



Igual efectividad analgésica postcesárea con morfina intratecal a dosis de 50 y 100 µg

Diana Leticia Rodríguez Zamorano,¹ Liliana Silva Sánchez,¹ Raúl Rubio Negrete,²
Mario Enrique Rendón Macías³

Resumen

Introducción: A pesar de un efecto analgésico efectivo en las cesáreas de la morfina intratecal (MIT), su uso ha sido restringido por sus efectos secundarios. **Objetivo:** Evaluar si la reducción en la dosis de MIT (100 a 50 µg) conserva su efecto analgésico deseado, evitando los efectos secundarios. **Material y métodos:** Ensayo clínico, aleatorizado, ciego simple. Sesenta y cuatro mujeres programadas a cesárea, se aplicó al momento del bloqueo subaracnoideo MIT a dosis de 100 o 50 µg (30 por grupo). Se evaluó el dolor postoperatorio a las 10 y 24 horas con escala analógica verbal numérica, requerimiento de rescate analgésico, así como: presencia de náusea-vómito, prurito, depresión respiratoria y retención urinaria. **Resultados:** No se encontraron en el dolor postoperatorio a las 10 horas (ambos grupos mediana de 3, $p = 0.40$) ni a las 24 horas (mediana de 3 en ambos grupos, $p = 0.62$). Más pacientes del grupo con MIT de 50 µg requirieron rescate analgésico (16.7% contra 2.9%, $p = 0.07$). No hubo pacientes con depresión respiratoria o retención urinaria. Las náuseas, vómitos y prurito fueron raras en ambos grupos sin diferencias en su presentación. **Conclusión:** Reducir la dosis de MIT a 50 µg conservó el efecto analgésico postquirúrgico, manteniendo una baja incidencia de efectos secundarios.

Palabras clave: Morfina intratecal, dolor, analgesia, cesárea.

Summary

Introduction: Despite an effective analgesic effect in cesarean sections of intrathecal morphine (ITM), its use has been restricted due to its side effects. **Objective:** To assess whether the reduction in the dose of ITM (100 to 50 µg) retains its desired analgesic effect by avoiding side effects. **Material and methods:** Single blind randomized clinical trial. Sixty-four women scheduled for cesarean section were applied at the time of ITM subarachnoid block at a dose of 100 or 50 µg (30 per group). Postoperative pain was evaluated at 10 and 24 hours with numerical verbal scale, analgesic rescue requirement, as well as: presence of nausea-vomiting, pruritus, respiratory depression and urinary retention. **Results:** There were not found differences in postoperative pain at 10 hours between the groups (both with median score of 3, $p = 0.40$) or at 24 hours (median of 3 in both groups, $p = 0.62$). More patients from the ITM 50 µg group required analgesic rescue (16.7% versus 2.9%, $p = 0.07$). There were no patients with respiratory depression or urinary retention. Nausea, vomiting and pruritus were rare in both groups without differences in their presentation. **Conclusion:** Reducing the dose of ITM to 50 µg retained the postoperative analgesic effect, maintaining a low incidence of side effects.

Key words: Intrathecal morphine, cesarean, pain, analgesia.

¹ Médico residente tercer año Anestesiología, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

² Médico Anestesiólogo. Hospital Regional del Valle del Mezquital, Secretaría de Salud de Hidalgo.

³ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HP CMN. IMSS, Doctor en Ciencias.

Correspondencia:

Dra. Diana Leticia Rodríguez Zamorano
Correo electrónico: daralayt@gmail.com

Aceptado: 19-02-2018.

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

INTRODUCCIÓN

La adecuada analgesia postoperatoria favorece una rehabilitación rápida, mayor satisfacción del paciente, una estancia hospitalaria breve y reduce los costos.¹ En particular, la analgesia en la cirugía obstétrica, aunque controversial, evita el retraso de la ambulación, el inicio de la ingesta oral y la acumulación de secreciones por la limitación en la ventilación.² Estas alteraciones en conjunto favorecen el desarrollo de complicaciones como: íleo, atelectasias, neumonía, tromboembolismos, entre otros.³ Asimismo, el dolor induce la liberación de catecolaminas que inhiben la secreción de oxitocina y, por tanto, la producción de leche materna.⁴

