicos: Prurito 3 - 12%; gastrointestinales, constipación 9 - 46%, náuseas 15 - 40%, vómitos 5 - 17%, dispepsia 1 - 13%.

El tramadol está contraindicado en pacientes que han recibido antidepresivos tricíclicos, pues pueden causar, síndrome serotoninérgico.

6.2. Antagonista de opioides

Naloxona

Es antagonista puro de opioides, que compite y desplaza a los opioides circulantes de los receptores opioides. Se utiliza para revertir de forma parcial o completa los efectos de los fármacos opioides, incluyendo la depresión respiratoria; manejo de sobredosis aguda de opioides.⁸⁸

Su presentación es: Solución Inyectable 0.4 mg/mL (1 mL, 10 mL); 1 mg/mL (2 mL)

La dosis en adultos para revertir la depresión respiratoria causada por opioides, es: Por vía I.V., I.M., SC.: 0.04 - 0.4 mg; repetir hasta conseguir la respuesta deseada. Si no se consigue la respuesta deseada con 0.8 mg, considerar otras

causas de depresión respiratoria. Al administrarlo por vía I.V. en bolo se diluye la ampolla de 1 mL en 9 mL de solución salina normal y se administra en 30 segundos. Existen otras vías mediante nebulización y la vía endotraqueal, pero no son de primer escoge. Inicio de acción: Por vía I.M. y S.C.: 2 - 5 minutos; vía I.V.: 2 minutos. Duración: 30 – 120 minutos dependiendo de la ruta de administración. El metabolismo es principalmente hepático y se excreta por la orina.

Reacciones adversas: Ocurren al revertir el efecto sedante y analgésico por opioides.

- Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca, fiebre, hipertensión, hipotensión, taquicardia, fibrilación ventricular.
- Sistema nervioso central: Agitación, coma, encefalopatía, alucinación, irritabilidad, nerviosismo, convulsiones (neonatos), temblor.
- Gastrointestinal: Cólico abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neuromuscular y músculo esquelético: Dolor, hiperreflexia (neonatos), parestesias, piloerección, debilidad.
- Respiratorio: Disnea, hipoxia, edema pulmonar, depresión respiratoria, rinorrea, sibilancias.⁸⁹

6.3. Anestésico intratecal

6.3.1. Bupivacaína hiperbárica (de uso intratecal)

Es un anestésico local libre de preservantes, utilizado para la producción del bloqueo subaracnoideo. Se administra exclusivamente por vía subaracnoidea.

Presentación al 0.5% Hiperbárica (5 mg/ml) Solución inyectable 4 mL

Cada ampolla contiene 20 mg de bupivacaína y 300 mg de glucosa.

Dosis: 1 - 3 mL. Depende del tipo de cirugía, edad y peso del paciente, y la duración de la cirugía.

Posición de paciente para la punción espinal.

- Decúbito lateral: El paciente se coloca de costado, los muslos flexionados sobre el tronco, y la cabeza y el cuello flexionados sobre el tórax. La columna vertebral estará en plano paralelo al eje de la mesa produciendo la máxima curvatura de las vértebras lumbares, facilitando el tipo de abordaje medial y paramedial.
- Sitio de punción: L3 - L4

Técnica: Se coloca al paciente en la posición elegida flexionando al máximo la columna vertebral. Se localiza el espacio intervertebral adecuado por debajo de L2 - L3 y se anestesia la zona con una solución de anestésico local. Se inserta la aguja de calibre 22 ó 25 a través de la piel entre las vértebras, perpendicular a la espalda, pero ligeramente cefálica. La aguja debe atravesar la piel, tejido conectivo, ligamentos, espacio epidural y duramadre hasta llegar al espacio subaracnoideo. La salida de líquido cefalorraquídeo confirma que se está en el sitio correcto.

Contraindicaciones: Pacientes hipotensos, arritmia, bloqueo cardíaco.

Reacciones adversas: La mayoría son dosis dependientes, a menudo relacionadas a la acelerada absorción del sitio de administración, inyección accidental en espacio intravascular o su lenta metabolización.

- Cardiovascular: hipotensión, bradicardia, palpitaciones, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular, insuficiencia cardíaca.
- Sistema Nervioso Central: Cansancio, ansiedad, mareos, convulsiones, parestesia, parálisis, dolor de cabeza, meningitis sépticas, parálisis de nervios faciales.
- Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, incontinencia del esfínter anal.
- Genitourinario: incontinencia urinaria, disminución de la función sexual.
- Neuromuscular: Condrolisis, debilidad.
- Ocular: Visión borrosa, constricción pupilar.
- Oído: Tinnitus
- Respiratorio: Apnea, hipoventilación.

VII. METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio:

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado a triple ciego, Fase IV.

2. Población:

Población diana: efecto analgésico a dosis única de morfina intratecal en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores.

Población accesible: efecto analgésico a dosis única de morfina intratecal en pacientes sometidos a cirugía por fractura de miembros inferiores que acuden al servicio de ortopedia del Hospital Nacional San Rafael de Santa Tecla, durante el período de julio a noviembre de 2013.

3. Muestra

3.1. Marco muestral: Se obtuvo de la hoja de programación quirúrgica de la conferencia de discusión de casos clínicos semanales que luego es publicada en el pizarrón de programación de cirugías electivas del servicio de Ortopedia.

3.2. Unidad de análisis: Pacientes, expediente clínico (hoja de afiliación, hoja de anestesia de sala, hoja de evolución de enfermería, hoja de indicaciones del paciente); hoja de recolección de datos (**Anexo 1**)

3.3. Unidad reportante: La misma unidad de análisis.

3.4. Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico OpenEpi versión 2.3 para poblaciones finitas, teniendo en cuenta que por frecuencia relativa, el porcentaje de expuestos positivos es 39% y el porcentaje de no expuestos positivos 10%, para un intervalo de confianza del 95%, con un 80% del poder de la muestra, y una relación 1:1 con el factor de corrección el programa estima una muestra de **80 pacientes distribuidos en 40 con morfina y 40 no tratados.** (Ver figura 4)

Figura 4. Cálculo estadístico para tamaño de la muestra usando el Software OpenEpi Versión 2.3

OpenEpi		Inicio	Introducir datos
Tamaño de la muestra para estudios de ensayos clínicos aleatorios, &, de cohortes y de estudios transversales.			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			10
Porcentaje de Expuestos positivos			39
Odds Ratio:			5.8
Razón de riesgo/prevalencia			3.9
Diferencia riesgo/prevalencia			29
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	35	34	40
Tamaño de la muestra- No expuestos	35	34	40
Tamaño total de la muestra	70	68	80
Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			

3.5. Proceso de distribución de la muestra:

Se rotularon 80 tarjetas; 40 tratados con morfina” y 40 controles “sin morfina”. Los cuáles se colocaron en sobres blancos de solapa sin ventana, opacos al sostenerlos contra la luz y fueron sellados, posteriormente se utilizó un sistema de barajeo por pilas “Pile Shuffle” y se enumeraron los sobres del uno al ochenta.

3.6. Selección de la muestra: Las cirugías electivas del servicio de ortopedia y traumatología del Hospital Nacional San Rafael son elegidas por los cirujanos sub especialistas durante conferencias clínicas y son plasmadas en la **hoja de programación quirúrgica**, que contiene la siguiente información: fecha y hora de la cirugía, número de cama, número de expediente clínico, diagnóstico preoperatorio y cirujano ortopeda. La selección de la muestra se realizaba en la

semana previa a la intervención quirúrgica en donde se identificaban todas las cirugías ortopédicas por fractura de miembros inferiores que se realizarían la siguiente semana a partir del día de programación. Este proceso se continuó durante 17 semanas hasta completar el tamaño muestral establecido (n=80).

3.7. Aleatorización de la muestra: Para la asignación de ambos grupos se aplicó un método probabilístico utilizando un Muestreo Aleatorio Simple.

4. Criterios de inclusión:

- Paciente programado para cirugía ortopédica electiva por fractura de miembros inferiores.
- Paciente mayor de 18 años independientemente del sexo.
- Paciente en sus primeras 24 horas posterior a cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores.
- Paciente que desee ingresar al estudio, mediante la autorización firmada del consentimiento informado.

5. Criterios de exclusión:

- Paciente con intervención quirúrgica ortopédica de emergencia.
- Paciente con Índice de Masa Corporal igual o mayor a 35.
- Paciente catalogado según la Clasificación de Riesgo Preoperatorio por la Sociedad Americana de Anestesiología por sus siglas en inglés ASA (American Society of Anaesthesiology), como ASA IV y V.
- Paciente documentado como alérgico a cualquier medicamento utilizado en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de asma bronquial.
- Pacientes con antecedentes de apnea obstructiva del sueño.

- Paciente con uso crónico de Opioides (> 2 semanas) y antidepresivos tricíclicos.
- Paciente con historia de abuso de drogas y alcohol.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en condiciones psiquiátricas que pueda afectar la evaluación del dolor.

6. Operativización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	DIMENSION	INDICADOR
Edad	Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	18 – 28 años	Hoja de afiliación de expediente clínico
		29 – 38 años	
		39 – 48 años	
		49 – 58 años	
		59 – 68 años	
Sexo	Características fenotípicas y sexuales de hombre y mujer.	Femenino Masculino	Datos obtenidos de Documento Único de Identidad (DUI)
Procedencia	Lugar de residencia en los últimos 5 años.	Cualquier municipio de cualquier departamento del país, o fuera de éste.	Hoja de afiliación de expediente clínico
Talla	Medida antropométrica calculada a través de la media envergadura del brazo expresada en centímetros convertida a metros.	Talla en cm = media envergadura del brazo x 2	Medida desde la escotadura esternal hasta falange distal del dedo medio, utilizando cinta métrica, realizando tres mediciones en brazos alternos calculando el dato promedio multiplicado por dos.
Peso	Pesantez o ligereza de un sujeto expresado en kilogramos, calculado usando medidas antropométricas para pacientes inmovilizados según sexo.	Peso en Kilos	En Hombres:
			6-18 años: $\text{Peso (kg)} = ((\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} \times 0.68) + (\text{Circunferencia Muscular del Brazo (cm)} \times 2.64) - 50.08)$ 19-59 años: $\text{Peso (kg)} = ((\text{Altura Rodilla/Talón (cm)} \times 1.19) + (\text{Circunferencia Muscular del$

			<p>Brazo (cm)*3.21)-86.82. 60-80 años: Peso (kg)= ((Altura Rodilla/Talón (cm)*1.10) + (Circunferencia Muscular del Brazo (cm)*3.07)-75.81</p> <p>En Mujeres</p> <p>6-18 años: Peso (kg)= ((Altura Rodilla/Talón (cm)*0.77) + (Circunferencia Muscular del Brazo (cm)*2.47)-50.16. 19-59 años: Peso (kg)= ((Altura Rodilla/Talón (cm)*1.01) + (Circunferencia Muscular del Brazo (cm)*2.81)-66.04. 60-80 años: Peso (kg)= ((Altura Rodilla/Talón (cm)*1.09) + (Circunferencia Muscular del Brazo (cm)*2.68)-65</p>
Índice de Masa Corporal (IMC)	Estimación del peso ideal de una persona en función de su talla y peso actual.	<p>I</p> <p>Infrapeso: menor 18.5kg/m²</p> <p>Normal: 18.5 -24.99 kg/ m²</p> <p>Sobrepeso: 25 -29.9 kg/ m²</p> <p>Obesidad tipo I: 30-34.9 kg/ m²</p>	Hoja de recolección de datos.
Intensidad del dolor	Es la valoración objetiva de una percepción subjetiva.	<p>Escala Verbal Numérica (EVN): Desde la perspectiva del paciente. Ausente, Leve, Moderado, Peor Dolor</p> <p>Dolor ausente (0), Dolor Leve (1-3) Dolor Moderado (4-6) Peor dolor (7-10)</p>	Hoja de recolección de datos.
Manejo del dolor en base a escalas	Opción terapéutica en base al resultado obtenido de la valoración sistemática del dolor a través de las escalas según el ascensor analgésico para el manejo del dolor.	<p>0= ausencia del dolor</p> <p>1-3= dolor leve= AINEs+ Coadyuvantes</p> <p>4-6= Moderado= Opiode débil + Coadyuvantes</p> <p>7-10= peor dolor=</p>	Hoja de recolección de datos

	Opioide potente+ Coadyuvantes		
Número de episodios de dolor	Frecuencia de reporte de dolor manifestado por parte del paciente, presentado en las primeras 24hrs post quirúrgicas	Frecuencia de eventos de dolor	Hoja de evolución de enfermería y hoja de indicaciones.
Porcentaje de pacientes libres de dolor	Todo paciente que durante las primeras 24 horas post quirúrgicas no reporto ningún episodio de dolor.	Ausencia de episodio de dolor	Hoja de evolución de enfermería y hoja de indicaciones.
Tiempo promedio del apareamiento del dolor	Momento en el tiempo de apareamiento del primer episodio de dolor reportado por el paciente en 24horas.	Tiempo en horas	Hoja de Indicaciones del paciente.
	Tiempo promedio de aparición entre el episodio inicial de dolor con los episodios subsecuentes.	Tiempo en horas	
Reacciones adversas de morfina	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparezca posterior a la aplicación de morfina a dosis terapéutica. (basada en definición de la Organización Mundial de la Salud)	Prurito, Nauseas, vómitos, retención urinaria y depresión respiratoria	Hoja de recolección de datos.
Analgésicos	Tipo de analgésico: medicamento utilizado para control del dolor según EVN y disponibilidad en el Centro Hospitalario.	Dolor leve: Inhibidores de la COX* (AINEs oral)	Hoja de indicaciones
	Dosis de medicamento: cantidad de principio activo ya establecido para cada fármaco.	Dolor Moderado: Opioides débiles* (orales) y/o analgésicos* (AINEs I.M. ó IV)	
	Número de dosis requeridos: cantidad total de medicamentos requerida por paciente en 24 horas.	Peor Dolor : Opioides potentes* (Meperidina)	Hoja de indicaciones

*	
Analgésico de rescate: Todo medicamento utilizado para el manejo de cada episodio de dolor según intensidad reportada por EVN.	Según medicamento, dosis efectiva. Respetando dosis techo. Número de dosis administradas por paciente

7. Estudio piloto y capacitación para validación del protocolo de investigación

7.1. Fiabilidad y validez

Para asegurar la fiabilidad y validez de la investigación se realizó el estudio piloto para evaluar los instrumentos de recolección de datos y la utilización de escalas de medición del dolor en pacientes.

7.2. Fiabilidad sobre los instrumentos de recolección de datos

La rotulación de la hoja de recolección de datos en cuanto a variables antropométricas y demográficas, fue llevada a cabo por los investigadores en base a la unidad de análisis y se comprobó que no existiera variación en su utilización. En cuanto a la validación de las variables sobre evaluación y manejo del dolor, se realizó una prueba piloto sobre el llenado de la hoja de recolección de datos por parte del personal de salud del servicio de anestesiología y ortopedia respectivamente.

La hoja de recolección fue validada al vaciar los datos en una matriz digital, se modificó en varias ocasiones hasta obtener los datos cuantitativos y cualitativos necesarios para hacer el análisis estadístico.

Fiabilidad sobre la medición del dolor postoperatorio con escala verbal numérica.

Las mediciones del dolor se realizaron tomando en cuenta los siguientes aspectos:

- Las mediciones efectuadas para medir la intensidad del dolor no

variaron con diferentes evaluadores en un mismo paciente.

- No existe variabilidad en el instrumento utilizado ya que este fue único.

La escala verbal numérica se encuentra ampliamente estudiada y validada para el uso de la medición de dolor agudo en base a puntaje.

7.3. Capacitación del personal de salud y sujetos enrolados.

El personal de salud capacitado en el manejo del dolor según escalas incluyeron practicantes internos que rotaban por el servicio de ortopedia, residentes becarios de ortopedia de 1°, 2° y 3° año y personal de enfermería del servicio de Ortopedia del Hospital Nacional San Rafael, los cuales recibieron una inducción y un taller teórico y práctico evaluando pacientes del mismo servicio para validar e identificar los posibles errores más comunes a la hora de la evaluación de los sujetos.

Al mismo tiempo se presentó el protocolo de investigación, la hoja de recolección de datos y se entregaron escalas plastificadas de la escala verbal numérica y escalera analgésica de la OMS. El sistema de evaluación fue de la siguiente manera:

1. El sujeto al ser enrolado un día antes de su cirugía recibió por parte de los investigadores una capacitación sobre la forma en la que se le evaluarían sus episodios de dolor. Explicando que cada vez que presentara un episodio de dolor, este notificaría al personal de salud de este servicio el cual evaluaría su episodio de dolor utilizando la frase: “En una escala del 0 - 10 siendo 0 ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable experimentado ¿Cómo calificaría su dolor en este momento?”.
2. Practicantes internos y personal de enfermería una vez el sujeto enrolado en el estudio refiriera dolor, estos evaluarían y anotarían el puntaje obtenido en la hoja de recolección de datos y notificarían al residente becario de 1°, 2° o 3° año disponible para indicar el medicamento adecuado según escala y se anotaría el día y la hora de aplicación del medicamento en la hoja de recolección de datos.

