

CIRUGIA TRAUMATOLOGICA DE MIEMBRO INFERIOR: EFICACIA DEL USO DE MORFINA A DOSIS BAJAS COMO COADYUVANTE EN ANESTESIA ESPINAL

Daniela Ysabel Freites Aguilera C.I: 19.504.186. Sexo: Femenino. E-mail: danielafreites89@gmail.com. Telf: 0414-1715641. Dirección: Calle géminis. Edificio Fonseca I, Apartamento 6B, urbanización Santa Paula. El cafetal, Edo. Miranda. Programa de Especialización en Anestesiología.

Tutora: **Laura Carolina Colmenarez Medina** C.I:17.255.666. Sexo: Femenino, E-mail: colmenarezlaura1986@gmail.com. Telf: 0424-4266040. Dirección: Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. Medica Anestesióloga

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del uso de morfina a dosis baja como coadyuvante en anestesia espinal para cirugía traumatólogica de miembro inferior. **Métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de diseño no experimental y longitudinal constituido por 113 pacientes del servicio de traumatología sometidos a cirugía de miembro inferior electiva, que requirieron anestesia conductiva en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, durante un periodo continuo de 6 meses comprendido entre abril y septiembre de 2017. **Resultados:** La calidad del bloqueo sensitivo fue adecuada en 100 pacientes (88,5%) y solo 20 pacientes (17%) ameritaron analgesia endovenosa complementaria. Se observó en el postoperatorio una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) a partir de los 120 minutos del grado de dolor con respecto a la primera hora, 64 pacientes (56,6%) no presentaron dolor y 40 pacientes (35,4%) dolor leve, momento a partir del cual menos del 10% de los pacientes presentaron dolor moderado y ninguno refirió dolor intenso. La incidencia de efectos adversos fue hipotensión 17,6% (20 pacientes) seguido de prurito 13,2% (15 pacientes) y nauseas 12,3% (14 pacientes) no se reporto ningún caso de depresión respiratoria. **Conclusion:** La morfina por vía subaracnoidea a dosis bajas de 100mcg fue eficaz en el 69 % de los pacientes del estudio con buena calidad de bloqueo sensitivo así como el control de la analgesia postoperatoria, con bajo grado de dolor y requiriendo una menor cantidad de analgésicos de rescate. Esta técnica se asocia a efectos adversos leves (hipotensión, prurito y nauseas) pero sin presentar complicaciones graves como depresión respiratoria.

PALABRAS CLAVE: Morfina, anestesia espinal, coadyuvante, eficacia.

TRAUMATOLOGICAL SURGERY OF LOWER LIMB: EFFICACY OF THE USE OF MORPHINE AT LOW DOSE AS A COADYUVANT IN SPINAL ANESTHESIA

ABSTRACT

Objective: Evaluate the efficacy in the use of low dose morphine as an adjuvant in spinal anesthesia for lower limb surgery. **Methods:** an observational, descriptive, non-experimental and longitudinal design study consisting of 113 trauma patients undergoing elective lower limb surgery, requiring conductive anesthesia at the "Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani", during a continuous period of 6 months between April and September of 2017. **Results:** The quality of the sensitive blockade was adequate in 100 patients (88.5%) and only 20 patients (17%) required complementary intravenous analgesia. A statistically significant difference was observed in the postoperative period ($p = 0.002$) after 120 minutes of the degree of pain compared to the first hour, 64 patients (56.6%) did not present pain and 40 patients (35.4%) mild pain, at which point less than 10% of patients presented moderate pain and none reported severe pain. The incidence of adverse effects was hypotension 17.6% (20 patients) followed by pruritus 13.2% (15 patients) and nausea 12.3% (14 patients) no case of respiratory depression was reported. **Conclusion:** Subarachnoid morphine at low doses of 100mcg was effective in 69% of the patients in the study with good quality of sensory block as well as the control of postoperative analgesia, with low degree of pain and requiring a smaller amount of rescue analgesics. This technique is associated with mild adverse effects (hypotension, pruritus and nausea) but without presenting serious complications such as respiratory depression.

KEYWORDS: Morphine, spinal anesthesia, adjuvant, efficacy.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han utilizado una variedad de técnicas para el manejo del dolor agudo postoperatorio, esto incluye el uso de abordaje neuroaxial, principalmente epidural y espinal. Algunos consideran que la analgesia obtenida puede ser superior a la analgesia sistémica, además de disminuir la morbi-mortalidad perioperatoria.

Se conoce a su vez que el alto índice de lesiones traumáticas que requieren resolución quirúrgica, así como el desarrollo de nuevas técnicas y fármacos ha repercutido en el manejo anestésico de estos pacientes lo cual invita al especialista a innovar para implementar técnicas que garanticen anestesia efectiva y duradera, así como analgesia postoperatoria inmediata.

La morfina es un opioide natural clase química tipo fenantreno, el cual actúa como agonista de los receptores μ , ubicados en encéfalo y médula espinal. Los receptores μ pertenecen a la familia de receptores opioides acoplados a proteína G, los cuales inhiben la enzima adenilato ciclasa y reduce el contenido celular de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), se inhiben los canales de calcio dependiente de voltaje y activa los canales de potasio de rectificación interna. Como resultado, la activación de dichos receptores produce una reducción de la actividad neuronal. Su efecto analgésico deriva de eliminar la inhibición que ejerce el ácido γ -aminobutírico (GABA) directamente en la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y de activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo a través de la médula ventromedial rostral (MVR) hasta el asta dorsal de la médula espinal. ⁽¹⁾

A nivel subaracnoideo la morfina se difunde hacia la médula espinal produciendo analgesia espinal modulando las fibras δ A y C para disminuir las aferencias nociceptivas, inhibiendo el flujo de entrada de calcio al espacio presináptico y postsináptico, aumentando la conductancia del potasio e hiperpolarizando las neuronas ascendentes. ^(1,2)

Las propiedades fisicoquímicas a nivel subaracnoideo determinan el tiempo de su inicio de acción, duración del efecto y la potencia. A diferencia de los anestésicos locales, los opioides producen analgesia sin inducir bloqueo motor, sensorial o autonómico, trabajando a expensas de la fracción libre al no existir fijación proteica. ^(2,3)

