

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



## **TESIS**

**ANALGESIA POSTOPERATORIA, COMPARACION DE MORFINA VS  
BUPRENORFINA VIA EPIDURAL EN PACIENTES PROGRAMADOS PARA  
OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA.**

**HOSPITAL "CENTRO MEDICO LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"**

**PRESENTA PARA LA OBTENCION DEL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD DE  
ANESTESIOLOGIA**

**M.C. OLIVARES BRINGAS SOCRATES  
DIRECTOR DE TESIS**

**MEDICO ANESTESIOLOGO: PUENTE SOLORIO ARMANDO**

**REVISORES DE TESIS: E. EN ANESTESIOLOGIA. PALACIOS LARA MARIOL**

**Ph D.JAIMES GARCIA JAVIER**

**M.EN.S.H.O.LOPEZ DIAZ HECTOR URBANO**

**M.A.M.GALLARDO DIAZ RICARDO PAULINO**

**TOLUCA MÉXICO, 2013.**

**ANALGESIA POSTOPERATORIA, COMPARACION DE MORFINA VS  
BUPRENORFINA VÍA EPIDURAL EN PACIENTES PROGRAMADOS PARA  
OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA**

**DEL CENTRO MEDICO LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS**

**CD DE TOLUCA**

## INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es un evento común de cualquier procedimiento quirúrgico en nuestro medio, por lo que se considera de relevante el evitarlo, ya que la presencia de este puede provocar complicaciones por lo que determinamos que su control es un aspecto importante en el cuidado de los pacientes sometidos a cirugía.

Hay que considerar que existen factores que modifican la respuesta ante un estímulo que provoque dolor como son: cultura, nivel socioeconómico, ansiedad, ambiente, posibilidad de muerte, edad, estado físico, presencia de tubos de drenaje, sexo, experiencias previas desagradables, y sin lugar a dudas la calidad en los cuidados postoperatorios. Este último es de vital importancia ya que compite al anestesiólogo en el control del dolor brinda un excelente confort en la unidad de cuidados post- anestésicos UCPA, disminuirá de la misma forma el uso de otros analgésicos como coadyuvantes.

En 1975 Hughes descubrió las encefalinas, Perth y Snyder las endorfinas e inician entonces la teoría del receptor opioide y el estudio de los mecanismos del dolor. En 1976 Yakssh y Rudy mencionan la presencia de estos receptores en la medula espinal (laminas medulares, núcleo de la medula espinal y tallo cerebral, materia gris periventricular, tálamo medial y vago).

Desde 1979, el uso de los opioides en los espacios epidural y raquídeo es un recurso adicional bastante notable en la analgesia postoperatoria ya que proporciona un control del dolor muy reconfortante, con la dosis y efectos colaterales que los opioides intravenosos.

La investigación durante las últimas décadas ha dado por resultado adelantos en el conocimiento del mecanismo farmacológico de la nocicepción. Los resultados de los estudios clínicos demuestran la posibilidad de aplicación de manera efectiva los receptores opioides indicando los beneficios de suprimir reacción fisiológica aunada al resultado de suprimir el dolor de manera más efectiva.

## I. MARCO TEORICO

### 1. NOCICEPCION.

El dolor se define como una “experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con el daño potencial o real de los tejidos, o descrita en términos de dicho daño”. EL COMPONENTE SENSORIAL DEL DOLOR SE DENOMINA NOCICEPCION. Este mecanismo electroquímico complejo consiste en cuatro procesos fisiológicos distintos:

1.- Transducción describe la conversión de estímulos nocivos en señales eléctricas por las terminaciones nerviosas periféricas.

2.- Transmisión es la prolongación de señales eléctricas lo largo de las vías nociceptivas.

3.- Modulación describe la alteración de señales nociceptivas dentro del asta dorsal de la medula espinal. En ellas se entrecruzan las terminaciones nerviosas de diversos tipos y liberan neurotransmisores que inhiben, amplifican o alteran la señal sensorial.

4.- Percepción es el proceso por el cual se integran los impulsos nociceptivos con factores cognoscitivos y emocionales para la crear la experiencia subjetiva del dolor.

### 2. REACCIÓN NEUROENDOCRINA Y RESULTADO PERIOPERATORIO.

Disminuir el dolor es el principal objetivo de los médicos por aliviar. Más aun, el tratamiento eficaz del dolor peri operatorio y postoperatorio también representa un comportamiento importante ante la recuperación postoperatoria, ya que sirve para amortiguar reflejos autónomos y endocrinos con la siguiente posibilidad de disminuir la morbilidad perioperatoria. Los estímulos nocivos como el traumatismo quirúrgico y el dolor posoperatorio subsecuente, originan una gama extensa de reacciones endocrinas, inmunológicas e inflamatorias, entre ellas, el incremento de hormonas catabólicas y la inhibición de la secreción de mediadores

anabólicos. Este grupo de reacciones se conoce en conjunto como reacciones neuroendocrinas de estrés a una lesión y dan origen a catabolismo, arritmogenesis, hipercoagulación e inmunosupresión. El dolor causa activación refleja de fibras simpáticas cardíacas con el aumento del trabajo del corazón y un incremento concurrente de la demanda de oxígeno por el miocardio. Estos cambios pueden ser de mala adaptación después de una cirugía. La disminución de un impulso aferente y en consecuencia, la reacción al estrés, puede facilitar la recuperación. La analgesia postoperatoria adecuada sola no garantiza una mejoría en reacción al estrés. La administración sistémica de opioides solo tiene un efecto moderado a este respecto, aunque puede proporcionar una analgesia postoperatoria excelente. Numerosos estudios demuestran que la analgesia epidural inhibe la reacción de estrés. Este efecto al parecer se incrementa cuando se continúa la anestesia epidural en el postoperatorio como analgesia epidural. Solo es posible suprimir al máximo la reacción de estrés mediante el bloqueo sensorial completo del sitio operatorio, y el bloqueo simpático hasta niveles torácicos. Sin embargo, esta inhibición al parecer restringe operaciones realizadas en un nivel por debajo del ombligo. Los esfuerzos para suprimir la reacción de estrés mediante la reacción de estrés mediante anestesia y analgesia epidurales en la parte superior del abdomen no han tenido éxito. Se ha demostrado que la analgesia epidural reduce la incidencia de hipertensión, isquemia del miocardio y arritmias postoperatorias. Algunos estudios demuestran una disminución de la morbilidad y mortalidad con el uso de la analgesia epidural. Comparada con los opioides usados vía sistémica. Muchos médicos en ejercicio recomiendan analgesia y anestesia epidural con anestésicos locales como una estrategia para reducir el riesgo perioperatorio en particular en pacientes a los que se les hacen operaciones mayores. Es probable que el mayor resultado que se logra con el uso de anestésicos locales epidurales se atribuya a su tejido.

### 3. SENSIBILIZACION CENTRAL Y ANALGESIA PREVENTIVA.

El sistema nervioso no modula estímulos sensoriales en una forma fija e inmutable. Experimentos en animales han demostrado que la relación a una estimulación intensa o repetida, las vías nociceptivas del asta dorsal desarrollan una hiperexcitabilidad refleja persistente que representa una hipersensibilización central. Estudios comentan la participación en la excitación persistente de la fibra aferente C en la descarga de neuronas de límites dinámicos amplios del asta dorsal, fenómeno que se denomina avivamiento.

Esta reactividad aumentada origina incrementos en la frecuencia de descarga en reacción aferentes a estímulos subsecuentes y se piensa que este estado se acompaña de un lo que han aumento de la precepción del dolor. Si se bloquean farmacológicamente las vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación intensa, se disminuye o evita estos cambios. La aplicación clínica de esta técnica, en la cual se realizan intervenciones analgésicas antes de la incisión quirúrgica, se le denomina analgesia preventiva. Con diversas sustancias analgésicas se ha intentado comprobar el beneficio de la analgesia preventiva para reducir el dolor postoperatorio. Dosis de agentes por inhalación potentes usados clínicamente han demostrado un efecto mínimo para prevenir la hipersensibilización central. Varios estudios clínicos demuestran que es posible reducir el dolor postoperatorio cuando se infiltra la piel de la herida con anestésicos locales además de la de la anestesia por inhalación o raquídea. Otros estudios comprueban un efecto analgésico preventivo de los opioides administrados por vía epidural o sistémica antes de la incisión. Aun no se conoce el grado al cual será clínicamente útil el concepto de analgesia preventiva en el tratamiento del dolor postoperatorio. Algunos estudios contradicen los efectos positivos descritos previamente o demuestran solo un efecto mínimo bajo condiciones experimentales idealizadas. Otras investigaciones demuestran disminución del uso postoperatorio de opioides pero no del dolor, un hallazgo que puede tener importancia clínica limitada. Es posible que el mayor beneficio que proporciona

del concepto de analgesia preventiva sea el evitar el desarrollo de síndromes dolorosos crónicos, aunque aún no se establece con claridad este efecto.

#### 4. ANALGESIA EQUILIBRADA

En casi todos los casos, el dolor postoperatorio tiene una relación casual clara con el traumatismo quirúrgico. En consecuencia y en contraste con el tratamiento del dolor crónico, casi todos los esfuerzos en atención del dolor postoperatorio se dirigen a inhibir la nocicepción, con la insistencia relativamente menor en los componentes emocionales del dolor. Como no se ha identificado un agente que inhiba de manera específica la nocicepción sin efectos secundarios concurrentes, se ha hecho común utilizar un planteamiento poli farmacológico para tratar el dolor postoperatorio. El uso de dosis reducidas de diversos agentes para intervenir en diversos puntos a lo largo de las vías nociceptivas proporciona efectos analgésicos adictivos o sinérgicos en tanto reduce los efectos secundarios. La noción de analgesia equilibrada forma la base conceptual para el tratamiento eficaz del dolor agudo.

#### 5. CAMBIOS EN LA TRANSDUCCION Y TRANSMISION PERIFERICA.

Los bloqueos nervosos o la infiltración cutánea con anestésicos locales inhiben la transmisión de señales nociceptivas al bloquear los canales de sodio y evitar el desarrollo potenciales de acción compuestos. A menudo es posible utilizar concentraciones diluidas de anestésicos locales para lograr analgesia sin anestesia o debilidad concurrente porque estos fármacos bloquean de manera preferencial fibras nociceptivas pequeñas. Cuando el sitio pequeño debe de alguna extremidad, es posible que la única de asegurar una analgesia adecuada sea el bloque sensorial con soluciones más concentradas. En comparación con otros anestésicos de uso común, la bupivacaina tiene una acción más prolongada y mayor tendencia al bloqueo sensorial más selectivo. Estas características favorables la constituyen una elección lógica para utilizarla en el tratamiento del dolor postoperatorio.

## 6. CAMBIOS EN LA TRANSMISION Y EN LA TRANSDUCCION CENTRALES.

Los diversos sistemas moduladores nociceptivos del cuerpo convergen en el asta dorsal de la medula espinal. Números neurotransmisores, como encefalina, noradrenalina, acetilcolina, glutamato, prostaglandinas y óxido nítrico, interactúan en este sitio en una forma compleja, para regular el paso de señales nociceptivas aferentes. Por consiguiente, es posible considerar que el asta dorsal de la medula espinal es una compuerta que puede cerrarse mediante la manipulación farmacológica de estos sistemas. Casi todas las intervenciones analgésicas que se utilizan comúnmente actúan inhibiendo el flujo de impulsos sensoriales después de esta compuerta, sea por mecanismos directos e indirectos.

## 7. DOLOR POSTOPERATORIO.

Siendo una de las complicaciones del acto quirúrgico la aparición del dolor, es esta una misión fundamental del anestesiólogo procurar de que no exista ni el más mínimo grado de dolor aplicando una adecuada analgesia. El enigma que rodea al dolor radica se remonta hasta la antigüedad, donde la palabra inglesa “pain” deriva del latín “poene” del griego “poine”, que significa pena, castigo o suplicio, concepto que se ha modificado a través del tiempo, continuando con las ideas aristotélicas lo supeditaba a un estado de sufrimiento del alma, como contrapartida del placer y no precisamente como una sensación especial dotada de receptores, vías y centros propios.

El dolor posoperatorio calificado como de tipo agudo se encuentra en la mayoría de las ocasiones muy intenso, intolerable y localizado en las áreas de intervención quirúrgica, producida por la liberación de diversas sustancias algicas endógenas (en griego la palabra “algos, algon”, significa dolor), que facilitan la señal nociceptiva aferente. Esta reconocido que el dolor agudo y crónico suelen ser producidos por mecanismos distintos. Se acepta que el dolor agudo es consecuencia del fenómeno de la nocicepcion y que el dolor crónico, aun siendo nocicepcion el elemento iniciador más frecuente, los factores psicológicos se



hacen progresivamente más importantes conforme el dolor se hace crónico. Así el dolor que comienza solo como elemento nociceptivo, se hace persistente como resultado de la intervención de factores psicológicos y de comportamiento.

En vista de los problemas asociados con el dolor postoperatorio, se han propuesto varias estrategias para su manejo, como son: analgésicos sistémicos narcóticos y no narcóticos, analgesia regional y estimulación nerviosa transcutánea. Así los analgésicos se pueden clasificar.