3. El residente becario de 1°, 2° o 3° año fue el encargado de elaborar las recetas médicas o recetas controladas para el despacho de medicamento por episodio de dolor, ya que se eliminó en los sujetos enrolados las dosis pautadas de analgésicos.

8. Proceso de selección y recolección de datos

8.1. Reclutamiento

Todos los sujetos fueron reclutados y captados durante su ingreso un día previo a la cirugía en base a los criterios de inclusión y exclusión, los sujetos que cumplieron con los criterios de selección fueron incluidos, previa presentación de la hoja informativa y autorización de su participación al firmar o plasmar sus huellas digitales en el consentimiento informado.

8.2. Asignación aleatoria

Los sujetos participantes fueron distribuidos al azar en los dos grupos establecidos **sujeto tratado “con morfina” y sujeto control “sin morfina”**. Por método de tómbola, los sujetos escogieron al azar una tarjeta enumerada previamente del 1 – 80. El número escogido por el sujeto correspondió al número correlativo del sobre sellado y enumerado realizados en la fase de muestreo; y éste se anexó al expediente junto con la hoja de recolección de datos.

8.3. Establecimiento del ciego, seguimiento y análisis

El sujeto enrolado no fue consciente de la intervención que recibió, ya que el sobre se encontraba sellado y conservaba la misma probabilidad de quedar en cualquiera de los dos grupos establecidos (**1° ciego**).

El sobre sellado y enumerado escogido por el sujeto fue abierto únicamente por el Dr. David Antonio Alas Valle, anestesiólogo colaborador interno del estudio, si el sobre contenía la tarjeta “con morfina” el sujeto entraba en el grupo tratado; de esta forma el anestesiólogo calculó la dosis empleando una jeringa de 1 mL, extrajo de una ampolla de Sulfato de Morfina (10 mg/mL) 0.1 mL que luego diluyó en 0.9 mL de agua bidestilada y de esta dilución (1000

$\mu\text{g}/1\text{mL}$), aplicó 0.1 mL = 100 μg , junto con Bupivacaína Hiperbárica (5 mg/mL) 1 - 1.5 mL realizando la punción lumbar entre los espacios intervertebrales L3 - L4, colocando ambos medicamentos en el espacio intratecal. Si el sujeto correspondía al “grupo control” ameritaría únicamente Bupivacaína Hiperbárica (5 mg/mL) 1 - 1.5 mL intratecal.

Todos los sujetos incluidos en el estudio, independientemente sí fueron incluidos en el grupo tratados con 100 μg de morfina o en el “grupo control”, recibieron una dosis de Ketorolaco 30 mg I.V. comúnmente utilizado en este hospital como antiinflamatorio en pacientes postquirúrgicos y manejados con analgésicos disponibles en el cuadro básico de medicamentos del hospital, eliminado así las dosis pautadas en los sujetos enrolados en el estudio. Dos horas posteriores a la cirugía, al sujeto se le realizó la primera evaluación de dolor para poder ser dado de alta de sala de recuperación, y pasar al servicio de hospitalización de ortopedia. (Ver Figura 5)

El personal de salud capacitado en el manejo del dolor según escalas que evaluaron a los sujetos enrolados, desconocían qué intervención había recibido **(2° ciego)**.

Una vez ingresado, se le brindó seguimiento durante 24 horas post operatorias, realizando evaluaciones según la escala verbal numérica y documentando en la hoja de recolección de datos cada episodio de dolor y las intervenciones sobre éste con el manejo analgésico convencional. (Ver Figura 6)

Figura 5. Algoritmo de asignación aleatoria y manejo analgésico

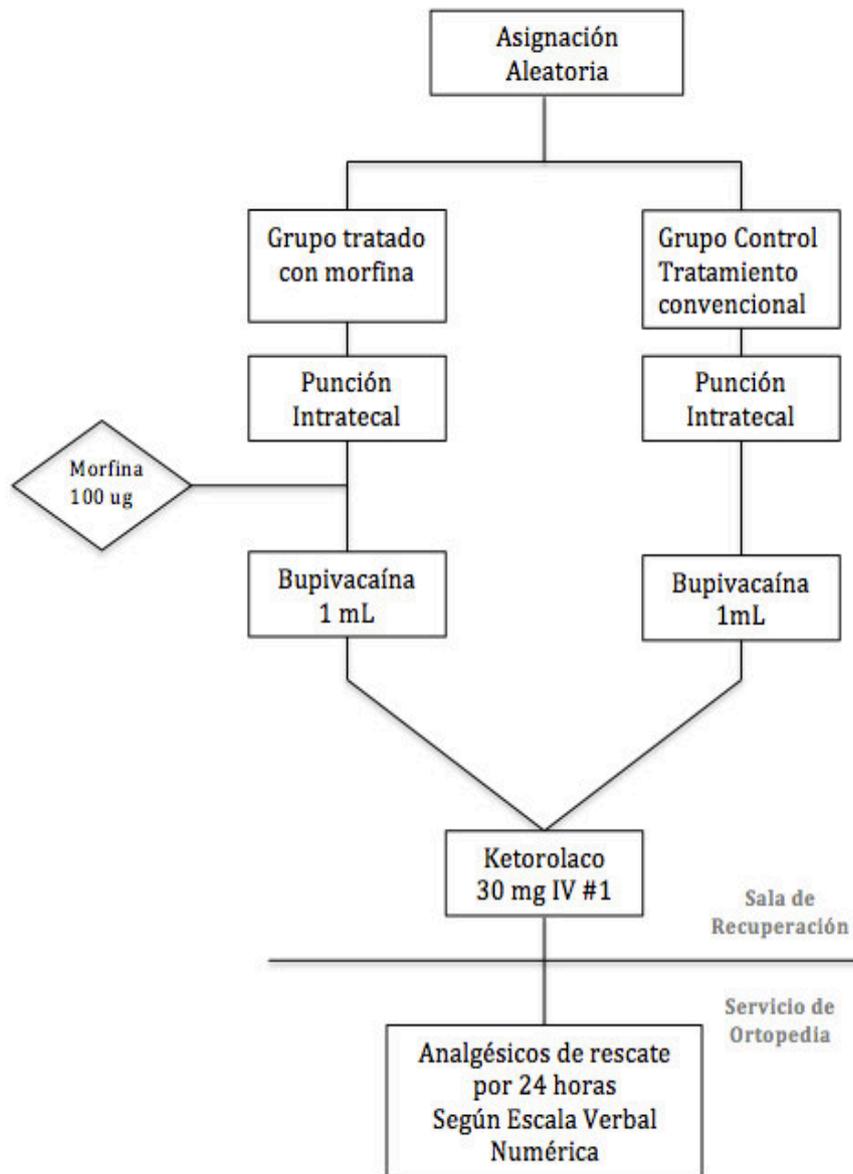
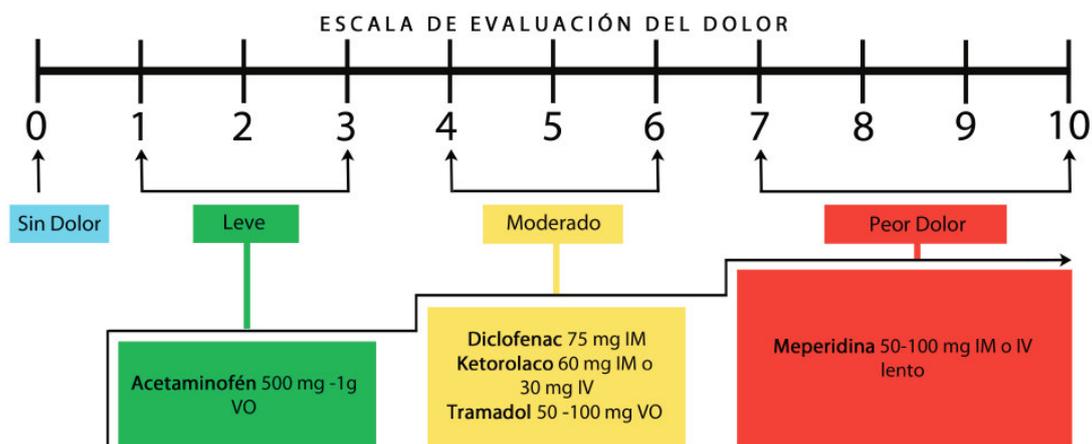


Figura 6. Escala Verbal Numérica y Manejo según Escalera Analgésica de la OMS basada en el cuadro básico de medicamentos disponibles en el Hospital Nacional San Rafael.



Los investigadores fueron responsables del reclutamiento y asignación de sujetos a ambos grupos respetando el proceso de asignación aleatoria. A la vez, designaron un color que representaría a cada grupo de sujetos, siendo estos “GRIS” con morfina y “CAFÉ” sin morfina, para efectos de establecer el triple ciego. El estadístico encargado del análisis de los datos, desconocían a qué grupo pertenecían los sujetos, ni la intervención que recibieron (**3° ciego**). Toda la información contenida en la hoja de recolección de datos, fue vertida en una hoja de cálculo de Excel, especificando solamente dos grupos, uno denominado “GRIS” y el otro como “CAFÉ”. (Ver cuadro 1)

Cuadro 1. Proceso de triple ciego

1° ciego	Sujetos	Desconocen si reciben o no la intervención
2° ciego	Evaluadores	Trabajadores de salud que atienden a los sujetos, no saben si recibieron o no la intervención
3° ciego	Estadísticos	Análisis de los datos identificando ambos grupos por colores “Gris” y “Café”

9. Consideraciones éticas y legales

9.1. Aspectos éticos

La presente investigación cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos plasmados en la declaración de Helsinki. Se realizó un consentimiento informado, (Ver Anexo 2) para cada paciente incluido en el estudio, se le brindó además una hoja informativa (Ver Anexo 3) donde se aclara en qué consistía la investigación, redactado en lenguaje sencillo de comprender para el paciente dejando a libre decisión del mismo, el aceptar participar o no.

Se explicó sobre los riesgos y beneficios en caso de ser incluido y se solventó las dudas sobre cualquier punto de la investigación, puesto que está comprobada la eficacia del uso de morfina intratecal como analgesia preventiva en el manejo del dolor postoperatorio de cualquier tipo de cirugía según múltiples estudios de publicación reciente.

Como seguridad a los participantes, se garantizó en el protocolo que a todos los pacientes incluidos se les brindará un trato equitativo sin incurrir en mayores beneficios a los involucrados o a terceros incluyendo a los investigadores.

Con todo lo descrito y aclarado, se dio fe que se han cumplido los principios básicos que desde la perspectiva de la bioética plasmado en el informe de Belmont que debe de cumplir toda investigación que involucre a seres humanos, que recoge los cuatro principios básicos de bioética los cuáles son; Respeto a la persona, principio de beneficencia, principio de no maleficencia, principio de justicia.

9.2. Terminación del estudio

El estudio finalizaría sí:

- a) Se encontrasen efectos secundarios no previstos y potencialmente graves.
- b) El estudio comparativo mostrase claramente, antes de finalizar el estudio, que la intervención es significativamente superior a la otra.

9.3. Monitoreo

El comité de ética tuvo la autoridad para inspeccionar la puesta en marcha de la investigación y contactar a los pacientes del estudio. Al mismo tiempo se nombró a un monitor que tuviera la responsabilidad de notificar sobre el progreso del estudio y de comprobar los datos velando por la calidad de los mismos. Se realizaron dos informes de avance durante los meses de Agosto y Noviembre del 2013 (Ver Anexo 4 y 5)

9.4. Prevención, detección y manejo de depresión respiratoria.

En el presente estudio se utilizaron las “Guías prácticas para la prevención, detección y manejo de la depresión respiratoria asociada a la administración de opioides neuroaxiales” propuestas por la Sociedad Americana de Anestesiología en 2009, con el propósito de mejorar la seguridad del paciente e incrementar la calidad del manejo anestésico, reduciendo la incidencia y severidad de la depresión respiratoria asociada a opioides neuroaxiales.⁹⁰

Las guías utilizadas consisten en lo siguiente:

La analgesia neuroaxial se refiere a la administración de opioides por vía intratecal incluyendo:

- Inyección con dosis única

Según estas guías, depresión respiratoria se define en:

- Frecuencia respiratoria < 10 - 12 respiraciones por minuto
- Saturación de oxígeno < 90 - 92 %
- Hipercapnia/hipercarbia > 50 mmHg

Los signos clínicos como mareos, sedación, periodos de apnea y cianosis pueden ser también indicadores de depresión respiratoria.

Manejo y tratamiento de la depresión respiratoria:

- Oxígeno suplementario
- Agentes reversibles (naloxona)
- Ventilación no invasiva con presión positiva

El comité de ética del Hospital Nacional San Rafael propuso que el Dr. David Antonio Alas Valle, Jefe de Anestesiología y colaborador interno del estudio

fuera el responsable del manejo adecuado de los efectos adversos relacionados a la aplicación de morfina intratecal a dosis única.

9.5. Principios legales

Para la realización del estudio, el fármaco utilizado no se obtuvo del cuadro básico de medicamentos del Hospital Nacional San Rafael.

Como medida de seguridad el presente protocolo fue presentado a la Unidad Desarrolladora de Profesionales (UDP) del Hospital Nacional San Rafael, (**Ver Anexo 6**) y no fue implementado sino hasta que se obtuvo la debida certificación de aprobación del mismo, por parte del Comité de Ética de Investigación del Hospital San Rafael de Santa Tecla (CODEIC-HNSR), siguiendo los lineamientos legales establecidos por la institución. (**Ver Anexo 7**)

Se informó a las autoridades pertinentes de los diferentes servicios sobre la ejecución del estudio, con fines de solicitud de los permisos necesarios para la realización del mismo.

9.6. Sobre la adquisición del medicamento.

Compra del medicamento:

MORFINA SULFATO

10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE SIN PRESERVANTES

AMPOLLA DE 1mL PROTEGIDO DE LA LUZ

MORFINA SULFATO PL SOLUCIÓN INYECTABLE

PRESENTACIÓN: AMPOLLA x 1mL MARCA: PAILL

ORIGEN: EL SALVADOR

LOTE: E019C12

VENCE 03/2014

PERMISO NO. 4570

1º Se envió por parte de Farmacia Central del Hospital Nacional San Rafael *requisición de compra, en calidad de Donación* a Grupo PAILL S.A de C.V. facturando a nombre de una persona natural integrante del equipo investigador. (**Ver Anexo 8 y 9**)

Contacto de Farmacia Central: Lcda. Dora Alba Rodríguez, Regente de Farmacia Central y firma Requisición: Lcda. Anabell Beatriz Mena Alvarado JVPQF. N° 2974

Contacto Laboratorios PAILL: Lcdo. Douglas Calderón

2° Luego que la empresa farmacéutica tiene listo el pedido de medicamento, es trasladado a Farmacia Central para realizar compra-venta, siendo un total de **50 ampollas Morfina Sulfato PL 10 mg/ml libre de preservantes**, se compró 50 ampollas, 10 más de la cantidad requerida para solventar cualquier eventualidad en el estudio. Verificando conjuntamente por representantes de Farmacia Central y Equipo investigador la cantidad y calidad del producto. Se cancela un total de \$131.33/00 USD con precio unitario de \$2.65 c/ampolla.

(Ver Anexo 10 y 11)

3° Se realizó un acta de Recepción del Donativo por parte de Almacén de Hospital Nacional San Rafael y es entregado a Farmacia Central.

Contacto de Almacén Hospital Nacional San Rafael: Salvador Flores Villagrán.

(Ver Anexo 12)

Despacho del Medicamento: El Departamento de Anestesiología del HNSR, a través de Lcda. Chévez encargada del manejo adecuado de Psicotrópicos y Estupefacientes de Sala de Operaciones; se realizó una requisición por 25 ampollas a Farmacia Central, el cual se tuvieron en el “stock” de medicamentos de sala de operaciones.

Se dispensó contra receta controlada con el enunciado: “PARA ESTUDIO CLÍNICO”. El mecanismo de dispensación de medicamento contra receta del “grupo con morfina” garantiza el adecuado manejo del medicamento.

Contacto Sala de Operaciones: Licda. Rina Chévez / Dr. David Antonio Alas Valle.