La administración de opioides intratecales ha mostrado ser muy eficaz para controlar el dolor postoperatorio causado por una cesárea, principalmente en las primeras 24 horas después del procedimiento.⁵ Desde 1984, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su utilización por vía neuroaxial (NA); sin embargo, su uso es escaso por la presencia de efectos secundarios como son: náusea, vómito, prurito, sedación y hasta depresión respiratoria.^{6,7} Estos efectos se han visto asociados a la dosis administrada, más frecuentes a mayor dosis.⁸ En la actualidad, diferentes guías recomiendan una dosis no mayor de 300 µg cuando es administrada por vía intratecal.⁹ En particular, para la analgesia obstétrica se ha sugerido una dosis de 100 a 150 µg.^{8,10} Con estas dosis se ha conservado el efecto analgésico, pero aún se informan efectos secundarios, principalmente náuseas, vómito y prurito.¹¹ Sin embargo, en la última década, han surgido informes sobre la posibilidad de reducir aún más la dosis de morfina intratecal (MIT) a menos de 100 µg, con respuesta analgésica conservada y reducción de las náuseas-vómitos.^{12,13} Con el objetivo de evaluar mejor el beneficio potencial de administrar la MIT a 50 µg contra su recomendación habitual de 100 µg, realizamos el presente ensayo clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico aleatorizado ciego simple. Después de la aprobación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional del Valle del Mezquital Secretaría de Salud de Hidalgo (006/2017) y posterior a la firma de consentimiento informado, se invitó a participar en el estudio a 64 mujeres gestantes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: tener una edad mayor de 18 años, con más de 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación, no obesas, con productos únicos y programadas a una cesárea electiva. Desde el punto de vista anestésico, clasificadas ASA II y III.

La asignación del modo de analgesia se realizó de forma aleatoria a través de sobres sellados y opacos previamente ordenados por asignación determinada por un programa computarizado.

La maniobra de intervención consistió en recibir una dosis única de sulfato de morfina pentahidratada a 50 o 100 µg, en presentación de ampollas de 1 mg/mL. La aplicación se realizó mediante bloqueo intratecal L2-L3 con aguja Whitacre 26G en bolo, diluido con 10 mg de bupivacaína hiperbárica. El medicamento fue administrado por un sólo anestesiólogo. Las pacientes estaban cegadas a la información de la dosis de la morfina.

El procedimiento anestésico fue realizado acorde a las guías para la práctica de la anestesiología.¹⁴ **Resultado primario:** Se evaluó el dolor postquirúrgico entre las nueve y 10 horas de finalizado el procedimiento quirúrgico. A las pacientes se les solicitó evaluaran su dolor en ese momento a través de una escala análoga verbal numérica de 0 equivalente a la ausencia de dolor y 10 como el máximo históricamente percibido.¹⁵ Una segunda evaluación fue realizada entre las 22 y 24 horas del procedimiento con la misma escala.

Resultado secundario: Durante las 24 horas postquirúrgicas se permitió a los médicos tratantes indicar cualquier analgésico a su consideración para controlar la presencia de dolor en la paciente. Se registró el número y medicamento analgésico administrado durante ese periodo. Cada administración se consideró como un rescate analgésico.

Seguridad: Durante las 24 horas postoperatorias se vigiló la presencia de depresión respiratoria, definida como disminución de la frecuencia respiratoria por debajo de 10 esfuerzos por minuto o evidencia de saturación de oxígeno periférica por oximetría de pulso menor a 90%.¹⁶ Asimismo, se vigiló el momento de la primera micción, considerándose retención cuando ésta no se presentó de forma voluntaria.¹⁷

La presencia de náuseas, vómito y prurito fue obtenida por interrogatorio directo a la paciente a las 10 y 24 horas postcesárea, obtenido por otro médico cegado a la dosis de MIT. Se corroboró la presencia de vómito a través de la hoja de cuidados de enfermería y se consideró su presencia ante cualquier expulsión involuntaria de alimento vía oral precedida de nauseas.