Grupo I: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico y acetaminofén, los cuales tiene acción central menor y mayor como antiinflamatorios.

Grupo II: agentes específicos antiinflamatorios como la indometacina e ibuprofeno los cuales tienen acción periférica efectiva en artritis, pero no muy efectivos cuando el dolor no es de naturaleza inflamatoria.

Grupo III: agentes de acción central tipificado como opioides, que modifican la percepción del dolor, como la morfina y nuevos derivados sintéticos. Siendo los opioides por lo regular, clasificados como naturales semisintéticos y sintéticos.

## 8. VIAS DE TRANSMISION DEL DOLOR.

La sociedad internacional del estudio del dolor ha definido el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a la lesión tisular real o potencial, o escrita en los términos de esa lesión. La cirugía produce lesión tisular local con liberación de sustancias algésicas (prostaglandinas, histamina, serotonina, bradiquinina y sustancia P) y la generación de estímulos nocivos que son traducidos por nociceptores y traducidos por el neuroeje por fibras nerviosas A- delta y C. la trasmisión posterior está determinada por influencias moduladoras complejas en la medula espinal. Algunos impulsos pasan a las astas anteriores y antero externa para desencadenar respuestas reflejas segmentarias. Otros son

transmitidos a los centros superiores por medio de los tractos espinotalámico y espino reticulares donde producen respuestas supra segmentarias y corticales.

Las respuestas segmentarias asociadas a la cirugía son el aumento del tono muscular esquelético y espasmo, con aumentos asociados a incremento en el consumo de oxígeno y de la producción de ácido láctico. La estimulación de neuronas simpáticas produce taquicardia, aumento del volumen sistólico del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. El tono disminuye en el tracto gastrointestinal y urinario. Las respuestas reflejas supra segmentarias, generan un tono simpático aun mayor y estimulación hipotalámica. El metabolismo y el consumo de oxígeno también aumentan. Las respuestas corticales en pacientes no anestesiados despiertos después de la cirugía están provocadas por impulsos nociceptivos que alcanzan los centros cerebrales superiores, donde se activan sistemas complejos encargados de integración y percepción del dolor, produciendo una estimulación espinotalámica adicional.

Las respuestas reflejas supra segmentarias al dolor producen un aumento del tono simpático, estimulación hipotalámica, aumento en la secreción de catecolaminas y hormonas catabólicas ( cortisol, hormona adrenocorticotropica ACTH, hormona antidiurética ADH, hormona de crecimiento HC, adenocinmonofosfato cíclico AMPc, glucagón, aldosterona, renina angiotensina II ) disminución de las hormonas anabolizantes ( insulina y testosterona ). Los efectos de estos cambios se manifiestan con retención de sodio y agua, aumento de la glicemia, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y ácido láctico. El aumento y el consumo de oxígeno aumenta y los sustratos metabólicos son movilizados a partir de los depósitos de almacenamiento. Si el proceso continúa, se produce un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo.

## 9. METODOS PARA TRATAR EL DOLOR POSTOPERATORIO.

### 9.1 OPIACEOS INTRAESPINALES

Después de los primeros datos en 1979 sobre la eficacia del uso de opioides epidurales y subdurales, estos se han utilizado para controlar el dolor secundario a numerosos procedimientos quirúrgicos. Los opiáceos intradural tienen la ventaja de su facilidad de administración, tanto en el momento de la inyección del anestésico local espinal para la analgesia quirúrgica o como técnica independiente cuando se administra anestesia general. Muchos pacientes permanecen asintomáticos durante 24 horas o más después de una única inyección de morfina intradural. La vía epidural se ha utilizado en una manera mucho más extensa para el control del dolor postoperatorio. La razón de ello es la popularidad de la técnica combinada con anestesia general superficial durante la cirugía, el deseo de dejar un catéter epidural durante periodos prolongados de tiempo para mantener la analgesia, la familiaridad con la analgesia postoperatoria utilizando anestésicos locales por vía epidural y la eliminación de cefalea postpunción lumbar.

### 9.2 NARCOTICOS.

Los narcóticos son sustancias derivadas del opio, algunas de ellas de origen sintético, las cuales son adictivas de manera muy relevante.

#### OPIO

Es un jugo espeso que emana de incisiones practicadas en la flor de la dormidera o amapola (*papaver somniferum*). Se ha utilizado históricamente para aliviar el dolor. Las propiedades analgésicas del opio provienen de la morfina, que es el componente principal del opio.

## OPIACEOS Y OPIOIDES

Desde la antigüedad se han empleado opiáceos como analgésicos y algunos de ellos siguen siendo una buena elección de primera instancia para controlar el dolor intenso. Estos fármacos también son utilizados en la reducción de impulsos agresivos y sexuales.

Aun cuando todos los opioides disponibles clínicamente tienen una estructura química muy parecida, resulta más práctico hacer una clasificación desde el punto de vista farmacológico, así serán: *agonistas puros*, *antagonistas puros* y *agonistas antagonistas*, estos últimos denominados también *agonistas parciales*.

Los opioides pueden modificar la respuesta al dolor a nivel espinal, supra espinal y localmente en la periferia. El mecanismo de acción de los compuestos opiáceos pueden explicarse a partir de su estructura, su lugar de acción sus interacciones con los péptidos endógenos.

Los sitios de acción son los receptores opiáceos, que se encuentran en varias zonas del sistema nervioso central: se han identificado cinco receptores, a saber: *mu*, *kappa*, *sigma*, *delta*, *delta* y *épsilon*.

*Receptores mu*: es un receptor universal, produce escasa depresión respiratoria, efecto sedante y miosis. Existen dos formas de afinidad: mu-1, con gran afinidad mediando analgesia supra espinal; mu-2, con baja afinidad, mediando analgesia espinal.

*Receptores kappa*: relacionado con analgesia espinal, escasa depresión respiratoria, efecto sedante y miosis. Presenta dos afinidades: kapa-1 y kapa-2 para diferentes antagonistas con distribución anatomía diferente, teniendo gran afinidad para la morfina.

*Receptores sigma*: su sitio de acción principal es el límbico y causa estimulación central, se asocian con ausencia de analgesia, taquipnea y estímulo vasomotor, taquicardia, midriasis, náusea, alucinaciones y disforia.

*Receptores delta:* se cree que es un receptor de la encefalina, y además puede modular al receptor mu, su distribución está involucrada con áreas de la olfacción e integración motora es sensible preferentemente con las leu-encefalinas.

*Receptores Épsilon:* se cree que son sensibles a beta endorfinas endógenas.

Los opioides pueden suprimir o activar varios receptores del sistema inmunológico, pudiendo ser relacionados con el sistema inflamatorio y dolor periférico. Se ha sugerido una acción antagonista de prostaglandinas y, al parecer, mediado por otro receptor aun no descrito, por otro lado se ha confirmado la efectividad de los opioides en el dolor inflamatorio. Otro modo de acción de los opioides es con los péptidos endógenos, de los cuales hay tres familias que difieren en su distribución selectiva al receptor y papel neuroquímico, ellas son: modular la percepción del dolor produciendo analgesia. Un opioide puede ser agonista, antagonista o agonista antagonista (parcialmente agonista) a cada receptor de manera global, los agonistas – antagonistas puede agruparse en aquellos que actúan a nivel de los receptores mu y kappa. Los agonistas parciales del receptor mu, como la buprenorfina, tienen mucha afinidad pero poca eficiencia con los receptores morfínicos. Como se fijan fuertemente puede desplazar a los agonistas puros y así actuar como agonistas de la morfina. Los agonistas tipo kappa como la nalbufina actúan como antagonistas competitivos de los receptores mu, pero producen efectos analgésicos por su actividad agonista a nivel de los receptores kappa.

### 9.3 MORFINA

Es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina es un polvo blanco, cristalino, inodoro y soluble en agua. La estructura molecular es  $(C_{17}H_{19}NO_3) \cdot 2H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  con un peso molecular de 758.83, el sulfato de morfina es químicamente designado como sulfato 7,8- dihidro-4, 5-epoxi-17-metil-(5<sup>a</sup>,6<sup>a</sup>) morfinan-3,6-dil sulfato (2:1)(sal), pentahidrato.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción de la morfina como el de otros opioides aún no se conoce de manera precisa, se cree tener una relación con la existencia de receptores estéreos específicos opioides pre sinápticos y postsinapticos del sistema nervioso central y otros tejidos. Los opioides imitan la acción de las endorfinas produciendo una inhibición de la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiper polarización neuronal con supresión de las descargas espontáneas y respuestas evocadas, los opioides también interfieren en el transporte transmembrana de iones de calcio y actúan en la membrana presináptica interfiriendo en la liberación del neurotransmisor.

#### FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

La morfina al igual que el resto de los analgésicos opioides se une al resto de los receptores específicos en diversos sitios del sistema nervioso central alterando con ello la percepción del dolor y la respuesta emocional al mismo. Estos sitios y los mecanismos precisos aún no han sido identificados por completo aunque se reconoce que altera la liberación de varios neurotransmisores de los nervios aferentes sensitivos al estímulo doloroso los cuales pueden ser particularmente responsables de los efectos analgésicos.

La morfina ejerce su actividad agonista principalmente en los receptores  $\mu$  y en menor medida sobre los receptores kappa.

Los receptores  $\mu$  se encuentran ampliamente distribuidos a lo largo del SNC, especialmente en el sistema límbico, tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo y

cerebro medio así como en las láminas I, II, IV, y V del hasta dorsal de la medula espinal. Los receptores kappa se localizan principalmente en la medula y la corteza cerebral.

## Metabolismo

La morfina es metabolizada primariamente por conjugación del ácido glucoronico en el hígado y otro lugar, especialmente en los riñones. Alrededor del 5 a 10 % de la morfina aparece como morfina-6-glucoronido, un metabolito activo que produce analgesia y depresión de la ventilación acumulándose en pacientes con insuficiencia renal o falla renal. La vida media de estimulación es de 114 minutos para la morfina y de 173 minutos para la morfina-3-glucoronido, un inactivo y predominante metabolito.

## Indicaciones y uso

La morfina está indicada para el control del dolor severo y se usa en pre medicación, analgesia, anestesia, asociada al tratamiento del dolor por isquemia miocárdica, y o disnea asociada con fallo ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar. La morfina debe ser utilizada con precaución en los pacientes con traumatismo craneocefalico o patología intracraneal. La morfina puede oscurecer el curso clínico de estos pacientes y la depresión ventilatoria puede conducir a un aumento de la presión intracraneal.

## Contraindicaciones, reacciones adversas e interacción con otros fármacos

### Contraindicaciones.

La morfina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga, en pacientes con depresión ventilatoria o en ausencia de equipo de resucitación y en pacientes con asma agudo o severo. La respuesta anafiláctica es rara más normalmente se ve una liberación de histamina por los mastocitos.

## Reacciones adversas

Cardiovasculares: hipotensión, hipertensión, bradicardia y arritmias.

Pulmonar: broncoespasmo, probablemente debido a efecto directo sobre el musculo liso bronquial.

SNC: visión borrosa, síncope, euforia, disforia y miosis.

Gastrointestinal: espasmo del tracto biliar, estreñimiento, náuseas y vómito, retraso del vaciamiento gástrico.

Alérgicas: prurito y urticaria.

## Interacción con otros fármacos.

La depresión ventilatoria puede ser potenciada por anfetaminas, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, e inhibidores de la mono amino oxidasa. Las drogas simpaticomiméticas pueden aumentar la analgesia producida por opioides. Los efectos sobre el sistema nervioso central y respiratorio son potenciados por el alcohol, sedantes, narcóticos, antihistamínicos y cimetidina.

## Dosis y vía de administración.

Intravenosa: 2 a 15 mg (0.05mg-0.20 mg/kg en pacientes pediátricos; máximo 15mg); inducción dosis de 1mg/kg IV.

Oral: 10 a 30 mg cada 4 hrs si es necesario liberación lenta, 15 a 60 mg cada 8 a 12 horas.

Intramuscular/subcutánea: 2.5 a 20 mg (0.05-2.0mg/kg en pacientes pediátricos; máximo 15 mg).

Rectal: 10 a 20 mg cada 4 hrs.

Intratecal: adultos 0.2 a 1.0 mg.

Epidural: adultos 2 a 5 mg.