9.7. Sobre la utilización de medicamentos analgésicos

En el presente estudio se utilizaron los medicamentos analgésicos disponibles en el Hospital Nacional San Rafael para el manejo de los episodios de dolor en base a la evaluación con escala verbal numérica ya que para fines del estudio se eliminaron las dosis pautadas. (Ver cuadro 2 y 3)

**Cuadro 2. Detalle de medicamentos analgésicos utilizados en
Hospital Nacional San Rafael.**

MEDICAMENTO (Nombre genérico)	Acetaminofén	Tramadol Clorhidrato	Diclofenac Sódico	Ketorolaco Trometamina	Meperidina (Petidina Clorhidrato)
CONCENTRACIÓN	500 mg	50 mg	25 mg/mL	30 mg/mL	50 mg/mL
FORMA FARMACEUTICA	Tableta Oral	Capsulas Oral	Solución inyectable	Solución inyectable	Solución inyectable
PRESENTACIÓN	Empaque primario individual protegido de la luz	Empaque primario individual	Ampolla 3mL protegido de la luz	Ampolla de 1mL protegida de la luz	Ampolla de 2 mL
DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN	500-1000 mg V.O.	50-100 mg V.O.	75 mg I.M.	60 mg I.M. dosis única 30 mg I.V. dosis única	50 -150 mg I.M. – I.V.
CÓDIGO	01200010	01300045	01001010	01001030	01300025

Fuente: Listado oficial de medicamentos 10ª Versión. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Marzo 2009, San Salvador, El Salvador.

Cuadro 3. Detalle de medicamentos utilizados en Sala de Operaciones del Hospital Nacional San Rafael.

MEDICAMENTO (Nombre genérico)	Bupivacaína Hiperbárica + Dextrosa	Naloxona Clorhidrato
CONCENTRACIÓN	0.5 % (5 mg/mL)	0.4 mg/mL
FORMA FARMACEUTICA	Solución Inyectable sin preservantes	Solución inyectable
PRESENTACIÓN	Ampolla 4 mL	Frasco vial o ampolla 1 mL , protegido de la luz
DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN	1mL I.T.	0.1-0.4 mg/kg I.M. - I.V.
CÓDIGO	Código: 01500015	Código: 01300050

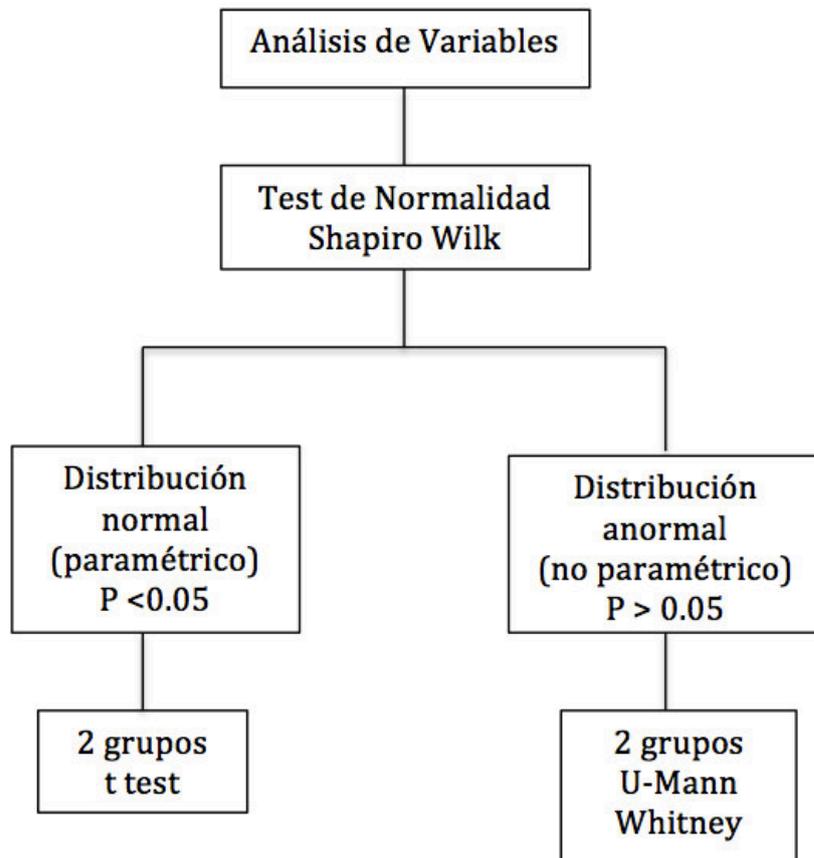
Fuente: Listado oficial de medicamentos 10ª Versión. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Marzo 2009, San Salvador, El Salvador.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para la recopilación de los datos se utilizó una hoja de cálculo del programa Excel. Así mismo, para el contraste de hipótesis y estadística inferencial, se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 5.0 con el fin de obtener el Test de Normalidad de Shapiro Wilk, dependiendo de lo cual se utilizaron herramientas para la comparación de dos grupos: T test o ANOVA para comparar más de dos grupos, si la distribución normal era paramétrica. Si la distribución de los datos no fue paramétrica, se utilizó U de Mann-Whitney para dos grupos o test de Friedman para más de dos grupos. **(Ver figura 7)**

Así mismo, se utilizó el calculador estadístico de la Universidad de Illinois en Chicago (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl>) para obtener el Número Necesario a Tratar (NNT) por sus siglas en inglés Number Necessary to Treat, como estimador de pacientes que un clínico necesita tratar para obtener un efecto beneficioso y el Número Necesario a dañar (NNH) por sus siglas en inglés Number Necessary to Harm, como estimador del número de pacientes que si recibieran el tratamiento experimental originaría daño a un paciente mas, comparado con el grupo control, como medida de efecto para determinar el riesgo beneficio de la intervención.

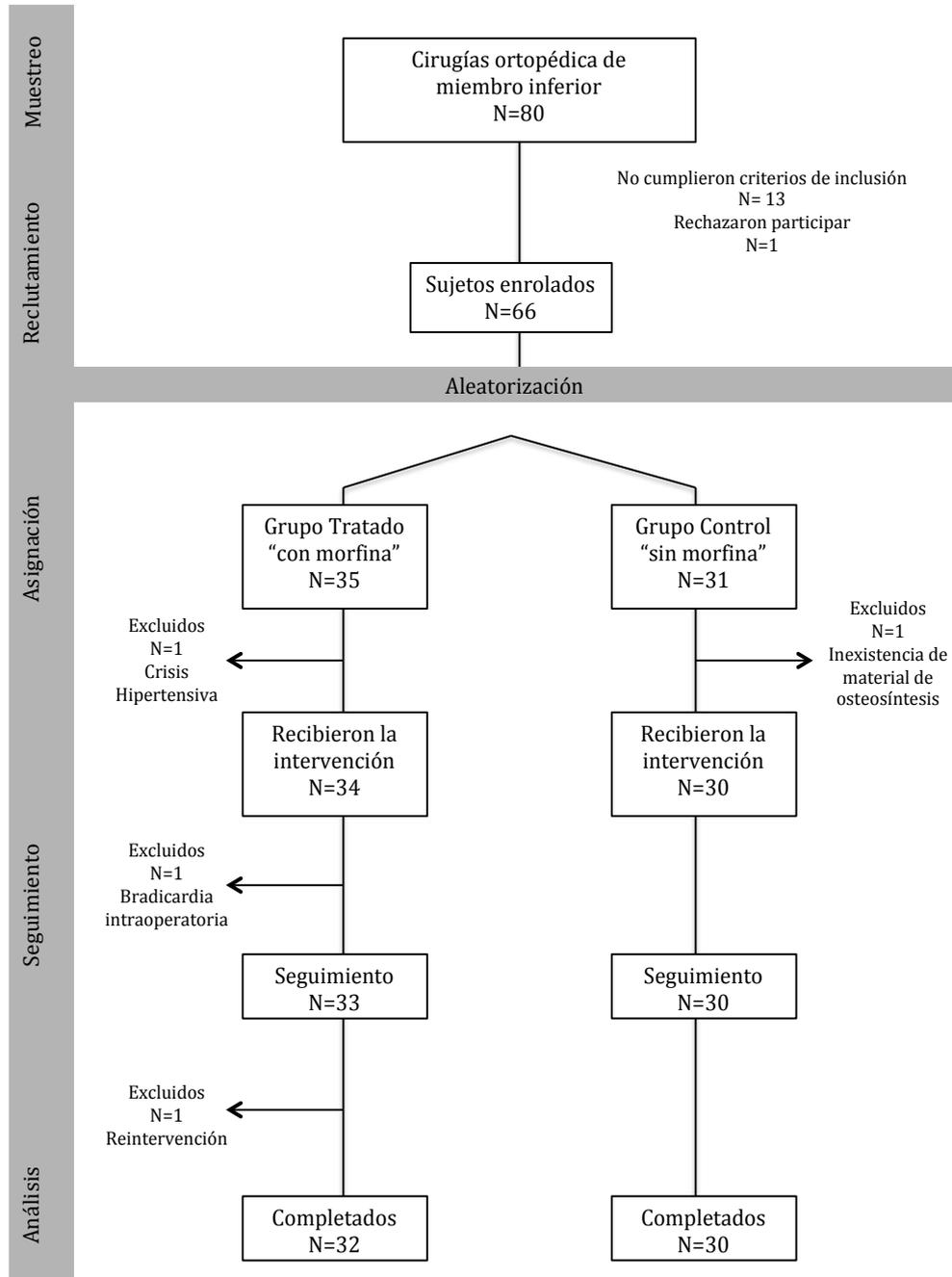
Figura 7. Algoritmo de análisis de variables



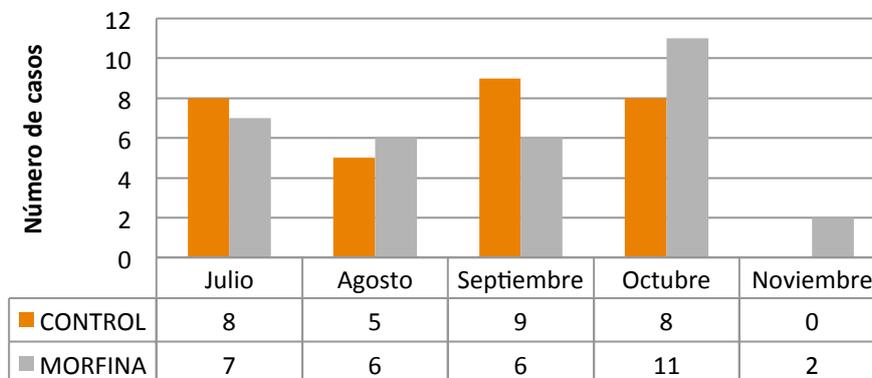
VIII. RESULTADOS

Desde julio hasta Noviembre 2013, se incluyó una muestra total de 80 pacientes en el estudio, 13 de los cuáles no cumplieron los criterios de inclusión y 1 rechazó participar. Siendo reclutados 66 sujetos, de los cuales se asignaron aleatoriamente “grupo con morfina” (n=35); y en el “grupo control” (n= 31). En el grupo “con morfina” (n=35), fue retirado 1 sujeto por presentar crisis hipertensiva previo a la cirugía. Durante el seguimiento del grupo “con morfina” (n=34) fue retirado 1 sujeto por presentar bradicardia en el momento operatorio. Durante el análisis de los datos fue retirado 1 sujeto por haber sido reintervenido durante el tiempo de reclutamiento. En el “grupo control” fue retirado 1 sujeto previa a la intervención quirúrgica por no contar con el material de osteosíntesis. Completando el estudio en el grupo “con morfina” (n=32) y en el “grupo control” (n=30). (Ver Figura 6)

Figura 8. Algoritmo de proceso de muestreo y sujetos que completaron el estudio.



1. Distribución de casos según asignación aleatoria.



Fuente: Hoja de Recolección de Datos

El proceso de asignación aleatoria a las diferentes ramas del estudio durante el período de julio a noviembre tuvo una distribución homogénea, enrolando al mayor número de sujetos en el mes de octubre donde se asignaron 11 casos (34.4%) al “grupo con morfina” y 8 casos (26.7 %) al “grupo control”.

2. Distribución de casos según variables socio demográficas.

Del total de sujetos enrolados (n=62) se encontró que en general la **edad** promedio de la muestra fue 50.3 ± 22.3 con un rango mínimo de 18 y máximo de 94 años. En el “grupo con morfina” (n=32) el promedio de edad fue 50.6 años ± 21.4 con edad mínima de 19 y máxima de 94 años. El “grupo control” mostró un promedio de 50 años ± 23.7 con edad mínima de 18 años y edad máxima de 89 años. En cuanto al **sexo**; en el “grupo con morfina” se encontró que el sexo femenino predominó sobre el masculino con 21 casos (65.6%), estableciendo una relación de 1.9:1 sobre el sexo masculino; por el contrario, en el “grupo control” se observó una distribución predominante del sexo masculino con 18 casos (60%) sobre el sexo femenino, con una relación de 1.5:1 respectivamente.

En cuanto a la distribución del **Índice de Masa Corporal (IMC)** se encontró que en el “grupo con morfina” la categoría predominante fue sobrepeso con 16 casos (50%), así mismo, el promedio de IMC en este grupo fue de $25.7 \text{ kg/m}^2 \pm 3.3$, con un mínimo de 17.5 kg/m^2 (delgadez) y un máximo de 33.4 kg/m^2 (obesidad tipo I); por el contrario en el “grupo control” la categoría predominante fue peso normal con 19 casos (63.3%), con un promedio de $23.9 \text{ kg/m}^2 \pm 3.3$, mínimo de 17.6 kg/m^2 (delgadez) y un máximo de 32 kg/m^2 (obesidad tipo I).

En base a la **escolaridad** se encontró que los sujetos de ambos grupos habían culminado al menos primaria y secundaria (1° a 6° grado), en el “grupo con morfina” con 14 casos (43.8%) y en el “grupo control” 15 casos (50%). Según el **lugar de procedencia** del total de la muestra (n=62), el departamento con mayor número de sujetos reclutados fue La Libertad con 35 casos (56.5%); siendo el municipio con mayor número de sujetos enrolados Santa Tecla con (n=18) haciendo un 51.4% del total de casos. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Distribución de variables socio demográficas

VARIABLE	CATEGORIA	MORFINA n=32		CONTROL n=30	
		casos	%	casos	%
EDAD	18-28	7	21.9	7	23.3
	29-38	3	9.4	6	20.0
	39-48	3	9.4	4	13.3
	49-58	7	21.9	1	3.3
	59-68	5	15.6	2	6.7
	> 69	7	21.9	10	33.3
	Promedio	50.6 \pm 21.4 (19-94)		50 \pm 23.7 (18-89)	
SEXO	Masculino	11	34.3	18	60
	Femenino	21	65.7	12	40

IMC	Infrapeso	1	3.1	1	3.3
	Normal	13	40.6	19	63.3
	Sobrepeso	16	50.0	9	30.0
	Obesidad tipo 1	2	6.3	1	3.3
	Promedio	25.7 ± 3.3 (17.5-33.3)		23.9 ± 3.3(17.6-32)	
ESCOLARIDAD	Ninguna	7	21.9	4	13.3
	1-6º Grado	14	43.8	15	50.0
	7-9º Grado	10	31.2	8	26.7
	Bachillerato	1	3.1	3	10
PROCEDENCIA	Ahuachapán	1	3.1	3	10
	Cuscatlán	1	3.1	0	0
	La Libertad	19	59.3	16	53.3
	San Salvador	6	18.8	8	26.7
	Santa Ana	1	3.1	1	3.3
	Sonsonate	2	6.2	2	6.7
	Usulután	1	3.1	0	0
	Honduras	1	3.1	0	0
Valores en Porcentaje, Media, Desviación Estándar y Rango					

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

3. Distribución de casos según clasificación de riesgo pre operatorio y región anatómica intervenida.

Según la Asociación Americana de Anestesiología (**ASA**) para la clasificación de riesgo pre operatorio, se encontró que en el “grupo con morfina” predominó el ASA II (enfermedad no vital bajo control) con 19 casos (59.4%), mientras que en el “grupo control” predominó el ASA I (estado de salud excelente, sin enfermedades sistémicas) con 16 casos (53.3%). La **cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores** más frecuente **por región anatómica** fue la cirugía por fractura de fémur con 18 casos (29%); luego Fractura de Tobillo 15 casos (24.1%) seguidas por Fractura de Tibia y Peroné con 11 casos (17.8%). La intervención según región anatómica más frecuente fue la cirugía por fractura de fémur en ambos grupos en proporción de 1:1 respectivamente.

(Ver tabla 2)

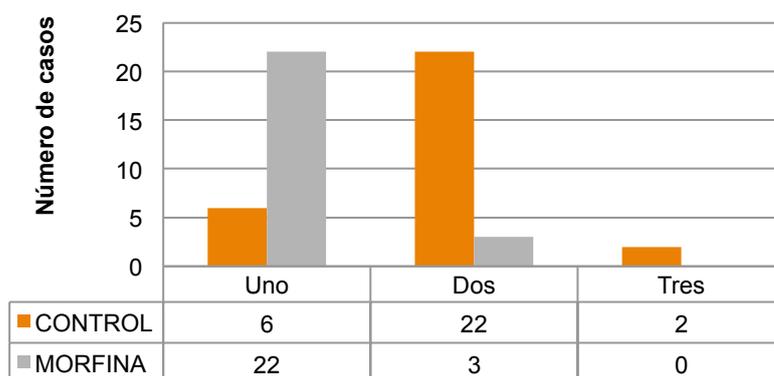
Tabla 2. Clasificación ASA, Cirugía de miembros inferiores por región anatómica fracturada y promedio de tiempo quirúrgico.