Planteamiento y delimitación del problema

Las cirugías de miembro inferior y cadera en la actualidad son los procedimientos que más se llevan a cabo dentro de la llamada cirugía mayor en anestesia ortopédica. Independientemente que un porcentaje elevado de pacientes presentan edades superiores a los sesenta años con la probabilidad de ser portadores de padecimientos crónico-degenerativos no ortopédicos; la recuperación postoperatoria debe ser una de las prioridades de los médicos tratantes (anestesiólogo y ortopedista). Por lo anterior, la anestesia espinal no solo aumenta la comodidad del paciente mitigando la respuesta de estrés a la cirugía, sino también reduce la tasa de intubación con mejores resultados a corto y largo plazo, disminuye la incidencia de tromboembolismo, trombosis venosa profunda y depresión respiratoria en el postoperatorio, reduciendo significativamente la mortalidad y la morbilidad en comparación con la anestesia general. ⁽⁴⁾

La anestesia raquídea ha venido desarrollándose y evolucionando con la aparición de mejores agujas, mejores anestésicos locales y mejores métodos de asepsia, se ha convertido en una técnica segura, sencilla, de corta latencia (3 a 5min), con un bloqueo sensorial efectivo con bajos riesgos de toxicidad sistémica por anestésico local y/u opioides debido a las bajas dosis empleadas. ⁽⁴⁾

El uso de coadyuvantes de anestésicos locales como la morfina, permite un efecto sinérgico al modular diferentes vías nociceptivas en la médula espinal y reduciendo la secreción de neurotransmisores a nivel presináptico. La morfina por vía subaracnoidea, gracias a su hidrosolubilidad, proporciona con una sola dosis una analgesia prolongada por más de 24 horas con bajas dosis, a diferencia de la vía habitual de administración intravenosa. Los consensos actuales sobre el uso de morfina subaracnoidea, hablan de usar dosis bajas de 100 a 200mcg obteniendo un efecto coadyuvante analgésico adecuado y menor incidencia de efectos secundarios. ⁽⁵⁾

En Venezuela, aunque no existe una estadística actual del número de cirugías traumatológicas de miembro inferior, se estima que la incidencia es muy alta. El servicio de traumatología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” de Caracas cuenta con una casuística elevada. En el 2016 se realizaron 2334 de cirugías ortopédicas, de las cuales 1674 pacientes fueron sometidos a intervenciones ambulatorias con anestesia local y 660

pacientes fueron intervenidos bajo anestesia en quirófano general, de esos un 70 % corresponden a cirugías de miembros inferiores.

En base a esto el investigador se planteó la siguiente interrogante: ¿Será la morfina a dosis baja eficaz como coadyuvante en anestesia espinal para cirugía traumatólogica programada de miembro inferior? Para resolver el problema planteado se realizó un trabajo especial de grado con pacientes del servicio de traumatología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, a cargo de los residentes y especialistas del servicio de anestesiología de dicha institución. Los datos fueron recolectados en el período de tiempo comprendido entre abril y septiembre 2017.

Justificación e importancia

La realidad de la práctica de la cirugía traumatólogica de miembros inferiores es que su elevada incidencia ha llevado cada día a tiempos de estancia hospitalaria más cortos, lo que ha motivado la utilización de técnicas anestésicas y analgésicas de tránsito rápido y a una mayor optimización de los recursos hospitalarios como son los fármacos utilizados para proveer anestesia y analgesia perioperatoria.

En la actualidad, la morfina por vía intratecal es ampliamente utilizada en el período quirúrgico porque se asocia con un efecto analgésico mayor y más prolongado y con la demanda de menos dosis, en comparación con la morfina administrada por vía sistémica, pero el temor a los efectos secundarios de la morfina intratecal (depresión respiratoria, náuseas y vómito, retención urinaria y prurito), ha conducido a la poca utilización de esta técnica analgésica ⁽⁶⁾.

Por lo tanto esta investigación buscaba determinar si una dosis de morfina de 100mcg vía intratecal, es eficaz y segura para producir un bloqueo sensorial adecuado, con menor prolongación del bloqueo motor, menor incidencia de efectos adversos y proveyendo analgesia postoperatoria adecuada, que garantice el alta hospitalaria temprana.

El empleo efectivo de morfina intratecal optimizaría el uso de este fármaco porque las dosis utilizadas por esta vía son mucho menores que por vía endovenosa, además de disminuir la necesidad de utilizar otros medicamentos endovenosos para proveer analgesia postoperatoria.

Por otra parte, un buen control del dolor postoperatorio es un pilar fundamental que garantiza una movilización precoz de los miembros afectados, estas ganancias en el rango de movimiento de la articulación, permite un mejor control motor de la extremidad, lo que proporciona un impacto positivo en la recuperación final del paciente.

Según las referencias revisadas no se han realizados estudios previos en esta institución donde se evalúe la eficacia del uso de morfina intratecal a dosis bajas como coadyuvante en anestesia neuroaxial, de allí surge la inquietud para la realización del presente trabajo el cual busca convertirse en referencia para investigaciones futuras así como de gran utilidad para optimizar el uso de recursos y avanzar en la investigación de nuevas y mejores estrategias anestésicas y analgésicas preventivas que nos permitan mejorar nuestros estándares en la práctica anestésica diaria. Adicionalmente esta investigación permite profundizar los conocimientos teóricos y prácticos del empleo de este opioide vía intratecal en un grupo particular de pacientes programados para cirugía ortopédica, aspectos que se desean recordar a los especialistas y estudiantes de anestesiología.

Antecedentes

En los últimos 40 años, tras el descubrimiento de los receptores opioides medulares, la práctica clínica ha conllevado el uso de opioides espinales con el propósito de producir una intensa analgesia metamérica desprovista de los efectos adversos de su utilización sistémica. Por lo tanto, ha transcurrido más de un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio. ⁽¹⁾

La morfina intratecal constituye una excelente alternativa para el manejo del dolor post-operatorio, en cirugías con anestesia espinal. La efectividad analgésica post-operatoria de la morfina, adicionada al anestésico local en anestesia espinal, ha sido estudiada en cirugías de cesárea, resección transuretral de próstata, reemplazos articulares y procedimientos de miembros inferiores.

Los países en vías de desarrollo muestran un consumo bajo de morfina para el manejo del dolor. La morfina intratecal, (100 µg), alcanza hasta 28 horas de analgesia satisfactoria luego de operación de cesárea segmentaria. La incidencia de efectos secundarios (dosis: 200-800 µg morfina), ha sido: prurito 37%, náuseas y vómitos 25% y 3% para la depresión respiratoria. Estudios posteriores, demostraron que dosis inferiores a 100mcg fueron efectivas

para aliviar el dolor y la depresión respiratoria fue mínima o inexistente. La naloxona revierte los efectos secundarios, en particular la depresión respiratoria ⁽¹⁾.

