

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 29
Volume

Número 1
Number

Enero-Marzo 2006
January-March

Artículo:

Analgesia epidural postoperatoria.
Estudio comparativo doble ciego entre
fentanyl/bupivacaína vs morfina/
bupivacaína

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [*Contents of this number*](#)
-  [*More journals*](#)
-  [*Search*](#)



medigraphic.com

ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 29, No. 1 Enero-Marzo 2006
pp 15-19

Analgesia epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre fentanyl/bupivacaína vs morfina/bupivacaína[§]

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero,* Dr. Bernardo Gutiérrez-Sougarret**

§ Trabajo presentado y ganador del 2º. Lugar en la categoría de Anestesia Regional en el XXV Congreso Mexicano de Anestesiología 2001, Cancún, Quintana Roo.

* Anestesiólogo, Hospital Médica Sur.

** Anestesiólogo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero
Puente de Piedra 150, Torre 2-consultorio 611.
Col. Toriello Guerra, 14050,
México D.F.
E-mail: ragaj@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 03-10-05

Aceptado para publicación: 23-01-06

RESUMEN

Objetivo: Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego para comparar la analgesia y los efectos adversos de la analgesia epidural con fentanyl/bupivacaína vs morfina/bupivacaína. **Método:** Se incluyeron 57 pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor manejados con anestesia epidural o mixta. Veintiocho recibieron un bolo de 50 µg de fentanyl seguido 120 ml de una infusión continua con fentanyl 6 µg/ml y bupivacaína al 0.065% a 5 ml/h. A 29 pacientes se les aplicó un bolo de 2 mg de morfina seguido de 120 ml en infusión con bupivacaína al 0.0625% más 3 mg de morfina, a 5 ml/h. Se evaluaron en forma doble ciego: dolor con la escala visual análoga en reposo e inspiración, prurito (leve, moderado e intenso), náusea que requería de tratamiento y vómito. **Resultados:** En ambos grupos el dolor fue bien controlado. El grupo de morfina mostró una frecuencia significativamente mayor de náusea (48% vs 18%), vómito (38% vs 3.5%) y prurito (31% vs 7%). **Conclusión:** La analgesia epidural con fentanyl/bupivacaína se asocia a menos efectos adversos que la analgesia epidural con morfina/bupivacaína, probablemente por las diferencias farmacocinéticas a nivel espinal entre fentanyl y morfina.

Palabras clave: Analgesia epidural, morfina epidural, fentanyl epidural.

SUMMARY

Objective: A prospective, double blind study was carried out to compare the efficacy and side effects of epidural analgesia with fentanyl/bupivacaine vs morphine/bupivacaine. **Materials and methods:** Fifty-seven patients undergoing major abdominal surgery with either epidural or combined general/epidural anesthesia were included. Twenty-eight patients received a bolus of 50 µg fentanyl, followed by continuous infusion of 120 mL, 6 µg/mL fentanyl solution plus 0.065% bupivacaine, 5 mL/h. Twenty-nine patients received a bolus of 2 mg morphine, followed by continuous infusion of 120 mL, 0.065% bupivacaine solution plus 3 mg morphine, 5 mL/h. The following were assessed in a double-blind fashion: pain at rest and during inspiration (on a visual analogue scale); pruritus (mild, moderate, severe); nausea that warranted treatment; and vomiting. **Results:** No differences in pain relief were observed. The incidence of nausea (48% vs 18%), vomiting (38% vs 3.5%) and pruritus (31% vs 7%) was significantly higher in the morphine group. **Conclusion:** Epidural analgesia with fentanyl/bupivacaine is associated with less side effects, probably due to pharmacokinetic differences between fentanyl and morphine on the spinal cord.

Key words: Epidural analgesia, epidural morphine, epidural fentanyl.