	MORFINA n=32		(%)	CONTROL n=30		(%)
ASA	ASA I	13	40.6	16	53.3	
	ASA II	19	59.4	14	46.7	
Cadera	5		15.6	4		13.3
Rodilla y Rótula	6		18.8	3		10
Fémur	9		28.1	9		30
Tibia y Peroné	5		15.6	6		20
Tobillo	7		21.9	8		26.7
TOTAL	32		100	30		100
Tiempo Quirúrgico (hr:min)	1:42 ± 00:39 (00:40-3:47)			1:48 ± 00:54(1:00-3:27)		
Valores en Porcentaje, Media, Desviación estándar y Rango						

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

4. Caracterización de los episodios de dolor.

4.1 Distribución del número de episodios de dolor según frecuencia en ambos grupos.

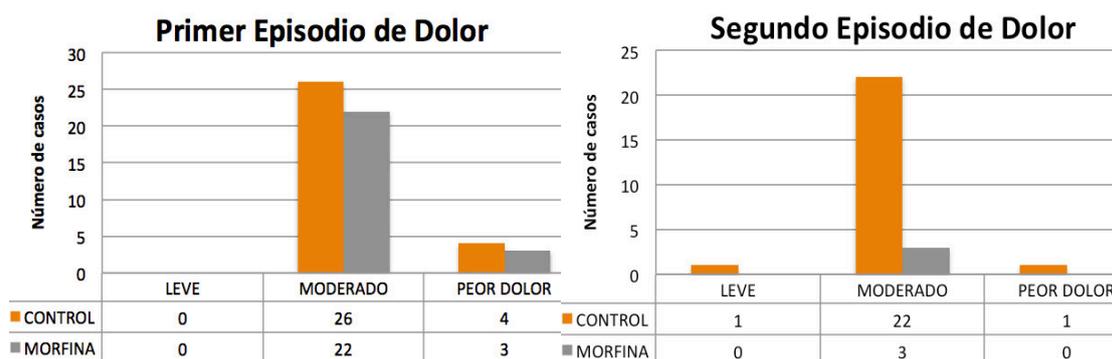


Fuente: Hoja de Recolección de Datos

El “grupo control” reportó un máximo de 3 episodios de dolor en 24 horas, mientras que el “grupo con morfina” solamente 2 episodios en el mismo período. El “grupo control” (n=30) se observaron 6 casos (20%) que tuvieron **un único episodio** de dolor, seguido de un aumento notable a 22 casos (73.3%) con **dos episodios** y una caída de 2 casos (6.7%) con **tres episodios**. Por el contrario, en el “grupo con morfina” (n=25) se encontraron 22 casos (88%) que solamente presentaron **un único episodio** de dolor, con una caída radical a solo 3 casos (12%) que tuvieron **dos episodios**, y ningún caso reportó **tres episodios** de dolor.

Se pudo evidenciar una diferencia en el número de casos que presentaron uno y dos episodios de dolor en ambos grupos. En el “grupo con morfina” existe una diferencia significativa ($p = 0.0043$) de 16 casos con un único episodio de dolor en comparación con el “grupo control”. Así mismo, se reportó una diferencia significativa ($p < 0.0001$) de 19 casos que presentaron dos episodios de dolor en el “grupo control” en comparación con el “grupo con morfina”.

4.2 Distribución en el orden de aparecimiento de episodios de dolor según intensidad reportada por Escala Verbal Numérica (EVN)



Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Según la valoración sistemática del dolor obtenido a partir de la Escala Verbal Numérica (EVN) se encontró que, el **primer episodio de dolor** en ambos grupos fue a predominio moderado (EVN = 4, 5, 6), el “grupo control” obtuvo un promedio de EVN = 5.7 ± 1.5 puntos en 26 casos (86.7%), mientras que en el “grupo con morfina” se obtuvo un promedio de EVN = 5.3 ± 0.6 puntos. El **segundo episodio de dolor** en ambos grupos fue también a predominio moderado, en el “grupo con morfina” se observó un promedio de EVN = 5.3 ± 1.2 puntos y en el “grupo control” 5.1 ± 0.7 puntos, sin embargo cabe resaltar que la frecuencia en el “grupo con morfina” cae drásticamente a 3 casos haciendo una diferencia de 19 casos con respecto al “grupo control”.

No existe diferencia significativa en cuanto a la intensidad de dolor en el primer episodio ya que en ambos grupos fue de tipo moderado ($p = 0.1540$), pero si se evidenció una diferencia significativa en la comparación del segundo episodio de dolor por la diferencia en el número de casos ($p < 0.0001$).

4.3 Distribución de episodios de dolor según intensidad y región anatómica intervenida quirúrgicamente.

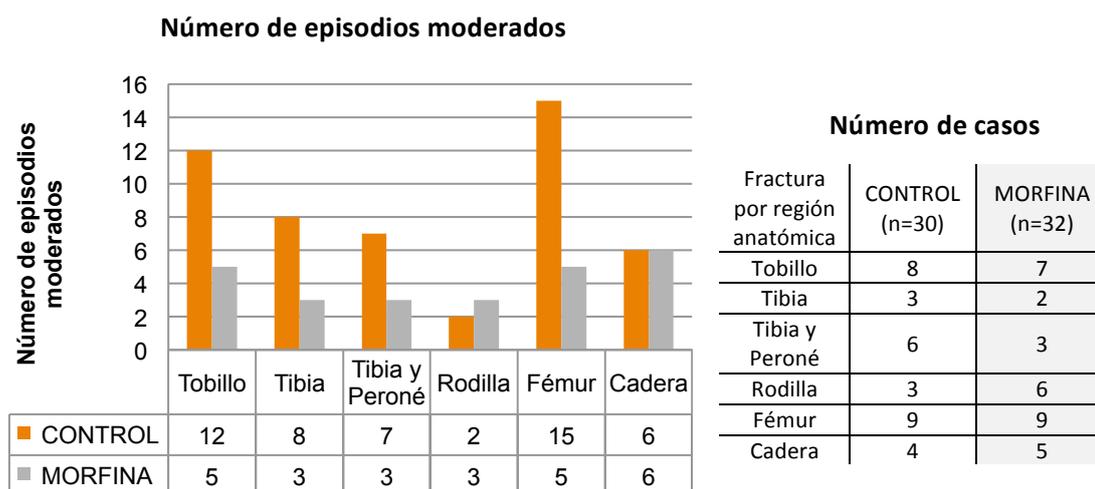
Fractura según región anatómica	LEVE (EVN=1,2,3)		MODERADO (EVN= 4,5,6)		PEOR DOLOR (EVN=7,8,9,10)		TOTAL
	Morfina	Control	Morfina	Control	Morfina	Control	
Tobillo	0	1	5	12	2	2	22
Fémur	0	0	5	15	0	2	22
Tibia	0	0	3	8	0	0	11
Tibia y Peroné	0	0	3	7	0	0	10
Cadera	0	0	6	6	0	1	13
Rodilla	0	0	3	2	1	0	6
TOTAL	0	1	25	50	3	5	84

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Se observó que del total de sujetos incluidos en ambos grupos se presentaron 84 episodios de dolor los cuales se distribuyeron en: **episodio de dolor leve (n=1)** en el “grupo control” relacionado a cirugía por fractura de tobillo.

Episodios de dolor moderado (n=75) se presentaron con mayor frecuencia, en el “grupo control” (n=50) superando al “grupo con morfina” (n=25), siendo más frecuente la cirugía por fractura de fémur con 15 episodios en el “grupo control” y la cirugía por fractura de cadera con 6 episodios en el “grupo con morfina”. **Episodios de peor dolor (n=8)** predominaron en el “grupo control” (n=5) sobre el “grupo con morfina” (n=3) siendo la cirugía por fractura de fémur y tobillo las más relacionadas con 2 episodios de peor dolor respectivamente, en el “grupo con morfina” fue más frecuente la cirugía por fractura de tobillo con 2 episodios.

4.3.1 Frecuencia de episodios de dolor moderado según región anatómica fracturada intervenida quirúrgicamente.



Fuente: Hoja de Recolección de Datos

La región anatómica intervenida que presentó más episodios de dolor moderado en ambos grupos fue la **cirugía por fractura de fémur** con 20 episodios (n=20), predominando el “grupo control” con 15 episodios (20%) contra 5 episodios en el “grupo con morfina” (6.7%), haciendo una relación de 3:1, seguido de la **cirugía por fractura de tobillo** (n=17) distribuidos en su mayoría en el “grupo control” con 12 episodios (16%) contra el “grupo con morfina” con 5 episodios (6.7%).

En general se observó que una cirugía realizada por fractura de la misma región anatómica, presentó diferente número de episodios de dolor al compararse ambos grupos, se evidenció que en el “grupo con morfina” se redujo el número de episodios de dolor moderado con respecto al “grupo control” en una relación de 2:1, diferencia que a pesar de no ser estadísticamente significativa ($p = 0.0751$) representa relevancia clínica, ya que el “grupo con morfina” mantuvo una analgesia estable en comparación al “grupo control”, no importando la región anatómica intervenida.

4.3.2 Frecuencia de episodios de peor dolor según región anatómica fracturada intervenida quirúrgicamente.

Fractura por Región Anatómica	PEOR DOLOR	
	Morfina	Control
Tobillo	2	2
Fémur	0	2
Tibia	0	0
Tibia y Peroné	0	0
Cadera	0	1
Rodilla	1	0
TOTAL	3	5

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Se reportaron únicamente 8 episodios catalogados como peor dolor, distribuidos según frecuencia a predominio del “grupo control” ($n=5$), en cuanto a la intensidad, el máximo puntaje registrado según la Escala Verbal Numérica fue de 10 puntos observado en 2 casos del “grupo control” asociados a cirugía por fractura de cadera y de tobillo respectivamente; y 1 caso en el “grupo con morfina” asociado a cirugía por fractura de tobillo. En cuanto a la región anatómica intervenida se encontró que la cirugía por fractura de tobillo presentó igualdad de episodios de peor dolor en ambos grupos (2:2).

4.4 Distribución de episodios de dolor según orden de apareamiento en promedio de horas e intensidad.

Episodios	Intensidad	Control horas	Morfina horas
1° episodio	moderado	6.1 ± 2.3	14.3 ± 7.7
	Peor dolor	6.7 ± 3.3	18.5 ± 4.1
2° episodio	leve	6.6	0
	moderado	18.5 ± 3.2	23.2 ± 7.9
	Peor dolor	12.8 ± 3.3	0
3° episodio	moderado	5.7 ± 1	0
	Peor dolor	0	0
Valores en promedio + Desviación estándar			

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Durante las primeras 24 horas del período post operatorio se registró como máximo 3 episodios de dolor por sujeto. El **primer episodio** de intensidad moderada en el “grupo control” se reportó en promedio a las 6.1 ± 2.3 horas, mientras que en el “grupo con morfina” fue a las 14.3 ± 7.7 horas; el peor dolor en el “grupo control” se registró en promedio a las 6.7 ± 3.3 horas y en el “grupo con morfina” a las 18.5 ± 4.1 horas. El **segundo episodio** de dolor se caracterizó por presentar los tres tipos de intensidad únicamente en el “grupo control”, en ambos grupos predominó el tipo moderado reportándose en promedio a las 18.5 ± 3.2 horas en el “grupo control” a diferencia del “grupo con morfina” registrado a las 23.2 ± 7.9 horas. El **tercer episodio** fue de tipo moderado y se reportó únicamente en el “grupo control” en promedio a las 5.7 ± 1 horas.

4.5 Distribución de casos según orden de aparecimiento de dolor en promedio de horas y puntaje según Escala Verbal numérica (EVN).

Episodios	CONTROL (n=30)	MORFINA (n=32)	P
1° episodio de dolor	30 casos	25 casos	
	6.2 horas	14.8 horas	0.00037
	6.2 puntos	6 puntos	0.1540
2° episodio de dolor	24 casos	3 casos	
	18 horas	26 horas	<0.0001
	5.2 puntos	5.3 puntos	<0.0001
Valores en número casos, tiempo aparición (media), intensidad (media)			

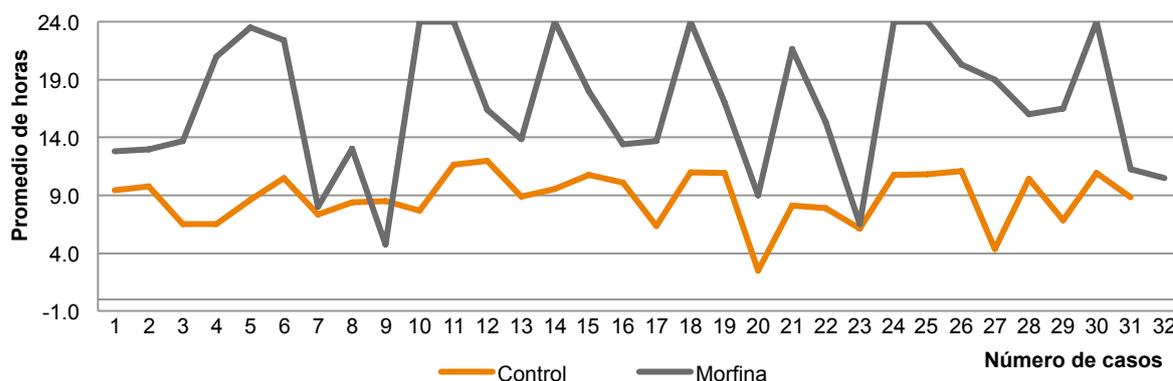
Fuente: Hoja de Recolección de Datos

El **primer episodio de dolor** se presentó en los 30 casos del “grupo control”, con un promedio de 6.2 horas de aparecimiento y un puntaje promedio de 6.2 según EVN; mientras que en el “grupo con morfina”, se registró en 25 casos con un promedio de 14.8 horas y 6 puntos según EVN. El **segundo episodio de dolor**, fue registrado en 24 casos del “grupo control” con un promedio de aparecimiento de 18 horas y un promedio de 5.2 puntos según EVN; a diferencia del “grupo con morfina” donde únicamente se presentaron 3 casos, con un promedio de tiempo de aparecimiento que sobrepasa las 24 horas.

Se comprobó una diferencia significativa ($p = 0.00037$) en el “grupo con morfina”, el cual retrasó en un promedio de 8.6 horas el aparecimiento del primer episodio de dolor con respecto al “grupo control”, sin embargo no hubo una diferencia significativa ($p = 0.1540$) en la intensidad, ya que ambos grupos en promedio, presentaron episodios de dolor moderado. Así mismo, se comprobó una diferencia significativa ($p < 0.0001$) en el “grupo con morfina”, ya que presentó un retraso de 8 horas en el aparecimiento del segundo episodio de dolor, con respecto al “grupo control”. Se comprobó que existe una

diferencia significativa ($p < 0.0001$) en cuanto al número de casos que presentaron un segundo episodio de dolor, mostrando una reducción de 21 casos en el “grupo con morfina” en relación al “grupo control”.

4.6 Distribución de casos según promedio de horas de analgesia.



Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Del total de sujetos enrolados se encontró que en el “grupo control” el promedio de analgesia fue de 8.8 horas con un mínimo de 2.5 y un máximo de 12 horas, mientras que en el “grupo con morfina” el promedio de analgesia fue de 16.8 horas con un mínimo de 4.8 y máximo de 24 horas.

Se encontró una diferencia significativa ($p = 0.0165$) de 8 horas de efecto analgésico en el “grupo con morfina” en relación al “grupo control”, logrando retrasar hasta por 24 horas el apareamiento de dolor en 7 sujetos del “grupo con morfina”.

5. Utilización de medicamentos analgésicos de rescate.

5.1 Requerimiento de medicamentos analgésicos de rescate en ambos grupos.

NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE	MORFINA		CONTROL	
	n=32	(%)	n=30	(%)
0	7	21.9	0	0
1	22	68.8	6	20
2	3	9.4	22	73.3
3	0	0	2	6.7

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

En cuanto al manejo de los episodios de dolor se encontró que en el “grupo con morfina” 7 casos (21.9%) no requirieron analgésicos de rescate; así mismo, en el “grupo con morfina” 22 sujetos (68.8%) ameritaron un solo medicamento de rescate, mientras que en el “grupo control” 22 sujetos (73.3%) necesitaron dos o más analgésicos.

