



**BUAP**

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO

**“FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DEL FENTANIL Y MORFINA DE USO  
EN ESPACIO SUBARACNOIDEO EN CIRUGÍA DE ABDOMEN BAJO”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
**ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. DIANA CAROLINA GARCÍA ÁLVAREZ**  
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. IRAÍS CÓRDOVA GONZÁLEZ**  
MÉDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA

**DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN



H. PUEBLA DE Z. ENERO 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios la oportunidad de estar en este país realizando mi sueño de ser anesthesióloga. A mi esposo y mi hija quienes son los motores de mi vida, y con su amor me alientan para día a día seguir adelante. A mi familia por su apoyo incondicional aun estando en la distancia, siempre me han hecho sentirlos cerca de mi corazón. A mis maestros quienes han aportado grandes enseñanzas, conocimientos, pero sobre todo un hermoso calor humano que me hacen siempre sentir en casa. A mis amigos y compañeros de residencia, con quienes juntos hemos vivido este proceso, gracias por estar siempre ahí y pintarnos juntos de colores los días grises.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	2
ÍNDICE .....	3
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS .....	5
LISTA DE TABLAS.....	6
LISTA DE GRÁFICAS .....	7
I. RESUMEN .....	8
II. SUMMARY .....	9
III.- ANTECEDENTES .....	10
A.- GENERALES.....	10
B.- ESPECÍFICOS .....	18
IV.- JUSTIFICACIÓN .....	27
V. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	28
A. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA.....	28
B. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	28
VI.- HIPÓTESIS .....	28
VII.- OBJETIVOS.....	28
A. GENERALES.....	28
B. ESPECÍFICOS.....	28
VIII.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
A. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	29
B. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL .....	29
C. ESTRATEGIA DE MUESTREO .....	29
D. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	30

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	30
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	31
E. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN .....	32
G. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	33
1. FUENTES DE INFORMACIÓN .....	33
2. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	34
3. VALIDEZ Y CONSISTENCIA .....	34
IX.- RESULTADOS.....	35
IX.- DISCUSIÓN .....	45
X.- CONCLUSIONES .....	47
A. EXPOSICIÓN DE CONCLUSIONES .....	47
B. PROPUESTAS.....	48
C. RECOMENDACIONES .....	49
D. APLICACIONES.....	50
XI. – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
XII. – ANEXOS .....	55
A. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	55
B. INSTRUCTIVOS .....	56
C.- DEFINICIONES OPERACIONALES .....	57

## **ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

‰: Porcentaje

Cols: Colaboradores.

EVA: escala visual análoga.

Gr: Gramos.

Hr: Hora.

kPa: kilopascales.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Min: Minutos.

n: muestra.

N=Población.

NIO: neurotoxicidad inducida por opioides.

NOM: Norma oficial mexicana.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SNC: Sistema nervioso central.

UCPA: Unidad de cuidados post anestésicos.

## LISTA DE TABLAS

	Núm.
Tabla 1. Distribución de edad según grupo de aplicación	36
Tabla 2. Distribución de sexo según grupo de aplicación	37
Tabla 3. Distribución de la clasificación de riesgo anestésico (ASA) según grupo de aplicación	37
Tabla 4. Presencia de náusea según grupo de aplicación	38
Tabla 5. Presencia de vómito según grupo de aplicación	38
Tabla 6. Presencia de retención urinaria según grupo de aplicación	39
Tabla 7. Presencia de prurito según grupo de aplicación	39
Tabla 8. Procedimientos según el grupo de estudio.	40
Tabla 9. Chi-cuadrada para la presencia de náusea en UCPA.	42
Tabla 10. Chi-cuadrada presencia de vómito en UCPA	43
Tabla 11. Chi-cuadrada para la presencia de prurito en UCPA.	44
Tabla 12. Chi-cuadrada para la presencia de retención urinaria en UCPA	45

**LISTA DE GRÁFICAS**

Gráfica 1. Efectos adversos con la administración de morfina y fentanilo. .... 40

Gráfica 2. Error al comparar presencia de náusea entre los dos tratamientos ..... 41

Gráfica 3. Error al comparar presencia de vómito entre los dos tratamientos. .... 42

Gráfica 4. Error al comparar presencia de prurito entre los dos tratamientos ..... 43

Gráfica 5. Error al comparar presencia de retención urinaria entre los dos tratamientos  
..... 44

## I. RESUMEN

### “FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DEL FENTANIL Y LA MORFINA DE USO EN ESPACIO SUBARACNOIDEO EN CIRUGÍA DE ABDOMEN BAJO”

