

**ANALGESIA POST PARTO CON MORFINA EPIDURAL: EFECTIVIDAD
ANALGÉSICA DE DOS DOSIS DIFERENTES COMPARADAS CON PLACEBO**

**DARÍO JOSÉ PEREA SOLANO M. D.
POSTGRADO ANESTESIOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**TUTOR
JOSÉ RICARDO NAVARRO
PROFESOR ASOCIADO**

BOGOTÁ, 2011

I. TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	2
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	4
2.1 Objetivo general.....	4
2.2 Objetivos específicos.....	4
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1 Antecedentes Históricos.....	6
3.2 Uso de opiáceos por vía epidural.....	7
3.2.1 Clasificación de los opiáceos.....	7
3.2.2 Efectos secundarios de los opiáceos intratecales y epidurales.....	7
3.3 Dolor post parto.....	15
4. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	16
5. METODOLOGIA.....	17
5.1 Definición del método.....	17
5.2 Definición de la intervención.....	17
6. HIPOTESIS.....	19
6.1 Hipótesis nula.....	19
6.2 Hipótesis alterna.....	19
6.3 Población y muestra.....	19
6.4 Muestra.....	20
6.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	20
6.5.1 Criterios de inclusión.....	20
6.5.2 Criterios de exclusión.....	20
6.6 Variables.....	21
Técnicas de recolección.....	21
6.7 Instrumentos de recolección.....	22
7. CONSIDERACIONES ETICAS:.....	24
8. MANEJO DE LA INFORMACIÓN.....	25
8.1 Procesamiento de la información.....	25
8.2 Programa para el análisis.....	26
9. RESULTADOS.....	27
10. DISCUSION DE RESULTADOS.....	30
11. CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA	

ANEXO 1 Formato de recolección de datos

ANEXO 2 Formato Ficha técnica trabajo

ANEXO 3 Consentimiento informado

INTRODUCCIÓN

La anestesia gineco obstétrica ha centrado su atención en la analgesia y manejo del trabajo de parto dejando olvidada a la analgesia del postparto, siendo manejada usualmente con analgésicos orales (que tienen efecto techo), olvidando una vía tan importante como la vía epidural ya instaurada en las pacientes como parte del manejo de la analgesia del trabajo de parto¹.

Muchos estudios han demostrado la incidencia del dolor postparto, en especial el dolor perineal, que está condicionado por muchos determinantes: primigestantes, desgarros vaginales, instrumentación, etc.; se han encontrado tasas hasta del 75% de dolor perineal en el postparto vaginal cuyo factor desencadenante ha sido el trabajo de parto².

La administración epidural de morfina en el puerperio es un procedimiento sencillo, económico y más cuando se cuenta con el catéter para manejo analgésico del dolor en el trabajo de parto, ya que el catéter es colocado durante el trabajo de parto y es retirado una vez que se obtiene el fruto de la concepción.

El manejo del dolor es de vital importancia en los pacientes y diferentes estudios han demostrado que el dolor post parto vaginal interfiere en la realización de actividades diarias como la deambulación, la sedestacion limitando a la madre al reposo en cama, y adicionando riesgos de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar.

La determinación de la efectividad analgésica postparto de dos dosis diferentes de morfina posterior al parto han sido objeto de un trabajo previamente publicado², donde se demuestra la efectividad analgésica de la morfina; sin embargo es importante establecer una dosis efectiva con mínimos efectos adversos y valorar la efectividad de este manejo en nuestra población, ya que no existen estudios que valoren la presencia de dolor postparto.

Una limitante para el uso de morfina epidural son sus efectos adversos, sin embargo basados en evidencia previa, dosis bajas de morfina en pacientes obstétricas conllevan mínimos efectos adversos.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la efectividad analgésica post parto de dos dosis diferentes: 2mg y 3mg de morfina epidural comparadas con placebo en el manejo de la paciente obstétrica para el dolor postparto vaginal? Las pacientes previamente tendrán catéter epidural recibiendo un manejo convencional de analgesia del trabajo de parto.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad de dosis de 2mg y de 3 mg de morfina epidurales versus placebo, empleadas para analgesia post parto vaginal, en pacientes quienes recibieron analgesia epidural para su trabajo de parto

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1. Precisar si existen disparidades en el dolor post parto cuando se utiliza morfina epidural vs placebo.

2.2.2 Precisar si existen disparidades en el dolor post parto cuando se utiliza una dosis de 2mg vs 3mg y placebo en el manejo del dolor post parto

2.2.2. Cuantificar la necesidad de analgésicos requeridos por aquellos pacientes que se manejan con morfina epidural vs placebo.

2.2.3. Establecer si se presentan diferencias en los consumos de analgésicos cuando se emplea la morfina epidural.

2.2.4. Establecer la efectividad diferencial de dos dosis de morfina epidural para la analgesia post parto.

2.2.5. Estimar la duración de acción de la morfina a las dosis planeadas y de acuerdo a la vía de administración descrita.

2.2.6. Cuantificar la incidencia de efectos secundarios; en especial prurito, náusea o vómito y retención urinaria con el empleo de morfina epidural como analgesia postparto.

2.2.7. Señalar el grado de satisfacción de las pacientes, a quienes se les administra morfina intratecal, como parte de la técnica anestésica, para el procedimiento quirúrgico, comparado con aquellos que no la reciben.

2.2.8 Estimar la incidencia de dolor post parto en las pacientes a estudio en comparación a datos registrados en otras instituciones

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El alivio puro del dolor sin efectos secundarios, ha sido una meta esquiva buscada por el hombre desde los inicios de su historia.

El manejo del dolor en el trabajo de parto se ha desarrollado de diferentes formas de acuerdo a cada cultura y política social, otorgándole al postparto unos cuidados que en términos generales interfieren con el desarrollo de actividades físicas y limitan la actividad incluso hasta los que corresponden al cuidado del recién nacido. Incluso en el manejo tradicional del trabajo de parto de nuestras instituciones se confina a la paciente en cama como garante de los primeros cuidados del recién nacido, entre ellos la lactancia, y se olvida la mayoría de las veces del dolor materno.

Los opiáceos, además de constituir el pilar fundamental en el tratamiento del dolor, son quizás las drogas más antiguas, las más estudiadas y las que han permitido mayores logros en el proceso de aliviar el dolor. El uso del opio se remonta a 4.000 años y sus efectos secundarios, en especial la depresión respiratoria, fueron advertidos hace aproximadamente 600 años.

No obstante esta larga historia, fue sólo hasta 1.971, cuando se iniciaron los descubrimientos que hacen posible la administración de estas sustancias de múltiples formas y por variadas vías, con el hallazgo de los receptores específicos de opiáceos en fracciones celulares de cerebro de ratón. En 1.973 estos receptores fueron identificados en el cerebro de los mamíferos⁶, y en 1.976, en la médula espinal de los primates.⁶ La primera experiencia sobre la efectividad de los opiáceos intratecales para el alivio de dolor fue realizada por Yaksh y Rudy en 1.976 utilizando un modelo animal.⁹ De esta manera se abrió el camino para que en 1.979 Behar y cols.³ y Wang y cols.⁴ informaran el uso, por primera vez, de opiáceos epidurales e intratecales en humanos para el manejo de dolor postoperatorio.

El uso de los opiáceos en la paciente obstétrica inicia en Austria con Richard Von Steimbuchel, quien describe el uso de morfina y escopolamina subcutánea en mujeres en trabajo de parto; la técnica fue utilizada también por Carls Gauss y Bernard Kroing en Alemania, quienes describieron su uso administrando la dosis en forma intermitente, iniciaban con 10mg que producía una pobre analgesia, pero la desorientación que producía la escopolamina y la depresión respiratoria que producía la morfina resultaban en innumerables problemas. La técnica fue llevada a Estados Unidos por Macclure y colaboradores,² quienes la implementaron y difundieron, en busca del control de la analgesia del trabajo de parto; este conocimiento llegó a influir en Inglaterra, donde incluso se impuso de manera ambulatoria y domiciliaria¹⁰.

En 1942 Edwards y Hinginson en Gran Bretaña usaron la tetracaina a nivel epidural sacro para el manejo del dolor del parto de forma intermitente y en 1947 Manuel Martínez Curbelo en la Habana (Cuba) reportó los primeros casos de uso de un catéter epidural para el manejo analgésico continuo

Después de los trabajos de los años de 1975 y 1976 con opiáceos epidurales para manejo del dolor postoperatorio en grandes cirugías, se inicia su uso en obstetricia para el dolor del trabajo de parto inicialmente con morfina, luego con fentanyl y sufentanyl, dadas las latencias más cortas de estas últimas, logrando obtener analgesia del trabajo de parto, pero lastimosamente no se tuvo en cuenta el manejo del dolor postparto ¹⁰⁻²⁷.