5.2 Utilización de medicamentos analgésicos de rescate para el manejo de los episodios de dolor según intensidad.

TIPO DE DOLOR	ANALGÉSICO	MORFINA	CONTROL	TOTAL DOSIS	Ampollas/tabletas
LEVE	Acetaminofén 500mg V.O.	0	1	1	2
MODERADO	Tramadol 50 mg V.O.	0	1	1	1
	Diclofenac 75 mg I.M.	21	42	63	63
	Ketorolaco 30 mg I.V.	3	5	8	8
	Ketorolaco 60 mg I.M.	1	2	3	6
PEOR DOLOR	Diclofenac 75 mg I.M.	1	2	3	3
	Ketorolaco 30 mg I.V.	1	1	2	2
	Meperidina 50 mg I.V.	1	2	3	1.5
TOTAL		28	56	84	86.5

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

El único **episodio de dolor leve** en el “grupo control” fue manejado adecuadamente con acetaminofén 500 mg V.O., una dosis (2 tabletas). Los **episodios de dolor moderado** fueron manejados adecuadamente según la escalera analgésica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizando como fármacos en el “grupo con morfina”: Diclofenac 75 mg I.M., 21 dosis (21 ampollas), Ketorolaco 30 mg I.V. 3 dosis (3 ampollas), Ketorolaco 60 mg I.M. 1 dosis (2 ampollas); el “grupo control” fue manejado con Tramadol 50 mg V.O. una dosis (1 tableta), Diclofenac 75 mg I.M. 42 dosis (42 ampollas), Ketorolaco 30 mg I.V. 5 dosis (5 ampollas), Ketorolaco 60 mg I.M. 2 dosis (4 ampollas). Los **episodios de peor dolor** fueron manejados en el “grupo con morfina” con Diclofenac 75 mg I.M. una dosis (1 ampolla), Ketorolaco 30 mg I.V. una dosis (1 ampolla), Meperidina 50 mg I.V. una dosis (0.5 ampolla);

mientras que el “grupo control” fue tratado con Diclofenac 75 mg I.M. 2 dosis (2 ampollas), Ketorolaco 30 mg I.V. una dosis (1 ampolla), Meperidina 50 mg I.V. 2 dosis (1 ampolla).

Se encontró que la mayoría de episodios moderados en ambos grupos fueron tratados con Diclofenac 75 mg I.M. en una proporción de 2:1 a predominio del “grupo control”. El manejo del peor dolor fue inadecuado en 5 episodios ya que se utilizó analgésicos pertenecientes al segundo peldaño de la escalera analgésica cuando ameritaban un analgésico más potente.

6. Efectos adversos presentados por la población en estudio.

EFFECTOS ADVERSOS	MORFINA n=32	(%)	CONTROL n=30	(%)
Prurito	6	18.8	1	3.3
Náuseas y Vómitos	4	12.5	2	6.7
Prurito/Náuseas y Vómitos	1	3.1	0	0
Retención Urinaria	0	0	0	0
Depresión respiratoria	0	0	0	0

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Del total de sujetos incluidos en el estudio (n=62), se reportó 14 casos (22.6%) con efectos adversos distribuidos en ambos grupos. En el “grupo con morfina” **prurito** se reportó con mayor frecuencia en 6 casos (18.9%) y 1 caso (3.3%) en el “grupo control”. **Náuseas y Vómitos** se observó en 4 casos (12.5%) del “grupo con morfina” y 2 casos (6.7%) en el “grupo control”. Sólo se registró un sujeto (3.1%) del “grupo con morfina” que presentó prurito, náuseas y vómitos concomitantemente. No hubo casos de retención urinaria ni depresión respiratoria en la población estudiada.

7. Eficacia analgésica de la aplicación de morfina intratecal a dosis única basada en riesgo beneficio.

7.1 Número Necesario a Tratar (NNT)

7.1.1 Efecto analgésico en las primeras 6 horas de tratamiento

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	30	2	32
CONTROL	14	16	30
TOTAL	44	18	62

Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 30 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 6 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), 14 sujetos tuvieron alivio del dolor durante las primeras 6 horas postoperatorias, obteniéndose un **NNT: 2.1** lo cual implica que, por cada 2.1 pacientes tratados con morfina, 1 tendrá alivio del dolor en las primeras 6 horas postoperatorias con respecto al “grupo control”.

7.1.2 Efecto analgésico en las primeras 12 horas de tratamiento

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	26	6	32
CONTROL	1	29	30
TOTAL	27	35	62

Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 26 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 12 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), 1 sujeto presentó alivio del dolor durante las primeras 12 horas postoperatorias, obteniéndose un **NNT: 1.3**, por lo que de cada 1.3 pacientes

tratados con morfina, 1 tendrá al menos 12 horas de alivio del dolor con respecto al “grupo control”.

7.1.3 Efecto analgésico en las primeras 24 horas de tratamiento

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	7	25	32
CONTROL	0	30	30
TOTAL	7	55	62

Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 7 tuvieron alivio del dolor durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), ningún sujeto presentó alivio del dolor durante las primeras 24 horas postoperatorias, obteniéndose un **NNT: 4.6**, por lo que de cada 4.6 pacientes tratados con morfina, 1 tendrá al menos 24 horas de alivio del dolor con respecto al “grupo control”.

7.2 Número necesario a dañar (NNH)

7.2.1 Reacción adversa: prurito

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	26	6	32
CONTROL	29	1	30
TOTAL	55	7	62

Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 6 presentaron prurito durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), 1 sujeto presentó prurito, obteniéndose un **NNH: 6.5**, por lo que de cada 6.5 pacientes tratados con morfina, 1 presentará prurito con respecto al “grupo control”.

7.2.2 Reacción adversa: náuseas y vómitos

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	28	4	32
CONTROL	28	2	30
TOTAL	56	6	62

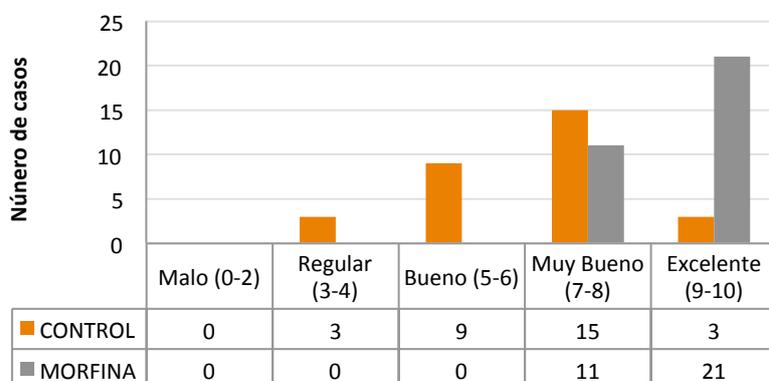
Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 4 presentaron náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), 2 sujetos presentaron náuseas y vómitos, obteniéndose un **NNH: 17.1**, por lo que de cada 17.1 pacientes tratados con morfina, 1 presentará náuseas y vómitos con respecto al “grupo control”.

7.2.3 Reacción adversa: prurito, náuseas y vómitos

	Resultado favorable	Resultado desfavorable	TOTAL
MORFINA	31	1	32
CONTROL	30	0	30
TOTAL	61	1	62

Del total de sujetos del “grupo con morfina” (n=32), 1 presentó prurito, náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas postoperatorias, mientras que en el “grupo control” (n=30), ningún sujeto presentó prurito, náuseas y vómitos, obteniéndose un **NNH: 32**, por lo que de cada 32 pacientes tratados con morfina, 1 presentará prurito, náuseas y vómitos con respecto al “grupo control”.

8. Distribución de casos según pregunta de satisfacción al usuario sobre percepción de alivio del dolor.



Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Como parte del manejo integral en el manejo del dolor al total de sujetos incluidos en el estudio se les interrogó sobre cómo calificaría el alivio del dolor durante las primeras 24 horas post operatorias en una escala de 0 a 10 traducida a una Escala de Likert según puntaje en Malo (0 - 2), Regular (3 - 4), Bueno (5 - 6), Muy bueno (7 - 8), Excelente (9 - 10). Obteniendo que el “grupo control” calificó el alivio del dolor en su mayoría como muy bueno 15 casos (50%), mientras que en el “grupo con morfina” el 66% (21 sujetos) catalogaron el alivio del dolor como excelente.

Se demostró una diferencia significativa ($p < 0.0001$) en cuanto al alivio del dolor en el “grupo con morfina” obteniendo una calificación excelente con respecto al “grupo control”.

IX. DISCUSIÓN

El manejo del dolor postoperatorio mediante analgesia neuroaxial preventiva, es una técnica considerada superior a la analgesia sistémica⁹¹ y ofrece la posibilidad de realizar un adecuado control del dolor aprovechando el catéter introducido para el manejo anestésico intratecal. Los medicamentos más utilizados para este fin son los anestésicos locales y los opioides, ambos tienen efectos muy distintos sobre la transmisión y la interpretación de los estímulos nocivos,⁹² sin embargo, existe evidencia clínica que bupivacaína actúa sinérgicamente con morfina, disminuyendo la necesidad de incrementar la dosis de morfina cuando se administran conjuntamente por vía intratecal.⁹³

El presente estudio, desarrollado en una población con edad promedio de 50.3 años \pm 22.3 con edad mínima de 18 y máxima de 94 años independientemente del sexo, confirmó que al administrar 100 μ g de morfina intratecal a dosis única adicionada a bupivacaína hiperbárica, produce una analgesia post operatoria efectiva en cirugía ortopédica por fractura de miembros inferiores, retrasando el apareamiento de dolor en un promedio de 16.8 horas en el “grupo con morfina” a diferencia del “grupo control” con un promedio de 8.8 horas ($p=0.0165$), esto puede deberse a que después de la administración intratecal de morfina, su disponibilidad es compleja y multicompartimental; se sabe que morfina pasa del líquido cefalorraquídeo (LCR) al espacio epidural muy lentamente, desde donde paulatinamente llega al plasma, por lo que permanece en altas concentraciones en el LCR dada su hidrosolubilidad, razón por la cual posee un inicio de acción lento, extensa y prolongada distribución rostral, analgesia segmentaria y de larga duración. Este comportamiento farmacocinético, explica la importancia de la localización del sitio de inyección para la administración intratecal, siendo un determinante importante en el patrón de la analgesia observada.⁹⁴

El hallazgo en ésta investigación, supera al doble lo evidenciado por Ghassan y Col. quienes encontraron que al aplicar morfina intratecal se retrasa el

aparecimiento de dolor con una mediana de 8 horas (2 - 36 horas) en el grupo tratado con morfina y de 4 horas en el grupo control (0.5 - 29 horas) ($p = 0.005$).⁹⁵ Gómez y Col. realizaron una investigación con 140 pacientes, 70 de ellos recibieron 100 μg de morfina para valorar la efectividad analgésica en adultos sometidos a cirugía abdominal o de miembros inferiores, concluyendo que morfina intratecal es efectiva para aliviar el dolor post operatorio en las primeras 12 horas (NNT=2).

Así mismo, la relevancia clínica quedó demostrada en la presente investigación, ya que a las 12 horas post operatorias, por cada 1.3 pacientes tratados con morfina, 1 tendrá al menos 12 horas de alivio del dolor (NNT=1.3) y por cada 4.6 pacientes tratados con morfina, 1 tendrá al menos 24 horas de alivio del dolor con respecto al “grupo control” (NNT=4.6). El efecto analgésico se extendió por 24 horas en 7 sujetos (21.8%) del “grupo con morfina” siendo particularmente notoria la diferencia entre el tiempo de aparecimiento del primer episodio de dolor con un promedio de 14.8 horas en el “grupo con morfina” y 6.2 horas en el “grupo control” ($p = 0.00037$); tal y como lo describe Matsuda y Col. en su estudio donde encontraron que en el grupo con morfina 11 sujetos presentaron el primero episodio de dolor a las 24 horas (18.1 ± 6.8 horas) postoperatorias y 6 sujetos no presentaron ningún episodio de dolor.⁹⁶

En cuanto a intensidad del dolor medido con la escala verbal numérica en ambos grupos no se evidenció diferencia significativa en cuanto al promedio del puntaje ($p = 0.1540$) ya que predominó el dolor moderado en ambos grupos, este hallazgo puede deberse a que dentro de la fisiología del dolor se crea una sensibilización periférica que envía señales a la medula espinal a los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) volviéndose dolor con sensibilización central, creando memoria y haciendo que la intensidad del dolor sea individualizada dependiendo de la experiencia de cada sujeto y su umbral de tolerancia al dolor.⁹⁷ La definición de dolor lleva implícita la naturaleza subjetiva del dolor y esto, unido al carácter multidimensional del síntoma, hace difícil objetivar un fenómeno que es en esencia subjetivo.

Medir el dolor en los pacientes con dolor agudo es fundamental principalmente para el diagnóstico, definición del abordaje terapéutico y para la valoración de la respuesta al tratamiento analgésico empleado. La fiabilidad de los resultados obtenidos está condicionada por la respuesta individual, que a su vez, está influenciada por factores de diversa índole como la personalidad y el nivel socioeconómico y cultural.⁹⁸

En cuanto al número de episodios de dolor moderado, se presentó una reducción significativa en el segundo episodio de dolor entre el “grupo con morfina” y “grupo control” ($p < 0.0001$). Los requerimientos de analgésicos de rescate en el presente estudio se redujeron en un 33.4%, utilizando únicamente 28 dosis de analgésicos en el “grupo con morfina”, mientras que fueron necesarias 56 dosis en el “grupo control”, comprobando al igual que otros autores (Rathmell y Col.) quienes concluyeron que dosis bajas de morfina intratecal disminuyen significativamente la utilización adicional de analgésicos de rescate en las primeras 24 horas del período post operatorio.⁹⁹

Las reacciones adversas de la utilización de 100 μ g de morfina intratecal fueron soportables, siendo prurito el más frecuente en un 18.7% del grupo experimental, refiriéndose a que de cada 6.5 sujetos tratados con morfina, 1 presentará prurito (NNH=6.5), y en lo que concierne a los pacientes, ninguno lo consideró intolerable o requirió tratamiento. Esta reacción adversa no se debe a la liberación de histamina, mas bien a la acción de morfina sobre el receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT), los cuales están concentrados en la raíz dorsal del cordón espinal y en el núcleo del trigémino.¹⁰⁰

Las náuseas y vómitos se presentaron como segunda reacción adversa más frecuente en un 12.5% del “grupo con morfina”, por tanto de cada 17.1 sujetos tratados con morfina, 1 presentará náuseas y vómitos (NNH=17.1) debido a la estimulación de la zona quimiorreceptora, gatillo para el vómito, localizada en el área postrema del cuarto ventrículo, a través de los receptores (μ) y (δ) por la vía de receptores de Dopamina (D2) y 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5HT3).¹⁰¹

La retención urinaria no se presentó en ninguno de los sujetos tratados. En el caso de la reacción adversa más temido, la depresión respiratoria tiene una incidencia de 0.01 a 3%,¹⁰² siendo inexistente a la dosis empleada en este estudio, por lo que en la muestra utilizada no se presentó ningún caso de éste tipo, tal y como concluyeron Gehling y col. cuyo estudio incluyó 247 sujetos recibiendo una dosis menor de 300 µg de morfina intratecal de los cuales solo 2 sujetos (1%) presentaron depresión respiratoria.¹⁰³

La media de satisfacción del dolor al final del período de seguimiento medida con una escala de 0 a 10, fue de excelente (9 puntos) para el grupo experimental y de muy bueno (6.6 puntos) en el “grupo control”, diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). El manejo integral e individualizado de los episodios de dolor logró una satisfacción muy buena sobre el alivio de dolor en ambos grupos.

En conclusión, la morfina intratecal a dosis de 100 µg es efectiva para el control del dolor postoperatorio de cirugía ortopédica de miembros inferiores, especialmente en las primeras 12h (NNT=1.3). Esto traduce consecuentemente menos episodios de dolor en el postoperatorio, utilización de menos analgésicos de rescate, y una gran mejoría en la calidad de recuperación del paciente.

X. LIMITANTES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitantes del estudio, hubo un retraso de tres meses en el proceso de aprobación para iniciar la ejecución del estudio por proceso burocráticos.

En el Servicio de Ortopedia y Traumatología no se realizaba una evaluación sistemática del dolor; por lo que para la ejecución del protocolo fue necesario capacitar a todo personal de salud involucrado (Practicantes médicos internos, residente becario 1°, 2° y 3° año de ortopedia, técnicos y licenciados en enfermería).

El proceso de reclutamiento duró 17 semanas en los meses de julio a noviembre durante los cuales, el flujo de sujetos se vio afectado en el mes de agosto, por motivos de vacación, de septiembre a octubre se desarrolló jornada quirúrgica de labio y paladar hendido, limitando el uso de los quirófanos para dicho fin. A su vez, en noviembre se realizó una jornada de reemplazo de cadera y dichos pacientes no fueron incluidos en el estudio debido a que el manejo del dolor era responsabilidad exclusiva de los médicos tratantes de dicha jornada, aunado a una reducción de labores, por lo que hubo menor número de intervenciones quirúrgicas ortopédicas.