Análisis estadístico. Dado que el objetivo del estudio fue buscar no inferioridad en el efecto analgésico (Escala análoga numérica verbal), pero reduciendo los efectos secundarios, se usó una fórmula:

$$n = \frac{(r + 1)(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2\sigma^2}{r = [(\mu_A - \mu_B) - d_{NI}]^2}$$

Bajo la hipótesis nula de $H_0: \mu_A - \mu_B \leq d_{NI}$ contra hipótesis alterna $H_A: \mu_A - \mu_B > d_{NI}$. Un error tipo I $\alpha = 0.005$ un

poder de 0.80. Un $d_{NI} = 2.5$ mm (escala análoga numérica verbal) con un $\sigma = 15$ mm y $r = 1$. Se estimó un mínimo de 30 pacientes por grupo. Los datos cuantitativos fueron resumidos en medias y desviaciones estándar o mediana y rangos cuartílicos según su distribución y contrastados con prueba t de Student o U de Mann-Whitney según el caso. Las variables cualitativas resumidas en frecuencias simples y relativas en porcentaje y contrastadas entre grupos con prueba de estadística de chi cuadrada (χ^2) o Fisher, según número de eventos. La comparación del dolor a las 10 y 24 horas entre grupos se realizó con prueba de Wilcoxon. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 22. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el estudio participaron 64 pacientes (Flujograma) (Figura 1). Las características de las gestantes se resumen en la Tabla 1. Sólo dos pacientes rechazaron participar en el estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, peso y talla. Todas fueron calificadas con riesgo anestésico II. En ambos grupos la mayoría (70 y 56.9%) multigestas, y alrededor del 50% en su primera cesárea. El bloqueo neuroaxial fue principalmente subaracnoideo.

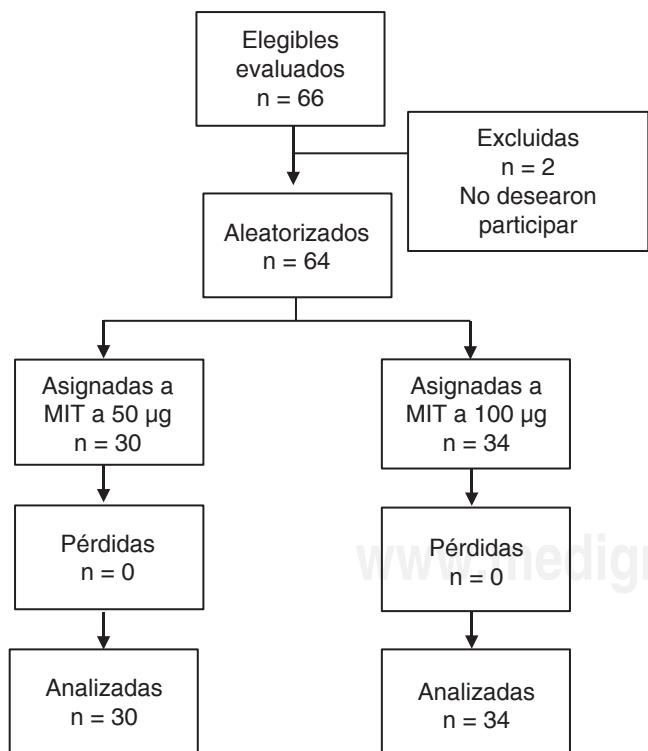


Figura 1: Flujograma de las pacientes.

Ninguna paciente tuvo complicaciones anestésicas ni obstétricas.

Dolor postoperatorio. No hubo diferencias en el promedio de la valoración de la intensidad del dolor informada por las madres gestantes entre los grupos de MIT ni a las 10 horas ($p = 0.40$, Figura 2) ni a las 24 horas ($p = 0.62$, Figura 3). En ambos momentos el promedio de intensidad del dolor fue referido como leve (tres puntos). Sólo una paciente del grupo MIT a 50 µg refirió un dolor intenso (puntaje de 10) a las 24 horas de la cirugía. Asimismo, al evaluar el comportamiento del dolor en el tiempo, siete pacientes del grupo de MIT 50 µg (23.3%) informó sobre un incremento de la intensidad de su dolor entre las 10 a 24 horas, en tres de ellas con un aumento mayor de 2 puntos (Figura 4). En el grupo de pacientes con MIT 100 µg 8/34 (23.5%) también manifestaron incremento en la intensidad del dolor, y tres con un incremento mayor de 2 puntos (Figura 5). Sin embargo, en promedio, ningún grupo mostró cambio en la intensidad del dolor (MIT 50 µg $p = 0.79$ y 100 µg $p = 0.16$).

