



Efecto analgésico postoperatorio con microdosis única de morfina intratecal versus ketorolaco intravenoso en cirugía ginecológica

Dra. María Mónica Gallegos-Allier,* Dra. Lourdes Santacruz,** Dr. Joel Lomelí***

* Médico adjunto, Servicio de Anestesiología, Unidad de Ginecoobstetricia, Hospital General de México, O.D.

** Médico adscrito, Servicio de Anestesiología, Hospital General de México, O.D.

*** Doctor en Neurociencias, Escuela Superior de Medicina del IPN.

Solicitud de sobretiros:

Dra. María Mónica Gallegos-Allier
E-mail: gaallier@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 18-05-11.

Aceptado para publicación: 28-07-11.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Antecedentes: La morfina –prototipo del opiáceo agonista– es el fármaco con alta eficacia para tratar el dolor agudo y crónico. El dolor postoperatorio es una de las tres principales causas de demora para el alta hospitalaria. **Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes femeninas sometidas a cirugía ginecológica con bloqueo mixto; se comparó el efecto analgésico postoperatorio producido por la adición de una microdosis de morfina intratecal (1 µg/kg) al tratamiento convencional con ketorolaco intravenoso (90 mg/día) a través de la escala visual análoga a las 6, 12 y 24 horas. El análisis estadístico se realizó con χ^2 U de Mann Whitney y t de Student. **Resultados:** Se incluyeron 97 pacientes femeninas con media de la edad 41.75 ± 8.48 ($p < 0.05$), el 49.5% pertenecen al grupo control y 50.5% al grupo morfina. La media para intensidad de dolor a las 24 horas, fue menor para grupo morfina (1.27 ± 1.25) respecto al grupo control (4.08 ± 2.05), ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Adicionando una microdosis de morfina intratecal al tratamiento con ketorolaco i.v., se incrementa significativamente el efecto analgésico, disminuyen los requerimientos de morfina así como la aparición de efectos adversos durante el postoperatorio inmediato.

Palabras clave: Dolor postoperatorio, microdosis-morfina, morfina intratecal, anestesia intratecal, anestesia espinal, escala visual análoga, cirugía ginecológica.

SUMMARY

Background: Morphine –the prototype of opioid agonists– is the most effective drug for the treatment of acute and chronic pain. Postoperative pain is one of the three leading causes of prolonged hospitalization. **Patients and methods:** This is double-blind, randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of intrathecal morphine (1 µg/kg) plus intravenously ketorolac versus intravenous ketorolac only (90 mg/day), in patients undergoing gynecologic surgery and combined spinal-epidural anesthesia by Visual Analogue Scale, at 6, 12 and 24 h after surgery. To statistical analysis, association was assessed with χ^2 Pearson test; Mann Whitney and t Student test to difference between groups. **Results:** 97 females (mean age 41.75 ± 8.48) were included in the study. 49 were randomized to active treatment and 48 to control treatment. Mean Visual Analogue Scale in the morphine group was $1.27 (\pm 1.25)$ versus $4.08 (\pm 2.05)$ in the ketorolac group ($p < 0.001$). **Conclusion:** Adding intrathecal morphine to the IV ketorolac treatment reduces the intensity of postoperative pain, morphine requirements and opioid-related side effects in the early postoperative period.

Key words: Postoperative pain, acute pain, microdose-morphine, intrathecal morphine, spinal anesthesia, visual analogue scale, gynecologic surgery.

INTRODUCCIÓN

El dolor es definido como «una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño»⁽¹⁾. Es subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele⁽²⁾. Hace 45 años, Ronald Melzack y Patrick Wall introducen el conocimiento de que el dolor nunca es una simple señal, enmarcando la idea del sistema nervioso central (SNC) filtrando, evaluando y modulando la información sensorial mediante su teoría de «puerta-control» o de la «compuerta». Según esta teoría, las células del asta dorsal modulan los patrones de la información que llega al cerebro, que a su vez produce la respuesta y la percepción. Esto transformó el entendimiento del proceso doloroso⁽³⁾.