El medicamento utilizado sulfato de morfina 10 mg/mL libre de preservantes no se encontraba en el listado oficial de medicamentos del Ministerio de Salud (MINSAL) por lo que fue adquirido de forma externa por parte del equipo investigador, canalizado a través del comité de Farmacovigilancia del Hospital Nacional San Rafael, mediante requisición hospitalaria por ser medicamento de uso controlado.

La opiofobia sigue persistiendo en los servicios de salud, ya que existe un rechazo a la prescripción de medicamentos opioides por temor a los efectos adversos y fenómenos de tolerancia y dependencia.

Una limitación propia de los ensayos clínicos aleatorizados, es la utilización de criterios de inclusión y exclusión estrictos, y la propia rigidez de la intervención impuesta por los autores lo cual limita el escoge de la muestra, ya que para detectar el efecto de la intervención se necesita un entorno controlado.

XI. CONCLUSIONES

- Como conclusión general, la administración de morfina intratecal a dosis única de 100 µg en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores retrasa el apareamiento del dolor en el post operatorio inmediato, disminuyendo la necesidad de utilizar medicamentos de rescate.
- El número de episodios de dolor, y el tiempo de apareamiento de los mismo determina la superioridad analgésica de morfina intratecal.
- Morfina intratecal puede ser utilizada en una población que va desde los 18 años hasta mayores de 69 años, que cumplan con los requisitos para su aplicación.
- La cirugía por fractura de tobillo presentó en ambos grupos mayor intensidad de dolor.
- El puntaje de la escala verbal numérica es útil en la elección del analgésico de rescate, y no en la determinación de la potencia analgésica de morfina intratecal.
- La reacciones adversas más frecuentes fue prurito, seguido de náuseas y vómitos.
- Morfina intratecal produce un tiempo de analgesia prolongado asociado a la satisfacción en el alivio de dolor por parte de los sujetos.
- La administración de morfina intratecal representa mayor beneficio analgésico comparado al riesgo que representan las reacciones adversas asociadas.

XII. RECOMENDACIONES

- Se sugiere la aplicación de morfina intratecal a dosis única de 100 µg adicionados al anestésico raquídeo de forma preventiva, en cirugías por fractura de miembros inferiores en sujetos que cumplan con los requisitos para su utilización.
- Reconsiderar el manejo analgésico convencional postoperatorio, realizando una evaluación sistemática del dolor utilizando escalas, para el requerimiento o no del analgésico de rescate.
- Capacitar y concientizar al personal de salud del Hospital Nacional San Rafael sobre la importancia de individualizar cada episodio del dolor en cuanto a intensidad y manejo, con el fin de brindar una atención integral a los pacientes que son atendidos en el sistema de salud.
- Para generalizar los resultados obtenidos en el presente estudio, se sugiere reproducir el protocolo propuesto bajo las mismas condiciones en diferentes hospitales de la red nacional, con el fin de homologar resultados y evaluar su aplicación en el Sistema de Salud Nacional.
- Se recomienda dar seguimiento a esta línea de investigación con estudios que comparen la utilización de morfina intratecal a diferentes dosis, incluyendo la población infantil, y ampliando su aplicación a diferentes tipos de cirugías que ameriten inducción anestésica por vía raquídea, con el fin de evaluar la probabilidad de volver el uso de la analgesia neuroaxial preventiva una normativa nacional.
- Se sugiere fortalecer la actual implementación de las unidades de dolor en los hospitales nacionales.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Ibarra E. Una Nueva definición de dolor. Un imperativo de Nuestros días. Revista
- ² K.M. Foley, et al. "Alivio del dolor y Tratamiento Paliativo en el Cáncer. Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud" [Internet] [citado 20 de enero de 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_804_spa.pdf
- ³ Romero J., Gálvez R., Ruiz S.. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS?. Rev. Soc. Esp. Dolor [revista en la Internet]. 2008 Feb [citado 2013 Ene 22]; 15(1): 1-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000100001&lng=es.
- ⁴ Rabao M, Acute Post Operative Pain. Indian j of Anaesth. [Internet] [citado 2013 Feb 2] Disponible en: <http://medind.nic.in/iad/t06/i5/iadt06i5p340.pdf>
- ⁵ Landa García I, Larrainzar Garijo R, Moñino Ruiz P. Dolor Postoperatorio en España: Primer consenso. Madrid España: 4. [Internet] 2005 [citado 13/03/13] Disponible en: http://www.aecirujanos.es/libreria_virtual/Documento_consenso_dolor_postoperatorio.pdf
- ⁶ Rabah E. Guías de Dolor FEDELAT [Internet] 2010 [citado 18/01/13]. Disponible en: http://www.galenored.com/fedelat/archivos/Guías_de_Dolor_Agudo.pdf
- ⁷ Gonzalez M, León M. Uso de opioides en Tratamiento del Dolor Manual para Latinoamérica [Internet] 2011 [citado 20/01/13]. Disponible en: <http://hospicecare.com/uploads/2011/9/Manual%20de%20opioides%20para%20el%20tratamiento%20del%20dolor%202011.pdf>
- ⁸ Acute Pain Management Guideline Panel. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR); Feb. (AHCPR Clinical Practice Guidelines, No. 1.) 1, Introduction. [Internet] 1992 [citado 09/03/13] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52157/>
- ⁹ Murkherjee C, Koch E. et al: Intrathecal morphine is superior to intravenous PCA in patients undergoing minimally invasive cardiac surgery. Ann Card Anaesth; 15: 122-7 b. [Internet] 2012 Noviembre [citado 09/03/13] Disponible en: <http://www.annals.in/article.asp?issn=0971-9784;year=2012;volume=15;issue=2;spage=122;epage=127;aulast=Mukherjee>
- ¹⁰ González A, Ramírez H, Taborga J, Zabaleta E, Chaverry J. Caracterización del uso de analgésicos y antiinflamatorios en el Postoperatrio inmediato de pacientes adultos intervenidos quirúrgicamente en un Hospital Privado de Costa Rica en 2009. Rev Med Univ Costa Rica; 4(1, art 6):6. [Internet] 2009 [citado 10/03/13] Disponible en: <http://www.latindex.ucr.ac.cr/med-2010-1/med-2010-1-6.pdf>
- ¹¹ Bolívar I, Catalá E, Cadena R. El dolor en el hospital: de los estándares de prevalencia a los de calidad. Rev Esp Anestesiol Reanim ; 52:131-140. [Internet] 2005 [citado 11/03/13] Disponible en: http://www.aecirujanos.es/libreria_virtual/Documento_consenso_dolor_postoperatorio.pdf
- ¹² Vidal, M. A., Torres, L.M. De Andrés, J.A. Moreno-Azcoitia M. Estudio Observacional sobre el dolor postoperativo leve o moderado desde el punto de vista del anestesiólogo en España. PATHOS. Rev. Soc. Esp. Dolor.; 8(1): 550-567. [Internet] 2007 [citado 10/03/13] Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n8/original1.pdf>

-
- ¹³ Rabah Heresi, Edward Dr., Federación Latinoamericana de Sociedades de Dolor, Guías de Dolor Agudo, Cap. 1. [Internet] 2008 [Citado 2/2/13] Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/guias_de_dolor_agudo.pdf
- ¹⁴ Moyano, Jairo MD, Uso de opioides: Olvidando el pasado, construyendo el futuro, Editorial Clínica de dolor, Fundación Santa Fe de Bogotá. [Internet] 2010 [Citado 2/2/13] Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v34n1/v34n1a01.pdf>
- ¹⁵ Revista Iberoamericana del dolor, Descripción de la disponibilidad de opioides en América Latina, Volumen 3 numero 1, [Internet] 2008 [Citado 2/2/13] Disponible en: http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/pdfs/ed_anteriores/revistaRIDV3N12008_sinpublicidad.pdf
- ¹⁶ B. Mugabure Bujedo, S. González Santos, A. Uría Azpiazu y L. Torán García, Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. Revista de la Sociedad Española del Dolor; 19(2): 72-94. [Internet] 2012 [Citado 2/2/13] Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v19n2/revisionmbe.pdf>
- ¹⁷ Muriel Villoria Clemente, et al. "Manejo del paciente con dolor Agudo XII Reunión de Expertos [Internet] [citado 20 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.grunenthal.com/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=274200186
- ¹⁸ Pedro Herrera Gómez, M.D., Adriana García Ulloa, M.D., Javier Eslava Schmalbach, M.D., Ensayo clínico doble ciego, controlado para evaluar la efectividad analgésica de 100 microgramos de morfina intratecal en el control del dolor postoperatorio. Revista colombiana de anestesiología, 34:9, [Internet] 2006 [Citado 17/2/13] Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v34n1/v34n1a0>
- ¹⁹ Gallegos-Allier M.D., Santacruz, Lourdes M.D. y Lomelí, Joel M.D. Efecto analgésico postoperatorio con microdosis única de morfina intratecal versus ketorolaco intravenoso en cirugía ginecológica. Revista Mexicana de Anestesiología Vol. 35. No. 1 pp 15-19, [Internet] Enero-Marzo 2012 [Citado 17/2/13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2012/cma121c.pdf>
- ²⁰ Estañón-García, Iliana M.D. López-Jiménez, Francisco Alejandro M.D. Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología Vol. 31. No. 2 pp 93-100 [Internet] Abril-Junio 2008 [Citado 17/2/13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2008/cma082e.pdf>
- ²¹ Cortes-Blanco, Benito M.D. Segura-López, Fany M.D, Alba-Viesca, Héctor M. M.D. Analgesia post cesárea con morfina intratecal: 100 µg versus 200 µg. Revista Anestesia en México, Vol.17, No.3 [Internet] 2005 [Citado 17/2/13] Disponible en: <http://www.anestesiaenmexico.org/RAM7/3/005.html>
- ²² Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo controlled study. Acta Anesthesiol Scand. 2012. PubMed-NCBI. [cited 2013 mar 5]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150410>
- ²³ Muñoz, J.M. Manual del dolor agudo postoperatorio. Hospital universitario la Paz, Madrid, España. [Internet] 2010 [Citado:11/2/13] Disponible en: http://www.eanalgesia.com/documents/formacion_ManualDolorAgudo_20100309.pdf
- ²⁴ E. Romera, M.J. Perena, M.F. Perena y M.D. Rodrigo, Neurofisiología del dolor, Revista de la Sociedad Española del Dolor 7: Supl. II, 11-17 [Internet] 2000 [Citado 12/2/13] Disponible en: http://www.revista.sedolor.es/pdf/2000_10_03.pdf

-
- ²⁵ Guyton, C.G. And Hall, J.E. Tratado De Fisiología Médica. 11ª Edición. Elsevier España, 2006. Capitulo 48 Pág. 598-600.
- ²⁶ Snell, Richard S. MD, PhD. Neuroanatomía Clínica. 6ª Edición. Editorial Panamericana.,2006 Capitulo 4 pág. 156-160
- ²⁷ Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. News Physiol Sci; 16:33-7. [Internet] 2001 [citado 22/03/13] Disponible en: <http://physiologyonline.physiology.org/content/16/1/33.long>
- ²⁸ Meyer RA, Matthias R, Campbell JN, et al. Peripheral mechanism of cutaneous nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 5th Edition, Edinburgh, UK: Elsevier Churchill livingstone; 2006 p. 3-34.
- ²⁹ Vanderah, Todd W. PhD. Fisiopatología del dolor. Departments of Pharmacology and Anesthesiology, University of Arizona, College of Medicine, Tucson, AZ, USA. Medical Clinics of North America 91 1-12. [Internet] 2007 [Citado 14/2/13] Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/509/509v91n01a13122392pdf001.pdf>
- ³⁰ Kelly DJ, Ahmad M. Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth; 48:1000. [Internet] 2001 [citado 28/05/13] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11698320>
- ³¹ Gorián-Lemus, Carlos Eduardo Dr. Manejo espinal de la analgesia postoperatoria. Manejo Perioperatorio Del Dolor . Revista Mexicana de Anestesiología, Vol. 30. Supl. 1 pp S246-S248, [Internet] 2007 [Citado:14/2/13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2007/cmas071ao.pdf>
- ³² Pancarte SR, Mille LJE, Mayer RF. Manejo del dolor en cáncer. Cirugía y Cirujanos. Academia Mexicana de Cirugía. 2002; 70:356-368. [Internet] 2012 [citado 28/02/13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2009/cmas091u.pdf>
- ³³ The British Pain Society. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. ISBN 978-0-9551546-3-8 [Internet] 2008 [citado 17/2/13] disponible en: http://www.britishpainsociety.org/book_ittd_main.pdf
- ³⁴ Meylan N, Elia N, Lysakowski C et al. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth 102(2): 156–67. 2009 [Internet] 2009 [citado 08/04/13] Disponible en: <http://bjao.oxfordjournals.org/content/102/2/156.full.pdf>
- ³⁵ Borja Mugabure Bujedo, A Clinical Approach to Neuraxial Morphine for the Treatment of Postoperative Pain. Review Article. Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment, Volume 2012, Article ID 612145, 11 pages doi:10.1155/2012/612145. [internet] 2012 [citado 24/2/13] Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2012/612145/>
- ³⁶ Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN et al. The effects of epidural catheter location on outcomes in women undergoing gynecologic surgery with an abdominal incision: a randomised clinical trial. Acute Pain 9: 109–18. [Internet] 2007 [citado 27/03/13] Disponible en: <http://www.acutepainjournal.com/article/S1366-0071%2807%2900119-2/abstract>
- ³⁷ Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, et al. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. Can J Anaesth 2005; 52:181. [Internet] 2005 [citado 07/02/13] Disponible en: http://pubget.com/paper/15684260/The_addition_of_epidural_morphine_to_ropivacaine_improves_epidural_analgesia_after_lower_abdominal_surgery

-
- ³⁸ Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*; 95:436. [Internet] 2002 [citado 08/02/13] Disponible en: <http://bj.oxfordjournals.org/content/91/5/690.full.pdf>
- ³⁹ Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 86(3): 598–612. [Internet] 1998 [citado 13/03/13] Disponible en: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/86/3/598.long>
- ⁴⁰ Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg*; 101:S62. [Internet] 2005 [citado 23/02/13] Disponible en: http://www.anesthesia-analgesia.org/content/101/5S_Suppl/S62.long
- ⁴¹ Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne. [Internet] 2010 [citado 07/03/13] Disponible en: <http://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/pdfs/Acute%20Pain%20Management/books-and-publications/Acute%20pain%20management%20-%20scientific%20evidence%20-%20third%20edition.pdf>
- ⁴² Greffe BS, Galinkin JL, King NA.. Pain Management & Pediatric Palliative & End-of-Life Care. In: Hay, Jr. WW, Levin MJ, Deterding RR, Ross JJ, Sondheimer JM, eds. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Pediatrics*. 21st Ed. New York: McGraw-Hill; Chapter 32 [Internet] 2012 [citado 17/02/13] Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=56828353>.
- ⁴³ Ducharme J. Acute Pain Management in Adults. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; Chapter 38 [Internet] 2011 [citado 18/02/13] Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6358495>.
- ⁴⁴ Correll DJ. Perioperative Pain Management. In: Lawry GV, McKean SC, Matloff J, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS, eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012. Chapter 49. [Internet] 2012 [citado 17/02/13] Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=56194340>.
- ⁴⁵ Williamson, A. and Hoggart, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*, 14: 798–804 [Internet] 2005 [citado 13/03/13] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.13652702.2005.01121.x/abstract;jsessionid=D1F0913B207420B801F1119C59759652.d01t04>
- ⁴⁶ Wewers M.E. & Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 13, 227±236. [Internet] 1990 [citado 14/03/13] Disponible en: www.cebp.nl/vault_public/filesystem/?ID=1478
- ⁴⁷ H, Breivik, et al Assesment of Pain. *British Journal of Anaesthesia* 101(1): 17-24 [Internet] 2008 [citado 03/04/13] Disponible en: <http://bj.oxfordjournals.org/content/101/1/17.full.pdf>
- ⁴⁸ Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. Jun 1;56(6):514–7. [Internet] 2010 [citado 01/03/13] Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/56/6/514.full.pdf+html>