Herrera *et al* (2006), realizaron un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con 140 pacientes. Setenta pacientes recibieron 100 µg de clorhidrato 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. Se determinó que 100 µg de morfina son efectivos para aliviar el dolor postoperatorio 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 de la anestesia, ni en el comportamiento hemodinámico entre los dos grupos. ⁽⁷⁾

Por su parte, Wong *et al* (2013) realizaron una revisión retrospectiva de 241 pacientes que fueron sometidas a cesárea segmentaria electiva las cuales recibieron 100 y 200µg de morfina intratecal. Las variables analizadas fueron dolor por puntaje verbal según la escala visual análoga (EVA) y uso de analgésico endovenoso de rescate postoperatorio. Se determinó que en las mujeres que recibieron morfina 200µg vía intratecal hubo una menor incidencia de ameritar opioides endovenosos de rescate en las primeras 24 horas de postoperatorio en comparación con las que recibieron 100µg de morfina intratecal. Sin embargo las mujeres que recibieron 200µg presentaron una mayor incidencia de náuseas y ameritaron mayor uso de antieméticos en el postoperatorio. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos, de manera tal que el estudio permitió establecerse como una guía para determinar la dosis de morfina a utilizar en mujeres a las que se les realizará cesárea segmentaria basándose en la preferencia del paciente que prefiera interponer la analgesia versus los efectos adversos. ⁽⁸⁾

Más tarde, Basunia *et al* (2016) publicaron un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego donde trabajaron con 80 pacientes ASA I y II que fueron sometidos a cirugía abdominal baja y cirugía de cadera, a los cuales se les aplicó una técnica subaracnoidea con nalbufina y bupivacaína hiperbárica al 0.5%. Se dividieron en cuatro grupos, los cuales recibieron 0.5ml de sol salina, 0.8mg, 1.2mg y 1.6 mg de nalbufina más 15 mg de bupivacaína hiperbárica al 0.5%. Se demostró que el grupo C y D en los cuales se aplicó 1.2 y 1.6 mg de nalbufina respectivamente fue más prolongada la duración de la analgesia postoperatoria que en los

otros grupos, sin embargo en el grupo D fue mayor la incidencia de efectos adversos, por lo tanto se determinó que utilizando una dosis intratecal de nalbufina de 1,2 mg se generaba un bloqueo óptimo y una analgesia postoperatoria prolongada sin aumento de efectos secundarios. Este trabajo nos demuestra como utilizando diferentes dosis progresivas del opioide en estudio, se puede determinar la dosis mínima efectiva para obtener la eficacia analgésica ideal con menor incidencia de efectos adversos.⁽⁹⁾

Marco teórico

Los opioides son los analgésicos más utilizados y efectivos en el tratamiento de dolor y desórdenes asociados. Los opiáceos han sido utilizados por miles de años en el tratamiento de dolor y durante el último siglo se han hecho inmensos adelantos en el desarrollo de derivados opioides a partir de opiáceos naturales dentro de los campos de la farmacología de receptores y química medicinal. En adición al dolor, los opioides son utilizados frecuentemente en el tratamiento de otros desórdenes como diarrea, tos, dolor postoperatorio y cáncer.

Los sistemas opioides son primordiales en la modulación del comportamiento del dolor y la antinocicepción. Los péptidos opioides y sus receptores son expresados en todo el circuito neuronal nociceptivo en adición a regiones críticas del sistema nervioso central (SNC) incluidas las estructuras cerebrales asociadas a emociones y recompensa.⁽³⁾

La morfina es un derivado del fenantreno que se presenta de forma natural. Tiene una estructura compleja y es el opioide de referencia. Se define como un agonista de receptores mu (μ), pero se ha encontrado que se une en menor proporción a receptores kappa (κ) y delta (δ). Al unirse al receptor, se cierran los canales de calcio voltaje-dependiente, ocurriendo hiperpolarización de la célula debido a salida de potasio al espacio extracelular e inhibición de la adenilato ciclasa lo cual conlleva a reducción en los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Todos estos procesos resultan en la inhibición de la liberación de neurotransmisores entre células nerviosas.^(10,11)

Entre sus efectos en el SNC se reporta que ejerce una disminución modesta (10-25%) de la tasa metabólica cerebral y presión intracraneana, aunque estos cambios son influenciados por la administración concomitante de otros agentes y anestésicos, así como las condiciones basales del paciente. Es por esto, que en reportes que expresan vasodilatación

producida por un anestésico (agentes inhalatorios potentes), es el encargado de causar vasoconstricción cerebral.⁽¹²⁾

Wahl *et al* (1985) encontró que la morfina, así como otros opiáceos endógenos producen dilatación de arterias ubicadas en la piamadre, siendo este efecto dosis-dependiente, por lo que se vuelve más significativa a mayor concentración del fármaco.⁽¹³⁾

La farmacocinética reporta una biodisponibilidad por vía oral de 30%, lo cual se debe al metabolismo de primer paso hepático. Su efecto pico posterior a administración intramuscular o intravenosa es entre diez y treinta minutos respectivamente, con una duración de acción entre tres y cuatro horas. En el caso de la administración por vía peridural, tiene un pico entre la 1 a 4 horas, teniendo en cuenta que solo aproximadamente el 3% de la morfina administrada entra en el líquido cefalorraquídeo (LCR)⁽²⁾.

En las últimas décadas, se han realizado múltiples estudios que han permitido el avance en la comprensión, análisis y tratamiento del dolor postoperatorio, permitiendo el desarrollo de nuevas técnicas, así como actualización de conceptos los cuales permitirían la realización de analgesia preventiva, lo cual facilitaría el mantenimiento del paciente libre de dolor durante toda su estancia en el centro de salud. Gracias a esto, se han desarrollado múltiples algoritmos de trabajo teniendo como meta el bloqueo farmacológico de las vías de dolor previo al trauma quirúrgico.