En el requerimiento de rescate analgésico, éste se encontró en seis pacientes; cinco en el grupo de MIT 50 µg y uno en el de 100 µg ($p = 0.07$). No hubo ningún caso de un requerimiento de más de una dosis de rescate.

Efectos secundarios. Ninguna paciente presentó depresión respiratoria ni retención urinaria (Tabla 2).

Tabla 1: Comparación entre las pacientes embarazadas según la dosis de morfina administrada (50 µg contra 100 µg intratecal).

Variables	Morfina 50 µg n = 30 Media (DE)	Morfina 100 µg n = 34 Media (DE)
Edad en años	25.9 (7.3)	26.6 (5.9)
Peso en kg	68.7 (9.7)	71.2 (10.3)
Talla en cm	150.6 (5.2)	151.3 (5.4)
Riesgo anestésico ASA n (%) II	3 (100)	34 (34)
Número de gestación n (%)		
1	9 (30.0)	15 (44.1)
2	10 (33.3)	7 (20.6)
3	8 (26.7)	8 (23.5)
4	3 (10.0)	4 (11.8)
Cesáreas previas n (%)		
0	15 (50.0)	23 (67.6)
1	11 (36.7)	7 (20.6)
2	4 (13.3)	3 (8.8)
3	0 (0)	1 (2.9)
Tipo de bloqueo n (%)		
Subaracnoideo	26 (86.7)	27 (79.4)
Mixto	4 (13.3)	7 (20.6)

Figura 2: Distribución de los puntajes de evaluación del dolor por la escala análoga numérica verbal (eje de las Y) a las 10 horas en las mujeres postcesárea según la dosis de analgesia de morfina de 50 µg ($n = 30$) o 100 µg ($n = 34$), prueba de U de Mann Whitney $p = 0.40$.

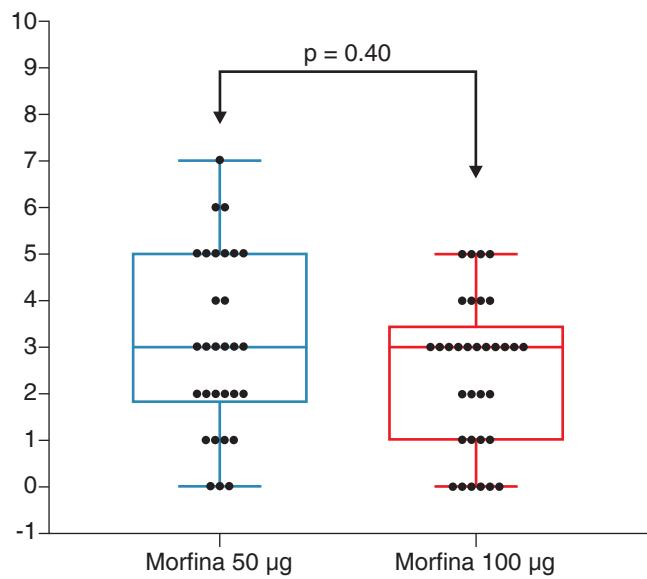
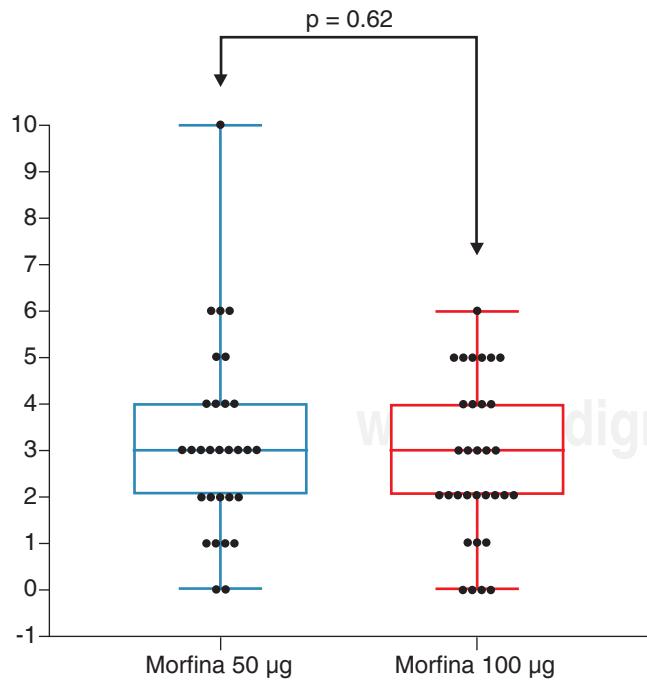