La definición de dolor postoperatorio es complicada debido a una gran cantidad de factores que participan en su producción. Es de carácter agudo, secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico e incluye no sólo el dolor debido al propio procedimiento sino también al originado por la técnica anestésica, la posición del paciente, etc.⁽⁴⁾. Son dos los mecanismos principales de su origen: por lesión directa sobre las fibras nerviosas de las estructuras incidiadas y/o manipuladas por la cirugía en sí, e indirectamente por la liberación de sustancias algógenas que activan y/o sensibilizan los nociceptores como prostaglandinas, bradicininas, potasio, sustancia P, histamina, péptido asociado a la calcitonina, glutamato, óxido nítrico⁽⁵⁾. Las mujeres experimentan más dolor postoperatorio severo y requieren mayores dosis de morfina (alrededor del 11%) que los hombres en el período postoperatorio inmediato. Esta diferencia ligada al sexo desaparece en los pacientes ancianos⁽⁶⁾.

La morfina es el prototipo del opiáceo agonista contra el cual se comparan todos los demás⁽⁷⁾. Fue aislada en 1804 por Friedrich Wilhelm Adam Sertürner. En artículos de revisión y estudios controlados se refiere que grandes dosis de morfina subaracnoidea incrementan los efectos colaterales pero no necesariamente la calidad y duración de la analgesia, lo que habla de un posible efecto «techo» para esta vía de administración⁽⁸⁾. En general, hay una correlación directa entre el grado de hidrosolubilidad con: la distribución de la analgesia y las reacciones adversas⁽⁹⁾. Los opioides hidrosolubles como la morfina, muestran un grado de distribución rostral mayor cuando se administran por vía intratecal, lo que mejora la analgesia de los procesos que requieren una cobertura más extensa⁽¹⁰⁾.

Cuando el dolor tiene un origen múltiple, las asociaciones de analgésicos resultan beneficiosas⁽¹¹⁾.

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) poseen actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética de diferente magnitud⁽¹²⁾. En estudios de dosis únicas, el ketorolaco se ha comparado favorablemente con morfina,

meperidina y ácido acetilsalicílico, entre otros⁽⁷⁾. La terapia combinada de ketorolaco y un opioide resulta en una reducción del requerimiento de este último en un 25 al 50%^(9,10).

En el presente estudio se comparó el efecto analgésico postoperatorio producido por la administración intratecal de morfina (adicionada al tratamiento convencional) utilizando dosis menores (microdosis = 1 µg/kg) a las reportadas en la literatura, *versus* el tratamiento habitual de ketorolaco intravenoso, en pacientes sometidas a cirugía ginecológica en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital General de México, O.D.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización de los Comités de Investigación y Ética de la Institución, se incluyeron 97 pacientes femeninas ASA 1 y 2 distribuidas aleatoriamente en dos grupos. Con la paciente en quirófano, una vez conocido por el investigador (pero no por la participante) el grupo al que pertenecía, se monitorizó pre, trans y postoperatoriamente: electrocardiograma (ECG), tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y se administró ketorolaco, 30 mg intravenosos como dosis estándar inmediatamente antes de iniciar el procedimiento.

Grupo control o C: Bloqueo mixto lumbar en el interespacio 2-3 ó 3-4 hasta la localización del espacio epidural con aguja Tuohy-17 a través de la cual se introdujo una aguja Whitacre larga 27 y al obtener líquido cefalorraquídeo se administró como anestésico local, bupivacaína hiperbárica (cuya dosis se dejó a consideración del anestesiólogo tratante). Después de retirar la segunda aguja, se colocó catéter epidural inerte a través de la aguja Tuohy, el cual se fijó a la piel.

Grupo morfina o M: En este grupo de pacientes, se efectuó el mismo procedimiento adicionando a la dosis intratecal del anestésico local (bupivacaína hiperbárica) sulfato de morfina a 1 µg/kg (definida como microdosis).

Para la dosificación exacta, se decidió cerrar el peso corporal a kilogramos completos al inmediato superior.

En ambos grupos se estimó el nivel sensitivo del bloqueo (test de Pinprick) cada 2 minutos hasta alcanzar nivel T4-5, considerándose exitoso cuando el bloqueo bilateral ocurrió dentro de los primeros 10 minutos. Se permitió lidocaína al 2% sin epinefrina a través de catéter epidural en caso de requerir dosis complementaria por necesidad de tiempo quirúrgico. No se administró sedación en ningún momento del período perioperatorio.

Se evaluó por parte de un segundo investigador cegado, cada uno de los tratamientos por medio de EVA a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio, así como la presencia o no de los siguientes efectos adversos: depresión respiratoria, prurito, náusea y vómito además del tiempo en horas para el inicio de la deambulación sin ayuda durante este mismo período.

Se indicó continuar con ketorolaco intravenoso a dosis de 30 mg cada 8 horas en ambos grupos.