Entre las distintas vías de administración para lograr este bloqueo se desarrolló la vía neuroaxial, la cual fue descrita por primera vez por Corning, quien en 1885 administró cocaína entre dos espacios espinosos de la columna lumbar, primeramente en un perro y posteriormente en un hombre sano, lo cual fue seguido por Bier en 1899, quien realizó el primer procedimiento quirúrgico bajo anestesia espinal.⁽¹⁴⁾

En 1979, Wang *et al* y Behar *et al* reportaron el uso de opioides por vía neuroaxial para el manejo del dolor postoperatorio agudo.^(15,16)

En 1999 Gwartz *et al* estudiaron cerca de 6000 pacientes durante un periodo de siete años los cuales fueron sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos urológicos, ortopédicos, generales, vasculares, torácicos y ginecológicos, evidenciando un alto grado de satisfacción del paciente en cuanto al manejo del dolor y una baja incidencia de efectos secundarios y complicaciones.⁽¹⁷⁾

La administración de opioides por vía neuroaxial interrumpe la conducción termoalgésica y nociceptiva previo a su ingreso al SNC, ya que se une a receptores μ espinales y supraespinales. ⁽¹⁸⁾

El uso de opioides por vía raquídea ofrece ventajas clínicas sobre su administración por vía parenteral entre los que se encuentra mayor duración de la analgesia, requerimiento de menor dosis para lograr misma intensidad y duración de la analgesia que se consigue con su administración parenteral. Esto se debe a que con pequeñas dosis se logran altas concentraciones del fármaco en su sitio de acción en la médula espinal. ⁽¹⁹⁾

Aunque la administración neuroaxial de opioides presenta múltiples ventajas no se encuentra exenta de efectos adversos como son prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos así como la depresión respiratoria tardía.

Al administrar el opioide directamente al espacio subaracnoideo, su distribución es diferente al administrado por vía peridural. Dicha distribución se encuentra condicionada por cuatro componentes anatómicos, los cuales son la ausencia de grasa, el fármaco no debe atravesar la duramadre en dirección a la médula, el espacio subaracnoideo no posee un plexo venoso tan vasto como el espacio peridural y por último el LCR permite que agentes hidrosolubles tengan una migración rostral por efecto de masa o siguiendo la circulación del mismo, lo opuesto ocurre con sustancias liposolubles, las cuales tienen una afinidad ávida a los componentes lipídicos de la medula espinal, con lo que se favorece un acortamiento del tiempo de latencia, una duración de acción corta y menor migración supraespinal.

Dicho todo esto, a pesar que la morfina es el opioide más hidrosoluble, ha sido el más estudiado por vía neuroaxial, especialmente en el espacio subaracnoideo, describiéndose una migración cefálica la cual es dosis/volumen dependiente, permitiendo que a medida que avanza en el espacio subaracnoideo desde su sitio de administración (habitualmente lumbar), se fije a nociceptores de las astas posteriores, ocasionando un cuadro de hipoalgesia metamérico mayor al que producen ligandos menos hidrosolubles.

La migración cefálica explica la mayor incidencia de algunos efectos secundarios mencionados previamente, los cuales se deben a la facilidad con la que la morfina alcanza los centros bulbares que regulan la emesis y la respiración, así como los núcleos responsables del prurito y estado de alerta. Además, puede ejercer un estado de analgesia supraespinal si se

administra una dosis suficiente para alcanzar nociceptores ubicados en la cercanía del IV ventrículo.

La morfina es una adecuada selección para un opioide neuroaxial debido a que la duración de la acción de los opioides lipofílicos (sufentanyl y fentanyl) es breve, usualmente menos de 6 horas, comparado con las 24 horas de la morfina. El pico del efecto analgésico de la 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 ⁽¹⁹⁾

Pérez *et al* en el 2006, en su estudio titulado “Bupivacaina vía subaracnoidea en operación cesarea” reporto en una muestra de 140 pacientes obstétricas a las que se le administro 100mcg de morfina intratecal combinado con anestésico local tipo bupivacaina al 0,5% que el tiempo de instauración del bloqueo sensitivo promedio fue de 4.93 ± 1.92 minutos. ⁽²⁰⁾

La dosis única usualmente es suficiente para analgesia postoperatoria, incluyendo cirugía ortopédica mayor. No obstante, dosis que exceden los 0.5-1 mg están asociadas a un marcado incremento de efectos adversos incluyendo depresión respiratoria. En un intento para limitar efectos adversos, se ha sugerido una dosis baja de opioides (aproximadamente < 0.3 mg de morfina intratecal). ⁽²¹⁾

Aunque no se describe en la literatura una indicación absoluta para la realización de una técnica anestésica neuroaxial, se describen situaciones clínicas en las que la fisiología del paciente, la naturaleza del procedimiento quirúrgico y la preferencia del paciente hacen de esta técnica la más adecuada a realizarse.

Se ha demostrado que la realización de una técnica anestésica neuroaxial (tanto espinal como epidural) tienen la propiedad de abolir “la respuesta al estrés” de la cirugía, disminuir las pérdidas hemáticas intraoperatorias, disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos postoperatorios y la morbi-mortalidad en pacientes de alto riesgo. Adicionalmente, tanto la técnica espinal como epidural pueden ser utilizadas para extender la analgesia al periodo postoperatorio o para proveer analgesia a pacientes no quirúrgicos ⁽²²⁾.

Además de los beneficios clínicos, también se encuentran los beneficios económicos, en 2006 Gonano *et al* realizaron un estudio comparativo entre anestesia espinal versus general en cirugía ortopédica, concluyendo que los pacientes intervenidos bajo anestesia general ingresaron a la unidad de cuidados postanestésicos con valores de dolor postoperatorios más

elevados, requiriendo administración de analgésicos complementarios. Esta tendencia continuó en el área de hospitalización concluyendo que la anestesia espinal era más efectiva y se asociaba a un menor costo hospitalario.⁽²³⁾

Objetivo general

Evaluar la eficacia del uso de morfina a dosis bajas como coadyuvante en anestesia espinal para cirugía traumatológica de miembro inferior en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” en el periodo comprendido entre abril y septiembre de 2017.

Objetivos específicos

1. Cuantificar el tiempo de instauración del bloqueo sensitivo y motor.
2. Describir la calidad del bloqueo sensitivo transoperatorio en los pacientes estudiados.
3. Determinar el tiempo de regresión del bloqueo motor.
4. Establecer los requerimientos de analgésicos endovenosos en el postoperatorio inmediato.
5. Evaluar el grado de dolor postoperatorio.
6. Caracterizar la presencia de complicaciones por el uso de morfina intratecal.

Hipótesis

La morfina por vía subaracnoidea a dosis bajas provee un bloqueo sensorial efectivo, así como una analgesia postoperatoria adecuada con baja incidencia de efectos adversos.

Aspectos éticos

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, y con lo establecido en la Ley de Ejercicio de la Medicina y con el Código de Deontología Médica vigente de la Federación Médica Venezolana (Artículo 103 de la Ley y Artículos 91 y 161 del Código) y, debido a que esta investigación se

consideró como bajo riesgo para pacientes humanos y, en cumplimiento con los aspectos mencionados en el código, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

1. Ajustar y explicar brevemente los principios éticos que justifican la investigación de acuerdo a una normatividad a nivel internacional y a nivel nacional.
2. Fundamentar si la experimentación se realizó previamente en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Explicar si el conocimiento producido no puede obtenerse por otro medio idóneo (fórmulas matemáticas, investigación en animales).
4. Expresar claramente los riesgos y las garantías de seguridad que se brindan a los participantes.
5. Contar con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.
6. Relacionar la experiencia de los investigadores y la responsabilidad de una entidad de salud.
7. Establecer que la investigación se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realizó la investigación, el consentimiento informado de los participantes y la aprobación del proyecto por parte del comité de ética en investigación de la institución.

MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio de diseño descriptivo, experimental, prospectivo de corte transversal.

Población y muestra:

El trabajo fue realizado en base a una muestra intencional no probabilística constituida por 113 pacientes sometidos a cirugía de miembro inferior electiva en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” que requirieron anestesia conductiva, durante un periodo continuo de 6 meses comprendido entre abril y septiembre de 2017, para un error de muestreo del 8% y un nivel de confianza del 95%.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ASA I-II.
2. Pacientes masculinos con edades comprendidas entre 18-70 años.
3. Pacientes femeninos con edades comprendidas entre 18-60 años.
4. Pacientes con ayuno igual o mayor a 8 horas.
5. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 18.5 y menor a 30 Kg/m^2
6. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Alergias conocidas a fármacos utilizados.
2. Pacientes anticoagulados.
3. Trombocitopenia (valores de plaquetas menor o igual a $100.000/\text{m}^3$).
4. Pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central.
5. Pacientes con antecedentes de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
6. Rechazo a técnica conductiva.

Procedimientos

Una vez obtenida la aprobación del comité de ética, se seleccionaron 113 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Fueron evaluados en el área de preanestesia, se les informó sobre el estudio y se les solicitó la firma para el consentimiento informado.

Todos fueron premedicados con ranitidina 1mg/Kg hasta 50Kg, metoclopramida 0.2mg/Kg, dexametasona 0.2mg/Kg. Posteriormente se trasladaron a la sala operatoria, se les monitorizó ASA II estándar con monitor Midray® modelo IPM 9800, que incluía presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma (EKG), saturación de oxígeno (SatO₂), capnografía y temperatura periférica (axilar).

Los pacientes fueron colocados en posición sedente, se les administró midazolam vía endovenosa a 0.1mg/Kg y una precarga hídrica de 1000ml con solución 0.9% lo cual se inicio 15 minutos previos a la realización de la técnica anestésica. Se realizó asepsia y antisepsia con yodo o solución de clorhexidina en la región dorso lumbar, se administró anestesia local con lidocaína al 1% 2mg/Kg en espacio L₂-L₃, se realizó la punción lumbar con aguja Quincke® #25 en espacio L₂-L₃ hasta salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, se administró a través de dicha aguja mezcla anestésica compuesta por: bupivacaína: 10 mg + morfina: 100mcg. NOTA: la morfina fue preparada a una dilución de 1/10 (1cc de morfina + 9cc de solución 0,9%)

Posterior a la realización de la técnica conductiva el paciente se posiciona acorde a los requerimientos del equipo quirúrgico, sea lateral o decúbito supino. Se administró oxígeno por máscara facial a 5lts durante la intervención.

Durante el periodo intraoperatorio se evaluó el tiempo de inicio del bloqueo sensitivo, para determinar el nivel se procedió a explorar con una aguja hipodérmica de 21G, produciendo un estímulo doloroso a nivel de la piel en sentido ascendente desde los miembros inferiores hasta la parte superior del tronco, considerándose nivel sensitivo donde el paciente refiriera dolor, esto se realizará cada 5 minutos los primeros 15 minutos. Se definió tiempo de inicio del bloqueo sensitivo como el tiempo en minutos entre la administración del anestésico subaracnoideo y la pérdida de la función sensitiva. También se evaluó la calidad del bloqueo sensorial según tres parámetros: adecuado no fue necesario administrar analgésicos

complementarios, regular si el paciente llego a necesitarlo en alguna ocasión e inadecuado cuando el bloqueo fue inefectivo, o ameritó cambio de técnica anestésica.

Se evaluó el tiempo de inicio de la instauración del bloqueo motor cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos. Se define el tiempo de instauración del bloqueo motor como tiempo en minutos entre la administración del anestésico subaracnoideo y la pérdida de la función motora. Para determinar el grado de bloqueo motor se utilizó la escala de Bromage, la misma se describe a continuación: Grado O: No parálisis, Grado I: incapacidad para levantar los miembros inferiores en extensión, Grado II: Incapacidad para doblar la rodilla, Grado III: Incapacidad para doblar el tobillo. Se consideró pérdida de la función motora los grados II y III de dicha escala.

Las complicaciones anestésicas serán evaluadas desde el momento de aplicación de la técnica hasta el alta de la sala de recuperación. Se valoró la incidencia de hipotensión, bradicardia, depresión ventilatoria, náuseas o vómitos, prurito y retención urinaria. Para ello fueron evaluados los siguientes parámetros : Frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), saturación de oxígeno (SatO₂), capnometría (ETCO₂), y nivel de sedación según la escala de Ramsay, cada uno de estos parámetros se medirán a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos intraoperatorios.

La escala de Ramsay es una escala que valora y clasifica el nivel de sedación, a mayor nivel, mayor sedación: 1: paciente ansioso y agitado, 2: paciente cooperador, orientado y tranquilo, 3: paciente dormido con respuesta a las órdenes, 4: dormido con breves respuestas a la luz y sonido, 5: dormido con solo respuesta al dolor, 6: no hay respuesta⁽²⁴⁾

Se definió hipotensión como una variabilidad de la presión arterial por debajo de un 20% del valor basal al momento previo a la realización de la técnica anestésica; ante la presencia de esta complicación se incrementó la fluidoterapia y, cuando su duración era superior a 2 minutos, se procedió a la administración de una dosis de 0,2mg/kg de sulfato de efedrina por vía endovenosa. La bradicardia, definida por una frecuencia cardíaca igual o inferior a 55 latidos por minuto, se procedió a la administración de sulfato de atropina 1mg por vía endovenosa. En cuanto a la depresión respiratoria, definida por una frecuencia respiratoria menor a 10 respiraciones por minuto o SatO₂ por oximetría menor a 92%, se procederá en primera instancia al llamado del paciente, seguido por la realización de la técnica de avance mandibular con posterior colocación de una cánula oral en caso de no

mejorar se realizara asistencia ventilatoria por máscara facial y ventilación a presión positiva con O₂ al 100% a 6 litros/minuto hasta recuperación de la saturación de O₂. En caso de náuseas o vómitos se realizó lateralización cefálica, administración vía endovenosa de ondasetrón 8mg+ dexametasona: 4mg. En caso que el paciente manifieste mediante quejido dolor intraoperatorio, se considerará fracaso de la técnica o nivel sensitivo inadecuado, por lo que se procederá a un cambio de técnica anestésica a anestesia general. En el caso de prurito de administrará clorotrimetrón 1 ampolla diluida en 9cc de solución 0.9% administrada por vía endovenosa.