Figura 3: Distribución de los puntajes de evaluación del dolor por la escala análoga numérica verbal (eje de las Y) a las 24 horas en las mujeres postcesárea según la dosis de analgesia de morfina de 50 µg ($n = 30$) o 100 µg ($n = 34$), prueba de U de Mann Whitney $p = 0.62$.



Con relación a los efectos secundarios menores, éstos se presentaron principalmente entre las primeras 10 horas postcirugía (15/17, 88.2%). En la primera evaluación hubo igual número de pacientes que informaron náusea, vómito y prurito entre los grupos. En ambos grupos fue necesaria la administración de algún antiemético, sin diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes

Figura 4: Cambio en la evaluación del dolor por la escala análoga numérica verbal a las 10 y 24 horas en las mujeres bajo analgesia con morfina a 50 µg ($n = 30$), prueba de Wilcoxon $p = 0.79$.

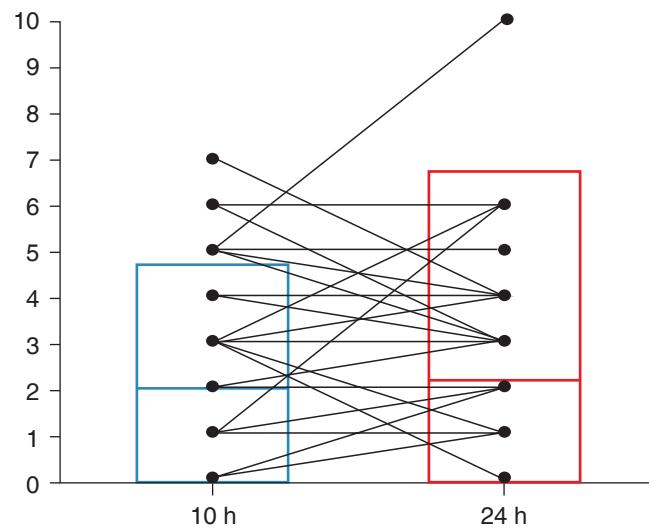


Figura 5: Cambio en la evaluación del dolor por la escala análoga numérica verbal a las 10 y 24 horas en las mujeres bajo analgesia con morfina a 100 µg ($n = 34$), prueba de Wilcoxon $p = 0.16$.

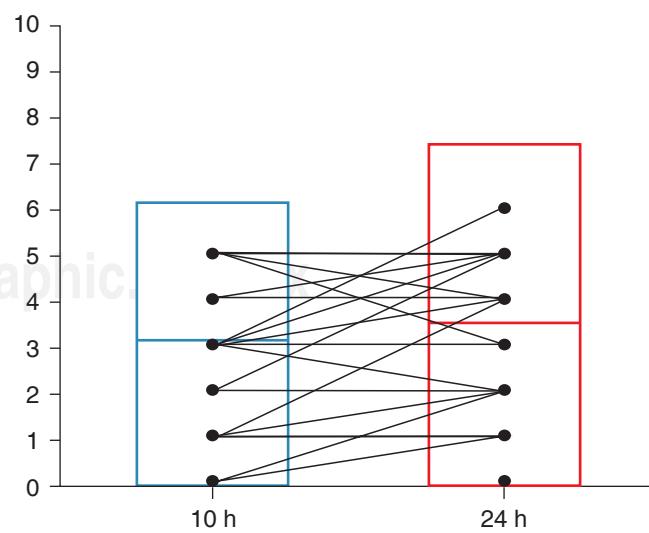


Tabla 2: Comparación de los efectos adversos entre las pacientes embarazadas según la dosis de morfina administrada (50 µg contra 100 µg intratecal).