#### 9.4 BUPRENORFINA

Existen otros morfino-sintéticos tales como: la buprenorfina, opiáceo analgésico de alta potencia con propiedades mixtas agonistas y antagonistas. El clorhidrato de buprenorfina derivado de la tebaína y está relacionado con la etorfina, un agonista puro y muy potente. Tiene estructura de 6 anillos, con un radical de ciclopropilmetilo sobre el nitrógeno de la piperidina. Produce efecto tipo morfina y actúa como un agonista opioide. En la experiencia clínica se ha visto que los efectos de los agonistas tienen escasa intensidad, siendo las dosis – respuestas poco pronunciadas. Las grandes dosis de naloxona no fueron suficientemente elevadas para prevenir la depresión ventilatoria. La dependencia física pudo lograrse con dosis elevadas de buprenorfina administradas por largo tiempo, pero la dependencia tenía también escasa intensidad, fueron necesarias también grandes dosis de naloxona para provocar síndrome de abstinencia, por lo que esos datos supone a un agonista parcial de receptores mu para el caso de buprenorfina, se fija con gran afinidad a los receptores morfinicos, aunque su eficacia es escasa en estos puntos. Se absorbe bien por vía oral o administración parenteral, las concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 2 horas y a los 2-5 minutos respectivamente. El fármaco sufre una rápida distribución inicial y una eliminación muy lenta, y el aclaramiento total después de la inyección IV, se aproxima al flujo sanguíneo hepático 18-19-ml/kg/minuto. El fármaco se metaboliza prácticamente en su totalidad. La fracción de extracción hepática es próxima a 1. Por su elevada liposolubilidad es eficaz por vía sublingual. El metabolismo es casi completo por lo que en la orina no se encuentra fármaco intacto. La casi totalidad de la dosis se glucoroniza o N- desalquila y se encuentra en las heces. Hay una gran excreción biliar. Se fija en un 96 % a las proteínas, su potencia es de 25 a 50 veces superior a la morfina aunque se refiere puede ser superior de 50 a 100 veces. Las dosis más usuales son de 0.2-0.6 mg IM, y de 0.4-0.8mg SL. El inicio de su acción y su efecto máximo son similares a los de la morfina, pero su duración es de 5 a 6 horas. Se cree que esa prolongada actividad es debida a la lenta disociación de los puntos de fijación de los receptores opioides. Su uso aumenta la sensibilidad a los narcóticos, anestésicos,

antihistamínicos y benzodiazepinas. Los efectos colaterales causa depresión ventilatoria, rara vez aparece disforia Despersonalización o alucinaciones. Los efectos colaterales son: nausea vomito sedación mareo y cefalea. Su manejo en niños ha demostrado ser seguro. Los efectos cardiovasculares son poco importantes, discreto descenso de la tensión arterial sistémica, sin aumento de la tensión arterial pulmonar, utilizándose en infarto agudo del miocardio y cirugía de corazón abierto. Por lo tanto conociendo los efectos de la buprenorfina, se comporta como agonista parcial mu con gran afinidad y en grado menor cierta afinidad por los receptores kappa como antagonistas

## 9.5 OPIOIDES

### MECANISMO DE ACCION.

Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos como (buprenorfina) y sintéticos como (fentanil, sufentanil, alfentanil y remifentanil) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel pre sináptico y postsináptico. A nivel pre sináptico inhiben la liberación de la sustancia P, inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclasa. Inhiben el disparo eléctricos espontaneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por inyección de glutamato, reducen la velocidad de descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.

Por lo menos parecen participar tres mecanismos en cuanto a la analgesia inducida por los opioides. Los receptores de los opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios median la velocidad de descarga de neurotransmisores, incluso de la sustancia P. La morfina también antagoniza los efecto de la sustancia p administrada por vía exógena al ejercer reacciones

inhibitorias, postsinapticas sobre ala interneuronas, sobre las neuronas de salida del haz espinotalamico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro. Tanto los agonistas delta como los agonistas kappa parecen actuar de manera semejante, aunque no se ha informado con claridad el circuito, todas las maniobras dan por resultado incremento de la actividad de las vías bulbo espinales aminergicas descendentes que ejercen efectos inhibidores en procesamiento de la información nociceptiva dela medula espinal. La analgesia causada por los receptores delta de los opioides es mediada por la vía raquídea a través del hasta dorsal. Los modelos animales sugirieron que los agonistas a nivel de los receptores kappa actúan a nivel supra espinal

Cuadro 1. Clasificación de los analgésicos opioides.

Alcaloides naturales del opio	Opioides sintéticos
Derivados del fenantreno	✓ Morfinianos
✓ Morfina	
✓ Codeína	✓ Levorfanol
Derivados de la benziloquinoleina	✓ Nalbufina
✓ Papaverina	✓ Naloxona
Derivados semisinteticos de los alcaloides del opio	✓ Fenilpeperidinas
Derivados de la morfina	✓ Meperidina
✓ Oximorfon	✓ Fentanil
✓ Hidroximorfona	
✓ Heroína	✓ Sufentanil
Derivados de tebaína	✓ Alfentanil
✓ Buprenorfina	✓ Remifentanil

## 10. CONTROL DEL DOLOR DESPUES DE LA INTERVENCION QUIRURGICA.

El control de dolor postoperatorio cobra cada vez más importancia. Incluso, en muchos países ha generado la integración de servicios especiales y la mayoría están de acuerdo común que la administración de un analgésico vía epidural es lo más eficaz para controlar el dolor intenso, como el que aparece después de las cirugías ortopédicas, torácicas o abdominales.

El dolor es una forma de estrés que aumenta el número de hormonas de tensión y las catecolaminas. Se ha demostrado que un buen tratamiento para el dolor acorta la estancia hospitalaria, disminuye los índices de morbilidad y mortalidad, mejora la función inmunitaria, reduce los trastornos endocrinos y de catabolismo por consiguiente minimiza complicaciones. Las personas con dolor sin tratamiento efectivo son incapaces de participar en la movilización postoperatoria y la terapia física.

En tanto, los beneficios del uso de la vía epidural son múltiples. Entre ellos destaca la posibilidad de administrar analgesia con medicamentos como los opioides, solos o con anestésicos locales que, por su seguridad y escasa o nula neurotoxicidad, han demostrado ser seguros y eficaces. Por lo tanto la solución más completa del dolor solo puede lograrse mediante la analgesia epidural. Y una excelente opción es combinar un anestésico local con un opioide. Si se escoge la morfina, hay que recordar la posibilidad de una depresión respiratoria tardía, pero si se prefieren los anestésicos locales, son debilidad motora e hipotensión. En cambio si se utiliza opiáceo liposoluble, la dosis de ambos agentes se reduce y genera un alivio total del dolor con una considerable reducción de todos los efectos secundarios.

La liposolubilidad es el determinante principal de la acción de los opioides. Mientras más liposoluble es, en menor tiempo comienza su acción. Las propiedades fisicoquímicas de los opioides nos solo determinan su ritmo de absorción sino también su movimiento dentro del líquido cefalorraquídeo. La rapidez y la extensión de la difusión de arrastre del opioide en el líquido cefalorraquídeo determina la incidencia y gravedad de los efectos colaterales. Los opioides más liposolubles como el fentanilo y la buprenorfina, penetran a los tejidos rápidamente con lo que se limita la cantidad de opioide que se mueve en dirección cefálica y se favorece el aclaramiento del fármaco en el líquido cefalorraquídeo.

La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, agonista parcial de los receptores  $\mu$  25

A 50 veces más potente que la morfina, su disociación lenta de los receptores  $\mu$ , y es la responsable de la prolongación del efecto del fármaco.

## 11. FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR.

La sensación del dolor se puede producir por estímulos directos al final del nervio pero con inflamación produciendo liberación de potasio, prostaglandinas y otros mediadores que se disparan cuando los nociceptores mandan impulso al cordón espinal; I y II de la lamina de Rexel, secretando sustancia P, neuropeptidos que tengan probablemente efecto a nivel periférico y central, en la periferia probablemente se incrementen los receptores, simultáneamente los impulsos se incrementan con las fibras nerviosas simpáticas teniendo un incremento en la secreción de catecolaminas dando como resultado hiperalgesia periférica. El factor de crecimiento nervioso o neurotropina es altamente relacionado con el daño tisular y puede producir cambios estructurales en la célula que facilitan el transporte de péptidos para una mayor excitabilidad neuronal. La repetición de

impulsos nociceptivos que llegan al asta dorsal incrementan el glutamato el cual es un mediador de los transmisores para los receptores NMDA que se relacionan con la producción de ácido nítrico.

Otro sistema complejo es mantener los niveles compensatorios para inhibir los mecanismos de percepción del dolor. Los receptores opioides son regulados por neuronas sensitivas central y periférico, los opioides endógenos reducen la excitabilidad de las fibras nerviosas aferentes, los opioides centrales tienen acción sobre los receptores pre sinápticos, en el asta dorsal. A nivel de la medula oblonga mesencéfalo pueden inhibir los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos así como las vías a nivel del asta dorsal.

#### 11.1 SISTEMA DE CAPTACION, ANALISIS Y RESPUESTA AL DOLOR.

El estímulo captado por el receptor, se conduce por aferentes primarias, fibras de pequeño calibre tipo A delta y C, hasta el asta dorsal, donde se realiza su primer relevo, para que por fascículos ascendentes, tractos espinotalámico, espino reticular, espino tectal y sistema trigémino, sean conducidos a centros cerebrales superiores. Este trayecto presenta, múltiples sinapsis destacando las del tálamo, que en coparticipación con el sistema límbico aportan el matiz efectivo característico para terminar proyectándose a áreas específicas en la corteza cerebral.

Los péptidos opioides endógenos (opioide endógenos, endorfinas), péptidos naturales que en su estructura química son aminoácidos, derivan del metabolismo de péptidos, precursores y tienen propiedades morfomiméticas, las endorfinas aluden solo a los neuromoduladores, de opioides endógenos procedentes de proopiomelanocortina, y es mejor llamarlos neuromoduladores de opioides endógenos.

La modulación del estímulo doloroso en un mecanismo inhibitorio descendente que resulta de estimulación nociceptiva y que proviene de centros

cerebrales superiores para actuar a nivel del asta dorsal. Existen dos tipos de controles: segmentario y descendente. El primero se refiere al efecto inhibitorio ejercido por fibras de grueso calibre, A alfa y A beta, sobre fibras de pequeño calibre, facilitadoras (fibras nociceptivas) A delta y C.

La denominación endorfinas, se aplica a un sustrato endógeno de origen hipofisario, capaz de fijarse sobre receptores opioides, derivados todos de una proteína precursora diferente.

## 12. DOLOR POSTOPERATORIO.

La mayor parte del dolor es de inicio por la activación de terminaciones nerviosas aferentes primarias especializadas “nociceptoras” clasificadas dentro de la fibras conductoras, *mielínicas tipo A (delta) y fibras amielínicas tipo C*. estas dos clases de nociceptores pueden aclarar diferencias de distribución anatómica, fisiológica y farmacológica. Fibras nociceptoras A (delta) y C solo producen discriminación cualitativa en la sensación, cuando se activan. Esta activación concomitante de nociceptores A (delta) y C producen un doble dolor: el primero agudo, dolor punzante mediado por la activación de las fibras A (delta) y el segundo un dolor quemante mediado por la activación de las fibras tipo C. estos tipos diferentes de dolor están asociados con el predominio de uno u otro tipo de nociceptor.

El dolor postquirúrgico es un ejemplo de la condición clínica en estas distintas sensaciones que se describen en la activación de las fibras A (delta) o C.

Receptores específicos de opioides se localizan tanto pre sinápticas como terminaciones aferentes primarias tal como las dendritas y cuerpos celulares de las neuronas del asta dorsal, por esto la analgesia producida por la aplicación epidural de opioides ocurre por dos mecanismos: inhibición pre sináptica de la liberación de neurotransmisores de las terminaciones aferentes primarias e inhibición postsinaptica de células secundarias en el asta dorsal. El primer

mecanismo se presenta limitados a las fibras terminales nociceptoras C, es mediada por la disminución interna de los canales de calcio. El segundo mecanismo ocurre por aumento de la conducción de potasio postsináptico y ocurre secundariamente en las células del asta dorsal que reciben fibras A (delta) y C nociceptoras. Los opioides actúan por dos mecanismos inhibiendo las fibras C que median el dolor y otro mecanismo inhibiendo fibras A (delta) que median el dolor.

La aplicación epidural de opioides produce antinocicepción por dos mecanismos: incremento de la conducción de potasio y consecuentemente hiperpolarización de la neurona postsináptica del asta dorsal y una reducción de la entrada de calcio en los canales correspondientes al mismo, los resultados describen que la indicación alrededor de la adición del bloqueo de los canales de calcio con morfina puede facilitar la antinocicepción de fibras C del efecto sobre las fibras A (delta).



## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la analgesia postoperatoria ¿Que opioide morfina o buprenorfina produce mejor control del dolor, mayor duración y menos efectos colaterales en el paciente pos operado de osteosíntesis de extremidad pélvica?

## II. JUSTIFICACION

En la actualidad la aplicación de opioides por vía epidural es una técnica apropiada para el control del dolor postoperatorio, no siendo esta libre de efectos colaterales, los cuales son mínimos a dosis bien establecidas siendo esta una buena alternativa para producir analgesia adecuada, duradera y selectiva, ya que el dolor en el postquirúrgico inmediato de pacientes operados de extremidad pélvica es de los mas difíciles de controlar por la aplicación de materiales extraños al organismo, así como el trauma quirúrgico que resulta mismo lo que resulta mas difícil de controlar en la mayoría de las ocasiones.

### III. HIPOTESIS

LA APLICACIÓN DE MORFINA EN COMPARACION CON BUPRENORFINA POR VIA EPIDURAL AL MOMENTO DE INSTALACION DE ANESTESIA REGIONAL EN PACIENTE S PROGRAMADOS PARA OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA PROPORCIONA UNA MAYOR ANALGESIA POSTOPERATORIA.