INTRODUCCIÓN

Para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugía mayor, la utilización de la vía epidural es la mejor alternativa por ofrecer una potencia analgésica superior⁽¹⁾ y porque en pacientes de alto riesgo ayuda a disminuir la morbi-mortalidad al atenuar la respuesta neuroendocrina al trauma quirúrgico y permitir una mejor ventilación pulmonar^(2,3). Los fármacos que han demostrado ser seguros y eficaces para ser aplicados por esta vía son los anestésicos locales, los opioides y los alfa 2 agonistas, particularmente la clonidina⁽⁴⁾. El uso combinado de anestésicos locales en bajas concentraciones y de opioides logra un efecto analgésico superior⁽⁵⁾, que el empleo de cada uno por separado porque se obtiene un efecto sinergista al actuar a través de mecanismos de acción diferentes y al lograr disminuir la dosis de cada uno de éstos con lo que se reducen los efectos secundarios⁽¹⁾.

En relación con los opioides, contamos con fármacos que han mostrado superioridad al emplearse por vía epidural en comparación con su uso intravenoso como son: morfina^(6,7), meperidina⁽⁸⁾ y fentanyl^(9,10). Algunos otros, no han mostrado superioridad por vía epidural en comparación a su aplicación intravenosa, como el alfentanil^(11,12), el sufentanil^(13,14) o la nalbufina⁽¹⁵⁾. Si consideramos que hace algunos años la meperidina fue retirada del mercado en México, los 2 opioides más viables para la analgesia epidural son fentanyl y morfina.

Ya que ambos son eficaces y seguros, para su selección deberemos tomar en cuenta otros factores como costos y efectos secundarios. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio comparativo, prospectivo, doble ciego, de la analgesia y los efectos indeseables con morfina o fentanyl, asociados a concentraciones bajas de bupivacaína.

MÉTODOS

Se incluyeron a pacientes adultos de ambos sexos, de 20 a 60 años de edad, ASA I y II que fueron sometidos a cirugía abdominal mayor, bajo anestesia epidural o mixta (epidural y general). No fueron incluidos aquéllos con una contraindicación para la realización del bloqueo o que hubieran recibido opioides con anterioridad. Fueron excluidos los pacientes que sufrieron algún evento transoperatorio que impidió seguir usando la vía epidural para la anestesia o la analgesia, o que sufrieron perforación accidental de la dura-madre.

Técnica anestésica. A todos los pacientes se les realizó un bloqueo epidural a nivel de T11-T12 o T10-T11. Recibieron la primera dosis de xiloacina al 2% con epinefrina 200 mg y se corroboró el nivel sensitivo antes de iniciar la cirugía. Se aplicó otra dosis de 100 mg si a los 5 min no se había alcanzado el nivel deseado.

En los casos que el anestesiólogo consideró necesario controlar la vía aérea, se procedió a la intubación después de haberse corroborado el nivel sensitivo. La inducción en esos casos se realizó con: fentanyl, 1 µg/kg, propofol, 1.5 a 2 mg/kg y atracurio, 0.5 mg/kg. El mantenimiento fue con sevoflurano al 1.5% y atracurio 10 mg cada 30 min. En todos los casos, la dosis epidural de xiloacina con epinefrina se repitió cada 45 minutos.

Analgesia postoperatoria. Los pacientes fueron sorteados a 2 grupos. El grupo 1 recibió aproximadamente 30 min antes del final de la cirugía una dosis por vía epidural de 50 µg de fentanyl disuelto en 10 ml de solución salina seguida de una infusión con 120 ml de bupivacaína al 0.065% más fentanyl, 6 µg/ml en solución salina, a razón de 5 ml/h mediante un infusor elastomérico. El grupo 2 recibió aproximadamente 30 min antes del final de la cirugía por vía epidural 2 mg de morfina en 10 ml de solución salina seguido de una infusión por la misma vía con 120 ml de bupivacaína al 0.065% más 3 mg de morfina a razón de 5 ml/h.

Los siguientes parámetros fueron evaluados a las 24 horas en forma doble ciego: dolor en la escala visual análoga de 0 a 10 en reposo y con la inspiración profunda, prurito (leve, moderado o intenso), náusea que requirió de tratamiento y vómito.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de t para variables continuas. Se consideraron significativos los valores con una p < al 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 57 pacientes. No se excluyó a ningún caso. Como se observa en el cuadro I, no hubo diferencias entre los grupos en relación a edad, género y tipo de cirugía. Predominaron las mujeres por el tipo de cirugías practicadas (histerectomías y cesáreas). En ambos grupos el control del dolor fue muy satisfactorio en reposo y con la inspiración profunda. En el cuadro I se muestran los valores de la escala visual análoga a las 24 h.