Una vez finalizado el acto quirúrgico, el paciente fue trasladado a la unidad de cuidados postanestésicos, fue entregado al anesthesiólogo del área a quien se le informó de posibles eventos intraoperatorios y manejo del mismo, se monitorizó ASA II y se dejará O₂ suplementario solo en caso de ser requerido. Se registraron constantes vitales a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, así como tercera y cuarta hora con el objetivo de determinar efectos adversos, adicionalmente se evaluó y registró dolor mediante la escala visual análoga (EVA) y regresión del bloqueo motor por escala de Bromage. Se define el tiempo de regresión del bloqueo motor como el tiempo en minutos desde la aplicación de la técnica anestésica y cuando el paciente alcance un Bromage de 0/4.

La Escala Visual Analógica (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente. Se pide al paciente que indique la intensidad del dolor, expresada en un número del 0 al 10, siendo el 0 ausencia de dolor y 10 un dolor de severa intensidad descrito como “el dolor más fuerte de su vida”. La valoración será: 0 ausencia de dolor, del 1 al 3 dolor leve, del 4 al 7 dolor moderado y si la valoración es igual o superior a 8 dolor severo. ⁽²⁵⁾

En cuanto al manejo del dolor postoperatorio todo paciente que reporte un EVA mayor o igual a 3 se le administrará diclofenac sódico 50mg endovenoso y con un EVA reportado mayor o igual a 6 se administrara ketorolaco 75mg endovenoso.

Los casos que presentaron náuseas o vómitos durante el postoperatorio, así como hipotensión, bradicardia prurito o depresión respiratoria el manejo fue igual al descrito en el intraoperatorio.

En caso de haberse presentado retención urinaria se consideraría el sondaje vesical y reversión con naloxona a 1.5-3mcg/Kg.

Se definió como técnica eficaz aquellos casos con instauración de un bloqueo sensitivo transoperatorio adecuado, donde el tiempo de instauración del bloqueo sensorial fue inferior a 7 min, ausencia de dolor o grado de dolor leve según EVA y que no ameritaron analgesia de rescate complementaria al menos hasta la 4ta hora del postoperatorio inmediato y no presentaron depresión ventilatoria.

Tratamiento estadístico adecuado:

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales y ordinales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los resultados se resumieron en tablas de una sola entrada, solo en el caso del dolor, se consideró diseñar una tabla de contingencia. Los cambios de la expresión de dolor entre 60, 120, 180 y 240 minutos se llevó a cabo con la prueba no paramétrica de homogeneidad marginal. Se consideró una prueba estadísticamente significativa si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados y tabulados con SPSS 24.

RESULTADOS

La tabla N°1(ver anexo 4) resume las características demográficas de los pacientes sometidos a cirugía traumatológica de miembro inferior del Hospital General del este “Dr. Domingo Luciani” desde abril hasta septiembre 2017, se evaluaron 113 pacientes, la edad promedio fue 31 años con una desviación estándar de 12 años. La mayoría de los pacientes fue del sexo masculino, 84 (74,3%). El ASA reportado fue tipo I en 73 (64,6%) de los pacientes. Y en cuanto a la constitución física, 57 (50,4%) fueron clasificados como normopeso por índice de masa corporal. El tiempo promedio de cirugía fue 149 ± 49 minutos y el tiempo de regresión del bloqueo motor fue 215 ± 36 minutos.

La tabla N°2 (ver anexo 5) describe el tiempo de instauración en minutos del bloqueo sensitivo y motor, donde se observa que 54 (47,8%) pacientes alcanzaron bloqueo sensitivo a los 3 minutos y 32 (28,3%) lo alcanzaron en 4 minutos, en el resto de los pacientes el bloqueo sensitivo se instaura en un tiempo igual o mayor a los 5 minutos, en cambio 33 (29,2%) pacientes alcanzaron el bloqueo motor a los 4 minutos y 36 (31,9%) a los 5 minutos. Hubo 2 (1,8%) y 23 (20,4%) de pacientes que no alcanzaron bloqueo sensitivo y motor respectivamente.

La tabla N°3 (ver anexo 6) resume la calidad del bloqueo sensitivo de los cuales en 100 (88,5%) pacientes fue adecuada, 7 (6,2%) tuvo calidad de bloqueo regular y 6 (5,3%) calidad de bloqueo inadecuada, también se observa que solo 20 (17,7%) pacientes recibieron analgésicos endovenosos en el postoperatorio y 93 (82,3%) pacientes no lo ameritaron.

En la tabla N°4 (ver anexo 7) se describió la evolución del grado de dolor según escala EVA en la unidad de cuidados postanestésicos, a los 60 minutos, 59 (52,2%) pacientes no tuvieron dolor y 39 (34,5%) presentaron dolor leve. A los 120 minutos, 64 (56,6%) de los pacientes estuvo sin dolor y 40 (35,4%) con dolor leve, al comparar entre 60 respecto a 120 minutos, hubo diferencia estadística significativa ($p = 0,002$) del grado de dolor. Al cabo de 180 minutos, 62 (54,9%) pacientes sin dolor y 43 (38,1%) con dolor leve, que, al comparar respecto a los 60 minutos, también hubo diferencia estadística significativa ($p = 0,002$). Y, por

último, el cambio entre los 60 y los 240 minutos, también fue estadísticamente diferente ($p = 0,004$).

En la tabla N°5 (ver anexo 8) se señalan los efectos adversos que se presentaron posterior a la técnica anestésica, en 20 (17,6%) pacientes se observó hipotensión, 15 (13,2%) pacientes refirieron prurito, 14 (12,3%) pacientes refirieron náuseas, se observó bradicardia y episodios eméticos en 5 (4,4%) pacientes. Hubo solo un caso (0,9%) de retención urinaria y no se observaron casos de depresión respiratoria.

De los 113 pacientes del estudio, se observa en la gráfica N°1 (ver anexo 9) que la técnica con 100mcg de morfina como coadyuvante en anestesia espinal fue eficaz en 78 (69%) pacientes y no eficaz en 35(31%) pacientes.