#### HIPOTESIS NULA

LA APLICACIÓN DE BUPRENORFINA EN COMPARACION CON MORFINA VIA EPIDURAL AL MOMENTO DE LA INSTALACION DE LA ANESTESIA REGIONAL EN PACIENTES PROGRAMADOS PARA OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA PROPORCIONA UNA MAYOR ANALGESIA POSTOPERATORIA.

+

#### IV. OBJETIVOS

##### 1. GENERAL.

Determinar la calidad de analgesia de la morfina comparada con la buprenorfina por vía epidural en pacientes pos operados de osteosíntesis de extremidad pélvica.

##### 2. PARTICULARES:

- ❖ Distribuir a los pacientes por edad, sexo y tipo de analgesia.
- ❖ Describir los diagnósticos preoperatorios y los tratamientos quirúrgicos por tipo de analgesia.
- ❖ Calificar los efectos de los tipos de analgesia a través de la tensión arterial media, la frecuencia cardíaca, la valoración del dolor y reacciones adversas, según el tipo de analgesia

## V. METODOLOGIA

Se realizara estudio bajo la aprobación del comité de ética del Centro Medico “Lic. Adolfo López Mateos” de la Cd. De Toluca en el estado de México así como con la debida autorización de los pacientes. Se captaran 60 pacientes programados por el servicio de traumatología y ortopedia a los que se les realizara osteosíntesis de extremidad pélvica. Los pacientes deberán ser mayores de 20 años de edad y menores de 65 años, común peso entre los 50 y 80 kg, valoración de ASA I-II, siendo estos divididos en dos grupos de 30 pacientes cada uno.

GRUPO I: se les administrara una carga de solución Hartman ( ringer lactato), a 10 ml/kg de peso, se iniciara monitoreo anestésico tipo I (TA,FC,FR, SpO2, temperatura, inicio de cuantificación de diuresis), se colocara al paciente en decúbito lateral ya sea derecho o izquierdo esto relativo a l lado por operar y en dorsiflexion, previa asepsia y antisepsia dorso lumbar con delimitación atreves de campo hendido estéril, localización del espacio intervertebral L2- L3 se infiltraran los tejidos blandos con lidocaína simple al 1%, se puncionara con aguja witacre # 25,posterios a ello se esperara encontrar espacio intratecal atreves de la presencia de LCR, A continuación se administrara bupivacaina hiperbárica a dosis de 25 mcg / kg Pc. Siguiete paso se colocara un catéter epidural en el mismo espacio interespinoso a través de una aguja touhy # 16, con localización del espacio epidural atreves de prueba de la resistencia del aire ( Pitkin ), por donde se administraran 2mg de morfina aforados en 10 cc de solución fisiológica.

GRUPO II: se les administrara una carga de solución Hartman (ringer lactato), a 10 ml / kg Pc, se iniciara monitoreo anestésico tipo I (TA,FC.FR, SP02 , temperatura, inicio de cuantificación de diuresis , se colocara paciente en decúbito lateral correspondiente a la extremidad por operar y en dorsiflexion, previa asepsia y antisepsia, se localizara interespacio L2-L3 infiltrándose tejidos blandos con lidocaína simple al 1% para posteriormente, localizar el espacio intratecal atreves

de una aguja witacre # 25 con prueba de LCR positivo administrando bupivacaina hiperbárica a dosis de 25 mcg /kg Pc, en seguida se colocara un catéter epidural atreves de una aguja touhy # 16 comprobando loa localización del espacio epidural por medio de la prueba de la perdida de resistencia al paso del aire (Pitkin), posteriormente se administraran 150 mg de buprenorfina aforados en 10 cc de solución fisiológica.

En ambos grupos se valorara FC, FR, TA, temperatura, oximetría de pulso intensidad del dolor mediante escala visual análoga (EVA) que va de 0 a 10 puntos, bloqueo motor mediante escala de Bromage, dicha valoración se realizara a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Después de la primera hora se registraran las variables cada 30 minutos, hasta que el paciente se encuentre en la UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS (UCPA). Se valoraran los efectos colaterales como: sedación, la cual se evalúa de la siguiente manera: 0 = paciente despierto pero sin ansiedad (ansiolisis), 1 = paciente con sedación superficial, alerta a cualquier estimulo, 2 = paciente dormido con respuesta a estímulos verbales, 3 = paciente dormido con respuesta solo a estímulos dolorosos. Depresión respiratoria (si = FR es menor de 12 por minuto; no = cuando sea mayor de 12 por minuto), nauseas, vomito, prurito, ( 0 = no hay prurito, 1 = leve y no requiere tratamiento, 2 = moderado y que requiere tratamiento), retención urinaria, tiempo de duración del efecto analgésico. La valoración en la cama del paciente se hará cada 4 horas, durante 12 horas. En este estudio el paciente estará cegado ya que desconocerá que tipo de analgésico estará recibiendo. El investigados no podrá cegarse por falta de apoyo.

## 1. TIPO DE ESTUDIO

EXPERIMENTAL

LONGITUDINAL

ALEATORIO

## DISEÑO DEL ESTUDIO

ENSAYO CLINICO CONTROLADO A UN CIEGO.

## 2. POBLACION O UNIVERSO DE ESTUDIO

PACIENTES DEL SERVICIO DE TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA DEL CENTRO MEDICO LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS "PROGRAMADOS PARA OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA".



## 2.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- PACIENTES PROGRAMADOS PARA CIRUGIA DE CADERA Y HUESOS LARGOS DE ALGUNA DE LAS EXTREMIDADES PELVICAS.
- 2.- PACIENTES CON EDADES ENTRE LOS 20 A 65 AÑOS.
- 3.- PESO PROMEDIO DEL PACIENTE DE 50 A 80 KG.
- 4.- PACIENTES CON ESTADO FISICO ASA I-II.
- 5.- PACIENTES QUE REQUIERAN ANESTESIA REGIONAL.

## 2.2. CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- ESTADO FISICO ASA III-IV.
- 2.- PACIENTES MENORES DE 20 AÑOS O MAYORES DE 65 AÑOS.
- 3.- PACIENTES CON UN PESO MENOR A 50 KG Y MAYOR DE 80 KG.
- 4.- PACIENTES CON CARDIOPATIA.
- 5.- PACIENTES ALERGICOS A LOS OPIACEOS.
- 6.- PUNCION DE DURAMADRE.
- 7.- POLITRAUMATIZADOS.
- 8.- PUNCION ROJA.
- 9.- PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOCEFALICO.

### 2.3. CRITERIOS DE ELIMINACION

1.- PACIENTES QUE NO ACEPTEN LA APLICACIÓN DE LOS OPIACEOS EN ESTUDIO.

2.-PACIENTES QUE DURANTE EL TRANSANESTESICO CURSEN CON INESTABILIDAD HEMODINAMICA.

3.-PACIENTES QUE AUN CUANDO HAYAN FIRMADO EL CONSENTIMIENTO PARA ENTRAR EN EL ESTUDIO SE NIEGUEN A CONTINUAR EN EL.

4.-PACIENTES QUE CURSEN CON PARO CARDIACO TRANSOPERATORIO.

PACIENTES QUE REQUIERAN INTUBACION TRANANESTESICA POR INSUFICIENTE BLOQUEO.

### 2.4. UNIVERSO DE TRABAJO

60 PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE CADERA Y HUESOS LARGOS DE EXTREMIDAD PELVICA CON EDAD ENTRE LOS 20 Y 65 AÑOS CON UN PESO CORPORAL COMPRENDIDO ENTRE LOS 50 Y 80 KG.EVALUADOS SON ESTADO FISICO ASA I-II Y QUE REQUIERAN ANESTESIA REGIONAL.

### 2.5. UNIDAD DE OBSERVACION

PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE CADERA Y HUESOS LARGOS DE EXTREMIDAD PELVICA CON EDAD ENTRE 20 Y 65 AÑOS DE EDAD, CON PESO ENTRE LOS 50 A 80 KG, CON UN ESTADO FISICO ASA I-II Y QUE REQUIERAN ANESTESIA REGIONAL

### 3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

#### TIPO DE VARIABLES

Cualitativas nominales

#### 3.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

- ✓ Morfina vía epidural
- ✓ buprenorfina vía epidural
- ✓ Vía de administración

#### 3.2. VARIABLES DEPENDIENTES

Calidad analgésica

##### 3.2.1. ESCALA DE MEDICION

Escala visual análoga

Calidad de la analgesia.- conjunto de mediciones cualitativas y cuantitativas que se utilizan en la aplicación de ciertas sustancias que hacen que un paciente pos operado se mantenga sin dolor.

Escala visual análoga.

### 3.3. VARIABLES EN ESTUDIO

Intervinientes

3.3.1. Variables cuantitativas:

- 1.- Frecuencia cardiaca
- 2.- Frecuencia respiratoria
- 3.- Presión arterial media (TAM)
- 4.- Duración de la analgesia

Su medición será en latidos por minuto, respiraciones por minuto, milímetros de mercurio y horas respectivamente.

3.3.2. Variables cualitativas:

- 5.- Nauseas y vomito
- 6.- Prurito
- 7.- Sedación
- 8.- Bloqueo motor

Tipo de variable: cualitativas nominales dicotómicas.

Su medición será: presente o ausente.

#### 4. DEFINICION OPERACIONAL

DOLOR: experiencia sensitiva, afectiva y desagradable, que altera la conducta y el pensamiento corriente del individuo.

EVA: escala visual análoga para la valoración del dolor:

0= sin dolor      2= dolor leve      4= dolor moderado      6= dolor severo      8=  
dolor muy intenso      10= dolor insoportable

#### BLOQUEO MOTOR (ESCALA DE BROMAGE)

- I. Incapaz de mover pies y rodillas
- II. Capaz de mover solo los pies
- III. Capaz de mover las rodillas
- IV. Flexión completa de rodillas y pies

#### PRESION ARTERIAL MEDIA

Es el valor obtenido de la suma de dos presiones diastólicas más una presión sistólica, dividido entre tres.

#### FRECUENCIA CARDIACA

Es el número de latidos del corazón en un minuto

#### FRECUENCIA RESPIRATORIA

Es el número de movimientos de inspiración y espiración en un minuto

SEDACION (ESCALA DE SEDACION MODIFICADA POR WHITE)

- 1.- paciente despierto y alerta
- 2.- paciente despierto pero somnoliento
- 3.- paciente adormecido que despierta con facilidad ante las órdenes
- 4.- paciente dormido, que solo despierta ante la estimulación física
- 5.- paciente dormido profundamente, no despierta ni responde a estímulos

NAUSEA

Sensación mal definida pero desagradable

Vomito

Expulsión súbita y forzada, a través de la boca del contenido gástrico.

PRURITO

Trastorno sensitivo de la piel que induce al rascado de la misma.

#### 4. ANALISIS ESTADISTICO

SE UTILIZARAN ESTADISTICAS DESCRIPTIVAS E INFERENCIAL.

Estadísticas descriptivas: se utilizara medidas de tendencia central y dispersión, para variables cualitativas ordinales se utilizara mediana y cuartiles, para variables cuantitativas promedio y desviación estándar y para las cualitativas nominales proporciones.

Estadística inferencial: para las variables cualitativas nominales utilizaremos U de Mann Withny, los resultados, los resultados serán presentados en cuadros y graficas.

## ORGANIZACIÓN

DIRECTOR.- DR PUENTE SOLORIO ARMANDO

TESISTA.- DR. OLIVARES BRINGAS SOCRATES



## 5. IMPLICACIONES ETICAS Y LEGALES

LOS MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO HAN SIDO AMPLIAMENTE ESTUDIADOS ACTUALMENTE, CONTANDOSE CON UNA GRAN VARIEDAD DE BIBLIOGRAFIA, POR LO QUE NO CUENTAN CON IMPLICACIONES ETICAS.