AUTORES: DRA. DIANA CAROLINA GARCÍA ÁLVAREZ, DRA. IRAÍS CÓRDOVA GONZÁLEZ, DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de efectos adversos del fentanilo y la morfina de uso en espacio subaracnoideo en cirugía de abdomen bajo. **Material y métodos:** investigación de tipo observacional, comparativa, transversal, retrospectiva, unicéntrica y homodémica que se realizó en los expedientes clínicos de pacientes que hayan sido sometidos a anestesia regional para cirugía de abdomen bajo en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vásquez Navarro” durante el periodo de junio a diciembre de 2018, la selección de pacientes se calculó con la fórmula para poblaciones finitas. **Resultados:** Se estudiaron a 88 pacientes, 44 fueron del grupo que recibieron morfina la edad promedio fue de  $44 \pm 13$  años, 63.6% fueron del género masculino, 36.4% femenino, ASA I en el 27.3%, ASA II 72.7%, hubo depresión respiratoria en el 77.3%, posterior a la aplicación de opioide en el 9.1%, al finalizar la cirugía en el 27.3%, los pacientes con fentanilo la edad promedio fue de  $44 \pm 11$  años, 50% fueron del género masculino, 50% femenino, ASA I 9.1%, ASA II 90.9%, tuvieron náuseas en el 13.6%, vómito 6.8%, prurito 6.8%, al comparar entre grupos se tuvo mayor frecuencia de reacciones adversas con morfina en náuseas ( $p=0.0001$ ), vómito ( $p=0.001$ ), prurito ( $p=0.041$ ), retención urinaria ( $p=0.0001$ ), excepto depresión respiratoria. **Conclusiones:** se concluye que la administración de opioides no está exenta de complicaciones, desde leves como las náuseas hasta la depresión respiratoria, la morfina fue la que desencadenó más reacciones adversas, sin embargo, la depresión respiratoria fue más frecuente en pacientes con fentanilo. **Palabras clave:** Efectos adversos, fentanilo, morfina, subaracnoideo.

## II. SUMMARY

“FREQUENCY OF ADVERSE EFFECTS OF FENTANIL AND MORPHINE FOR USE IN SUBARACNOID SPACE IN LOW ABDOMEN SURGERY”

AUTORS: DRA. DIANA CAROLINA GARCÍA ÁLVAREZ, DRA. IRAÍS CÓRDOVA GONZÁLEZ, DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ

**Objective:** To determine the frequency of adverse effects of fentanilo and morphine for use in the subarachnoid space in lower abdomen surgery. **Material and methods:** observational, comparative, cross-sectional, retrospective, unicenter and homodemic research that was carried out in the clinical files of patients who have undergone regional anesthesia for lower abdomen surgery at the General Hospital of Puebla "Dr. Eduardo Vásquez Navarro "during the period from June to December 2018, patient selection was calculated using the formula for finite populations. **Results:** 88 patients were studied, 44 were from the group that received morphine, the average age was 44 + 13 years, 63.6% were male, 36.4% female, ASA I in 27.3%, ASA II 72.7%, there was respiratory depression in 77.3%, after the application of opioid in 9.1%, at the end of surgery in 27.3%, patients with fentanilo the average age was 44 + 11 years, 50% were male, 50% female, ASA I 9.1%, ASA II 90.9%, had nausea in 13.6%, vomiting 6.8%, pruritus 6.8, when comparing between groups there was a higher frequency of adverse reactions with morphine in nausea ( $p = 0.0001$ ), vomiting ( $p = 0.001$ ), pruritus ( $p = 0.041$ ), urinary retention ( $p = 0.0001$ ), except respiratory depression. **Conclusions:** It is concluded that the administration of opioids is not without complications, from mild such as nausea to respiratory depression, morphine was the one that triggered more adverse reactions, however, respiratory depression was more frequent in patients with fentanilo. **Keywords:** Adverse effects, fentanilo, morphine, subarachnoid.

### **III.- ANTECEDENTES**

#### **A.- GENERALES**

##### **1.1 Historia de los opiáceos**

El registro del uso de opiáceos se remonta al siglo III cuando los comerciantes árabes que utilizaban el opio lo introdujeron a Oriente donde se empleaba como remedio para aliviar los sufrimientos.<sup>1</sup>

Desde que en 1898 Coming y Bier iniciaron el uso de opioides en el bloqueo neuroaxial, iniciando con el uso de cocaína en éxito en una cirugía. Posteriormente en 1901 se describió por primera vez el uso de opioides por vía intratecal.<sup>2</sup>

Las técnicas para el manejo del dolor fueron revolucionados por la teoría de Melzack y Wall en la que se propone la medula espinal como el sitio modular de las señales nociceptivas, lo cual permitió sentar la bases para el uso de opioides a dicho nivel.<sup>3</sup>

A pesar de que en 1973 Pert y Snyder descubrieron la existencia de receptores opioides, fue hasta 1977 cuando se localizaron en el asta dorsal medular, y fue en 1976 que se demostró su acción directa sobre la médula espinal al modular los estímulos nociceptivos.<sup>4</sup>