DISCUSIÓN

En la tabla N°1 (ver anexo 4) se observan las características demográficas de los 113 pacientes sometidos al estudio con características similares entre ellos, notándose la homogeneidad del grupo. Se observa que el tiempo de regresión del bloqueo motor promedio fue de 215 ± 36 minutos. Braga *et al* en el 2012 en su estudio titulado “Raquianestesia en operación por cesárea. Uso de la asociación de bupivacaina hiperbárica (10 mg) a diferentes adyuvantes”, donde 24 paciente recibieron vía intratecal bupivacaina hiperbárica asociada a 100mcg de morfina, reportaron un tiempo promedio de regresión del bloqueo motor de 255 min, por otra parte Pervez *et al* en el 2016 en su metaanálisis “Efectos de la morfina intratecal, dosis y pronóstico en cesárea segmentaria electiva” con 247 pacientes trabajaron con bajas dosis de morfina intratecal de 50 a 100mcg y determinaron que la regresión del bloqueo motor con dosis de 100mcg fue a los 240 ± 52 minutos, por lo tanto podemos decir que los resultados de este trabajo se asemejan a los descritos en la literatura, sin embargo tomando en cuenta el tiempo promedio de duración de las cirugías 149 ± 49 minutos, notamos que los pacientes al menos durante la primera hora en la unidad de cuidados postanestésicos persistían con algún grado de bloqueo motor.^(26, 27)

Se determinó que en 86 pacientes (76,1%) el tiempo de instauración del bloqueo sensitivo se produjo predominantemente entre los 3 y 4 minutos, mientras que en el resto de los pacientes (23,9%) el bloqueo sensitivo fue de un tiempo igual o mayor a 5 minutos con un tiempo máximo de 8 minutos, y un tiempo promedio de $3,82 \pm 1,12$ minutos. (ver anexo 5). Pérez *et al* en el 2006 reportaron en su trabajo que el tiempo promedio de instauración del bloqueo sensitivo adecuado fue a los $4,93 \pm 1,92$ minutos rango ligeramente superior a los hallazgos de este trabajo. En cuanto al tiempo de instauración del bloqueo motor 69 pacientes (61,1%) se produjo entre los 4 y 5 minutos, y solo 23 pacientes (20,04%) no hicieron bloqueo motor, el tiempo promedio de instauración del bloqueo motor fue de 4.98min, es decir con un retraso de 1.16min con respecto al bloqueo sensitivo, cosa que coincide con el mecanismo de acción descrito de los anestésicos locales sobre las fibras nerviosas en el espacio subaracnoideo donde las fibras A α (motoras) son las últimas en bloquearse. No se encontró en la literatura estudios con características similares a este, que hicieran reporte del tiempo de

instauración del bloqueo motor, motivo por el cual tampoco se tomó en cuenta como parámetro de eficacia de este trabajo. ^(20,28)

Se observa que la calidad del bloqueo sensitivo fue adecuada en 100 pacientes (88,5%) y solo 20 pacientes (17%) ameritaron analgesia endovenosa complementaria, únicamente fue necesario cambiar de técnica anestésica en 6 pacientes (5,3%) del estudio (ver anexo 6). Con los resultados expuestos se demuestra que la analgesia perioperatoria proporcionada fue favorable. Estos hallazgos se correlacionan con los reportados por Herrera *et al* en su estudio de 70 pacientes donde determinaron que 15 pacientes (21,4%) del grupo experimental ameritaron al menos una vez analgésicos complementario de rescate durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos, y 8 pacientes (11,4%) lo ameritaron al menos 2 veces, por lo tanto el 32,8% de los pacientes requirieron analgesia endovenosa complementaria, porcentaje significativamente diferente y más elevado que el obtenido en este estudio, por otra parte Amaral *et al* en el 2013 en un estudio titulado “Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia post cesarea” determinaron que la incidencia de medicación de rescate endovenosa fue de del 8% para el grupo de 100mcg , pero al disminuir al dosis a 50mcg la necesidad de analgesia de rescate aumentó considerablemente a un 15%. ^(7,29)

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) a partir de los 120 minutos del grado de dolor con respecto a la primera hora del postoperatorio (ver anexo 7), esto debido al efecto pico analgésico de la morfina intratecal el cual aparece entre la cuarta y la septima hora posterior a la administración, si tomamos en cuenta que el tiempo de duración promedio de las cirugía del estudio fue de 149 ± 49 minutos (ver anexo 4), coincide con que el efecto analgésico se incrementa a partir del minuto 120 del postoperatorio, momento a partir del cual menos del 10% de los pacientes presentaron dolor moderado y ningún paciente refirió dolor intenso ⁽¹⁹⁾

En lo que refiere a las reacciones adversas la hipotensión se presentó en mayor porcentaje de pacientes en este estudio, 20 casos (17,65%) fueron reportados y todos respondieron a la administración endovenosa de soluciones cristaloides y 0,2mg/kg de efedrina endovenosa, sin producir mayor repercusión hemodinámica. El prurito fue la segunda reacción adversa que se presentó con mayor frecuencia en un total de 15 pacientes(13,2%), ningún caso amerito tratamiento para este síntoma, sin embargo la incidencia fue

significativamente menor que lo que reportaron Bejar *et al* de un 26,7% y Peralta *et al* de un 71%. Por otra parte se determinó que 14(12,3%) pacientes presentaron al menos un episodio de náuseas y solo se reportaron 5(4,4%) pacientes con episodios eméticos, por lo que el requerimiento de uso de antieméticos fue del 16,7% un valor considerablemente menor a los hallazgos descritos por Wong en su trabajo con 200mcg de morfina intratecal donde el requerimiento de antieméticos fue del 52%.^(5,6,8)

Si comparamos los hallazgos de este estudio con lo encontrado en la literatura con otro opioide de potencia analgésica similar como la nalbuphina, podemos apreciar tal como lo indica Basunia *et al* en su trabajo que la incidencia de náuseas y vómitos perioperatorio fue solo del 3,2% y de hipotensión fue de 10,4% mucho menor que lo reportado en este estudio con morfina intratecal, sin embargo la incidencia de bradicardia reportada fue ligeramente más elevada en el estudio de Basunia *et al* con una incidencia del 8% en comparación con este que fue sólo del 4,4%.⁽⁹⁾

La complicación más temida en la administración de opioides intratecales es la depresión respiratoria, en este estudio ningún paciente presentó esta complicación, sin embargo está demostrado que la naloxona revierte este efecto sin afectar la analgesia. Existen trabajos que comparan diversas dosis de morfina intratecal y en los que se demostró que a dosis mayores de 0.5 mg es mayor la presencia de esta complicación.^(6,30)

Basado en estos hallazgos y los parámetros preestablecidos en este estudio la técnica anestésica fue eficaz en el 69% de los pacientes (ver anexo 9).