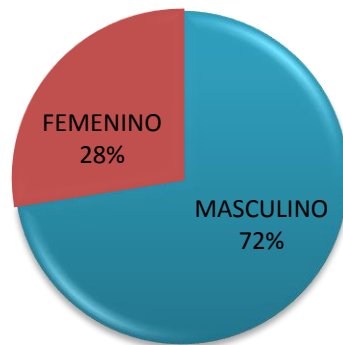
# VI. RESULTADOS

Cuadro.No.1.PACIENTES SOMETIDOS A ANALGESIA PERIDURAL CON MORFINA VS BUPRENORFINA PROGRAMADOS PARA OSTEOSINTESIS DE EXTREMIDAD PELVICA SEGÚN GÉNERO

MASCULINO	FEMENINO
29	11

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

Gráfica.No.1. Pacientes sometidos a analgesia peridural con morfina vs buprenorfina programados para osteosintesis segun género



Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.2.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria según edad y genero**

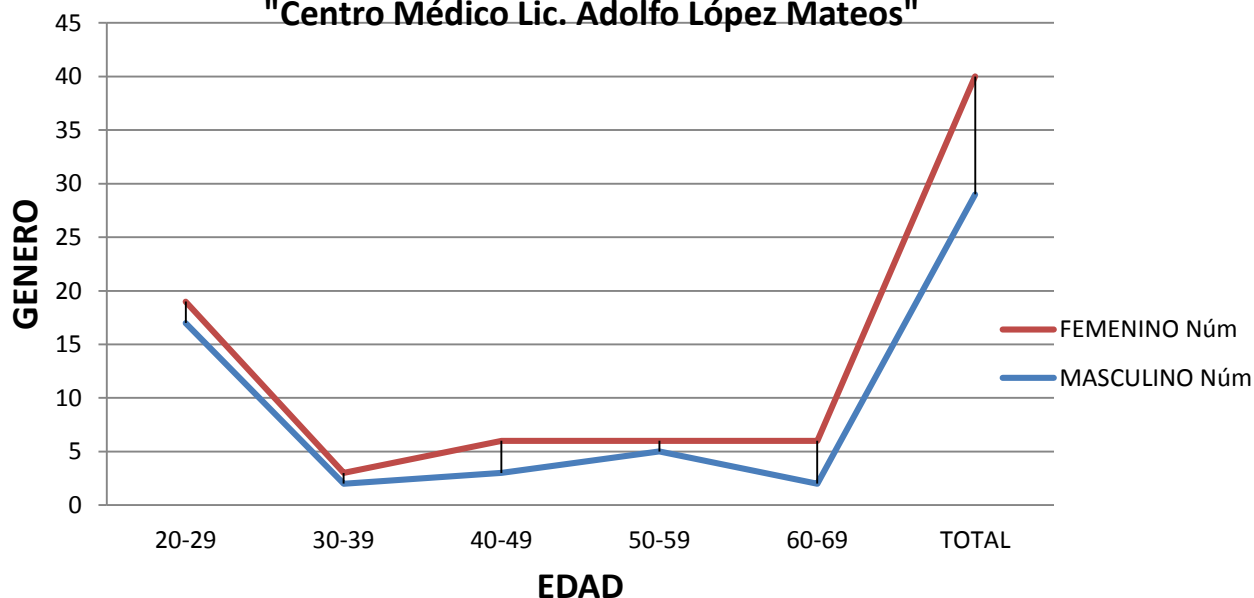
**“Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos” Toluca, México.2012**

EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
20-29	17	55	2	5	19	47.5
30-39	2	0	0	2.5	3	7.5
40-49	3	5	1	7.5	6	15
50-59	5	10	0	2.5	6	25
60-69	2	10	1	10	6	25
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>72.5</b>	<b>11</b>	<b>27.5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Promedio: 34.2, Intervalo: 17.7-50.7 (34.2±16.5)**

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

**Gráfica.No.2. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria según edad y genero. “Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos”**



Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

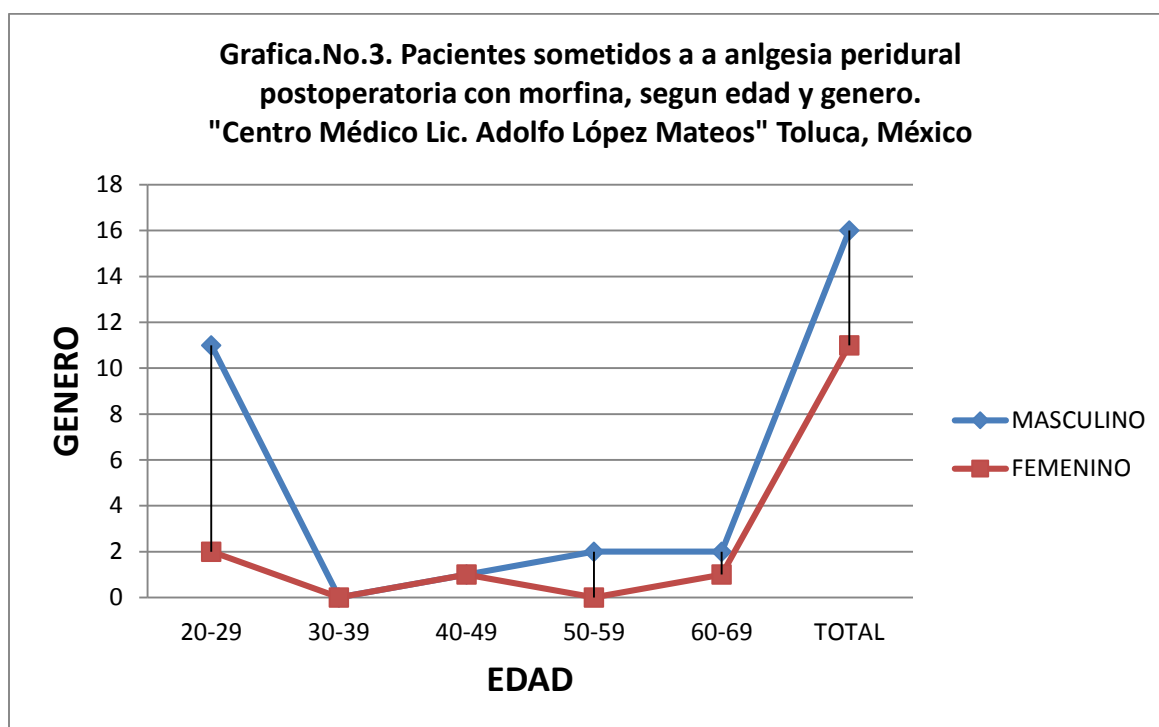
**Cuadro.No.3.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según edad y genero**

**“Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos” Toluca, México.2012**

EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
20-29	11	42.5	2	10	13	65
30-39	0	5	1	0	0	0
40-49	1	7.5	3	5	2	10
50-59	2	12.5	1	0	2	10
60-69	2	5	4	5	3	15
TOTAL	16	72.5	11	27.5	20	100

**Promedio: 34.2, Intervalo: 17.7-50.7 (32.2±16.5)**

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.



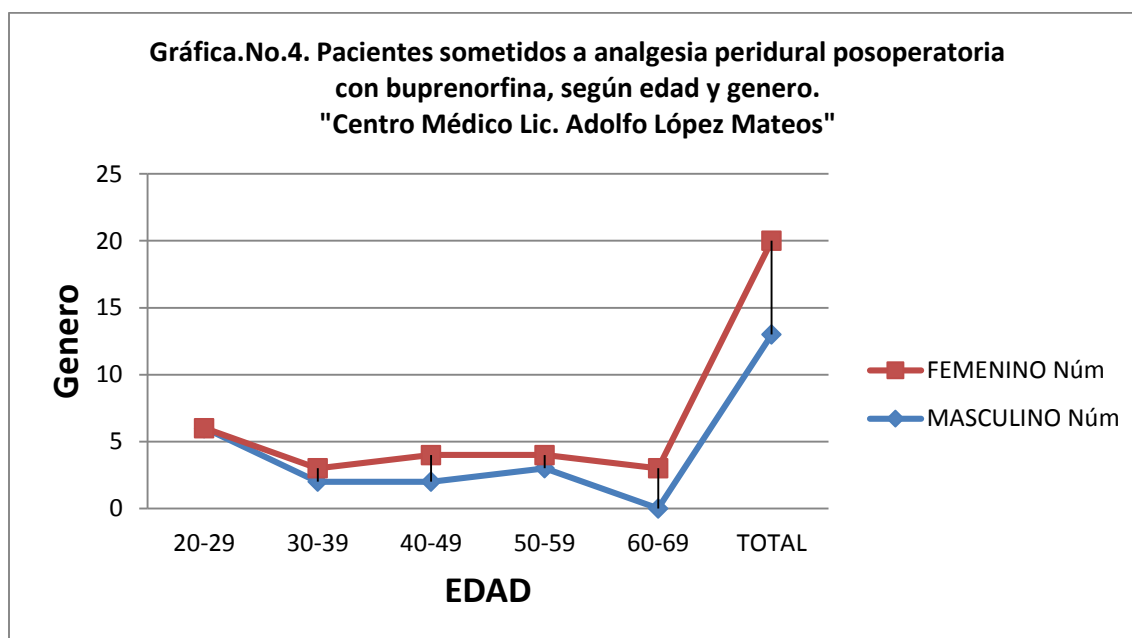
Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.4.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según edad y genero "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos" Toluca, México.2012**

EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	Núm.	%	Núm.	%	Núm.	%
20-29	6	30	0	0	6	30
30-39	2	10	1	5	3	15
40-49	2	10	2	10	4	20
50-59	3	15	1	5	4	20
60-69	0	0	3	15	3	15
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>65</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Promedio: 48.9, Intervalo: 31.3-66.5 (48.9±17.6)**

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

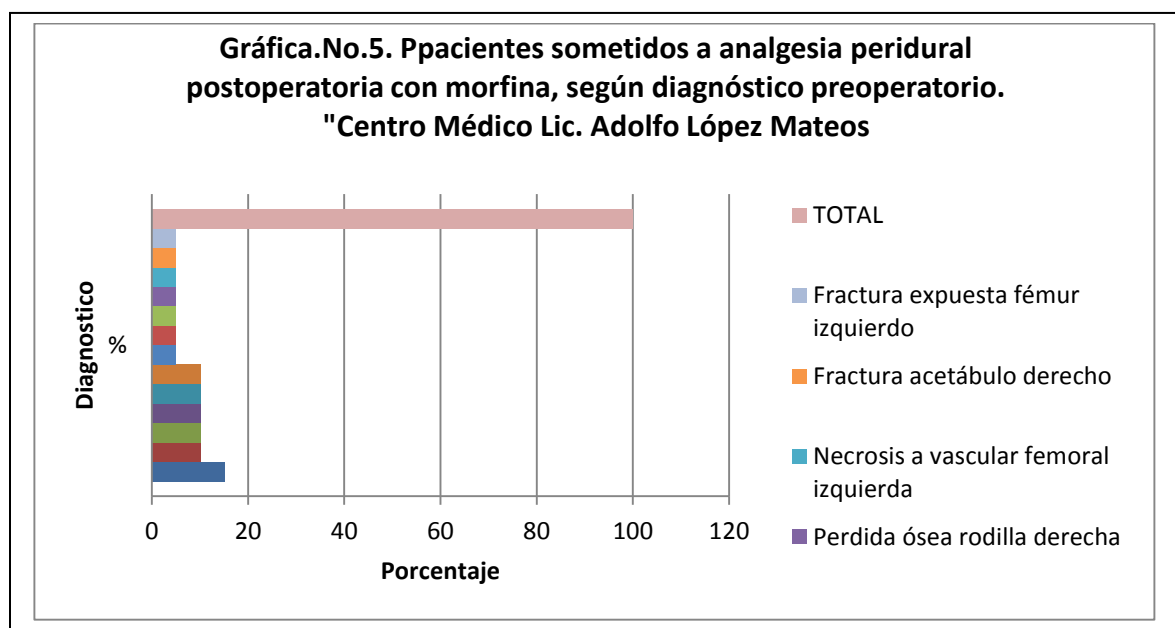


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

Cuadro.No.5.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según diagnóstico preoperatorio. "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos

DIAGNOSTICO	%	Núm
Fractura transtocantera fémur izquierdo	15	3
Fractura fémur derecho	10	2
Fractura acetábulo izquierdo	10	2
Fractura pié derecho	10	2
Fractura tibia izquierda	10	2
Fractura tobillo derecho	10	2
Postoperado fractura fémur derecho	5	1
Fractura fémur y acetábulo izquierdo	5	1
Fractura fémur y tibia izquierdos	5	1
Perdida ósea rodilla derecha	5	1
Necrosis a vascular femoral izquierda	5	1
Fractura acetábulo derecho	5	1
Fractura expuesta fémur izquierdo	5	1
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>20</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

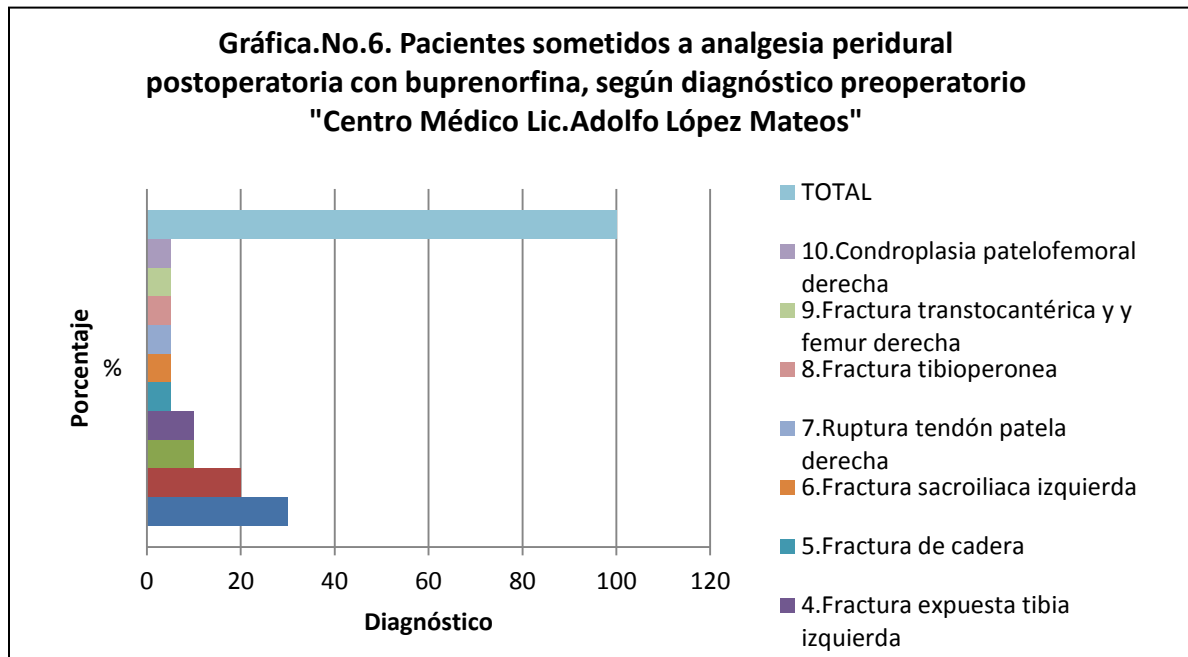


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.6.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según diagnóstico preoperatorio.  
"Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos"**

<b>DIAGNOSTICO PREOPERATORIO</b>	<b>%</b>	<b>Núm.</b>
1.Fractura de tobillos derecho e izquierdo	30	6
2.Fractura patela derecha e izquierda	20	4
3.Fractura tibia derecha	10	2
4.Fractura expuesta tibia izquierda	10	2
5.Fractura de cadera	5	1
6.Fractura sacroilíaca izquierda	5	1
7.Ruptura tendón patela derecha	5	1
8.Fractura tibioperonea	5	1
9.Fractura transtrocanterica y fémur derecha	5	1
10.Condroplasia patelofemoral derecha	5	1
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>20</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.