3.2 Uso de opiáceos por vía epidural

3.2.1 Clasificación de los opiáceos

Los opiáceos pueden ser naturales o sintéticos y de la familia de los fenantrenos (morfina) o de las bencilisoquinolonas (fentanyl). Existen además opiáceos endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfinas) los cuales funcionan como un sistema endógeno analgésico. Estas se derivan de tres moléculas precursoras: proencefalina A, pro-opiomelanocortina y prodinorfina.⁷ Los opioides también participan en la modulación de procesos endocrinos y del sistema inmune.⁸

Estos fármacos interactúan con diferentes receptores periféricos y centrales, que se caracterizan por poseer propiedades fisiológicas y farmacológicas particulares y de los cuales se han descrito diferentes subtipos (alfa, Beta y Gama) aun sin plena evidencia que las soporte: ¹¹

- μ : Es el receptor prototípico de la morfina, se describen dos clases.
 μ_1 receptor que posee acción analgésica y son activados de forma endógena por encefalinas; están relacionados con la dependencia física y en menor medida con la depresión respiratoria.
 μ_2 , receptor que activa los efectos adversos como depresión respiratoria, bradicardia, euforia, íleo y dependencia física.
Ubicados principalmente en la Corteza cerebral lamina III y IV, Talamo, Sustancia gris periacueductal, Medula espinal
- δ : Este receptor modula la actividad del μ , es selectivo para encefalinas endógenas pero los fármacos opiáceos pueden unirse a él.
Se encuentra en nucleo pontino, amígdala, bulbo olfatorio, corteza profunda
- κ : Existen tres tipos 1,2,3 y tienen actividad analgésica, sedación, disforia y efectos psicomiméticos, además inhiben la liberación de vasopresina. Los agonistas kappa puros no producen depresión respiratoria.
Se encuentran en hipotalamo, sustancia gris, medula

Los receptores de opioides existen en la médula espinal, por lo cual se emplean a nivel intratecal y epidural, especialmente para manejo de dolor POP. A diferencia de los anestésicos locales (administrados también por vía subarácnoidea), los opioides no afectan el sistema nervioso simpático, el tono muscular ni la propiocepción. ^{8,9}

El asta dorsal de la médula espinal contiene receptores μ , δ , κ , sitio de unión de los opiáceos aplicados a través de la vía intratecal y es el sitio donde se procesa la información dolorosa aferente. La activación de los receptores μ_1 y δ disminuye el dolor somático a través de la hiperpolarización de la neurona causada por aumento de la conducción de potasio, en tanto que los receptores μ_1 y κ atenúan el dolor visceral inhibiendo la liberación de la sustancia P la que a su vez bloquea la entrada de calcio a las neuronas.^{8,9}

Los receptores de opiáceos modulan la respuesta mediante complejos mecanismos:

- la desensibilización, definida como una pérdida de la función por exposición prolongada a un agonista, pero poco se conoce del mecanismo por el cual ocurre.¹¹
- La internalización del receptor inducida por agonistas (aproximadamente el 50% de los receptores se internalizan dentro de 6 minutos de iniciada la acción de los agonistas).
- “down-regulation” por el cual la célula llega a desensibilizarse a un prolongado tratamiento agonista; se caracteriza por una pérdida generalizada de receptores intracelulares y de superficie. Se piensa que esta sea la causa de la tolerancia a las drogas. El uso prolongado de antagonistas tiene un efecto opuesto o “up-regulation”.¹⁰

La difusión de estos fármacos opiáceos a través de las membranas raquídeas está determinada por su liposolubilidad. El metabolismo no afecta la duración de acción de los opioides administrados por vía intratecal. La duración de los opioides lipofílicos depende de la absorción sistémica y la de los hidrofílicos por la absorción de las granulaciones aracnoideas rostrales.⁸ Estos últimos permanecen mayor tiempo en el LCR y migran lentamente a niveles altos por lo que pueden deprimir la función respiratoria varias horas después de la aplicación. Aunque la morfina es hidrofílica también puede producir depresión respiratoria temprana por absorción sistémica.

La creciente aplicación de opiáceos epidurales para el tratamiento del dolor postoperatorio a partir de 1.980, ha permitido acumular una considerable experiencia específicamente en cuanto a la incidencia de efectos secundarios clínicamente relevantes.¹¹ Sin embargo, la administración epidural de morfina ha sido desplazada por otros opiáceos con latencias más cortas como el fentanyl y sufentanyl; además persiste la creencia, derivada de los estudios de la década de 1.980, de que esta ruta está asociada con una menor eficacia, mayores efectos secundarios y depresión respiratoria.¹²⁻¹⁷

Uno de los estudios prospectivos más extensos sobre la seguridad y eficacia de los opiáceos intratecales, se realizó durante siete años, con 5.969 pacientes quirúrgicos en el Indiana University Hospital²¹, empleando dosis de morfina que variaron entre 0.2 y 0.8 mg según el sitio de la intervención. El 74% de pacientes recibieron, además de la morfina, una combinación de fentanyl (25 a 50 microgramos) y bupivacaína (3.75 mg), el 23% una combinación de morfina más fentanyl y sólo un 1.5% morfina sola. Todos los pacientes tuvieron, así mismo, disponibilidad de analgesia complementaria, mediante bombas de PCA que contenían morfina o meperidina.

Con éste esquema de manejo la incidencia de fue del 37% para el prurito, 25% para la náusea y el vómito y del 3% para la depresión respiratoria. Esta última fue definida como disminución de la frecuencia respiratoria a 10 respiraciones por minuto o menos. La baja frecuencia respiratoria fue detectada con varias horas de anticipación, jamás requirió intubación de urgencia y en todos los casos se controló con la administración de naloxona. No fue posible cuantificar la retención urinaria dado que a un gran número de pacientes se les colocó rutinariamente sonda vesical. La cefalea debida a punción de la duramadre se presentó en 31 pacientes (0.54%), de los cuales 21 (0.37%) necesitaron parche hemático epidural.

Recientemente un meta análisis analizó la frecuencia de efectos adversos al usar morfina subaracnoidea en diferentes cirugías encontrando que la morfina puede aumentar de forma leve el riesgo de náusea y vómito comparado con placebo, náusea (RR 1.4, 95% CI 1.1–1.7), vómito (RR 3.1, 95% CI 1.5–6.4) y prurito (RR 1.8, 95% CI 1.4–2.2). A altas dosis (mas de 0.3mg) se aumenta el riesgo de prurito (RR 5.0, 95% CI 2.9–8.6), pero no náusea (RR 1.2, 95% CI 0.9–1.6) o vómito (RR 1.3, 95% CI 0.9–1.9)⁵.

Para depresión respiratoria no se encontró relación con dosis menores de 0.3mg pero con dosis más altas el riesgo aumenta

A principios de la década de 1.990 aparecieron en la literatura los resultados de los estudios de manejo extra-hospitalario o ambulatorio del dolor con opiáceos epidurales, anestésicos locales o combinaciones de ambos, en pacientes con síndromes dolorosos, dolor por cáncer y dolor postoperatorio, en los cuales la incidencia de depresión respiratoria es nula, lo que se atribuye a las bajas dosis empleadas.²³⁻²⁸ Dado que aproximadamente el 3% - 10% de la morfina que se administra por vía epidural atraviesa la duramadre, es posible calcular la cantidad que estará disponible en el LCR, presumiblemente de manera similar a si esta cantidad se inyectara en el espacio subaracnoideo. Estas consideraciones teóricas permiten anticipar la hipótesis de que es factible el uso ambulatorio seguro de la morfina intratecal para manejo del dolor agudo, particularmente el postoperatorio, a condición de que no se superen las dosis espinales teóricas, calculadas a partir de las administradas por vía epidural en las cantidades que han demostrado ser seguras.

Este cálculo nos permitiría intuir que la aplicación de 2 -3mg de morfina supondrían el paso de máximo 0.3mg de forma subaracnoidea, que son las dosis consideradas como bajas para la evaluación de efectos adversos encontrado en el meta análisis que se mostró previamente^{1a}

La administración epidural de opiáceos produce, también, concentraciones importantes en el LCR. El paso a través de la duramadre esta considerablemente influenciado por la liposolubilidad, sin olvidar que el peso molecular juega un importante papel. Posterior a la administración de fentanyl, las concentraciones pico en LCR se alcanzan en 10 a 20 minutos y en 6 cuando se utiliza un opiáceo más liposoluble, como el sufentanyl. Por el contrario, el pico de concentración con la morfina se obtiene una a cuatro horas después. La proporción de morfina que cruza la duramadre es aproximadamente del 3%. Como consecuencia de la rica irrigación dada por el plexo venoso epidural, la absorción vascular de los opiáceos colocados en este espacio es importante, encontrándose concentraciones sanguíneas de estos fármacos similares a las producidas por la inyección intramuscular de una dosis equivalente.

En pacientes obstétricas la progesterona sería un factor protector contra la depresión ventilatoria incluso se han realizado estudios en los cuales se emplea la progesterona en el manejo de la hipoventilacion alveolar. En un estudio retrospectivo Kato y Shamamoto encontraron una

incidencia de depresión respiratoria en 0.052% maternas con morfina subaracnoidea en cesarea²¹ , una revisión realizada por Carvalho identificó las diferentes tasas de depresión respiratoria en las paciente manejadas con morfina epidural encontrando hasta un 0.9% y en todos los casos revertidas rápidamente con naloxona²².