-
- ⁴⁹ I. Morales. Escalera analgésica. Clínica Universidad de Navarra [Internet] 2011 [citado 04/03/13]. Disponible en: <http://www.cun.es/la-clinica/servicios-medicos/departamento/unidad-dolor/escalera-analgésica>
- ⁵⁰ Martínez T. De la escalera al ascensor (Revista de la Sociedad Española del Dolor (SED)) [Internet] 2013 [citado 04/10/13] disponible en: <http://revista.sedolor.es/articulo.php?ID=166>
- ⁵¹ Ashburn M, Ready B. Postoperative pain. In: Loesser J, ed. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- ⁵² Pain Clinical Updates IASP Vol. XI N° 4 [en internet] Septiembre 2003 [citado 10/07/13] disponible:http://enews.iasppain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Clinical_Updates1&Template=/TaggedPage/TaggedPageDisplay.cfm&TPLID=24&ContentID=3810
- ⁵³ Brater DC, et al. Renal effects of Cox-2 selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001; 21: 1-15. [en internet] 2001 [citado 06/09/13] disponible: <http://www.jarvm.com/articles/Vol9Iss2/Vol9%20Iss1Brown.pdf>
- ⁵⁴ Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a ciclooxigenase 3 *Clin Infect Dis*; 31 (Supl. 5) S 202-10 [en internet] 2000 [citado 14/10/13] disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367379>
- ⁵⁵ Laudanno, O.M., San Miguel, P., Aramberry, L.J., Cesolari, J.A. Mechanism of inhibition Of COX-2 and COX-3 in gastrointestinal damage induced by NSAID in rats. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 33(4):183-5. [en internet] 2003 [citado 11/12/13] disponible:: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708469>
- ⁵⁶ Buckley MM and Brogden RN, "Ketorolac. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential," *Drugs*, 1990, 39(1): 86-109. [PubMed 2178916] [en internet] 1990 [citado 11/12/13] disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178916>
- ⁵⁷ Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al, "Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit," *Crit Care Med*, 41(1): 263-306. [PubMed 23269131] [en internet] 2013 [citado 11/12/13] disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>
- ⁵⁸ Gutstein H, Akil H In Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* . 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. pág. 693, 694. Cap 26.
- ⁵⁹ Gutstein H, Akil H In Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* . 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. pág. 698. Cap 26.
- ⁶⁰ Gutstein H, Akil H In Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 562. Chap 21.
- ⁶¹ Colleau S M. Cancer Press Release: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario. Vol 19 No. p. 2 [en internet] 2006 [citado 11/12/13] Disponible en: http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/pdfs/ed_anteriores/revistaRIDV3N12008_sinpublicidad.pdf

-
- ⁶² Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. Jun;100(6):747-58. Epub. [en internet] Mayo 2008 [citado 01/12/13] disponible: <http://bj.oxfordjournals.org/content/100/6/747.full>
- ⁶³ Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. Mar; 11(2 Suppl): S133-53. [en internet] 2008 [citado 08/12/13] disponible: <http://www.painphysicianjournal.com/2008/march/2008;11;S133-S153.pdf>
- ⁶⁴ Calo'G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol*.;129(7):1261-83. [en internet] Abril 2000 [citado 11/12/13] disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0703219/abstract;jsessionid=E5B1E300F34B2E0BA96C2B5ED9CFED41.d02t01>
- ⁶⁵ Hug C. Uso intraoperatorio de opioides. En *Opioides en el Control del dolor*. Stein C; Masson, S.A; (12);227-238 [en internet] 2001 [citado 09/10/13] disponible: <http://hospicecare.com/uploads/2011/9/Manual%20de%20opioides%20para%20el%20tratamiento%20del%20dolor%202011.pdf>
- ⁶⁶ Colleau S M. Cancer Press Release: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario. Vol 19, p. 2 [en internet] 2006 [citado 10/09/13] disponible: http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/pdfs/ed_anteriores/revistaRIDV3N12008_sinpublicidad.pdf
- ⁶⁷ Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. 2006.
- ⁶⁸ Thummel K, Shen D Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. 2006. p.1851
- ⁶⁹ Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. *Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches*. Elsevier inc. 171-193. [en internet] 2006 [citado 11/12/13] disponible: <http://hospicecare.com/uploads/2011/9/Manual%20de%20opioides%20para%20el%20tratamiento%20del%20dolor%202011.pdf>
- ⁷⁰ AubrunF, Mazoit JX et al. Postoperative intravenous Morphine Titration, *Br. J Anaesthesia*, 108(2): 193-201 [en internet] 2012 [citado 21/04 /13] disponible: <http://bj.oxfordjournals.org/content/108/2/193.full>
- ⁷¹ Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. 2006.
- ⁷² Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs*.63(1):17-32 [en internet] 2003 [citado 11/12/13] disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12487620>
- ⁷³ Sarvela J, Jalonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*;95:436-40. [en internet] 2002 [citado 11/12/13] disponible: <http://bj.oxfordjournals.org/content/91/5/690.long>

-
- ⁷⁴ Gwirtz KH, Young JV, Byers BS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5,969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg*; 88:599-604. [en internet] 1999 [citado 17/08/13] disponible: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942004000400017&script=sci_arttext&lng=en
- ⁷⁵ Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu YH, Omote K, Namiki A. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J of Anaesth*;52:181-185. [en internet] 2005 [citado 10/04/13] disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2009/cmas091u.pdf>
- ⁷⁶ Casati A, Vinciguerra F. Intrathecal anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*;15:543-551. [en internet] 2002 [citado 20/07/13] disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2008/cma082e.pdf>
- ⁷⁷ Waxman SG. Chapter 5. The Spinal Cord. In: Waxman SG, ed. *Clinical Neuroanatomy*. 26th Ed. New York: McGraw-Hill; [en internet] 2010 [citado 12/05/13] Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=5271677>.
- ⁷⁸ McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003 Jun;4(5):231-56. [internet] 2006 [citado 28/12/13] Disponible en: [http://www.jpain.org/article/S1526-5900\(03\)00556-X/abstract](http://www.jpain.org/article/S1526-5900(03)00556-X/abstract)
- ⁷⁹ Fernandes Maria do Carmo, Barretto de Carvalho, Costa Verônica Vieira da, Saraiva Renato Ângelo. Retención urinaria post-operatoria: evaluación de pacientes en tratamiento analgésico con opioides. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 15(2): 318-322 [en Internet] 2007 [citado 28/12/13] Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000200019&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000200019>
- ⁸⁰ Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, et al. Prophylactic intravenous Ondansetron and Dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: A randomized, double-blinded, placebocontrolled study. *Anesth Analg*; 101:1516-20. [en internet] 2005 [citado 19/08/13] disponible: <http://bj.oxfordjournals.org/content/97/3/426.2.full.pdf>
- ⁸¹ Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL. Preoperative gabapentine prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesth Analg*;106(6):1868-72. [internet] 2008 [citado 28/12/13] Disponible en: <http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=06000&article=00042&type=abstract>
- ⁸² Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. 2006
- ⁸³ Oliveira Jr. JO: Dor Oncológica. *Acta Oncol. Bras*. Kaiko RF, Foley KM, Grabinsky PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol*;13(2):180-5. Jan-Mar;14(1):11-25. 6. [en internet] Febrero 2007 [citado 11/12/13] disponible en: <http://hospicecare.com/uploads/2011/9/Manual%20de%20opioides%20para%20el%20tratamiento%20del%20dolor%202011.pdf>
- ⁸⁴ Institute for Safe Medication Practice (ISMP), "High Alert Medication Feature: Reducing Patient Harm From Opiates," *ISMP Medication Safety Alert*, [en internet] Febrero 2007 [citado 11/12/13] disponible: en: <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20070222.asp>

-
- ⁸⁵ “Drugs for Pain,” *Treat Guidel Med Lett*, 2(23):47-54. [en internet] 2004 [citado 14/12/13] Disponible en: <http://secure.medicalletter.org/TG-article-128a>
- ⁸⁶ Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 43(13):879-923. [en internet] 2004 [citado 14/12/13] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509185>
- ⁸⁷ Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, et al, “Analgesic Oral Efficacy of Tramadol Hydrochloride in Postoperative Pain,” *Clin Pharmacol Ther*; 51(6):740-6. [en internet] 1992 [citado 14/12/13] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351804>
- ⁸⁸ Boyer EW, “Management of Opioid Analgesic Overdose,” *N Engl J Med*, 367(2):146-55. [PubMed 22784117] [en internet] 2012 [citado 12/12/13] disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1202561>
- ⁸⁹ Pasero C and McCaffery M, “Reversing Respiratory Depression With Naloxone,” *Am J Nurs*, 2000, 100(2):26. [PubMed 10683639] [en internet] 2000 [citado 14/12/13] disponible en: http://bccwhcms.medworxx.com/Site_Published/bcc/document_render.aspx?documentRender.dType=30&documentRender.GenericField=1&documentRender.Id=8612
- ⁹⁰ Horlocker T. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids. *Anesthesiology* 2009; 110: 218-230. [en internet] 2009 [citado 12/04/13] disponible en: http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2009/02000/Practice_Guidelines_for_the_Prevention,_Detection,..9.aspx
- ⁹¹ Labrada A, Jiménez-García Y. Preventive multimodal analgesia: a comparative study. *Rev Soc Esp Dolor* 11: 122-128. [en internet] 2004 [citado 12/05/13] Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n3/original1.pdf>
- ⁹² Pancarte SR, Mille LJE, Mayer RF. Manejo del dolor en cáncer. *Cirugía y Cirujanos. Academia Mexicana de Cirugía*. 2002; 70:356-368. [Internet] 2012 [citado 28/02/13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2009/cmas091u.pdf>
- ⁹³ The British Pain Society. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. ISBN 978-0-9551546-3-8 [Internet] 2008 [citado 17/2/13] disponible en: http://www.britishpainsociety.org/book_ittd_main.pdf
- ⁹⁴ Ummenhofer WC AR, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology* 2000;92:739-753. [en internet] 2000 [citado 12/08/13] Disponible en: <http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=2000&issue=03000&article=00018&type=abstract>
- ⁹⁵ Ghassan E. Kanazi, MD, Marie T. Aouad, MD,* Faraj W. Abdallah, MD, Mohamad I. Khatib, PhD, Al Moataz Billah F. Adham, MD,* Diala W. Harfoush, MD, and Sahar M. Siddik-Sayyid, MD, FRCA. The Analgesic Efficacy of Subarachnoid Morphine in Comparison with Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Volume 111* *,Number [en internet]

Agosto 2010 [citado 12/05/13] Disponible en:

<http://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=08000&article=00035&type=abstract>

⁹⁶ Matsuda M, Ueki R, Murakawa K, Sasaki K, Boo K, Tashiro C. Low dose intrathecal morphine and postoperative pain relief in elderly patients. *50(10):1096-100*. [internet] 2001 [citado 25/12/13]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712341>

⁹⁷ Molinoff PB, Chapter 14. Neurotransmission and the Central Nervous System. In: Knollmann BC, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; [en internet] 2011 [citado 12/05/13] Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16662724>.

⁹⁸ Noble B, Clark D, Meldrum M, Ten Have H, Seymour J, Wislow M, et al. The measurement of pain, *J pain Symptom Manage*. Jan;29(1):14-21. [en internet] 2005 [citado 12/09/13] Disponible en: [http://www.jpsmjournals.com/article/S0885-3924\(04\)00452-X/fulltext](http://www.jpsmjournals.com/article/S0885-3924(04)00452-X/fulltext)

⁹⁹ Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, Patrin T, Viani BA. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: A randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg*;97:1452. [en internet] 2003 [citado 12/05/13] Disponible en: <http://www.uic.edu/com/mcas/1452-1457.pdf>

¹⁰⁰ Bonnet MP, Marret Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT3 receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*.;101 (3):311-9 Epub 2008 Jul 7. [internet] 2008 [citado 28/12/13] Disponible en: <http://bjaoxfordjournals.org/content/101/3/311.full.pdf+html>

¹⁰¹ Hernández F, Santos-Soler G. Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*;2 Supl 1:S10-7 [internet] 2006 [citado 28/12/13] Disponible en <http://www.reumatologiaclinica.org/es/evidencia-seguridad-los-opioides-mayores/articulo/13085658/>

¹⁰² Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, et al. Prophylactic intravenous Ondansetron and Dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: A randomized, double-blinded, placebocontrolled study. *Anesth Analg*; 101:1516-20. [en internet] 2005 [citado 19/08/13] disponible: <http://bjaoxfordjournals.org/content/97/3/426.2.full.pdf>

¹⁰³ Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 64, paginas 643-651. [internet] 2009 [citado 24/08/13] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19462494>

XIV. GLOSARIO TÉCNICO

-
- **ANALGESIA NEURAXIAL:**
Es un tipo de analgesia que actúa bloqueando el impulso doloroso a nivel de la medulla espinal, siendo epidural o intratecal.
 - **ANALGESIA PREVENTIVA:**
Consiste en la administración de fármacos por cualquier vía, antes de iniciado el estímulo nocivo, modificando el procesamiento periférico y central de las señales nocivas.
 - **ANALGESIA MULTIMODAL:**
Consiste en la combinación de técnicas analgésicas y fármacos que actúan con diferentes mecanismos de acción que poseen un efecto sinérgico o efecto aditivo para controlar las múltiples vías del dolor, resultando en un decremento del requerimiento para una medicación individual y de aquí una disminución de los efectos adversos.
 - **ASA:**
Clasificación de riesgo preoperatorio del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiología por sus siglas en Inglés.
 - **DEPENDENCIA FÍSICA:**
También denominada neuroadaptación, es un estado caracterizado por la necesidad de mantener niveles determinados de un fármaco en el organismo, desarrollándose un vínculo fármaco-organismo. Sus dos componentes principales son la tolerancia y el síndrome de abstinencia agudo.
 - **ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO:**

Es un experimento controlado en voluntarios humanos que se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos

Manteniendo un control de las condiciones del estudio, la selección de los sujetos, la forma en que serán obtenidas las observaciones, los instrumentos para realizar las mediciones.

- FASE IV:

Se refiere a que el fármaco ha sido aprobado y comercializado, su objetivo es obtener conocimiento adicional de la eficacia y seguridad del medicamento.

- INTRATECAL:

También conocida como intradural, raquídea o subaracnoidea, es la administración de fármacos en el líquido cefalorraquídeo a través de una punción lumbar.

- OPIOIDE:

Son sustancias químicas que actúan mediante su unión a receptores opioides que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal, genitourinario, entre otros. Parte de los fármacos analgésicos.

- OPIOFOBIA:

Excesivo temor a la utilización de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor.,temor es infundado y sin fundamento alguno, por la confusión que existe en los conceptos de: tolerancia, adicción y dependencia física.

- TOLERANCIA FÍSICA:

Se caracteriza por una disminución del efecto de un fármaco tras la administración repetida de la misma dosis, lo que obliga a incrementar la dosis para obtener el efecto inicial.

Puede considerarse un fenómeno adaptativo del organismo.

Anexo 2. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Efecto analgésico postoperatorio a dosis única de morfina intratecal en cirugía ortopédica"

Lea la siguiente información para estar seguro/a que comprende perfectamente el objetivo del estudio que se realizará, y firme en caso de que esté de acuerdo a participar en el estudio.

De manera resumida, el presente proyecto pretende establecer los efectos que la morfina tiene sobre el dolor posterior a una cirugía ortopédica de miembros inferiores.

PROCEDIMIENTOS

Para realizar este estudio se aplicará morfina a dosis única de 100 ug, junto con el anestésico raquídeo o intratecal que normalmente se administra en una cirugía ortopédica de miembros inferiores.

BENEFICIOS

No recibirá ningún beneficio directo por el hecho de participar en el estudio, ya que los resultados tendrán un interés científico. No obstante, en el caso que los datos pudieran proporcionarle un potencial beneficio con respecto a la enfermedad, le serán comunicados siempre que con anterioridad no hubiera manifestado por escrito el deseo de no recibir este tipo de información.

GASTOS

Los gastos serán totalmente asumidos por las partes implicadas en el estudio, y como participante, no tiene ninguna responsabilidad en este hecho.

CONFIDENCIALIDAD

Se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente. Estos datos no se incluirán en su historia clínica.

Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de los participantes.

En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, que constan en el estudio, por si hace falta rectificar alguno; así como revocar esta autorización. Para ello tiene que realizar una comunicación escrita dirigida a Dra. Zayri Geraldine García Meléndez (Investigador principal del estudio). Su petición será atendida de forma inmediata. Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para la administración de morfina por vía raquídea, como participante en éste estudio de investigación.

Después de haber leído y comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que tenía, doy mi conformidad para participar en él.

Santa Tecla, de de 2013

Nombre del paciente: _____

Firma del paciente _____ (huellas en caso de no poder firmar)

Nombre y firma del investigador que informa: _____

Anexo 3. Hoja de información para pacientes

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Debido a que el dolor provocado en una cirugía afecta de manera física y emocional a quien lo padece, generando incomodidad, mayor tiempo de hospitalización y una lenta recuperación, se vuelve necesario realizar estudios para elegir otro tipo de intervención en el manejo del dolor.

El objetivo del presente trabajo es demostrar que con la administración de un medicamento potente para aliviar el dolor como es la morfina, que con una sola dosis de 100 microgramos, colocada junto con la anestesia raquídea o intratecal que normalmente se administra en una cirugía ortopédica de miembros inferiores, retrasa el apareamiento de dolor en las primeras 24 horas después de la cirugía.

Es un estudio experimental en seres humanos, con un medicamento que ya ha sido aprobado y comercializado a nivel nacional e internacional y utilizado en múltiples estudios; para establecer el efecto de morfina en el alivio del dolor, teniendo en cuenta que todos los pacientes que participen en el estudio recibirán el tratamiento correspondiente al tipo de cirugía y episodio de dolor presentado durante su hospitalización. Los resultados de este estudio servirán para sugerir estrategias dirigidas a un mejor manejo del dolor.