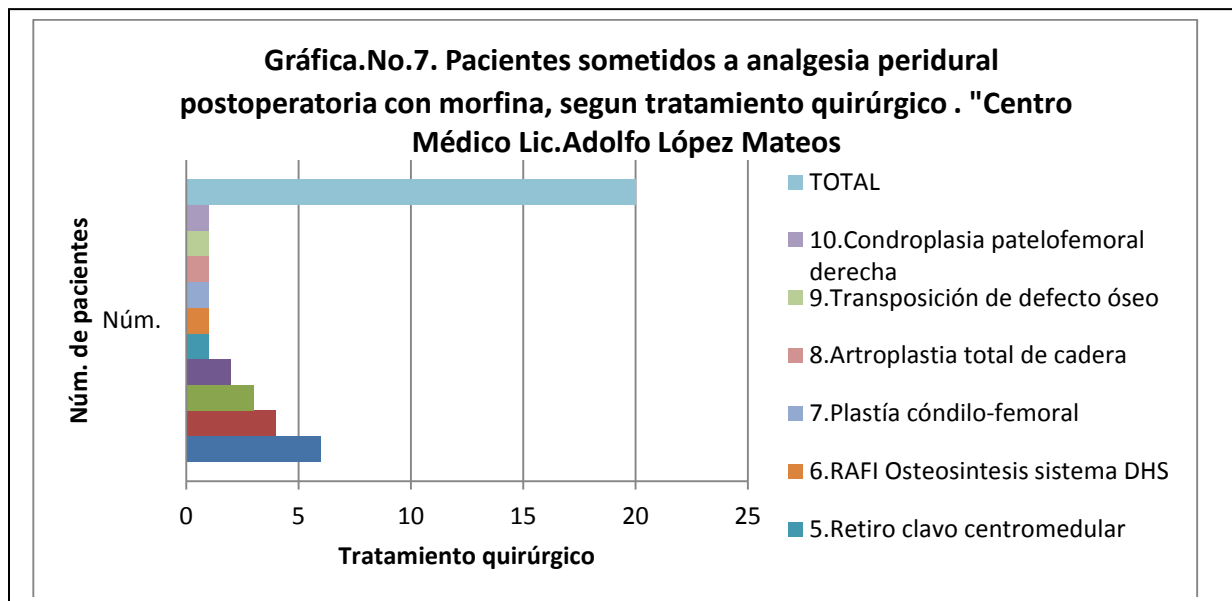
Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.



**Cuadro.No.7.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según tratamiento quirúrgico .Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos”**

TRATAMIENTO QUIRURGICO	Núm.	%
1.RAFI Osteosíntesis	6	30
2.RAFI Osteosíntesis con clavo universal	4	20
3.RAFI Osteosíntesis con placa	3	15
4.Retiro material osteosíntesis	2	10
5.Retiro clavo centromedular	1	5
6.RAFI Osteosíntesis sistema DHS	1	5
7.Plastia cóndilo-femoral	1	5
8.Artroplastia total de cadera	1	5
9.Transposición de defecto óseo	1	5
10.Condroplasia patelofemoral derecha	1	5
TOTAL	20	100

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

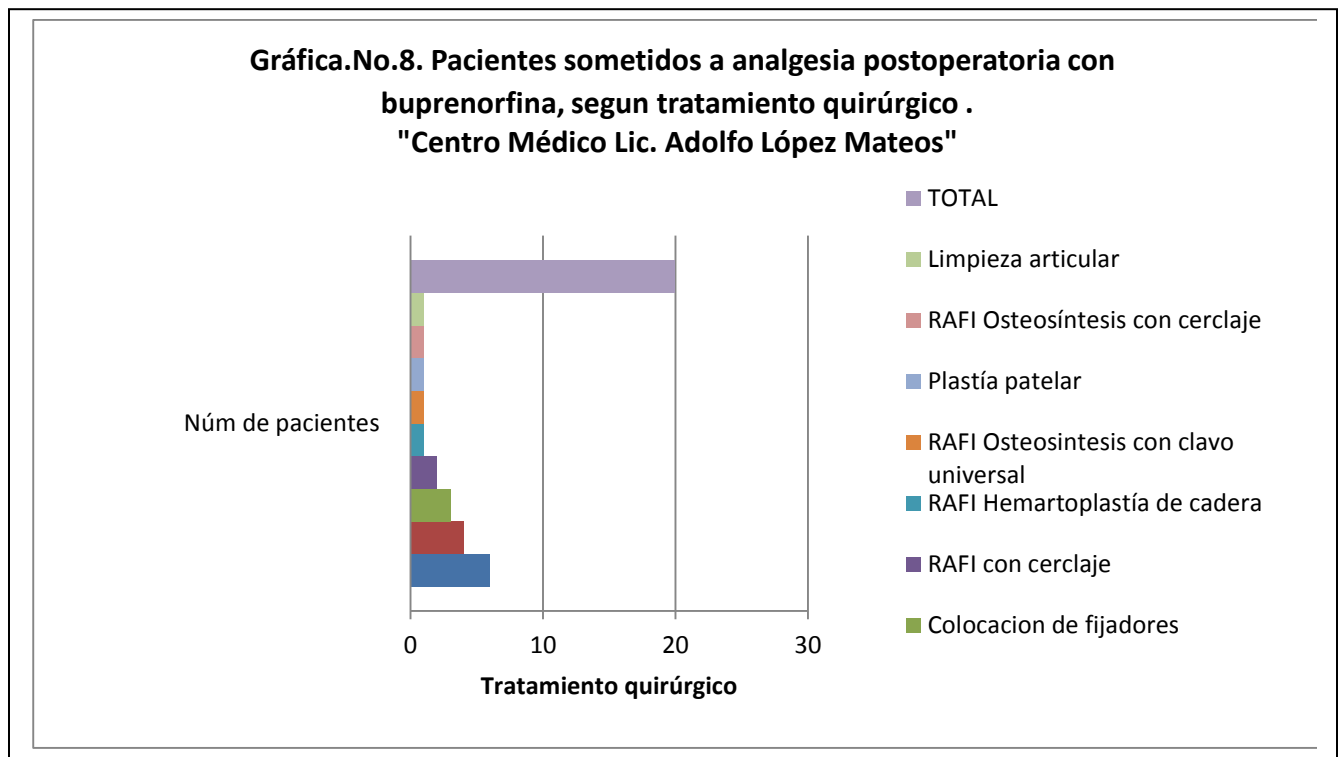


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”) Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.8.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según tratamiento quirúrgico "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos"**

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Núm. de pacientes	%
RAFI Osteosíntesis con placa	6	30
RAFI Osteosíntesis	4	20
Colocación de fijadores	3	15
RAFI con cerclaje	2	10
RAFI Hemiartoplastía de cadera	1	5
RAFI Osteosíntesis con clavo universal	1	5
Plastia patelar	1	5
RAFI Osteosíntesis con cerclaje	1	5
Limpieza articular	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

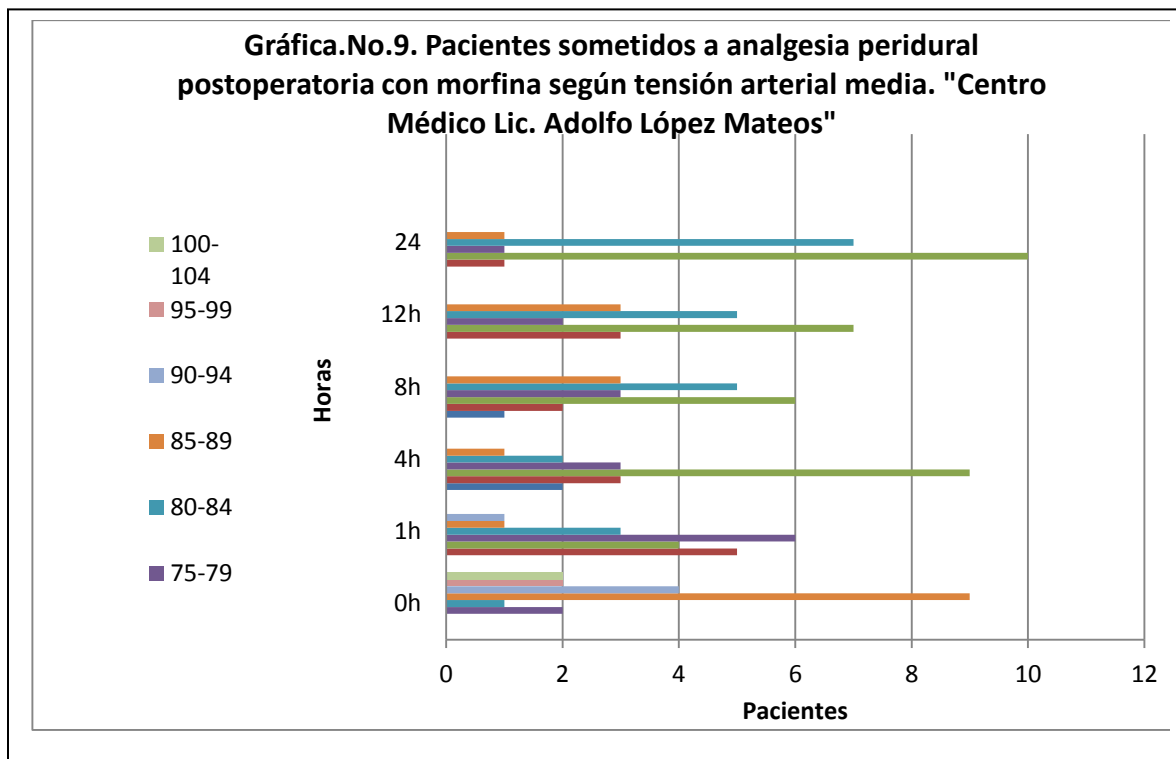


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

Cuadro.No.9. Pacientes sometidos a analgesia epidural postoperatoria con morfina según tensión arterial media. "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos"

Tensión arterial Media	Tiempo en horas						Promedio pacientes
	0h	1h	4h	8h	12h	24h	
60-64	0	0	2	1	0	0	2
65-69	0	5	3	2	3	1	3
70-74	0	4	9	6	7	10	7
75-79	2	6	3	3	2	1	3
80-84	1	3	2	5	5	7	4
85-89	9	1	1	3	3	1	3
90-94	4	1	0	0	0	0	3
95-99	2	0	0	0	0	0	2
100-104	2	0	0	0	0	0	2