RESULTADOS

Se incluyeron 97 pacientes femeninos ASA 1 y 2, con media de la edad 41.75 ± 8.48 ($p < 0.05$); 48 casos (49.5%) pertenecen al grupo control y 49 casos (50.5%) al grupo morfina.

Se inició el análisis de los datos a través de medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar (DS) sin encontrarse diferencias significativas en edad, peso y talla entre ambos grupos (Cuadro I). Los tipos de cirugía se muestran en el cuadro II. La dosis total de morfina intratecal osciló entre 60 y 90 microgramos.

El análisis de intensidad de dolor postoperatorio se efectuó a través de la escala visual analógica (incluidas todas las intensidades de EVA) a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio obteniendo diferencias significativas de la mediana en ambos grupos (Cuadro III). Para el grupo C, se obtuvo EVA = 7 (dolor severo) en el 50% de los casos a las 6 horas del postoperatorio, reflejando el período más crítico de control del dolor y permaneció en 5 (dolor moderado) a las 24 horas. Para el grupo M, el 50% de los pacientes presentaron EVA = 0 (ausencia de dolor) durante las primeras 6 horas del postoperatorio, manteniéndose entre 0 y 2 en el 75% de los casos a las 24 horas del postoperatorio (Figura 1).

Se reportó en el grupo M, una paciente (2%) con dolor insoportable (EVA 10) y 6 pacientes en el grupo C (12.5%). Un valor $p < 0.05$ se consideró significancia estadística. El resultado para U de Mann Whitney utilizado para la comparación de los grupos fue un valor de $p < 0.0001$.

Cuadro I. Descripción demográfica de los grupos de estudio.

Variable	Grupo morfina	Grupo control	Valor p**
Número de sujetos	49	48	
Edad	43.04 (± 8.32)	40.44 (± 8.53)	NS
Peso	65.64 (± 9.62)	68.38 (± 11.91)	NS
Talla	153.73 (± 6.60)	153.75 (± 5.44)	NS

Media (\pm DS), se utilizó una prueba t para evaluar significancia estadística
** $p < 0.05$ NS = no significativo

El cuadro IV muestra el efecto del uso de microdosis de morfina intratecal sobre el dolor postoperatorio con respecto al grupo control.

Para la deambulación espontánea hubo diferencias significativas entre los grupos, observándose que las pacientes del grupo morfina deambularon más tempranamente con respecto a las del grupo control (Cuadro V).

El 55% de las pacientes del grupo morfina presentaron prurito (RR de 26.44) y para náusea, vómito y depresión respiratoria ($FR < 10$ por min y $SpO_2 < 90\%$) no hubo diferencias entre los grupos (Cuadro VI).

Un total de 15 pacientes ($n = 97$) presentaron frecuencia respiratoria menor de 10 por minuto durante el transoperatorio; sin embargo, no tuvieron saturación menor a 90%, por lo que no se consideraron como depresión respiratoria.

DISCUSIÓN

La literatura reporta que en el período postoperatorio inmediato de diversos tipos de cirugía, la incidencia de dolor es hasta del 96%, y en el 16% de estos casos se trata de dolor severo⁽¹³⁾. Otros autores informan que del 50 al 80% de los pacientes presentan dolor agudo a pesar del tratamiento elegido convencionalmente⁽¹⁴⁾. Soler-Company y cols.⁽¹⁵⁾ en un estudio comparativo de severidad del dolor y tratamientos analgésicos concluyen que los esquemas utilizados en los servicios quirúrgicos tienen mayor relación con las costumbres del médico que con la magnitud del dolor manifestado por el paciente. La analgesia postoperatoria debe ser precoz y eficaz, debiendo prolongarse los días que sea necesaria de acuerdo al tipo de cirugía y al umbral doloroso de cada paciente; debe sostenerse el tiempo necesario.

El objetivo de este estudio fue evaluar otra alternativa para el tratamiento de este tipo de dolor, desde antes del inicio del estímulo nociceptivo y disminuir la aparición de efectos adversos con el empleo de muy pequeñas dosis de morfina (microdosis).

Hace unas tres décadas, la morfina por vía intravenosa se empleaba habitualmente en México⁽¹⁶⁾ pero la aparición de efectos colaterales indeseables produjo abandono de su uso y en años recientes se ha retomado para el control del dolor postoperatorio. Cuando se administra por vía espinal se re-

Cuadro II. Distribución de casos por tipo de cirugía * grupo.