La presencia de altos niveles de progesterona, que es un potente estimulante respiratorio, explica la hiperventilación y los bajos niveles de CO₂ durante el embarazo y durante la fase lútea del ciclo menstrual; quizás este efecto haga más segura la administración intratecal de morfina como analgesia post-operatoria en operación cesárea

3.2.2 Efectos colaterales de los opiáceos administrados por vía epidural

Los cuatro efectos colaterales clásicos son prurito, náusea y vómito, retención urinaria y depresión respiratoria. Han sido descritos otros numerosos efectos secundarios, como cambios mentales, hiperalgesia, reactivación de la infección por virus herpes simplex labiales, morbilidad neonatal, disfunción sexual, trastornos en la motilidad gastrointestinal y alteraciones en la termorregulación. En general, la mayoría de estos efectos son dependientes de la dosis, pueden ser más comunes si los opiáceos son administrados por vía intratecal y menos si los pacientes han estado crónicamente expuestos a ellos. La interacción con los receptores es responsable de algunos de los efectos pero no de otros.

Prurito

Es el efecto secundario más común. Puede ser generalizado pero más frecuentemente está confinado a la cara, el cuello y la parte superior del tórax¹⁴.

La incidencia varía ampliamente desde el cero hasta el ciento por ciento. Dosis mínimas de morfina (0.2 a 0.8 mg) por vía subaracnoidea muestran un promedio de 37% de incidencia.¹¹ El prurito severo ocurre solamente en menos del 1% de los pacientes y es de más probable ocurrencia en las pacientes obstétricas como resultado de la interacción de los estrógenos con los receptores de opiáceos. Está ampliamente relacionado con la dosis, es decir a mayor dosis del medicamento más prurito y viceversa. Cuando es inducido por la inyección epidural o intratecal de opiáceos es probablemente debido a la migración cefálica del medicamento y la subsecuente interacción con el núcleo del Trigémino localizado en la médula. Responde adecuadamente al uso de antihistamínicos y sólo en casos muy severos requiere el uso de medicamentos antagonistas del receptor de opiáceos Naloxona o de nalbufina. Cuando es ocasionado por opiáceos, se presenta de manera limitada, durante unos minutos posteriores a la aplicación.

Náusea y Vómito

Su incidencia es de aproximadamente 25 a 30%⁸, el mecanismo no parece estar relacionado con la absorción sistémica de la droga. Las náuseas usualmente ocurren dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la inyección y el vómito inmediatamente después. La incidencia

puede o no estar relacionada con la dosis administrada.¹¹ Es más frecuente en mujeres que en hombres. Paradójicamente la administración epidural de opiáceos puede disminuir la incidencia de náusea y vómito postoperatorios

La presencia de náuseas y vómito por opiáceos se han relacionado con algunos factores de riesgo como: mujer, no fumador, antecedente de náuseas y vomitos, y a cirugías como laparoscopia, laparotomía, cirugía plástica y neurocirugía¹³

Este efecto secundario es probable que se deba a la migración cefálica de la droga y su subsecuente interacción con receptores opiáceos localizados en el área postrema. La sensibilización del sistema vesicular al movimiento y la disminución del vaciamiento gástrico producido por los opiáceos, pueden jugar un papel importante en la inducción de las náuseas y el vómito.

Los agonistas opiáceos aumentan el tono muscular de la porción antral del estómago, el duodeno, intestino grueso y los esfínteres; al mismo tiempo, reducen las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares todo lo cual resulta en constipación y retraso de la digestión¹⁸⁻¹⁹.

Retención Urinaria

Este efecto colateral también varía ampliamente entre 0 y 80%. Su determinación precisa se ve obstaculizada porque en una buena proporción de los pacientes se les coloca una sonda vesical por un lapso de 24 horas o más¹¹ Ocurre con más frecuencia en hombres jóvenes; su incidencia no tiene relación con la dosis administrada y puede ser mayor con la morfina intratecal.

El mecanismo no depende de la absorción sistémica, dado que la retención urinaria consecutiva a la administración epidural o intratecal de opiáceos es mucho más común que con la administración intravenosa o intramuscular de dosis equivalentes, por lo cual es probable que esté relacionada con la interacción del opiáceo sobre los receptores localizados en la región sacra de la médula espinal. Responde rápidamente al tratamiento con Naloxona.

Depresión Respiratoria

El efecto secundario más temido es la depresión respiratoria, con poco compromiso clínico relevante.²²⁻²³ La alta incidencia de depresión respiratoria en los estudios iniciales, consecutivos al descubrimiento de receptores de opiáceos en la médula espinal, obedeció a las altas dosis empleadas las cuales variaron entre 2 mg y 12 mg por vía subaracnoidea. Con dosis entre 0.2 y 0.8 mg la depresión respiratoria fue mínima. Se manifiesta como disminución progresiva de la frecuencia respiratoria y podría considerarse más una amenaza que una depresión respiratoria propiamente dicha; jamás ha constituido una amenaza para la vida y revierte fácilmente con naloxona¹⁵⁻¹⁶.

En los estudios más recientes, las dosis han venido reduciéndose de manera importante hasta emplear cantidades tan pequeñas como 50 o 100 µg^{29,30} con las cuales no se informan casos de

depresión respiratoria y se mantiene un efecto analgésico que se extiende por 18 y 28 horas respectivamente.

Se denomina temprana cuando ocurre dentro de las primeras dos horas, luego de la administración epidural de opiáceos liposolubles y con éstos no han sido informados casos de depresión tardía. La absorción sistémica de los opiáceos liposolubles a través del plexo veno epidural, parece ser la responsable de la depresión, por cuanto sus concentraciones sanguíneas se correlacionan con la magnitud de la misma. Con la morfina, por el contrario, no han sido reportados casos de depresión respiratoria temprana, mientras todos los casos tardíos están relacionados con ella. La incidencia de depresión respiratoria en los diferentes estudios depende de cómo ésta es definida; disminución de la frecuencia respiratoria, bradipnea, retención de CO₂, disminución de la saturación de oxígeno o somnolencia y letargia consecutivas a hipercapnia.

La mayoría de los informes de importancia clínica involucran la depresión respiratoria temprana con la administración de opiáceos liposolubles como Fentanyl y Sufentanyl por vía epidural que se absorben a través del plexo venoso epidural, mostrando unas concentraciones sanguíneas que son proporcionales a la magnitud de la depresión. Sin embargo, la migración cefálica del opiáceo también la puede provocar. La depresión respiratoria temprana posterior a la administración intratecal de morfina nunca ha sido descrita.

Todos los estudios clínicos relevantes sobre depresión respiratoria tardía involucran la administración intratecal o epidural de morfina. La inyección única de Fentanyl o Sufentanyl no produce esta depresión, al contrario de lo que ocurre con dosis repetidas o infusiones continuas. Este efecto secundario es debido a la migración cefálica y subsecuente interacción con los receptores localizados en la médula ventral que son importantes en la regulación de la ventilación. La depresión respiratoria tardía con la morfina característicamente ocurre 6 a 12 horas posteriores a su administración epidural o intratecal, persistiendo la amenaza hasta por 12 horas. La bradipnea parecer ser el signo clínico más seguro para el diagnóstico, sin olvidar que la depresión del nivel de conciencia podría ser más confiable, por cuanto puede ser debida a la hipercapnia. La inhalación de dióxido de carbono en voluntarios sanos causa somnolencia y pérdida de la conciencia a PaCO₂ de 80 mmHg. La depresión respiratoria posterior a administración de morfina luego de 24 horas no ha sido descrita. Las pacientes obstétricas parecen tener menor riesgo, quizás debido al incremento en la concentración sanguínea de progesterona que es un potente estimulante respiratorio²⁴.

En las más recientes guías sobre la evaluación, detección y manejo de la depresión respiratoria ocasionada por opiáceos se evidencia la relación con las dosis empleadas. Siendo las dosis utilizadas para este estudio bajas en comparación a las descritas previamente³¹.

El presente estudio se propone evaluar la eficacia de dosis mínimas de morfina, en anestesia epidural en pacientes postparto vaginal. Se propone comparar dos dosis de morfina versus placebo, con dosis bajas que han mostrado efectividad para analgesia después parto vaginal, con una menor incidencia de efectos secundarios. No existe literatura en nuestro medio que cuantifique la incidencia de efectos colaterales ni la incidencia de dolor postparto, por lo que resulta de interés determinarlos en nuestra población.