En conclusión, la morfina por vía subaracnoidea a dosis bajas de 100mcg es eficaz como coadyuvante en la anestesia espinal en pacientes programados para cirugía traumatología de miembro inferior, con buena calidad de bloqueo sensitivo así como el control de la analgesia postoperatoria, logrando un bajo grado de dolor y requiriendo una menor cantidad de analgésicos de rescate. Esta técnica se asocia a efectos adversos leves (hipotensión, prurito y náuseas) pero sin presentar complicaciones graves como depresión respiratoria.

Recomendaciones

Se recomienda que en investigaciones futuras que busquen determinar eficacia analgésica de una dosis determinada de morfina como coadyuvante en anestesia espinal, se realice un estudio comparativo con otras dosis de la misma o de otro fármaco.

Por otra parte es aconsejable continuar esta línea de investigación y ampliar el rango de la evaluación de la escala visual análoga del dolor postoperatorio hasta por lo menos las 24 horas del mismo, en vista de la vida media de este fármaco.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Miguel Novoa por su dedicación y contribución en la realización de mi trabajo, quien ha sido excelente ejemplo en mi formación como anesthesiólogo.

A mi tutora la Dra. Laura Colmenarez por haber asumido este compromiso de forma tan inesperada, quien supo darme su apoyo y guía para lograr este objetivo.

A los adjuntos y residentes del servicio de traumatología del Hospital “Dr. Domingo Luciani” por su colaboración en la realización de esta investigación.

Al Dr. Carlos Núñez por su gran contribución, digno ejemplo de entrega y pasión que demuestra la excelencia del médico venezolano.

Al Hospital “Dr. Domingo Luciani”, y sus valiosas enfermeras, técnicos y médicos.

Finalmente al Dr. José Perozo por su apoyo, dedicación y paciencia.

REFERENCIAS

1. Girgin, NK et al. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *Journal of clinical anesthesia*. 2008; 20(3):180-5.
2. Bailey, P. Egan, T. Stanley, T. Intravenous opioide anesthetics. En: Miller RD, Eriksoon LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editores. *Miller's Anesthesia*. New York: Elsevier; 2010; 32(2):2757-82.
3. Al-Hasani, R. Bruchas, M. Molecular mechanisms of opioide receptor-dependant signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011; 115(6): 1363–1381.
4. Neuber, F *et al.* Recomendaciones de SBA para la seguridad en la anestesia regional en uso de anticoagulantes. *Rev Bras Anesthesiol*. 2014;64 (1):1-15
5. Bejar, J *et al.* Estudio comparativo de morfina intratecal vs morfina sistémica para analgesia postoperatoria en cesárea. Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. *Actas Peru Anesthesiol*. 2013;21(1):18-26
6. Peralt, O *et al.* Eficacia de la morfina vía subaracnoidea en la analgesia postoperatoria de la histerectomía total abdominal y vaginal. *Actas Peru Anesthesiol*. 2012; 20:92-7.
7. Herrera, P *et al.* Ensayo clínico doble ciego, controlado para evaluar la efectividad analgésica de 100 microgramos de morfina intratecal en el control del dolor postoperatorio. *Rev. Col. Anest*. 2006;34 (9):213-217.
8. Wong, J.Y *et al.* Intrathecal morphine 100 and 200 mcg for post-cesarean delivery analgesia: a trade-off between analgesic efficacy and side effects. Stanford, CA, USA *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2013; 22: 36–41.
9. Basunia, S *et al.* A prospective, double-blind dose-ranging study of intrathecal nalbuphine in the lower abdominal and lower limb surgeries. *Indian J Pain* 2016; 30:198-203.
10. Peck, T. Hill, S. Williams, M. *Pharmacology for anesthesia and intensive care*, 3rd edition. Cambridge University Press. 2008; 7:135-142.
11. Coda, B. Opioids. En: Barash, P, Cullen, B, Stoelting, R. editores. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. p. 250-280.

12. Katarzyna, PB. Inhibition of intracellular signaling pathways NF- κ B and MEK1/2 attenuates neuropathic pain development and enhances morphine analgesia. 2014;66(5):845-851
13. Wahl, M. Effects of enkephalins, morphine, and naloxone on pial arteries during perivascular microapplication. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5:451.
14. Brown, D *et al.* The history of regional anesthesia. En: Cousins Michael. Neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine. 4ta edición. Sidney: Wolther and Kluwer Health; 2009. p.1-25.
15. Wang, JK. Nauss LA. Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149-51.
16. Behar, M. Olshwang D. Magora F, Davidson JT. Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1979; 1:527-9.
17. Gwirtz, K *et al.* The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesthesia and Analgesia*. 1999; 88(3):599-604
18. Girones, M. Anestésicos locales. *AnestesiaR* [Internet] 2010 [consultado 6 de enero de 2017];1(4):618-623. Disponible en: <http://anestesiario.org/2010/revision-anesteticos-locales>
19. Mandabach, M. History of anesthesia. *International Congress Series*. 2002; 75(2):163–168.
20. Perez, M *et al.* Bupivacaina vía subaracnoidea en cesárea segmentaria. 2006;1(12):71-74
21. Cruz, S *et al.* Analgesia postoperatoria con el uso de morfina liofilizada. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2013;12(2):129-138
22. Rathmell, JP, Pino CA, Taylor R, Patrín T, Viani BA. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: A randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia* 2003; 97:1452-7
23. Gonano, C *et al.* Spinal versus general anesthesia for orthopedic surgery. *Anesthesia drug and supply costs*. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 102:524 –9.

24. Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *British Medical Journal* 1974; 2 (920):656-659.
25. Sakata RK. Analgesia y Sedación en Unidad de Cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Anestesiología*. 2010; 60(6):360-365.
26. Braga, A *et al*. Raquianestesia en operación por cesárea. Uso de la asociación de bupivacaina hiperbárica (10 mg) a diferentes adyuvantes. 2012; 62(6):1-7
27. Pervez, S *et al*. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. 2016;1(123):154-164
28. Suominen, PK, Ragg PG, McKinley DF, et al. Intrathecal morphine provides effective and safe analgesia in children after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:875-882.
29. Amaral, F et al. Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia post cesarea. 2013;63(6):492-499.
30. Varkey, A. A comparative study between intrathecal morphine and intrathecal buprenorphine for post-operative analgesia following caesarian section under sub arachnoid block. 2015;39(4):6751-6752.