	N	HTA	Tumor anexial	Tumor anexial bilateral	Miomectomía	Miomectomía + Burch	HTA + Burch
Grupo control	48	31	11	1	4	0	1
Grupo morfina	49	37	6	1	1	2	2
Total	97	68	17	2	5	2	3

quieren 100 y hasta 500 microgramos como dosis estándar. Internacionalmente su empleo es semejante⁽¹⁷⁾.

La morfina, en dosis bajas, aumenta el umbral modificando la percepción del estímulo nocivo de tal manera que el dolor deja de experimentarse como tal⁽¹⁸⁾.

Después de la administración intratecal, su disponibilidad es compleja y multicompartmental⁽¹⁹⁾. Se sabe que la morfina pasa del líquido cefalorraquídeo al espacio epidural muy lentamente, desde donde paulatinamente llega al plasma. Como resultado de esta limitada transferencia desde el LCR, la morfina permanece aquí en relativamente altas concentraciones, de lo que resulta su inicio de acción lento, su extensa y prolongada distribución rostral, su analgesia

segmentaria y su larga duración de acción (con potencial aparición de depresión respiratoria temprana y tardía)⁽²⁰⁾. Este comportamiento farmacocinético explica el por qué de la localización del sitio de inyección para la administración intratecal, siendo un determinante importante en el patrón de la analgesia observada⁽¹⁷⁾.

Como se puede comprobar en los resultados, la microdosis de morfina produjo analgesia (EVA = 0) en 71.4% de las pacientes a las 6 horas y en 36.7%, a las 24 horas del postoperatorio, valores observados que superan a los esperados ($p < 0.001$). Comparando todas las intensidades de dolor (EVA de 1-10) contra todas las pacientes sin dolor (EVA 0) a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio se demuestra la eficacia de la morfina a esta dosis. La menor puntuación de EVA se obtuvo a las 6 horas (0.84 ± 1.81) en comparación al tratamiento convencional (5.92 ± 3.10). La media de EVA a las 24 horas fue de 1.27 ± 1.25 y de 4.08 ± 2.05 para morfina y control respectivamente.

Cuadro III. Escala visual análoga (EVA).

	N	6 horas	EVA 12 horas	24 horas
Grupo control*	48	7 (0-10)	5 (0-9)	4 (0-8)
Grupo morfina*	49	0 (0-10)	0 (0-6)	1 (0-5)

Mediana (mínimo-máximo)

* $p < 0.0001$ U Mann Whitney

Cuadro IV. Estimación de riesgo relativo (RR).

EVA	RR	IC 95%	Valor p
6 horas	0.30	0.20-0.43	< 0.0001
12 horas	0.45	0.34-0.59	< 0.0001
24 horas	0.66	0.53-0.80	< 0.0001

* Se estimó significancia estadística mediante χ^2 y prueba exacta de Fisher

Están incluidas todas las intensidades de dolor, EVA de 0-10

Cuadro V. Deambulación espontánea (horas) por grupo.

	N	Mediana	Valor p*
Grupo control	48	24 (12-26)	< 0.0001
Grupo morfina	49	18 (5-26)	< 0.0001

Mediana (mínimo-máximo); U Mann Whitney*

Prueba K-S, datos no normales

Cuadro VI. Eventos adversos, proporciones y RR.

Evento adverso	Proporción casos grupo morfina	Proporción de casos grupo control	RR
Prurito	0.55	0.02	26.44**
Náusea	0.24	0.19	NS
Vómito	0.12	0.08	NS
Depresión respiratoria transoperatoria	0.16	0.15	NS

** $p < 0.001$ chi² NS = no significativo



Figura 1. Comparación de EVA entre los grupos a las 6, 12 y 24 horas del postoperatorio. Los puntos y estrellas señalan los números de casos con valores extremos de la distribución.

Interesantemente, el uso de una *microdosis* de morfina plantea la posibilidad de la activación parcial de autorreceptores en las interneuronas locales que contienen encefalinas, lo cual probablemente hace que estas células no detengan su funcionamiento durante la aplicación de esta técnica.

En el transoperatorio, un total de 15 pacientes que presentaron frecuencia respiratoria inferior a 10 por minuto conservaron saturación periférica de oxígeno mayor a 90%, por lo que no se les consideró como depresión respiratoria. Podría confundir el hecho de que el nivel del bloqueo alcanzó entre T-4 y T-5. Una extensa revisión de la literatura reportó que casi la mitad de los estudios (46%) que sugieren que la morfina intratecal causa «depresión respiratoria» no la definen con los mismos parámetros, a pesar de utilizar este término repetidamente⁽²¹⁾.