3.2.3 Morfina como analgésico

La morfina es el alcaloide más importante obtenido de las semillas de la adormidera o la planta del opio, *Papaver somniferum*. Es el prototipo de los agonistas opiáceos y se sigue extrayendo del opio debido a la dificultad que tiene su síntesis química. En forma de sulfato o de clorhidrato se puede administrar en el organismo a través de múltiples vías. El sulfato de morfina es un potente analgésico utilizado para el alivio del dolor agudo o crónico moderado o grave, y también se utiliza como sedante pre-operatorio y como suplemento a la anestesia general. La morfina es el fármaco de elección para el tratamiento del dolor asociado al infarto de miocardio y al cáncer. También se utiliza frecuentemente durante el trabajo de parto, teniendo en cuenta sus efectos sobre las contracciones uterinas del momento en el momento en el que se administra²⁰.

Mecanismo de acción:

La morfina es un potente agonista de los receptores opiáceos μ . Los receptores opiáceos incluyen los μ (mu), κ (kappa), y δ (delta), todos ellos acoplados a los receptores para la proteína G, que actúan como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas. Los sistemas opioides-proteína C incluyen el AMP-cíclico y el fosfolipasa $3C$ -inositol-1,4,5-trifosfato. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia se debe a los cambios en la percepción del dolor a nivel espinal que ocasionan al unirse a los receptores μ 2, δ y κ , y a un nivel más elevado, a los receptores $m1$ y $k3$. La morfina, al igual que otros opiáceos no muestra un efecto "techo" analgésico⁹.

Los opioides actúan como agonistas de los receptores κ cerrando los canales de potasio voltage-dependientes y abriendo los canales de potasio calcio-dependientes (agonistas de los receptores μ y δ), lo que ocasiona una hiperpolarización y una reducción de la excitabilidad de la neurona. La unión de los opiáceos a sus receptores estimula el intercambio de guanosina trifosfato (GPT) del complejo de la proteína G, liberándose una subunidad de dicho complejo que actúa sobre el sistema efector. En el caso de la analgesia inducida por los opioides, el sistema efector es la adenilato ciclasa y el AMP-cíclico localizado en la parte interna de la membrana plasmática neuronal. De esta forma, los opioides disminuyen el AMP-cíclico intracelular inhibiendo a la adenilato ciclasa, una enzima que modula la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P, el GABA o la dopamina¹¹.

Los opioides también actúan como moduladores de los sistemas endocrino e inmunológico. Así, inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón, todo ello debido al bloqueo de los neurotransmisores GABA y acetilcolina. No se sabe muy bien como los agonistas opiáceos estimulan al mismo tiempo procesos estimulantes e inhibitorios.

Desde del punto de vista clínico, la estimulación de los receptores μ producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, disminución del peristaltismo, miosis y dependencia. Los mismos efectos son producidos por la estimulación de los receptores κ , que además producen disforia y algunos efectos psicomiméticos (p.j. desorientación). La miosis es producida por un efecto excitador del segmento autonómico del núcleo del nervio oculomotor, mientras que la

depresión respiratoria se debe a un efecto directo sobre el centro respiratorio del cuarto ventrículo³².

Farmacocinética

El sulfato de morfina se administra por vía oral, parenteral, intratecal, epidural y rectal. Cuando se administra por vía oral tiene entre el 16% y el 33% de la potencia que se observa cuando es por vía intravenosa. Esta pérdida de actividad se debe a que la morfina experimenta una metabolización hepática de primer paso significativa después de su administración oral. Se absorbe muy bien por el intestino y, por vía rectal, su absorción es incluso más rápida. Los alimentos aumentan su absorción. Después de la administración oral, los efectos analgésicos máximos se alcanzan a los 60 minutos; 20-40 minutos cuando se administra vía rectal; 50 a 90 minutos después de la administración subcutánea o intramuscular, y 20 minutos después de su administración intravenosa. Existen formulaciones retardadas cuyo efecto está retrasado y cuyos niveles plasmáticos son má bajos pero más prolongados que los de la morfina normal. La semi-vida de eliminación de la morfina es de 1.5-2 horas, si bien la analgesia se suele mantener entre 3 y 7 horas. En los niños pequeños, el metabolismo de la morfina depende de la edad: los neonatos prematuros tienen una mayor dificultad en transformar la morfina en sus glucurónidos, de manera que en los prematuros la semi-vida de la morfina es de unas 9 horas, en los neonatos nacidos a término de unas 6-7 horas y de 2 horas en los niños mayores de 11 días. El volumen de distribución en todos estos niños es independiente de la edad¹⁶⁻²⁰

La morfina subaracnoidea produce un alto grado de analgesia en dosis mucho menores que las de otros analgésicos, siendo además su aclaramiento más lento. Así, una dosis intratecal de 0.2 a 1 mg ocasiona una analgesia sostenida de hasta 24 horas. La administración epidural de morfina proporciona una analgesia que comienza a los 15-30 minutos y dura entre 4 y 24 horas. Aunque la morfina epidural es rápidamente absorbida, pasando a la circulación sistémica, la analgesia se prolonga incluso cuando ya no existen niveles detectables del fármaco en el plasma. Cuando se utiliza la administración intratecal, las dosis deben ser mucho más bajas: son suficientes dosis equivalentes al 10% de las epidurales para conseguir los mismos efectos analgésicos¹⁴

No se pueden predecir los efectos analgésicos de la morfina en función de los niveles plasmáticos, aunque para cada paciente existe individualmente una concentración plasmática mínima analgésicamente efectiva. La respuesta de los pacientes a la morfina depende de la edad, estado físico y psíquico y el haber sido medicado con opiáceos en otras ocasiones. Tampoco hay una relación clara entre niveles plasmáticos y reacciones adversas, aunque lógicamente, a mayores concentraciones suelen producirse mayores efectos secundarios.

La morfina se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante las enzimas del citocromo P450 2D6, pero también se metaboliza parcialmente en el cerebro y los riñones. Los principales metabolitos son el 3-glucurónido, el 6-glucurónido y el 3,6-glucurónido. Si se administran dosis muy altas de morfina, el 3-glucurónido antagoniza los efectos de la morfina produciendo hiperalgesia y mioclonos. Se cree que este metabolito es el responsable del desarrollo de tolerancia a la morfina. Por el contrario, el metabolito 6-glucurónido es un analgésico más potente que la propia morfina.

La morfina se elimina en forma de los conjugados anteriores por vía urinaria y biliar. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina de 24 horas, mientras que el 7-10% se elimina en las

heces. En los pacientes con disfunción renal, puede producirse una acumulación de los metabolitos con el correspondiente aumento de los efectos tóxicos³².

La morfina atraviesa la barrera placentaria por lo que se debe administrar con precaución durante el embarazo y el parto. Si se utiliza durante el parto, se debe tener disponible un equipo de emergencia y un antagonista opiáceo ya que es elevado el riesgo de depresión respiratoria en el neonato, en particular si es prematuro. Si se administra la morfina durante la segunda fase del parto, puede reducir la fuerza, frecuencia y duración de las contracciones uterinas, mientras que, por el contrario, aumenta la dilatación cervical.

La morfina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, pasando a la categoría D cuando se administra en dosis elevadas, por períodos prolongados o cerca del parto. Los neonatos de madres tratadas con morfina pueden experimentar una depresión respiratoria seria²¹. La administración de morfina en mujeres embarazadas puede producir en el recién nacido depresión respiratoria y síndrome de abstinencia. Los síntomas de este síndrome aparecen a los 1-4 días del nacimiento y se caracterizan por temblores generalizados, hipertonicidad, vómitos, diarrea, hipersensibilidad a los estímulos táctiles, llanto excesivo y fiebre²¹⁻²².

3.3 Dolor post parto

El dolor post parto está determinado principalmente por un dolor somático derivado de la distensión de la piel del periné, este dolor es transmitido por vías aferentes del nervio pudiendo vía S2 – S4 y puede persistir hasta 2-4 semanas dependiendo del grado de trauma, pero se da en mayor intensidad durante las primeras 24 horas. En las primeras semanas este dolor puede interferir con la vida de la materna para sentarse, orinar, pararse o dormir. Sin embargo muchas mujeres después de un parto vaginal en muchas ocasiones realizan medidas como la colocación de hielo y sales locales¹. El mismo cuidado del recién nacido y la estancia en cama disminuye la severidad de este dolor.

Diferentes estudios han mostrado la influencia de factores como ser mujer primigestante, tener episiorrafia, instrumentación en el parto, para una mayor incidencia de dolor postparto.

Sin embargo autores como Mac Cartur en su estudio ha demostrado que también las mujeres sin ninguna de las anteriores condiciones pueden presentar dolor en cerca de un 75% que no se resuelve con el manejo convencional analgésico, (mujeres con desgarros vaginales grado I y II de un 95% y de un 100% en desgarros vaginales grado III y IV en las primeras 24 horas posterior a la atención del parto)²

De acuerdo a lo anterior es pertinente un manejo multimodal del dolor postparto que incluya la vía epidural de las maternas.

4. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En el momento actual no existe evidencia suficiente para considerar que la administración epidural de morfina proporciona una analgesia de excelente calidad y prolongada duración en el manejo del dolor post parto. En nuestro medio el manejo del dolor postparto se realiza con analgésicos por vía oral de baja efectividad

Dosis bajas de morfina pueden ser suficientes para yugular el dolor consecutivo a un parto vaginal, disminuyendo los requerimientos de otros analgésicos, lo cual permite que el dolor remanente sea controlado con mayor facilidad; su duración de acción es prolongada y su costo es extraordinariamente bajo con relación a los analgésicos de uso corriente.

Durante los 25 años transcurridos desde el descubrimiento de receptores de opiáceos en la médula espinal y su uso por primera vez en humanos por vía epidural o subaracnoidea, se han estudiado varios aspectos de estos medicamentos; la efectividad analgésica, los efectos secundarios y la farmacocinética de los opiáceos epidurales o subaracnoideos. Los estudios han llevado a que las dosis inicialmente empleadas: 10 a 15 mg, efectivas en el tratamiento del dolor, pero con alta incidencia de efectos secundarios, se hayan reducido hasta emplear en la actualidad 2 a 3 miligramos. En operación de cesárea existen publicaciones que informan analgesia satisfactoria con 50 microgramos subdurales.

Recientemente han aparecido publicaciones en las que se informa sobre el uso de morfina epidural, para tratamiento del dolor por cáncer, auto-administrada por el paciente en su hogar a través de un catéter epidural. Una aproximación más detallada al comportamiento farmacocinético de los opiáceos administrados por la vía epidural, lleva al concepto de que atraviesan la duramadre de manera proporcional a su liposolubilidad para ejercer finalmente, su acción sobre los receptores de opiáceos de la médula. Dado que solamente el 3% de la morfina aplicada en el espacio epidural atraviesa la duramadre y que este pequeño porcentaje es el responsable de los efectos observados, es comprensible que las dosis empleadas por la ruta subaracnoidea sean aproximadamente, 300 veces menos, que las epidurales.

Parece razonable concluir que si los opiáceos, en particular la morfina, pueden ser administrados con seguridad por vía epidural, incluso de manera ambulatoria, también podrían aplicarse a las maternas como parte de un manejo multimodal del dolor post parto, máxime teniendo en cuenta que en nuestro medio la hospitalización postparto va más allá de 8 horas.

Aunque existen estudios escasos sobre la morfina epidural, para el manejo de la analgesia post parto no se ha definido una dosis estándar y aun existen múltiples temores que restringen su uso basados en los efectos adversos alguna vez descritos .

5. METODOLOGÍA

5.1 Definición del método

Se realizó un estudio tipo ensayo clínico controlado, doble ciego, en pacientes postparto vaginal, que habían recibido una dosis convencional epidural de anestésico local bupivacaina más opiáceo de vida media corta (fentanyl) para analgesia de trabajo de parto.

5.2 Definición de la intervención

La intervención consiste en la administración epidural de morfina en dos dosis diferentes 2mg y 3mg vs placebo 1 hora después de la atención del parto vaginal en pacientes maternas que hayan recibido analgesia epidural en su trabajo de parto, con el propósito de evaluar la efectividad analgésica post operatoria de las diferentes dosis vs el placebo.

En el análisis para establecer si las dosis propuestas son efectiva para el control de dolor postparto, se llevó a cabo mediante la determinación de las diferencias entre los grupos experimentales y el grupo de control, así como en el examen de la significancia estadística de las diferencias encontradas, mediante la aplicación de las pruebas correspondientes de acuerdo a si la variable se distribuía en forma normal o no.

Las principales variables objeto de análisis fueron las siguientes: calificación de la intensidad del dolor, número de analgésicos requeridos, dosis necesaria de los analgésicos empleados para lograr un adecuado control del dolor, número de episodios de dolor y porcentaje de pacientes libres de estos episodios, duración de acción de la dosis utilizada.

Se determinó mediante análisis similares la incidencia de efectos secundarios, en particular los que se describen en forma clásica; prurito, náuseas y vómito, retención urinaria, y depresión respiratoria

Se definieron tres grupos: dos grupos experimental y un grupo control.

El Grupo 1 Experimental recibirá 10 ml de solución anestésica preparados así: 2mg de morfina diluido en solución salina normal 0.9%

El Grupo 2 Experimental recibirá 10 ml de solución anestésica preparados así: 3mg de morfina diluido en solución salina normal 0.9%

El Grupo Control recibirá 10ml de solución Salina Normal (SSN).

Los códigos de aleatorización se guardaron en sobre sellado de manera individual, y los sobres fueron custodiados y destapados luego de que un candidato a participar en el estudio aceptó ser incluido y firmo el consentimiento informado.

5.3 Técnica de Anestesia para el Estudio

En pacientes ASA I y II en trabajo de parto a quienes se les inicia analgesia del trabajo de parto con catéter epidural que ha sido colocado idealmente a nivel de L3- L4 (catéter tipo touhy numero 18 convencional, introducido por técnica de perdida de resistencia).

A las pacientes se les inicia una dosis convencional de analgesia con bupivacaina 0.5% 10mg + fentanyl 100mcg llevados a 10cc en un bolo. Se administran bolos de 10mg bupivacaina + fentanyl 100mcg según necesidad de refuerzo de la analgesia epidural o Infusión de Bupivacaina 0.125% + Fentanyl 100mcg % , en un bolo de 10cc y luego a 8 -16cc hora

A las pacientes 1 hora después de tener su expulsivo se les aplicará la morfina previamente empacada en laboratorio y con desconocimiento del anestesiólogo a aplicar dosis de morfina de 2mg – 3mg o solución salina como placebo.

La dosis será aplicada 1 hora después del parto en busca de no tener efecto analgésico residual del anestésico local y del opiáceo de la analgesia epidural inicialmente aplicada.

Todas las pacientes serán manejadas con la analgesia convencional realizada en la institución acetaminofen 1g VO cada 6 horas

En caso de ameritar analgésicos adicionales la primera opción será diclofenaco 75mg IM; en caso de no responder se aplicará una dosis de 100mg tramadol IV o Morfina en dosis titulables sólo si se amerita más analgésico.

Para todas las pacientes se contará con disponibilidad de naloxona en caso de depresión respiratoria.

Las pacientes serán observadas durante 24 horas, con monitoría como el consumo de otros analgésicos, escala visual análoga del dolor, que será evaluada en el momento de la aplicación de la morfina, 2h, 4h, 6h 12h y 24h posterior a la aplicación de la morfina. Así mismo se evalúan variables como desarrollo de prurito, náuseas, vómito, retención urinaria y valoración de la frecuencia respiratoria. Según las variables del protocolo que se muestra en el anexo 1.

6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis nula

Los pacientes en manejo adicional con morfina epidural post parto tienen igual nivel de dolor y requerimientos de analgésicos postoperatorios, que los pacientes con un régimen convencional de analgésicos.

Los pacientes con morfina epidural tienen igual incidencia de efectos adversos que los pacientes sin morfina epidural

6.2 Hipótesis alterna

Los pacientes con morfina epidural tienen diferente nivel de dolor y requerimientos de analgésicos post parto vaginal, que los pacientes con analgesia epidural sin aplicación de opiáceo epidural post parto.

Los pacientes bajo analgesia post parto epidural con morfina tienen una incidencia de efectos adversos diferente que los pacientes sin morfina epidural post parto vaginal

6.3 POBLACIÓN

Población blanco.

Pacientes post parto vaginal con un manejo convencional de analgesia epidural del trabajo de parto

Población de estudio.

Pacientes femeninas entre 14 y 45 años post parto vaginal manejadas con un esquema convencional epidural de analgesia de su trabajo de parto

6.4 Muestra.

Para determinar el tamaño de la muestra se busco un nivel de confianza adecuado, que permitiera detecta un a diferencia, si realmente existe, entre los grupos de estudio con un mínimo de garantía.

En el cálculo del tamaño de la muestra en una estimación de parámetros son necesarios los conceptos de Intervalo de confianza, variabilidad del parámetro, error, nivel de confianza, valor crítico y valor α .

1. $Z_{\alpha/2}$: valor de Z correspondiente al riesgo α fijado. El riesgo α fijado suele ser 0,05 y $Z_{\alpha/2}$ de 1,96.
2. s^2 : Varianza de la distribución de la variable cuantitativa que se supone que existe en la población.
3. i : Precisión con que se desea estimar el parámetro ($2i$ es la amplitud del intervalo de confianza).

Se estableció el error tipo I y tipo II: Hay que establecer el riesgo de cometer un error de tipo I que se está dispuesto a aceptar. Normalmente de forma arbitraria se acepta un riesgo del 5%. Además hay que establecer el riesgo que se acepta de cometer un error tipo II, que suele ser entre el 5 y el 20%.

Se prefijaron valores como:

- **1,96** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- **1,96** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, si es de dos colas.
- **0,13** = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- **0,44** = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- **0,29** = Media de las dos proporciones p_1 y p_2 .

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando que la hipótesis de dos colas, $\alpha = 0.025$ y $\beta = 0.05$. Teniendo en cuenta reporte que la analgesia convencional de acetaminofen en analgesia post parto funciona en el 25% de las pacientes, y con la aplicación de la morfina se espera una respuesta en el 80% de las pacientes de dolor, con una puntuación de menos de 3 en la escala visual análoga.