En el cuadro II se muestran los efectos secundarios observados. El grupo que recibió morfina presentó una frecuencia significativamente superior de prurito de moderado a intenso, de náusea y vómito. No se presentó ningún caso de depresión respiratoria.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo muestran un mayor beneficio con la analgesia epidural con la combinación de fentanyl-bupivacaína que con morfina-bupivacaína, debido a una frecuencia significativamente menor de efectos secundarios atribuibles a los opioides como son el prurito, la náusea y el vómito.

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

Variable	Grupo Fentanyl (28)	Grupo Morfina (29)	Significancia p
Edad*	42.7 ± 15.8	47.6 ± 15.6	NS
Género (F/M)	20/8	21/8	NS
EVA			
• Reposo	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.6	NS
• Inspiración	2.7 ± 1.6	3.4 ± 1.4	NS
Tipo de cirugía:			
• Nefrectomía	2	5	NS
• Histerectomía	8	6	
• Cesárea	6	5	
• Hemicolectomía	6	5	
• Prostatectomía radical	4	3	
• Otras	2	5	

* Media ± desviación estándar

EVA: Escala visual análoga

NS: No significativo

Cuadro II. Frecuencia de efectos adversos.

Variable	Grupo fentanyl (28)	Grupo morfina (29)	Significancia p
Náusea	5 (17.8%)	14 (48.2%)	0.024
Vómito	1 (3.5%)	11 (37.9%)	0.002
Prurito moderado e intenso	2 (7.1%)	9 (31%)	0.041

Los opioides lipofílicos administrados por períodos prolongados en la vía epidural pasan a la circulación sistémica por lo que el efecto analgésico que se observa es predominantemente supraespinal. Es por eso que el alfentanil^(11,12) y el sufentanil^(13,14) no ofrecen ventajas al ser aplicados por vía epidural, en relación con su uso por vía intravenosa.

Respecto al fentanyl los resultados muestran que empleado solo en bolo produce analgesia segmentaria que es independiente de los niveles plasmáticos⁽¹⁸⁾. En contraste, su uso solo en infusión continua da lugar a absorción sistémica con efectos analgésicos espinales y supraespinales predominando estos últimos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En la práctica clínica los opioides se emplean mezclados con concentraciones bajas de anestésicos locales. Ginosar y colaboradores⁽¹⁹⁾ demuestran que al administrar bupivacaína epidural a bajas concentraciones asociado a fentanyl epidural, este opioide es 3 veces más potente que con su aplicación intravenosa a las mismas dosis, lo que es altamente sugestivo de un mecanismo de acción predominantemente espinal. Como lo demuestran

otros trabajos, las dosis necesarias de bupivacaína y fentanyl mezclados son mucho menores que cada uno empleado en forma aislada y sus beneficios son superiores⁽²⁰⁾. Es probable que usados en combinación se logre una interacción sinergista con cada fármaco actuando en mecanismos de acción diferentes⁽²¹⁾.

La mayor frecuencia de efectos secundarios observados en el grupo de morfina/bupivacaína pueden ser explicadas por las diferencias farmacocinéticas de estos dos opioides. Las características hidrofílicas de la morfina permiten que ascienda a través del líquido cefalorraquídeo^(22,23) en una proporción mucho mayor que lo observado con los opioides hidrofóbicos, como el fentanyl⁽²⁴⁾. Esto permite que la morfina entre en contacto con los centros emetogénicos localizados en el área postrema^(23,25). Este movimiento ascendente se ha confirmado entre otras formas, al demostrar que el inicio de la náusea y vómito coinciden con el inicio de la analgesia a nivel del trigémino^(23,25). Aunque una proporción del fentanyl se absorbe en forma sistémica⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ y por esta vía también puede alcanzar dicho centro, tal vez las concentraciones no alcancen niveles tan desencadenantes de náusea y vómito, como ocurre con la morfina. Otros factores que influyen en la aparición de la náusea y vómito como son el retraso en el vaciamiento gástrico y la sensibilización vestibular⁽²⁶⁾ durante el movimiento tal vez no influyan tanto, como lo es la exposición directa del centro emetogénico al fármaco.