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

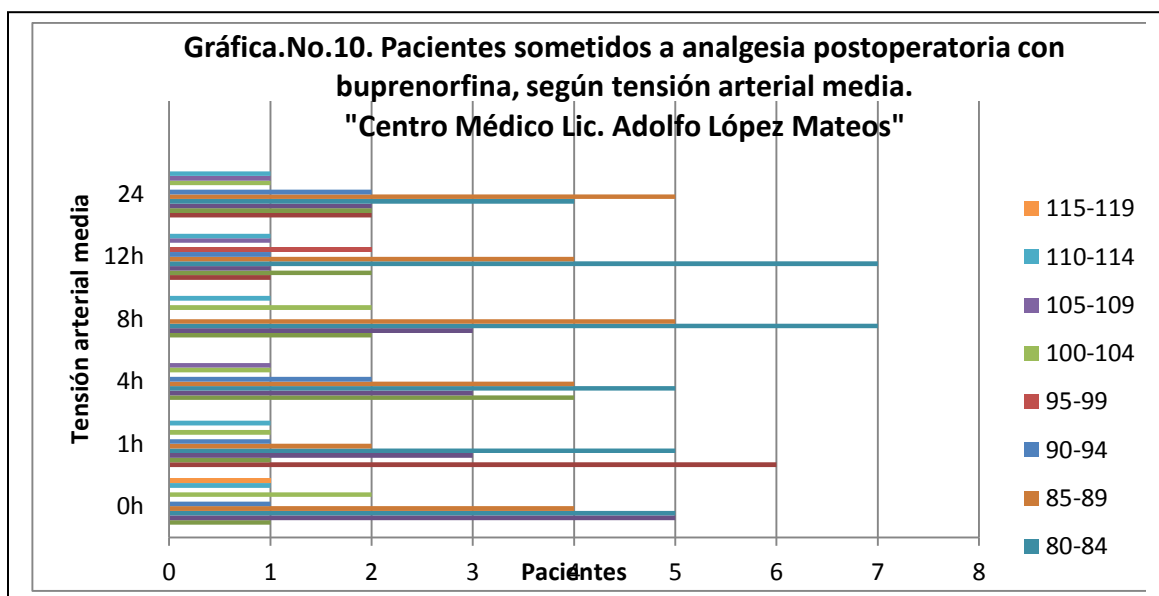


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

Cuadro.No.10.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según tensión arterial media. "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos"

Tensión arterial Media	Tiempo en Horas						Promedio pacientes
	0h	1h	4h	8h	12h	24h	
60-64	0	0	0	0	0	0	0
65-69	0	6	0	0	1	2	3
70-74	1	1	4	2	2	2	2
75-79	5	3	3	3	1	2	3
80-84	5	5	5	7	7	4	5
85-89	4	2	4	5	4	5	4
90-94	1	1	2	0	1	2	1
95-99	0	0	0	0	2	0	2
100-104	2	1	1	2	0	1	1
105-109	0	0	1	0	1	1	1
110-114	1	1	0	1	1	1	1
115-119	1	0	0	0	0	0	1

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

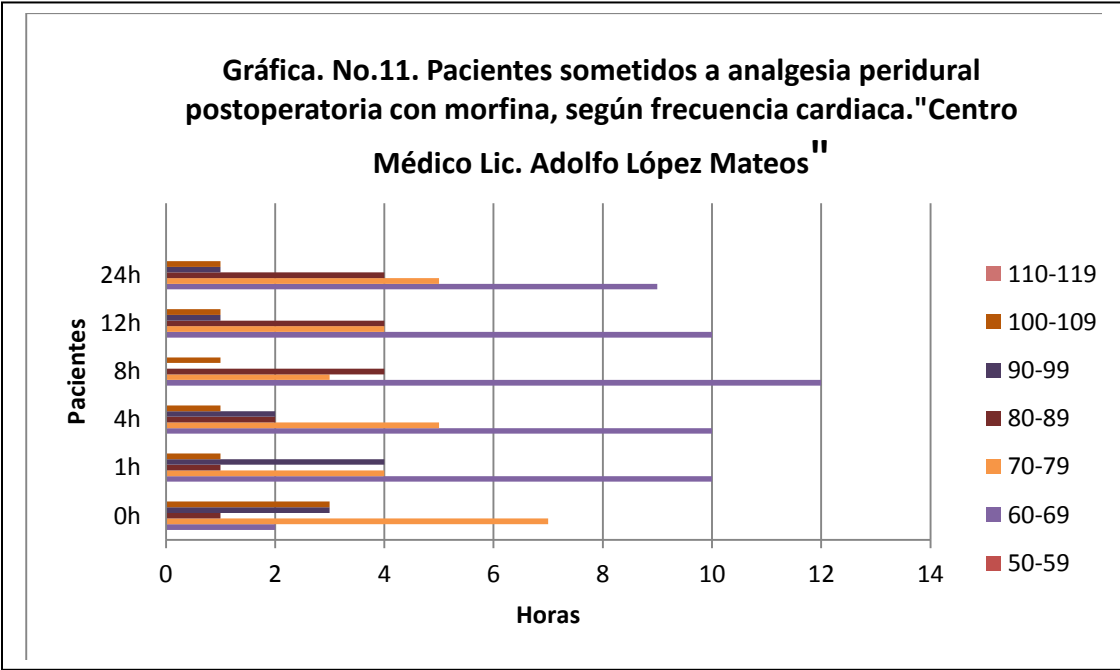


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.11. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según frecuencia cardiaca.**

FRECUENCIA CARDIACA	Tiempo en horas						PROMEDIO PACIENTES
	0h	1h	4h	8h	12h	24h	
50-59	3	4	0	0	0	0	0
60-69	2	10	10	12	10	9	9
70-79	7	4	5	3	4	5	5
80-89	1	1	2	4	4	4	3
90-99	3	4	2	0	1	1	2
100-109	3	1	1	1	1	1	1
110-119	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

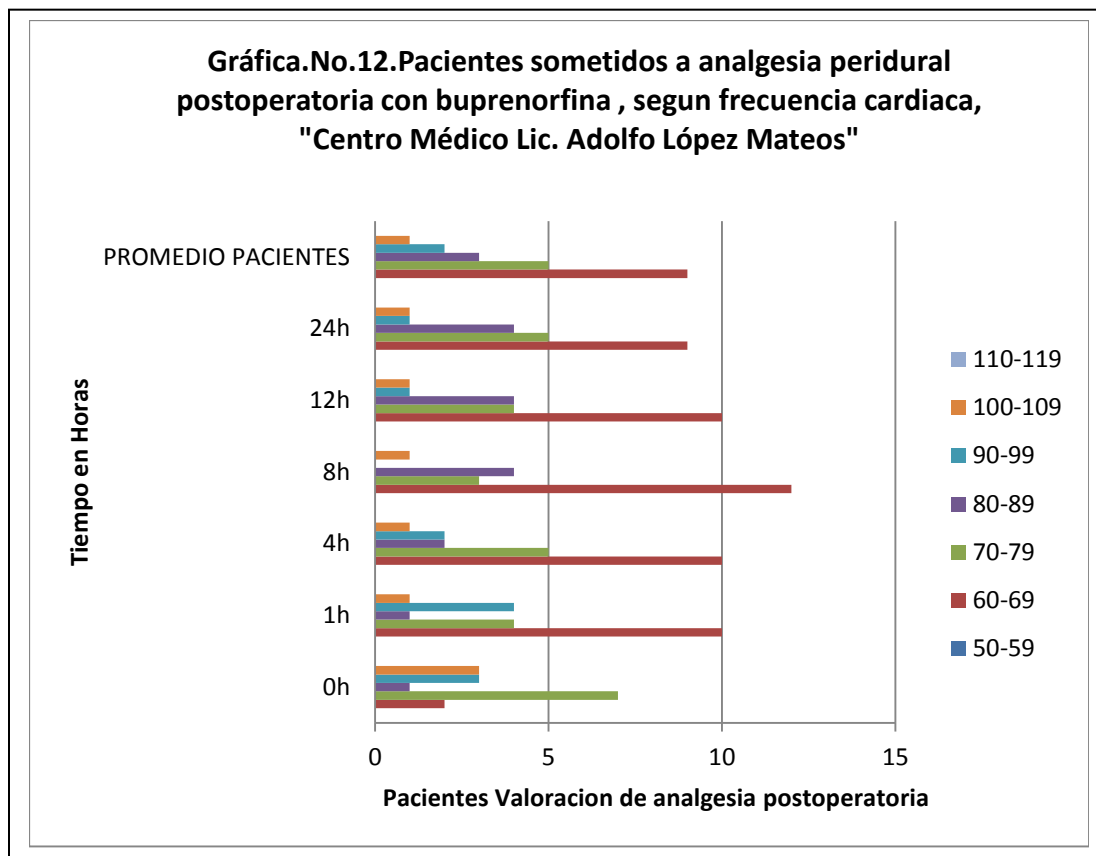


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

Cuadro.No.12. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según frecuencia cardiaca.

FRECUENCIA CARDIACA	Tiempo en horas						PROMEDIO PACIENTES
	0h	1h	4h	8h	12h	24h	
50-59	0	0	0	0	0	0	0
60-69	2	10	10	12	10	9	9
70-79	7	4	5	3	4	5	5
80-89	1	1	2	4	4	4	3
90-99	3	4	2	0	1	1	2
100-109	3	1	1	1	1	1	1
110-119	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.



Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

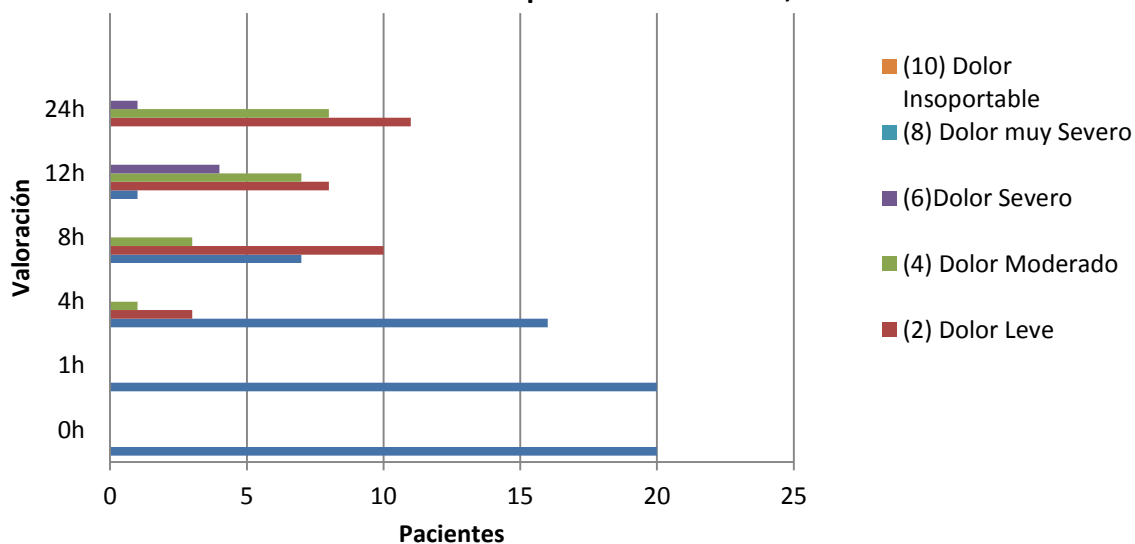
**Cuadro.No.13. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según valoración del dolor percibido (1)**

**"Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos" Toluca México 2012**

VALORACION DEL DOLOR	0h	1h	4h	8h	12h	24h	PROMEDIO PACIENTES
(0) Sin dolor	20	20	16	7	1	0	11
(2) Dolor Leve	0	0	3	10	8	11	5
(4) Dolor Moderado	0	0	1	3	7	8	3
(6) Dolor Severo	0	0	0	0	4	1	1
(8) Dolor muy Severo	0	0	0	0	0	0	0
(10) Dolor Insoportable	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

**Gráfica.No.13. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según valoración del dolor (1). "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos" Toluca, México. 2012**



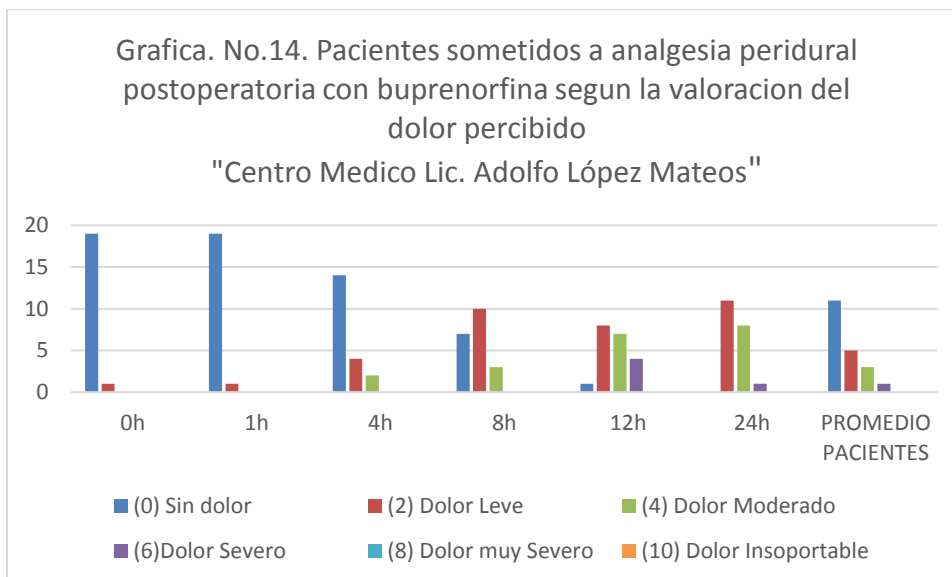
Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

**Cuadro.No.14. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según valoración del dolor percibido (1)**

**"Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos" Toluca México 2012**

VALORACION DEL DOLOR	0h	1h	4h	8h	12h	24h	PROMEDIO PACIENTES
(0) Sin dolor	19	19	14	7	1	0	11
(2) Dolor Leve	1	1	4	10	8	11	5
(4) Dolor Moderado	0	0	2	3	7	8	3
(6) Dolor Severo	0	0	0	0	4	1	1
(8) Dolor muy Severo	0	0	0	0	0	0	0
(10) Dolor Insoportable	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.