Bajo esta perspectiva se escogió el tamaño maestral de 120 pacientes, que permite encontrar diferencias en el nivel de dolor desde 1.5 hasta 2 desviaciones estándar y diferencias en la presencia de efectos adversos del 20% entre los tres grupos, asumiendo una incidencia del 10% en el grupo control, para unas pérdidas esperadas del 5%

6.5 Criterios de inclusión y exclusión

6.5.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes post parto vaginal en manejo convencional de analgesia de su trabajo de parto
- Estado físico ASA II
- Edades entre 14 – 45 años
- No se incluyeron pacientes que tuvieran contraindicación absoluta para la anestesia epidural, o que no pudieran suministrar consentimiento informado, como ocurre en los siguientes casos: infección local en el sitio de administración, infección sistémica, trastornos de la coagulación, enfermedad de la columna vertebral, pacientes mentales, historia de drogadicción, síndrome de apnea del sueño, historia clínica de cefalea post-punción o cefalea frecuente de cualquier tipo.
- No se incluyeron pacientes con antecedente de alergia a la morfina.

- Pacientes que aceptaron ser incluidos en el estudio pero no firmaron el consentimiento informado.

6.5.2 Criterios de exclusión.

Presentar alguna complicación pos-operatoria que dificulte la evaluación del dolor o de los efectos adversos en el post-operatorio.

Pacientes que luego de haber sido incluidos, manifiesten su deseo de ser excluidos del estudio.
Pacientes con seguimiento incompleto.

6.6 VARIABLES

6.6.1 Definición operacional de variables

TABLA 1 CODIFICACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Femenino	Cualitativa	Nominal-dicotómica
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa-discreta	Razón
Trauma perineal	Necesidad de episiorrafia	Cuantitativa discreta	Nominal
Gestaciones	Numero de gestaciones	Cuantitativa discreta	Nominal
Tiempo	Minutos	Cuantitativa-continua	Razón
Vómito o náusea	Presencia o no de náusea o emesis	cualitativa	Nominal-dicotómica
Prurito	Presencia o no de prurito	cualitativa	Nominal-dicotómica
Depresión respiratoria	Frecuencia respiratoria menor de 10 por minuto	Cuantitativa-discreta	Razón
Uso de otros analgésicos	Uso de otros analgésicos (S/N)	Cuantitativa-discreta	Razón
Edad gestacional	Semanas de embarazo	Cuatitativa discreta	- Razon
Escala de dolor	Escala visual análoga	Cualitativa-discreta	Ordinal
Revisión uterina post parto	Necesidad de revisión uterina	Cualitativa	Nominal dicotomica
Aplicación analgésicos	Tipo y dosis de analgésico administrado en el POP adicionalmente	Cuantitativa-discreta	Razón

Satisfacción	Escala de satisfacción 1 a 10	Cualitativa-discreta	Ordinal
Instrumentación trabajo parto	Necesidad de instrumentar expulsivo	Cualitativa	Nominal dicotómica
Presencia del RN	Presencia de RN junto a la madre en las primeras 24 h	Cualitativa	Nominal dicotómica

6.7 Instrumentos de recolección

Se diseñó un formulario para la recolección de los datos el cual se muestra en el anexo 1

6.8 Técnicas de recolección

Prueba piloto

Después de aprobado el proyecto por los comités de investigación y ética del Hospital La Victoria sede Materno Infantil, se cumplió una prueba piloto con 5 pacientes, para evaluar el instrumento, las técnicas de recolección, y todos los aspectos relacionados con el cumplimiento del presente protocolo. Se efectuaron los siguientes ajustes:

Fuentes del dato y formas de recolección

Cuando un paciente resultó elegible para ser incluido en el estudio se hizo una detallada explicación de la naturaleza de la investigación, por parte del anestesiólogo a quien le correspondió el caso, en la que se hizo énfasis en las razones de efectuar el estudio, quienes no debían participar en el mismo, qué se le solicitaría que hiciera, qué se conocía sobre el medicamento, el tiempo que duraría la participación, los eventos adversos que podrían ocurrir y los beneficios que podría esperar. A las pacientes se les entregó un formato de consentimiento informado en el que se explican los puntos antes mencionados y se le pidió firmarlo una vez leído y comprendido.

A las pacientes se les entregó dicha información previamente a la aplicación del catéter epidural para analgesia del trabajo de parto

La información solicitada en el formulario de recolección de datos se obtuvo de cuatro fuentes: historia clínica, examen clínico y entrevista directa.

En el Hospital de la Victoria sede Materno Infantil el formulario de recolección de datos fue diligenciado por el residente de anestesia a quien le correspondió el caso en colaboración de los Anestesiólogos de turno y el personal de enfermería profesional.

Selección y capacitación del personal

En el presente trabajo tomaron parte personas vinculadas a las instituciones copartícipes, específicamente las que laboran en las salas de cirugía, a las cuales se les solicitó integrar voluntariamente el equipo de trabajo; quienes lo hicieron recibieron detallada información sobre

la naturaleza de la investigación que se proponía, así como las instrucciones pertinentes para el manejo adecuado de los sobres que contenían la asignación aleatoria a uno de los dos grupos de estudio, el registro de los pacientes y el grupo al que se asignaron, la preparación de los medicamentos a administrar y la manera correcta de diligenciar los formularios. En todo caso, las personas que participaron estuvieron advertidas de la importancia de cumplir con lo estipulado en el protocolo de investigación y de la relevancia de la asignación aleatoria y el cegamiento.

La preparación de la solución anestésica fue realizada previamente en un laboratorio externo siendo codificada cada una de las muestras a aplicar y siendo guardadas externamente.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio tuvo en cuenta las normas internacionales para la investigación en salud, en especial las contenidas en el Código de Nuremberg 1949, la Declaración de Helsinki y las Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud contenidas en la Resolución 00843 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, además el protocolo se ajusta a las normas de buena práctica clínica según los criterios de HARMONIZACIÓN.

A cada paciente se le solicitó su aprobación para ser incluido en el estudio y se requirió la firma de un consentimiento informado, que se anexa.

8. MANEJO DE LA INFORMACIÓN.

Se realizó verificación de la calidad de la información de cada uno de los formatos de reporte de caso, cada vez que eran entregados. Uno de los investigadores verificaba que la información registrada fuera consistente y rectificaba el llenado de inconsistencias antes de la digitación.

Una vez digitada la información se cumplió un proceso de verificación de la calidad de los datos, mediante análisis exploratorio de los mismos.

8.1 Procesamiento de la información

Conformación de la base de datos

La base de datos se conformó con el programa EXCEL de Microsoft asignando una columna a cada variable. Las columnas se enumeraron y denominaron de igual manera que en formulario de recolección de datos. Las filas contienen los casos en el mismo orden en que se efectuaron.

La información fue digitada en el formato antes descrito, tan pronto como se culminó el acopio de los datos, por uno de los investigadores, que previamente verificó el correcto diligenciamiento de los registros. Un segundo investigador verificó la correcta transcripción de los registros en la base de datos.

En el diseño del formato se evitó la formulación de preguntas con respuesta abierta. Las demás variables se tabularon como fueron consignadas en el formulario, con valores numéricos para las variables cuantitativas y 0 o 1 para las cualitativas dicotómicas.

8.2 Programa para análisis

Análisis descriptivo

Se realizó análisis descriptivo de las variables independientes de este estudio como gestación, desgarros vaginales, necesidad de instrumentación, presencia del binomio en la recuperación o no.

Las variables dependientes entre las que se destacan las relativas a efectividad analgésica y efectos secundarios se analizaron empleando estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo a la distribución normal de la variable. El análisis descriptivo se presenta en forma general e individualmente para dos grupos de expuestos y de no expuestos a la morfina.

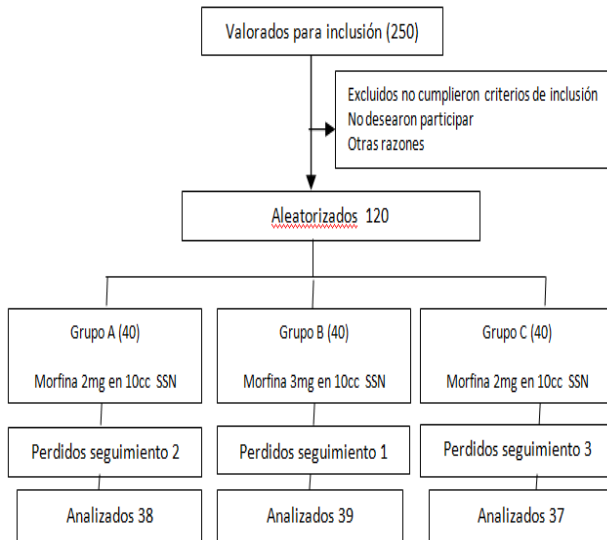
Evaluación y prueba de Hipótesis

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó el paquete estadístico de SPSS 18 y Epidat. Se realizó análisis descriptivo para las variables independientes; para la efectividad analgésica y los efectos secundarios. Se realizó diferencia de proporciones entre los dos grupos calculando: RR, RRR (% reducción riesgo relativo), RRA (reducción riesgo absoluto), NNT y NNH.