Variables	Morfina 50 µg n = 30 n (%)	Morfina 100 µg n = 34 n (%)
Náuseas*		
9-11 horas	3 (10)	2 (5.9)
22-24 horas	0	0
Vómitos*		
9-11 horas	3 (10)	2 (5.9)
22-24 horas	0	0
Prurito*		
9-11 horas		
Comezón leve	2 (6.7)	3 (8.8)
Rascado local	0	3 (8.8)
22-24 horas	0	0
Rescate		
Analgésico**	5 (16.7)	1 (2.9)
Antiemético*	4 (13.3)	2 (5.9)

* Prueba exacta de Fisher p > 0.05. ** p = 0.07

que lo recibieron. A las 24 horas sólo tres pacientes del grupo con MIT 100 µg que continuaron con prurito.

DISCUSIÓN

Tal como ha sido observado en otros estudios,^{8-11,13,18-21} nosotros también pudimos constatar que la reducción de la dosis de morfina intratecal de 100 a 50 µg permite conservar el efecto analgésico de este medicamento. En los efectos secundarios no logramos demostrar su reducción estadísticamente significativa, pero en general la incidencia tanto de la náusea, vómito y prurito fueron bajas en nuestros pacientes. En una revisión sistemática reciente (2016) encontraron diferencias en estos efectos, pero cuando se compararon dosis altas con medianas y bajas.⁹ Dado que nuestra comparación se realizó entre dosis mediana y baja, es factible que esta reducción de los efectos secundarios no sea tan importante. Para demostrar un cambio significativo entre estos grupos se requeriría un tamaño de muestra superior a los 300 pacientes por grupo.

El efecto analgésico de la morfina intratecal es primordialmente en las primeras 12 horas postcesárea, con una reducción posterior en las siguientes doce horas;²² esto pudo explicar la necesidad de rescate analgésico en ambos grupos después de la primera valoración, aunque el número de mujeres que solicitaron un rescate analgésico fue mayor en el grupo de dosis de 50 µg, la diferencia no

alcanzó significancia estadística. En todas las pacientes, la recuperación fue con un analgésico no esteroideo, tal como se ha recomendado en otros estudios.^{18,21,22}

Nuevamente, mostramos que las dosis usadas no causaron depresión respiratoria ni retención urinaria como ha sido señalado en otros estudios con dosis alta de morfina.⁹ Estas complicaciones han motivado el desuso de la morfina. Nosotros sugerimos que el uso a dosis bajas de este medicamento es seguro y altamente eficiente para procedimientos como las cesáreas, donde las mujeres se mantienen en un estado de alerta durante el procedimiento quirúrgico y el puerperio. Además, a estas dosis no hay un efecto nocivo sobre su hijo(a).^{9,19} Con respecto al prurito, tal como ha sido informado en otros estudios, es un síntoma molesto, pero rara vez tan incapacitante como para requerir un tratamiento sistémico o local con antihistamínicos.^{10,13,19} Éste se observó con mayor frecuencia en nuestras pacientes con dosis moderadas; en este sentido, la reducción a una dosis baja sería más recomendable.

Nuestro estudio fue diseñado como otros con base en la no inferioridad con respecto a una dosis previamente aceptada (moderada) (revisión sistemática). Al ser un ensayo clínico, las pacientes fueron muy semejantes en sus características basales y, por los criterios de selección, representativas de mujeres con cesáreas programadas electivas. No tuvimos pérdidas de seguimiento y en todas las pacientes se pudieron evaluar los resultados primarios y secundarios considerados.

Sin embargo, algunas limitaciones deben ser consideradas. Para demostrar una reducción significativa de los efectos secundarios, nuestro tamaño de muestra fue pequeño. En otros estudios el seguimiento de las pacientes ha sido más prolongado;²² sin embargo, consideramos que el tiempo de los efectos secundarios más importante es durante las primeras 24 horas. Nuestras pacientes, por otro lado, fueron muy seleccionadas en sus condiciones de salud y, por ser una población de nivel socioeconómico medio y bajo, es factible tengan una actitud más estoica al dolor, situación ya referida en otros estudios.^{4,5,7} En una población, con menor tolerancia al dolor pudieran encontrarse diferencias.