En relación con el prurito, se ha mencionado que es debido a la liberación de histamina, sin embargo, esto no parece ser el factor principal, pues en general la respuesta a los antihistamínicos es pobre⁽²⁷⁾. En cambio estudios experimentales muestran que la activación de los receptores mu de las astas dorsales producen en forma paralela analgesia y prurito, ambos revertidos al emplearse antagonistas puros como el nalmefone⁽²⁸⁾. Se ha postulado que es ocasionado por la acción excitatoria a nivel de la médula espinal, particularmente con la morfina, ya que ésta tiene acciones facilitadoras de las neuronas no nociceptivas de las astas dorsales y ventrales⁽²⁸⁾.

Las experiencias reportadas de grandes series⁽²⁹⁻⁴²⁾ muestran una clara tendencia que confirman los hallazgos de este trabajo. Si agrupamos los reportes que incluyen a opioides liposolubles como fentanyl, sufentanil y meperidina⁽²⁹⁻³⁵⁾, observamos una frecuencia menor de prurito, náusea y vómito que las series en donde se administró morfina⁽³⁶⁻⁴²⁾ o diamorfina epidural, que también es un opioide predominantemente hidrosoluble (Cuadro III).

En conclusión, la analgesia epidural después de cirugía mayor abdominal con la combinación de fentanyl/bupivacaína ofrece una mejor calidad que la asociación de morfina/bupivacaína por asociarse a menos efectos secundarios derivados de los opioides.

Cuadro III. Frecuencia de efectos adversos publicados en otros reportes.

Fármaco	Núm. de casos	Prurito	Náusea/ vómito	Depresión respiratoria
Fentanyl, sufentanil y meperidina Ref ⁽²⁹⁻³⁵⁾	5,876	13.3%	8.2%	0.4%
Morfina, diamorfina Ref ⁽³⁶⁻⁴²⁾	14,226	35.4%	31.8%	0.5%