9. RESULTADOS

Desde el 16/03/2009 hasta el 12/04/2010 se reclutaron 136 pacientes de los cuales solo a 114 se les administro la dosis de medicamento ya que los otros pacientes fueron excluidos por desplazamiento del catéter o por que no se pudo garantizar su seguimiento, de los 120 pacientes 6 fueron excluidos por no realización de un seguimiento adecuado. El reclutamiento y seguimiento de los pacientes es mostrado (figura 1) de acuerdo a los parámetros CONSORT.¹⁴



Se analizaron los 114 pacientes restantes (grupo morfina 2mg, $n = 38$; grupo L morfina 3mg; $n = 39$ y grupo placebo, $n = 37$), sin encontrar diferencias en las variables demográficas al analizar los tres grupos entre sí (tabla 1).

El número de mujeres que ameritaron aplicación de analgésico adicional fue 4 de 38 (RR 0.4, 95% CI: 0.1-0.9) en el grupo de 2mg y de 2 de 39 en el grupo de 3mg (RR 0.15, 95% CI: 0.03-0.6) comparado con 12/37 del grupo control (Tabla 2).

Esta disminución del riesgo de administrar analgésico adicional fue mayor en el subgrupo de pacientes primigestantes 3 de 26 (RR 0.25, 95% CI: 0.07-0.7) en el grupo de 2mg y de 1/39 en el grupo de 3mg (RR 0.08, 95% CI: 0.01-0.6) comparado con 10/22 del grupo control en los dos grupos y en las pacientes que ameritaron perineorafia como parte de su manejo de atención del parto pacientes con perineorafia 2 de 12 (RR 0.11, 95% CI: 0.01-0.7) en el grupo de 2mg y de 1/17 en el grupo de 3mg (RR 0.078, 95% CI: 0.01-0.6) comparado con 9/12 del grupo control. (tabla 2)

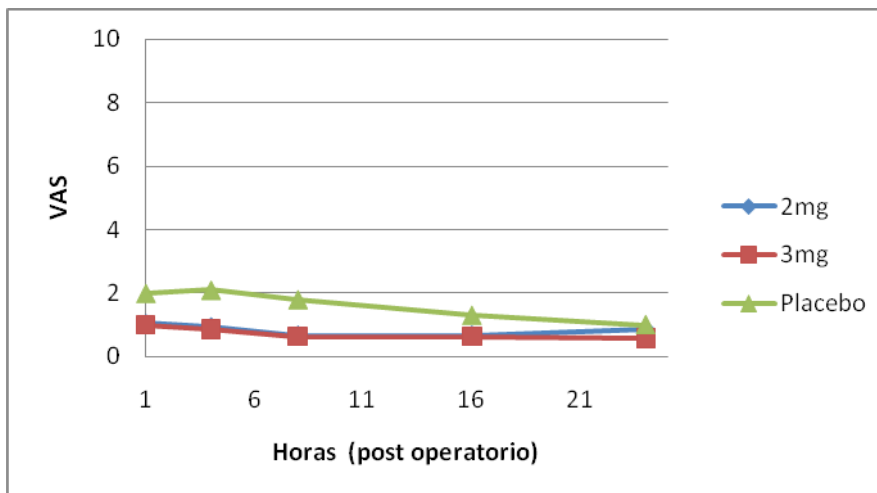
Las características demográficas de los pacientes (tabla 1)

Tabla 2. Características de la población estudiada

Características de los pacientes			
	2mg (morfina)	3 mg (morfina)	SSN (placebo)
Edad (promedio)	20.7	20.8	22.5
Edad gestacional (promedio)	37.6	38.6	38.8
Primiparidad / Multiparidad	68.4% / 31.6%	66.7% / 33.3%	59.5% / 40.5%
Desgarro perineal 1er grado	1 / 6%	2 / 5.1%	3 / 8 %
Desgarro perineal >2	12 / 31%	17 / 43.5%	13 / 35%
Parto instrumentado	3/ 7.9%	1/2.5%	2/5.4%
Compañía del RN post parto	32/84.2%	30/76.9%	28/75.6%

El efecto adverso que se presentó con más frecuencia fue el prurito, en especial en las primeras 4 horas; su incidencia fue del 36.8% (14 pacientes) del grupo experimental de 2mg de morfina, 30.7% (12) en el grupo de morfina y 8.1% (3 pacientes) grupo control. La náusea y el vómito estuvieron presentes en el 15.4% de los pacientes del grupo con 3mg en comparación de 2.7% del grupo control, se presentaron dos casos de retención urinaria en el grupo de 3mg con necesidad de colocación de sonda vesical.

Durante el estudio se realiza seguimiento periódico al dolor de las pacientes así como la aparición de efectos adversos realizándose seguimiento de escala numérica de dolor a la 1 hora post administración del medicamento, a las 4, 8, 16 y 24 horas las cuales se les analizó según promedio de medias y mostrando en una gráfica su evolución en el tiempo. Ver (figura 2)



Grafica 2. Seguimiento control del dolor 24

Tabla 3. Necesidad de analgésico adicional

Control del dolor								
	2mg (morfi na)	3 mg (morfi na)	SSN (place bo)	RR (A 2mg) IC	NNT (A 2mg)	RR (B 3mg) IC	NNT (B 3mg)	p
Uso analgésico adicional	4/10.5 %	2 / 5.2 %	12 / 32.4%	0.4 (0.1- 0.9)	4.56	0.15 (0.03- 0.6)	3.66	<0. 05
Multiparas	1 / 2.63%	1 / 2.56%	2 / 5.4%	0.62 (0.06- 6)	20	0.5 7 (0.05- 5)	17	0.6
Primiparida d	3 / 7.9%	1 / 10.25 %	10 / 27%	0.25 (0.07 -0.7)	2.94	0.084 (0.011- 0.6)	2.4	<0. 05
Perineorafia	2/ 5.2%	1 / 2.5%	9 / 24.3%	0.11 (0.01- 0.7)	1.5	0.078 (0.01- 0.53)	1.4	<0. 05
Sin perineorafia	2/ 5.2%	1/2.5%	3/8.1%	0.64 (0.1- 3.3)	23	0.37 (0.04- 3.2)	13	0.3

Al realizar análisis de subgrupos no se encontró diferencia estadística en variables como la presencia del recién nacido en compañía de la madre, ni con la necesidad de instrumentación del trabajo de parto, probablemente por los pocos pacientes encontrados en este grupo que impiden un análisis estadístico.

El análisis de las medias de dolor en la curva permite encontrar que la muestra es insuficiente para realizar un análisis para establecer si realmente la dosis de 3mg es superior para mejorar la analgesia de las pacientes, aunque la incidencia de efectos adversos como la retención urinaria y el vomito son mas frecuentes en este grupo.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio encontramos que el uso de morfina por vía epidural, en pacientes post parto es efectivo en el control del dolor, en comparación a un manejo convencional oral y endovenosa, reduciendo la necesidad de aplicación de analgésico adicional, en un 22% cuando se utilizaron 2mg por vía epidural y en un 27% cuando se uso morfina 3mg siendo mas altos estos valores cuando se aplicó el medicamento a las pacientes sometidas a perineorrafia o a pacientes primigestantes, sin encontrarse mayor correlación para su uso en pacientes multigestantes o sin necesidad de perineorrafia. Con efectividad adecuada durante las primeras 24horas. (grafica 2)

Los efectos adversos fueron más frecuentes en los grupos experimentales en especial en el grupo en el cual se aplicó.

Existen estudios similares a este en donde se evalúa la efectividad de diferentes dosis de opiáceos por vía epidural en el mas reciente³² Alison Macarthur, Charles Imarengiaye no encuentra diferencias en los grupos para la presentación de efectos adversos cuando se uso una dosis de 2.5mg en comparación a placebo en 228 pacientes encontrando tasas de prurito del 12% en el grupo de expuesto y nausea 9%, en comparación al estudio presento en donde la tasa de prurito fue de hasta el 36%.

En otro estudio realizado por Macdonald y Bickford episiotomía, se les aplico una dosis de morfina epidural, sin encontrar diferencias en los grupos expuestos sobre la incidencia de efectos adversos en comparación al grupo control¹⁸. Otro estudio si registra aumento de la incidencia de prurito y nausea aunque el diseño del estudio no es el adecuado³²

Dado que la incidencia de la depresión respiratoria es baja o inexistente con las dosis empleadas en especial en pacientes gestantes, la muestra utilizada no es suficiente para evidenciarla, por lo que no es posible obtener conclusiones en este aspecto³³.