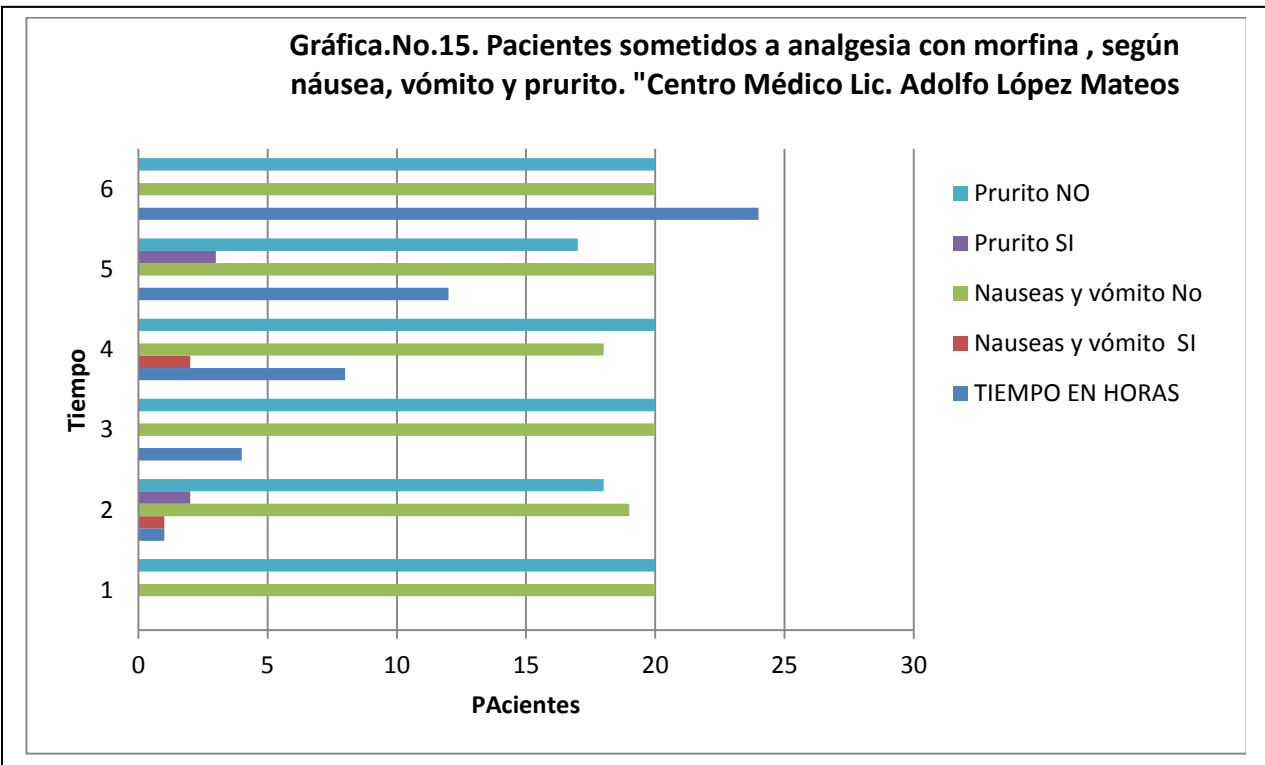


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca,

**Cuadro.No.15. Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con morfina, según náusea, vómito y prurito. "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos". Toluca, México. 2012**

TIEMPO EN HORAS	Nauseas y vómito SI	Nauseas y vómito No	Prurito SI	Prurito NO	TOTAL No
0	0	20	0	20	20
1	1	19	2	18	18.5
4	0	20	0	20	20
8	2	18	0	20	19
12	0	20	3	17	18.5
24	0	20	0	20	20

Estado de México.

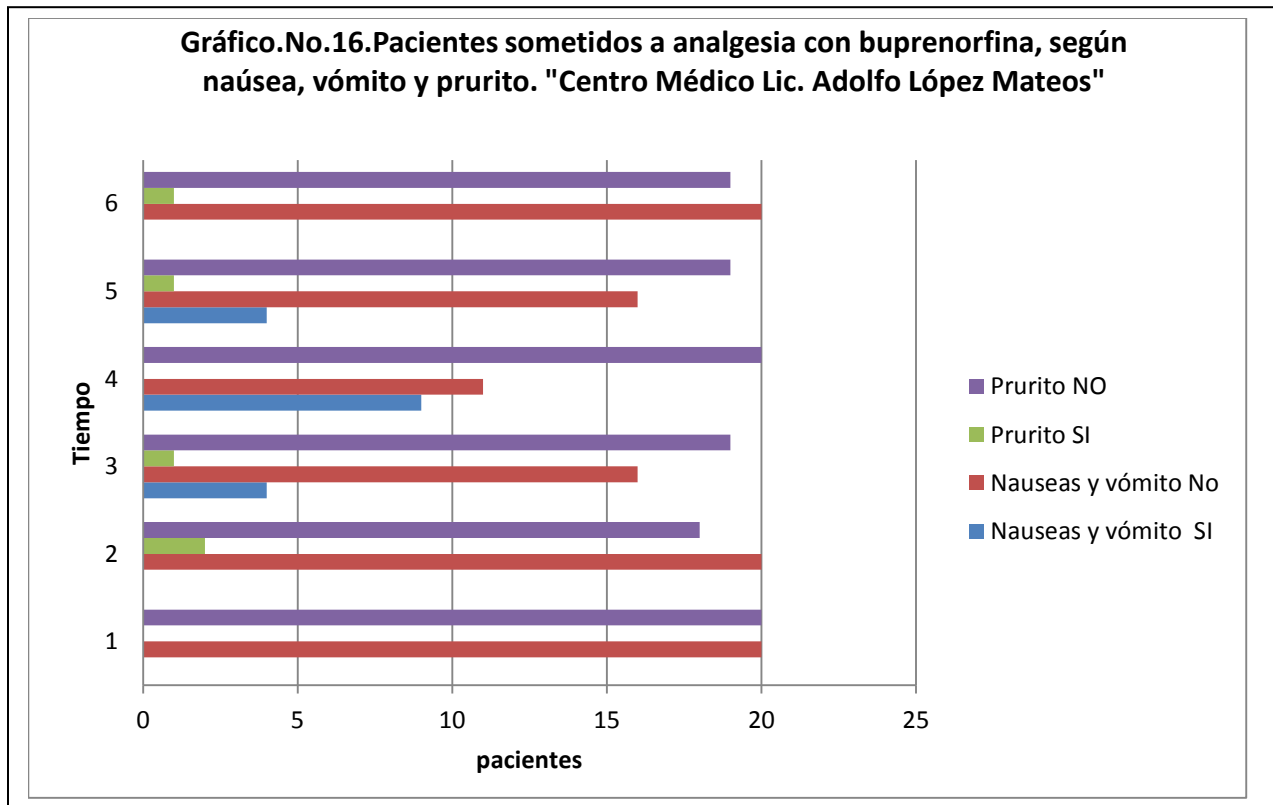


Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

Cuadro.No.16.Pacientes sometidos a analgesia peridural postoperatoria con buprenorfina, según náusea, vómito y prurito. "Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos" Toluca, México 2012

TIEMPO EN HORAS	Nauseas y vómito si	Náuseas y Vómito No	Prurito si	Prurito no	Total no	Total %
0	0	20	0	20	20	100
1	0	20	2	18	19	95
4	4	16	1	19	17.5	88
8	9	11	0	20	15.5	78
12	4	16	1	19	17.5	88
24	0	20	1	19	19.5	98

Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.



Fuente: Hoja de recolección de datos (archivo del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos") Cd. Toluca, Estado de México.

## VIII. CONCLUSIONES

1. La calidad de analgesia peridural post operatoria en el grupo de pacientes que se les proporciono morfina, fue superior a la encontrada en el grupo con analgesia a base de buprenorfina.
2. La duración analgésica de la morfina tuvo mejor calificación que la de buprenorfina
3. Los efectos colaterales se presentaron de manera más frecuente en la analgesia con buprenorfina, que en el grupo al que se le administro morfina
4. No hubo necesidad de contra restar los efectos colaterales adversos en ambos grupos y tipo de analgesia
5. A pesar de los efectos colaterales podemos considerar a ambos fármacos como seguros de usar para la analgesia post operatoria en los pacientes con los diagnósticos y tratamientos referidos.
6. No se observó depresión respiratoria en ninguno de los dos grupos de pacientes como en el caso descrito en la literatura disciplinaria.
7. El costo del manejo del dolor post operatorio en este tipo de pacientes, es mucho menor que con otros analgésicos
8. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio se confirmó la hipótesis de trabajo planteada planteada.

## IX.SUGERENCIAS

1. El uso de este tipo de analgesia es recomendable en pacientes con características similares a los referidos en este estudio ya que en general se obtuvieron resultados satisfactorios.
2. En algunos pacientes, al parecer se requerirán dosis de rescate sobre todo cuando la analgesia sea con buprenorfina.
3. Aun con los buenos resultados obtenidos en este trabajo de investigación es conveniente la vigilancia y monitoreo de pacientes a los cuales se les indica este tipo de analgesia post operatoria
4. La disposición oportuna de ambos fármacos, debe mantenerse en el Centro Medico "Lic. Adolfo López Mateos"
5. La utilidad de la morfina y de la bupremorfina debe ser exclusiva del servicio de anestesiología ya que ambos fármacos pertenecen al grupo de los narcóticos.
6. Se debe considerar el estudio de la analgesia postoperatoria diversificando y ampliando el estudio de analgesia postoperatoria en hospitales de urgencia traumatológicas, en particular sobre asunto costo-beneficio

## X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Miller Ronald. Texto de anestesia. Dolor agudo postoperatorio tomo II pags. 2263-2280 Ed. Harcourt Brace cuarta edición.
- 2.- Barash Paul. Texto anestesia clínica. Opioides tomo I, pags. 389-420, Ed. Mc Hill Interamericana, tercera edición.
- 3.- Pirec Vesna, Lu Ying. The combined effects of N-type calcium channel blockers And morphine on A (delta) versus C fiber Mediated nociception. Anesthesia and analgesia 2001; 92:239-243.
- 4.- Bailey Peter, Lu Jeffrey, Pace Nathan. Effects of intrathecal morphine of ventilator response to hypoxia. The New England Journal of Medicine. 2000;343:1228-1234.
- 5.-Robert Jan, Homes, Michael Voets, Allan Verkain, eficacia y seguridad de tramadol versus morfina para el dolor postoperatorio de moderado a severo con atención especial a depresión respiratoria. Anesthesia and analgesia 1995: 510-514.
- 6.- physician's Desk Reference 49th ed Montvale, NJ Medical economics 1995.
- 7.- Steling RK pharmacology and physiology in anesthetic practice 2n Ed. Philadelphia JB Lippincott Compa ny 1991.
- 8.- Dr. Armando Romero Garcilazo. Aanalgesia postoperatoria, efectos del clohidrato de buprenorfina contra clohidrato de nalbufina. Anestesiología mexicana en internet.
- 9.-monografia Pisa Graten (Sulfato de morfina).
- 10.- Whites Farma. Monografia Temgesic.
- 11.- PAC anestesia-1 farmacologia aplicada a la anestesia. Toma A-3, Pags 5-18.

- 12.- Mark G. Mandabach Md. Intrathecal and epidural analgesia. Critical Care 1999;15:1-8.
- 13.- David F Volles, FarmD,BCPS, Robb McGory, Pharmacokinetic Considerations, Critical Care Clinics, 1999;15:1-12.
- 14.- Mona L. Austrup, Gideon Korean, Analgesic agents for the Posoperative period surgical Clinics of Nort America 1999;79:1-12.
- 15.- Umenhohofer, wolfgang, Arends Rosalin, Shen Danny. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered Morphina, fentanyl, Alfentanyl and Sufentanil.
- 16.- Ray H. dAmours, Michael Ferrante. Farmacos perioperatorios y tratamiento del dolor posoperatorio. Clinicas de anestesiología de norteamerica 1999,pags 261-277.
- 17.- Jose Luis Gutierrez Garcia. Endorfinas y analgesia. Clinica del dolor. 1999; 1:7-9.
- 18.- Anselmo Garza Hinojosa. Anlgesia posoperatoria. Manual de analgesia obstétrica. 2000;19-26.
- 19.- V. Dahl and J.C. Reader. Non-opioid postoperative analgesia. Acta scandinavica. 2000;44:292-304.
- 20.- Cecilia Loaiza Ch. Gregorio A. Gomez Diaz, Daniel Flores Lopez. Control del dolor despues de la intervención quirúrgica de la pelvis por traumatismo. Anestessia en Mexico. 1999;11:120-25.
- 21.- Vicente García Olvera. La historia Clinica del dolor. Clinica del dolor 1999;1:4-6