Una limitante en el uso de la morfina pudiera ser la disponibilidad en algunos centros, dado que pese a su bajo costo no siempre se cuenta con ésta. Asimismo, hay una predisposición a usar fármacos más potentes a costa de un mayor costo.^{23,24}

CONCLUSIÓN

Nuestros datos apoyan la posibilidad de reducir la dosis de morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio obstétrico de 100 a 50 µg, manteniendo baja la frecuen-

cia de los efectos secundarios moderados y sin presencia de los efectos graves como la depresión respiratoria y la retención urinaria.

REFERENCIAS

- Reyes FA, de la Gala GF, Garutti I. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Patología del Aparato Locomotor*. 2006; 2: 176-188.
- Lowe KK. The nature of pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 186: 16-24.
- Eltzsching HK, Lieberman ES, Camann WR. Medical progress: regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *New Eng J Med*. 2003; 348: 319-332.
- Wilder CH, Hill L, Dyer RA, Torr G et al. Postoperative sensation and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2003; 97: 526-533.
- Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: Meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2009; 102: 156-167.
- Herrera GP, Garzón JF. Opiáceos intratecales y depresión respiratoria: ¿un mito en obstetricia? *Rev Colomb Anestesiol*. 2015; 43: 101-103.
- John B, Guillermo S, Enrique D. Estudio comparativo de morfina intratecal vs morfina sistémica para analgesia postoperatoria en cesárea. *Actas Perú Anestesiol*. 2013; 21: 18-26.
- Carvalho FA, Tenorio SB, Shiohara FT, Maia LR, Mota A. Randomized study of postcesarean analgesia with intrathecal morphine alone or combined with clonidine. *J Clin Anesth*. 2016; 33: 395-402.
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2016; 123: 154-164.
- Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth*. 2008; 20: 180-185.
- Boezaart AP, Eksteen JA, Gideon VD et al. Intrathecal morphine. *Spine*. 1999; 24: 1131-1137.
- Pranjali K, Madan K, Sampath D. Comparative evaluation of intrathecal morphine and intrathecal dexmedetomidine in patients undergoing gynaecological surgeries under spinal anaesthesia: A prospective randomised double blind study. *Indian J Anaesth*. 2016; 60: 382-387.
- Carvalho FA, Tenorio SB. Estudio comparativo entre dosis de morfina intratecal para analgesia después de la cesárea. *Rev Bras Anestesiol*. 2013; 63: 492-499.
- Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2011 para la práctica de la anestesiología.
- Díez B. Concordancia entre la escala verbal numérica y la escala visual analógica en el seguimiento del dolor agudo postoperatorio, Complejo Asistencial Universitario de León. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011; 58: 279-282.
- Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology*. 2009; 110: 218-230.
- Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009; 64: 643-651.
- Yang T, Breen TW, Archer D, Fick G. Comparison of 0.25 mg and 0.1 mg intrathecal morphine for analgesia after Cesarean section. *Can J Anaesth*. 1999; 46: 856-860.
- Jiang CJ, Liu CC, Wu TJ, Sun WZ, Lin SY, Huang FY et al. Mini-dose intrathecal morphine for post-cesarean section analgesia. *Ma Zui Xue Za Zhi*. 1991; 29: 683-689.
- Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D et al. Dose response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1999; 90: 437-444.
- Terajima K, Onodera H, Kobayashi M, Yamanaka H, Ohno T, Konuma S et al. Efficacy of intrathecal morphine for analgesia following elective cesarean section comparison with previous delivery. *J Nippon Med Sch*. 2003; 70: 327-333.
- Moriyama K, Ohashi Y, Motoyasu A, Ando T, Moriyama K, Yorozu T. Intrathecal administration of morphine decreases persistent pain after cesarean section: a prospective observational study. *PLOS One*. 2016; 10: 155-114.
- Sviggum HP, Arendt KW, Jacob AK, Niesen AD, Johnson RL, Schroeder DR et al. Intrathecal hydromorphone and morphine for postcesarean delivery analgesia: determination of the ED90 using a sequential allocation biased-coin method. *Anesth Analg*. 2016; 123: 690-697.
- Weigl W, Bierylo A, Krzemieñ-Wiczylska S, Mayzner-Zawadzka E. Comparative study of postoperative analgesia after intrathecal administration of bupivacaine with fentanyl or morphine for elective caesarean section. *Anestezjol Intens Ter*. 2009; 41: 28-32.