REFERENCIAS

1. Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Epidural analgesia with combinations of local anesthetics and opioids. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. (eds): Postoperative pain management. 1a. Ed. Churchill Livingstone, 1993:305-333.
2. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. BMJ 2000;321:1493-1497.
3. Ramírez-Guerrero A, Gutiérrez-Sougarret B, Nuche P. Complicaciones postoperatorias después de cirugía abdominal mayor. ¿Influyen las técnicas de anestesia y analgesia? Rev Mex Anest 1998;21:82-86.
4. Walker SM, Goudas LC, Cousins MJ, Carr DB. Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. Anesth Analg 2002;95:674-715.
5. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. Anesth Analg 1992;74:362-365.
6. Loper KA, Ready LB, Nessly M, Rapp SE. Epidural morphine provides greater pain relief than patient-controlled intravenous morphine following cholecystectomy. Anesth Analg 1989;69:826-828.
7. Correll DJ, Viscusi ER, Grunwald Z, Moore JH Jr. Epidural analgesia compared with intravenous morphine patient-controlled analgesia: postoperative outcome measures after mastectomy with immediate TRAM flap breast reconstruction. Reg Anesth Pain Med 2001;26:444-449.
8. Paech MJ, Moore JS, Evans SF. Meperidine for patient-controlled analgesia after cesarean section. Intravenous *versus* epidural administration. Anesthesiology 1994;80:1268-1276.
9. Cooper DW, Ryall DM, Desira WR. Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action? Br J Anaesth 1995;74:184-187.
10. D'Angelo R, Gerancher JC, Eisenach JC, Raphael BL. Epidural fentanyl produces labor analgesia by a spinal mechanism. Anesthesiology 1998;88:1519-1523.
11. Coda BA, Brown MC, Risler L, Syrjala K, Shen DD. Equivalent analgesia and side effects during epidural and pharmacokinetically tailored intravenous infusion with matching plasma alfentanyl concentration. Anesthesiology 1999;90:98-108.
12. Chauvin M, Hongnat JM, Mourgeon E, Lebrault C, Bellenfant F, Alfonsi P. Equivalence of postoperative analgesia with patient-controlled intravenous or epidural alfentanyl. Anesth Analg 1993;76:1251-1258.
13. Miguel R, Barlow I, Morrell M, Scharf J, Sanusi D, Fu E. A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural and intravenous sufentanyl infusions. Anesthesiology 1994;81:346-352.
14. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Levron JC, Chauvin M. More epidural than intravenous sufentanyl is required to provide comparable postoperative pain relief. Anesth Analg 2001;93:472-476.
15. Etches RC, Sandler AN, Lawson SL. A comparison of the analgesic and respiratory effects of epidural nalbuphine or morphine in postthoracotomy patients. Anesthesiology 1991;75:9-14.
16. Loper KA, Ready LB, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, Badner N. Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. Anesth Analg 1990;70:72-75.
17. Glass PS, Estok P, Ginsberg B, Goldberg JS, Salden RN. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. Anesth Analg 1992;74:345-351.
18. Ginosar Y, Riley E, Martin SMS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. Anesth Analg 2003;97:1428-1438.
19. Ginosar Y, Columb MO, Cohen SE, Mirikatani E, Tingle MS, Ratner EF, Angst MS, Riley ET. The site of action of epidural fentanyl infusions in the presence of local anesthetics: a minimum local analgesic concentration infusion study in nulliparous labor. Anesth Analg 2003;97:1439-1445.
20. Cooper DW, Turner G. Patient-controlled extradural analgesia to compare bupivacaine, fentanyl and bupivacaine with fentanyl in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth 1993;70:503-507.
21. Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y. Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part I): synergistic antinociceptive effects. Anesthesiology 1998;89:1455-1463.
22. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain. Pain 1985;23:317-326.
23. Angst MS, Ramaswamy B, Riley ET, Stanski DR. Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. Anesthesiology 2000;92:312-324.
24. Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL. Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection. Anesthesiology 2003;99:166-173.
25. Gjessing J, Tomlin PJ. Postoperative pain control with intrathecal morphine. Anaesthesia 1981;36:268-276.
26. Ferrante FM. Opioids. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Postoperative pain management. 1a. Ed. Churchill Livingstone, 1993:145-209.
27. Alhashemi JA, Crosby ET, Grodecki W, Duffy PJ, Hull KA, Gallant C. Treatment of intrathecal morphine-induced pruritus following caesarean section. Can J Anaesth 1997;44:1060-1065.
28. Ko MC, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. Anesthesiology 2000;92:795-805.
29. Broekema AA, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanyl and bupivacaine: a prospective study in 614 patients. Anesth Analg 1996;82:754-759.
30. Chien BB, Burke RG, Hunter DJ. An extensive experience with postoperative pain relief using postoperative fentanyl infusion. Arch Surg 1991;126:692-694.
31. Lubenow TR, Faber LP, McCarthy R, Hopkins EM, Warren WH, Ivankovich AD. Postthoracotomy pain management using continuous epidural analgesia in 1,324 patients. Ann Thorac Surg 1994;58:924-929.

32. Scott DA, Beilby DS, McClymont C. Postoperative analgesia using epidural infusion of fentanyl with bupivacaine. A prospective analysis of 1,014 patients. *Anesthesiology* 1995;83:727-737.
33. Wigfull J, Welchew E. Survey of 1,057 patients receiving postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesia* 2001;56:70-75.
34. Liu SS, Allen HW, Olsson G. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998;88:688-695.
35. Ramírez-Guerrero A, García-Andreu J, Castillo-Margot D. Infusión epidural continua con mezcla de bupivacaína 0.1% y meperidina para analgesia postoperatoria. *Rev Mex Anest* 1996;19:167-171.
36. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4,880 patients. *Can J Anaesth* 1990;37:636-640.
37. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991;75:452-456.
38. Stenseth R, Sellevold O, Breivik H. Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1,085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:148-156.
39. Cross DA, Hunt JB. Feasibility of epidural morphine for postoperative analgesia in a small community hospital. *Anesth Analg* 1991;72:765-768.
40. de Leon-Casasola OA, Parker R, Lema MJ, Harrison P, Massey J. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994;81:368-375.
41. Rygnestad T, Borchgrevink PC, Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organization of the treatment, effects and side-effects in 2,000 consecutive patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:868-876.
42. Leith S, Wheatley RG, Jackson IJ, Madej TH, Hunter D. Extradermal infusion analgesia for postoperative pain relief. *Br J Anaesth* 1994;73:552-558.