Las pacientes con necesidad de episiorafia en los grupos de morfina presentaron mejor control del dolor en comparación de las pacientes con del grupo placebo, por lo cual se considera que las pacientes primigestantes y las pacientes con desgarrros vaginales se benefician mas del uso de morfina epidural como parte del manejo analgésico, no se encontró correlación de mayor dolor o menor necesidad de analgésico adicional en las pacientes que tuvieron o no presencia del recién nacido en el post parto

Este estudio muestra que en el grupo control el manejo analgésico es deficiente lo cual apoya la hipótesis de considerar a la paciente en postparto y en especial con epifisiorafia como causante de un dolor leve

En comparación a otros estudios la incidencia de dolor post parto en esta población es menor, a la establecida previamente³²⁻³³.

Es importante tener en cuenta la edad promedio de las características demográficas de las pacientes de este estudio es menor cuando se comparan resultados a otros estudios.

11. CONCLUSIONES

La morfina por vía epidural es efectiva para el manejo del dolor en las pacientes postparto vaginal en especial en las pacientes con necesidad de epifisiorafia NNT 1.5

El prurito es el efecto secundario más frecuente y en nuestro estudio se presentó en un 36.8% de los pacientes en el grupo de 2mg y 30% en el grupo de 3mg ningún paciente lo consideró intolerable o requirió tratamiento.

La náusea y el vómito se presentaron en porcentajes variables entre el 8% y el 18%, de acuerdo al momento de análisis.

Dado que la incidencia de la depresión respiratoria es baja o inexistente en pacientes maternas con las dosis empleadas, la muestra utilizada no es suficiente para evidenciarla, por lo que no es posible obtener conclusiones en este aspecto.

Dado que los tres grupos a las 24 horas presentaron similares índices de dolor consideramos que la morfina es una buena opción terapéutica ya que su efecto al ser aplicado por vía epidural se mantiene de 18-24 horas

BIBLIOGRAFIA

1. MacArthur Alison M.D, Analgesia postpartum, Revista Mexicana de anestesiologia, Vol. 28. Supl. 1 2005 s47 –s50
2. MacArthur Alison, MacCarthur Colin, Incidence, severity, and determinants of perineal pain after vaginal delivery: A prospective cohort study, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191, 1199e204
3. Behar M, Magora F, Oishwang D, Davidson JT. Epidural Morphine in treatment of pain. Lancet 1979; 1:527-8.
4. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecal applied morphine in man. Anesthesiology 1.979; 50:149-51.
5. M. Gehling, M. Tryba, Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis, Anaesthesia, 2009, 64, pages 643–651
6. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and non-specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fraction of mouse brain. Proc Natl Acad Sci U S A 1.971; 68:1742-47.
7. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science 1973; 179:1011-4.
8. LaMotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. Brain Res 1976; 112:407-12.
9. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 1976; 192:1357-8.
10. Craig. M Paler, Robert Dogliotti, Handbook of Obstetric anesthesia, BIOS Scientific Publishers Limited, 2002 chapter number 1 history of obstetric anesthesia
11. Boull JG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonists. Anesth Pharm Rev 2: 122-134. 1993.
12. Dickenson AH: Spinal cord pharmacology of pain. Br J Anaesth. 75: 193-200. 1995.

13. Christine Miaskowski, A Review of the Incidence, Causes, Consequences, and Management of Gastrointestinal Effects Associated With Postoperative Opioid Administration, *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 24, No 4 (August), 2009: pp 222-228
14. Chaney, Mark A. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995 /42: 10/ pp 891-903.
15. Glynn CJ, Mather LE, Cousin LE, et al. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* 1979; 2:356-7.
16. Davies GK, Tolhurst-Cleaver CL, James TL. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anaesthesia*. 1980; 35:1080-3.
17. Gjessing J, Tomlin PJ. Postoperative pain control with intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1981; 36:268-76.
18. Gustafsson LL, Schidt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982;54:479-86.
19. Clergue F, Montembault C, Despierres O. Respiratory effects of intrathecal morphine after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1984; 61:677-85.
20. Brunto Laurence, Parker Keith. Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and therapeutics 11th edition, Mc Graw Hill 2008 pg 354-368
21. S. Kato R. Shimamoto, Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases, *journal of anesthesia* 2008;22(2):112-6
22. Carvalho Brendan, Respiratory Depression After Neuraxial Opioids in the Obstetric Setting, *anesthesia and analgesia*, Vol. 107, No. 3, September 2008
23. Jones RDM, Jones JG. Int, rathecal morphine: naloxona reverses respiratory depression but not analgesia *BMJ* 1980; 281:641-6.
24. Kenneth H. Gwartz, Jerry V. Young, Robert S. Byers, 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 *Anesth Analg* 1999; 88:599-604.
25. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 91:1919-27.

26. de Leon-Casasola O, Lema M. Postoperative epidural opioid analgesia: What are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83:867-875.
27. de Leon-Casasola O, Parker B, Lema M. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy: Experience with 4227 cancer pain patients. *Anesthesiology* 1994; 81:368-375.
28. Spencer L, Hugh A, Gayle O. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on wards: Prospective experience with 1030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998; 88:688-95.
29. Ben-David B, Solomon E, Levin H. et al. Intrathecal Fentanyl UIT Small-Dose Dilute Bupivacaine: Better Anesthesia Without Prolonging Recovery. *Anesth Analg* 1997; 85: 560-5.
30. Etches RC, Sandler AN, Daley WD. Respiratory Depression and Spinal opioids. *Lancet* 1979;2:356-7.
31. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration, *Anesthesiology* 2009 Feb;110(2):218-30
32. Miller D. Ronald, Lars Ericksson, Lee Flesher, *Miller's Anesthesia* Seven edition, Churchill Livingstone Elsevier editions

ANEXO 1
FORMATO ENCUESTA

PROTOCOLO #: _____

MORFINA EPIDURAL – ANALGESIA POST PARTO

I. IDENTIFICACION

NOMBRE _____ IDENTIFICACION _____

EDAD _____ EDAD GESTACIONAL _____

FORMULA OBSTETRICA: G _____ P _____ C _____ V _____ A _____

DIRECCION _____ TELEFONO _____

FECHA: _____ HORA _____

II. MANEJO DEL TRABAJO DE PARTO

NECESIDAD DE EPISIOTOMIA _____ GRADO DE DESGARRO _____

INSTRUMENTACION _____

COMPANIA DE RECIEN NACIDO _____ TIEMPO DE TRABAJO PARTO _____

III MANEJO ANESTESICO

DILATACION AL MOMENTO DE COLOCACION DEL CATETER _____

NECESIDAD DE BOLOS ADICIONALES _____

OBSERVACIONES _____

IV VALORACION DEL DOLOR POST OPERATORIO

HORA S	VAS	USO ANALGESICO ADICIONAL	PRURITO (S/N)	NAUSEA (S/N)	VOMITO (S/N)	FRECUENCIA RESPIRATORIA	SEDACION (S/N)
1H							
4H							
8-12H							
16-18H							
22-26H							

NECESIDAD DE ANTIEMETICO S/N : _____

NOMBRE Y DOSIS DE ANTIEMETICO: _____

RETENCION URINARIA S/N: _____ HORA _____

V. SATISFACCION DEL USUARIO

Si usted tuviera otro parto desearía tener esta analgesia (S/N) _____

Satisfaccion (0-10) _____

ANEXO 2

FICHA TECNICA

Datos del Proyecto					
Título	ANALGESIA POST PARTO CON MORFINA EPIDURAL : EFECTIVIDAD ANALGESICA DE DOS DOSIS DIFERENTES COMPARADAS CON PLACEBO				
Investigador Principal	DARIO JOSE PEREA SOLANO PEDRO HERRERA GOMEZ JOSE RICARDO NAVARRO ANDRES GARCIA BOTERO VIVIANA CASTILLO ROSADO				Total: 5
Coinvestigadores					Total:
Auxiliares de Investigación					Total:
Grupo(s) de Investigación					
Línea(s) de Investigación	Anestesia regional				
Descriptor(es) y Palabras Clave	Dolor Post parto, morfina epidural, efectos adversos, manejo de dolor.				
Duración del proyecto en meses	12	Lugar de ejecución (Ciudad / Departamento)		Bogotá / Cundinamarca	
Tipo de proyecto	Investigación Básica	X	Investigación Aplicada		Desarrollo Tecnológico o Experimental
Financiación de la Investigación					
Costo Total del Proyecto		Costo Financiado		Costo por Financiar	\$
Entidad a la que se solicita Financiación					Monto Solicitado
Información para ser diligenciada por el Comité de Investigaciones					
Fecha de Recepción del	Año:	Mes:	Día:	Código de identificación del	

proyecto		proyecto	
Devuelto para Corregir Fecha y No. Acta	Aprobación Fecha y No. Acta	Envío a Comité Institucional de Investigación Fecha y No. Acta	Envío a Comité Institucional de Ética Fecha y No. Acta
Firma Autorizada	Firma Autorizada	Firma Autorizada	Firma Autorizada
Observaciones:			