El prurito, (confinado a cara) se presentó en el 55.1% de las pacientes del grupo morfina contra sólo una paciente (2.1%) en el grupo control ($p < 0.001$); sin embargo, no requirió tratamiento en ninguno de los casos, traduciendo que la intensidad del mismo no fue una limitante para las pacientes. Todos estos datos concuerdan con los reportados en la literatura⁽²²⁾.

A pesar de no indicar la deambulación, las pacientes a las cuales se les administró morfina iniciaron la deambulación sin ayuda en menos tiempo, en horas (16.16 ± 7.02) que las pacientes del grupo control (23.02 ± 2.93).

Cuando los pacientes pueden desplazarse tempranamente después de una intervención quirúrgica se produce dismi-

nución de la incidencia de las complicaciones y un menor período de estancia hospitalaria, reincorporándose a sus actividades cotidianas en menor tiempo. La deambulación representa un índice de recuperación.

CONCLUSIONES

La morfina intratecal utilizada a dosis de 1 µg/kg de peso produce eficacia y representa mayor seguridad. En el presente estudio utilizamos, por primera vez, morfina como dosis de 1 µg/kg de peso, bajo el término de *microdosis* para control del dolor postoperatorio. La administración de morfina intratecal microdosificada adicional al uso de ketorolaco intravenoso produjo efectos analgésicos sinérgicos en las pacientes sometidas a cirugía ginecológica y simultáneamente disminución de sus efectos adversos; que aun cuando se presentaron, no tuvieron relevancia clínica.

El prurito, como efecto secundario al uso de morfina espinal siempre está presente, pero no requirió tratamiento por su corta duración e intensidad.

En el caso de náusea y vómito, no hubo diferencias significativas con respecto a los controles.

En ningún caso se presentó depresión respiratoria por el empleo de esta técnica.

El tiempo de la deambulación espontánea fue significativamente menor en el grupo morfina comparado con el grupo control.

REFERENCIAS

1. Bonica J. The management of pain. 1st edition ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990:1-2.
2. Anesthesiologists ASo. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. [Special Articles]. 2004;100:1573-1581.
3. Sorkin LSWM. Acute pain mechanisms. *Surg Clin North Am* 1999;79:213-229.
4. Rocchi ACF, Forte L. Canadian survey of postsurgical pain and pain medication experiences. *Can J Anaesth* 2002;49:1053-1056.
5. Gracely RH. Pain language and ideal pain assessment. In: Melzack R, ed. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press 1983:71-78.
6. Aubrun FSN, Coriat P, Riou B. Sex-and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005;103:156-160.
7. Cepeda MSCD, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of morphine, ketorolac and their combination for postoperative pain. Results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology* 2005;103:1225-1232.
8. Palmer CMES, Volgoropolous D, Alves D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 1999;90:437-444.
9. Mugabure BEE, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Rev Soc Esp Dolor* [Review Article] 2005;12:33-45.
10. Cohen SPDA. Analgesia intratecal. *Anesthesiology Clin N Am* 2007;25:863-882.
11. Labrada AJ-GY. Preventive multimodal analgesia: a comparative study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:122-128.
12. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005;95:43-51.
13. Gallego JIRdITM, Vázquez-Guerrero JC, Gil M. Estimation of the prevalence and severity of postoperative pain and relation with patient satisfaction. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:197-202.
14. Vadivelu NMS, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale Journal of Biology and Medicine* [Review] 2010;83:11-25.
15. Soler-Company EBJ, Faus-Soler T. Analgesic use for postoperative pain: differences arise when comparing departments of surgery. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:607-614.
16. Galindo-Miranda ELP-DM, Moreno-Alatorre MA. Metabolismo y farmacodinamia de los analgésicos morfínicos en el ser humano. *Rev Méx Anest* 1978;1:45-51.
17. Rathmell JPLTR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesthesiology* [Review Articles] 2005;101:S30-S43.
18. Gerancher JCFH, Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1999;88:346-351.
19. Ummenhofer WC AR, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology* 2000;92:739-753.
20. Shafer SLEJ. Location, location, location. *Anesthesiology* [Editorial Views] 2000;92:641-643.
21. Ko S GD, VanDenKerkhof EG. Definitions of “respiratory depression” with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anesth* 2003;50:679-688.
22. Benyamin RTA, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:S105-S120.