La participación en este estudio es voluntaria y usted puede rechazar involucrarse sin penalización. Así mismo, se podrá retirar en cualquier momento si es su voluntad, sin que esto influya o perjudique su tratamiento.

En el presente estudio se compararán dos grupos de pacientes, uno que recibirá tratamiento con morfina y uno que no la recibirá, ya que la asignación será al azar usted cuenta con el 50% de probabilidad de ser escogido en el grupo tratado. Solamente los investigadores tendrán acceso a la información recolectada y se manejarán los datos generales en forma confidencial.

De aceptar ser incluido en el estudio, usted será responsable de informar al personal de salud en caso de tener dolor y contestar con honestidad a las preguntas que se le hagan sobre la intensidad del dolor que presente.

Durante su hospitalización, después de la cirugía, usted pudiera presentar picazón, náuseas, vómitos, dificultad para orinar y raras veces dificultad para respirar, pero también puede tener alivio del dolor en las primeras 24 horas, y se brindará la atención adecuada para cada padecimiento.

Se hace constar, que el comité de Ética y las autoridades reguladoras tendrán el libre acceso al expediente clínico para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico sin violar la confidencialidad, dentro de lo permitido por las leyes y regulaciones pertinentes, y que firmando el formulario del consentimiento informado, usted está autorizando tal acceso.

Si usted tiene alguna pregunta, está en todo su derecho de realizarla y se insiste nuevamente en el carácter voluntario de la participación en esta investigación.

Anexo 4. Primer informe al Comité de Ética de Investigación Clínica (CODEIC-HNSR)

INFORME DE AVANCE DE ENSAYO CLÍNICO

1. INSTITUCIÓN INFORMANTE:		Universidad Dr. José Matías Delgado			
2. INFORMACIÓN GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO					
Título del Ensayo Clínico: "Efecto analgésico post operatorio de morfina intratecal a dosis única en cirugía ortopédica".					
Patrocinador: No se cuenta		Empresa/Institución/Ejecutora: Universidad Dr. José Matías Delgado			
Fase clínica del estudio: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input checked="" type="checkbox"/>		Código del Protocolo:			
		Código del Ensayo Clínico (INS):			
Informe del avance del:					
Mensual: julio-agosto del año: 2013.					
3. AVANCE POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN					
Nombre del centro de investigación:	Hospital Nacional San Rafael			TOTAL	
Inició el enrolamiento?	SI				
Fecha de inicio	17 julio de 2013				
Fue suspendido EC?	--				
Concluyó enrolamiento?	NO				
Ya está cerrado CI?	NO				
Fecha de cierre	--				
Sujetos tamizados	n: 19				
Sujetos enrolados	n: 17				
Hombres enrolados	n: 7				
Mujeres enroladas	n: 10				
Edad máxima	90 años				
Edad mínima	18 años				
Sujetos en tratamiento	n: 15				
Completaron tratamiento	n: 15				
Sujetos en seguimiento	n: 2				
Completaron estudio	n: 15				
Sujetos retirados	n: 2				
Eventos adversos serios	n: 0				
Cuantos faltan enrolar?	n: 63				
4. EVENTOS ADVERSOS NO SERIOS RELACIONADOS AL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN PRODUCIDOS HASTA LA FECHA.					
Código de identificación del paciente	Evento Adverso no serio	Fecha (dd/mm/a)	Acción tomada	Desenlace del evento	Relación con producto en Investigación
6	Náuseas	15/7/13	Medicamento antiémético	Cedió	No relacionado
13	Náuseas	20/8/13	Medicamento antiémético	Cedió	Estimulación zona de gatillo.
5. REPRESENTANTE LEGAL AUTORIZADO					
Firma del representante legal de la institución:					
Nombres: Dra. Zayri Geraldine Apellidos: García Meléndez					
DUI: 00272513-5 Teléfono: 2278-1011 ext. 263; 7745-6312 email: zayrigarcia@gmail.com					

Anexo 5. Segundo informe al Comité de Ética de Investigación Clínica (CODEIC-HNSR).

INFORME DE AVANCE DE ENSAYO CLÍNICO

1. INSTITUCIÓN INFORMANTE:		Universidad Dr. José Matías Delgado			
2. INFORMACIÓN GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO					
Título del Ensayo Clínico: "Efecto analgésico post operatorio de morfina intratecal a dosis única en cirugía ortopédica".					
Patrocinador: No se cuenta		Empresa/Institución/ejecutora: Universidad Dr. José Matías Delgado			
Fase clínica del estudio: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input checked="" type="checkbox"/>		Código del Protocolo:			
		Código del Ensayo Clínico (INS):			
Informe del avance del:					
Mensual: septiembre-noviembre del año: 2013.					
3. AVANCE POR CENTRO DE INVESTIGACIÓN					
Nombre del centro de investigación:	Hospital Nacional San Rafael		TOTAL		
Inició el enrolamiento?	SI				
Fecha de inicio	17 julio de 2013				
Fue suspendido EC?	NO				
Concluyó enrolamiento?	SI				
Ya está cerrado CI?	NO				
Fecha de cierre	Noviembre de 2013				
Sujetos tamizados	n: 80				
Sujetos enrolados	n: 66				
Hombres enrolados	n: 29				
Mujeres enroladas	n: 33				
Edad máxima	94 años				
Edad mínima	18 años				
Sujetos en tratamiento	n: 66				
Completaron tratamiento	n: 64				
Sujetos en seguimiento	n: 63				
Completaron estudio	n: 62				
Sujetos retirados	n: 18				
Eventos adversos serios	n: 0				
Cuantos faltan enrolar?	n:				
4. EVENTOS ADVERSOS NO SERIOS RELACIONADOS AL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN PRODUCIDOS HASTA LA FECHA.					
Código de Identificación del paciente	Evento Adverso no serio	Fecha (dd/mm/a)	Acción tomada	Desenlace del evento	Relación con producto en investigación
45	Prurito	08/10/13	Antihistaminico	Cedió	receptores 5HT3
46	Prurito	08/10/13	No requirió medicamento	Cedió	No relacionado
42	Prurito	14/10/13	No requirió medicamento	Cedió	Estimulación receptores 5HT3
48	Naúseas y vómitos	20/10/13	Medicamento antiemético	Cedió	estimulación zona de gatillo
50	Naúseas y vómitos	20/10/13	Medicamento antiemético	Cedió	No relacionado
5. REPRESENTANTE LEGAL AUTORIZADO					
Firma del representante legal de la Institución:					
Nombres: Dra. Zayri Geraldine Apellidos: García Meléndez					
DUI: 00272513-5 Teléfono: 2278-1011 ext. 163; 7745-6312 email: zayrigarcia@gmail.com					

Anexo 6. Carta de Unidad de Desarrollo Profesional al Comité de Ética de Investigación Clínica (CODEIC-HNSR).



Santa Tecla 18 de Marzo de 2013.

Dra. Margarita Figueroa.
Presidenta.
Comité de Ética en Investigación del
Hospital Nacional San Rafael.
Presente.

Estimada Doctora Figueroa:

Sirva la presente para saludarle y solicitar al Comité de Ética en Investigación que usted preside revisión de los siguientes protocolos remitidos a través de la Subdirección del Hospital. No omito manifestar el análisis de los Protocolos por la UDP junto con las Jefaturas de Pediatría, Ortopedia y Anestesiología del Hospital determinando ambos trabajos viables, sin embargo y en el caso del estudio que involucra "Morfina" esta Unidad requerirá además por escrito el Visto Bueno de la Dirección del Hospital para la ejecución del estudio por involucrar un Medicamento Controlado.

"Asma, Obesidad y Vitamina D en Escolares"
"Efecto analgésico post operatorio de Morfina intratecal a dosis única en Cirugía Ortopédica"

Sin otro particular, quedo a la espera de vuestra resolución.

Atentamente,

Dr. Carlos Ernesto Godines V.
Jefe de la UDP
HNSR

cc a Sub Dirección HNSR. 12:15 pm
18 MAR 2013

Anexo 7. Carta de aprobación Comité de Ética de Investigación Clínica (CODEIC-HNSR).



Santa Tecla, 26 de junio de 2013

DRA. ZAIRE GARCÍA
ASESOR MEDICO
UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATIAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VÁSQUEZ"

Estimada Dra. García:

Por medio de la presente la saludo en nombre del COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL, deseándole a usted éxitos en sus funciones.

Le notificamos que después de haber escuchado la presentación del trabajo "EFECTO ANALGÉSICO POST OPERATORIO DE MORFINA INTRATECAL A DÓSI S ÚNICA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA". El Comité, da por aprobado el protocolo, previa presentación del CONSENTIMIENTO INFORMADO modificado y la hoja de información.

Atentamente,

Dra. Margarita del R. Figueroa
Presidenta

Lic. Cesar López
Vocal

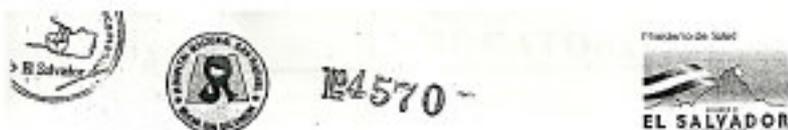
Dr. Josué Anaya
Vocal

Lic. Marta Eugenia de Pineda
Secretaria

Dr. Raúl Armando Aparicio
Vocal

Dr. Freddy Orlando Gueza
Vocal

Anexo 8. Requisición de compra de medicamento.



Dr. José Vicente Coto Ugarte
Director Nacional de Medicamentos
Presente

Yo, Anabel Beatriz Mora Alvarado, inscrita en la Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica con el número 2974, con domicilio en Mejicanos, Departamento de San Salvador, actuando en calidad de Regente del Hospital Nacional San Rafael. A usted solicito, el permiso respectivo para recibir en calidad de COMPRA DIRECTA de LABORATORIOS PAILL a través de Sr. Omar José Duarte López, por lo que se extiende carta de aceptación de acuerdo al siguiente detalle:

50 (CINCUENTA) MORFINA SULFATO 10mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE
I.M. - I.V. AMPOLLA 1ml, PROTEGIDO DE LA LUZ
MORFINA SULFATO PL
Las cuales se les darán el uso que la ley prescribe.

En la Ciudad de Santa Tecla, a los tres días del mes de julio del año dos mil trece.

DIOS UNION LIBERTAD.

Lic. Anabel Beatriz Mora Alvarado
Regente

Lic. Anabel Beatriz Mora Alvarado
QUÍMICO FARMACÉUTICO
Insc. J.V.P.O.S. N°2974



Anexo 9. Requisición de compra de medicamento.

PAIL LABORATORIOS PAIL
LABORATORIOS PAIL S.A. Av. 5a y 10a Calle Cde. N. 470 San Salvador, El Salvador, C.A. Tel. PFK 2201-2222 Fax: 699 2391-1244
www.pail.com e-mail: info@pail.com

Señor Director Dirección Nacional de Medicamentos

Yo, Miguel Arturo Escobar Contreras, Químico Farmacéutico, inscrito en la Junta de Vigilancia de la Profesión de Química y Farmacia (J.V.P.Q.F.) al número 1020, con NIT # 0614-030466-001-4 del domicilio de San Salvador actuando en mi calidad de Gerente de LABORATORIOS PAIL, situado en 8a Av. 5a y 10a Calle Cde. No. 470, San Salvador, El Salvador, C.A. inscrito al CSSP al número 511.

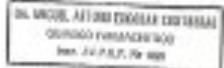
En cumplimiento a lo establecido en el Art.30 inciso primero del Reglamento de Estupefacientes Psicotrópicos y Agregados, solicito autorización para transferir a la Farmacia del Hospital Nacional San Rafael, la cantidad de Cincuenta ampollas (50), del producto **Morfina Sulfato PL Solución Inyectable** que contiene Morfina Sulfato 10 mg x 1 mL ampolla por 1 mL, al cual se le dará el uso que la ley prescribe.

Anexo carta de aceptación de dicha transferencia por parte de la Farmacia del Hospital Nacional San Rafael.

San Salvador, a los 4 días del mes de Julio de 2013.


Miguel A. Escobar Contreras





Primer Laboratorio Salvadoreño Certificado por ISO 9001:2000

Es Calidad, Es Tecnología, Es Pail...

DOY FE: Que la firma que calza el anterior escrito es **AUTENTICA** por haber sido reconocida por el señor **MIGUEL ARTURO ESCOBAR CONTRERAS**, de cuarenta y siete años de edad, Licenciado en Química y Farmacia, del domicilio de San Salvador, departamento de San Salvador, a quien conozco e identifiqué con su Documento Único de Identidad número Cero Uno Nueve Cinco Ocho Seis Seis Cero - Siete. San Salvador, cuatro de julio de dos mil trece.



DIRECCION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS
SECCION DE ESTUPEFACIENTES
SICOTROPICOS Y AGREGADOS
AUTORIZADA
No. **4570**
POLSO: L-71
(ART. 31, RES. PS. y PQ. y A.)
FECHA: 04 JUL 2013



por: 

RECEPCION DE LA PRESENTACION
No por: 2 38 phab minutos del día
9 de JUL 2013, a las 12:38 horas en el día de JULIO.

Anexo 10. Factura de compra de medicamento.



PAILL GRUPO PAILL S.A. de C.V.
LABORATORIOS

Bd. Avenida Sur y 13a. Calle Oco, Box 478 San Salvador, El Salvador, C.A.
Tel. PAX: 2261-2021 Fax: 0889-2291-1040
http://www.paill.com e-mail: info@paill.com



RECIBO DE INGRESO
No. **228816**

Código cliente: 62046

Nombre: FARMACIA DEL PROGRESO DEL DR. RAFAEL

Dirección: Sanja Tejada

Prescripción: 440 para / Br. Anticonceptivo de emergencia

Vendedor/Colector: Fredy Riquelme

CANT.	T.M.P.	CANT.
500	1000	5000

CANTIDAD	TIPO DE CODIGO			VALOR	VALOR UNIT.	VALOR TOTAL	VALOR PAGO	VALOR
	OTR	FOR	NO					
0110413		P		37700	\$ 131.33			
TOTAL					\$ 131.33			

RESERVA CHEQUE No. _____

DESPACHADO: _____

Fecha: _____

Código No. _____

Forma y sello del cliente: _____

Forma del Vendedor/Colector: _____

Forma de Pago

Efectivo	0
Cheque al día	0
Bancomóvil	0
Cheques Postdatados	0
OTRO	0

Este recibo es válido en la forma de cliente
LAS CANTIDADES INDICADAS POR EL CLIENTE DEBEN SER IGUALES EN VALORES A ESTE RECIBO

VERDE - NEGRO - BLANCO
 AZULADO - ROJO - VERDE
 AMARILLO - ROJO NEGRO - ANARANJADO
 CINEPULVERIZADO - LIQUOR DEL DORMITORIO - ROSADO
 QUINOLONAS - VITAMINAS - LACTO

Anexo 11. Factura de compra de medicamento.



PAILL GRUPO PAILL S.A. de C.V.
VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MEDICINALES
Bl. Av. Sur y 10a. Calle Sta. Fe. 170 San Salvador, El Salvador, C.A. Tel. No. 2271-0222 Fax: 2022281-0281
http://www.paill.com e-mail: info@paill.com

Factura
37762

NRC: 127797 - 4
NIT: 0634 - 151299 - 105 - 4

TESORERÍA DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL
HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL
SANTA TECLA
SANTA TECLA La Libertad

FORM: 04/07/2013 08:41 a.m.
CONDICIONES DE PAGO: 30 DIAS
CÓDIGO CLIENTE: 43046

FORMA DE PAGO	MONEDA	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO	CANTIDAD	VALOR TOTAL
DOCIÓN POR DR. OMAR JOSÉ DUARTE LÓPEZ	USD	DOCIÓN POR DR. OMAR JOSÉ DUARTE LÓPEZ			

CÓDIGO	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO	VALOR TOTAL	VALOR AFECTIVO
32238	30 UN	INSUFISIO SULENTO PL. SOLUCIÓN OROSUABLE PRESENTACIÓN: PÓPULA 2 x 10L MARCA: MAXI-FLUOR LÍMITE: 8023012 - VENCER: 03/2014 DEBEMERU 90 - 4178	2.63		130.30
GRAN TOTAL:					130.30

CIENTO TREINTA Y UNO DÓLARES

ENTREGADO POR:

DIC. No. FIRMA

RECIBIDO POR:

DIC. No. FIRMA

ESTADO DE CUENTAS A MÁS DE 30 DIAS

FACTURA	FECHA	MONEDA	TOTAL	ABONADO	SALDO	DÍAS
PCF 17281	L02	24/04/2013	23000013	280.00	- 280.00	70
PCF 17380	L04	25/04/2013	34080013	1,801.00	- 1,801.00	70
PCF 17379	L04	26/04/2013	28000013	755.75	- 755.75	71

RECEBIDO

RECEBIDO



09 JUL 2013

No. (037000) 10854

DUPLICADO