El uso de dosis pequeñas de morfina, administrada de forma intratecal y peridural como medida para ofrecer alivio al dolor postoperatorio y crónica fue demostrada desde 1979 por Wang.<sup>5</sup>

En los primeros años de su uso de presentaba una frecuencia elevada de complicaciones importantes como depresión respiratoria, sin embargo, se han desarrollado criterios que permiten la identificación de pacientes con riesgo elevado para el desarrollo de efectos secundarios de alto riesgo.<sup>5</sup>

Actualmente el estudio de los opioides intratecales intenta definir cuales fármacos son adecuados para uso espinal ya que a pesar de que se considera que cualquier opioide

depositado por vía intratecal produce una analgesia selectiva espinal, no todos alcanzan una biodisponibilidad suficiente.<sup>6</sup>

## **1.2 Opioides intratecales**

La médula espinal se encuentra en el canal vertebral rodeada de la piamadre y la duramadre; entre ambas se encuentra la aracnoides la cual es una barrera que limita el espacio subaracnoideo, región e la cual se aplica la anestesia intratecal.<sup>1</sup>

El espacio subdural contiene los nervios espinales, la medula espinal y el líquido cefalorraquídeo, este último es crucial para determinar la actividad de los agentes administrados intratecalmente ya que en el se diluyen los fármacos antes de alcanzar su sitio de acción.<sup>1</sup>

Los opioides intratecales son uno de los métodos de analgesia más utilizados en procedimientos quirúrgicos, ya que al ser utilizados de forma individual o en combinación con otros anestésicos local aumentan y prolongan la analgesia intra y postoperatoria.<sup>6</sup>

El mecanismo de acción de los opioides se basa en la unión de opioides a su receptor en la médula espinal es disminuir la señal nociceptiva, mientras que modulan la vía del dolor en el mesencéfalo al influir en las vías descendentes.<sup>2</sup>

Los opioides reducen la liberación de transmisores excitadores como glutamato y sustancia P creando condiciones que inhiben la despolarización celular y evitando la transmisión de la señal nociceptiva.<sup>2</sup>

La latencia, duración y potencia de los fármacos opioides está determinada por sus propiedad fisicoquímicas, de acuerdo a su solubilidad se clasifican en lipofílicos e hidrofílicos; la potencia del opioide se aumenta en relación directa a su hidrofobicidad.<sup>5</sup>

La farmacocinética de los opioides intratecales sigue un modelo multicompartimental, está determinada tanto por la dinámica del líquido cefalorraquídeo como de las propias características del fármaco administrado. En el líquido cefalorraquídeo los fármacos no se distribuyen de forma uniforme como sucede en la circulación sistémica sino que es un compartimiento que complejo con gradientes céfalo-caudales.<sup>5</sup>

Al administrarse un opioide por vía intratecal se debe considerar el flujo del fármaco en una dirección caudal-craneal, los cambios de presión intratóraca que afecta el flujo del LCR, y la expansión y relajación del cerebro debido al ciclo cardiaco. Se ha considerado la absorción del fármaco por la arteria radicular posterior como una puerta de acceso secundaria al tronco cerebral.<sup>5</sup>

Se supone que el efecto de los opioides intratecales sucede por efecto espinal directo. La principal diferencia respecto a la administración epidural desde en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales el mecanismo.<sup>5</sup>

La liposolubilidad es inversamente proporcional a la selectividad medular, todos los opioides administrados por vía intratecal producen analgesia por un mecanismo espinal.<sup>6</sup>

### *Opioides lipofílicos*

Los opioides lipofílicos tienen un kPa, peso molecular y coeficiente de partición semejante a los anestésicos locales, son fármacos potentes y con inicio rápido del efecto y duración de acción limitada, por lo general la duración del efecto es de entre 1 a 3 horas.<sup>5</sup>

El fentanil es un ejemplo de fármaco lipofílico el cual se distribuye rápidamente en los tejidos de la medula espinal. Sus propiedades farmacocinéticas se atribuyen a un alto coeficiente de partición octanol: agua, sin embargo, solo el 8% de la molécula es capaz de difundir a los receptores de la sustancia gris el hasta dorsal; el restante 92% es dependiente de las trampas de iones que no contienen sitios e unión al receptor.<sup>5</sup>

Una vez introducido por vía intratecal la concentración de fentanil disminuye rápidamente en el LCR y aumenta su concentración en el espacio epidural y plasma.<sup>5</sup>

El uso de opioides lipofílicos se considera un manejo adecuado en situación que requiere periodos cortos de analgesia como el trabajo de parto en el primer estadio o durante el periodo expulsivo.<sup>5</sup>

Debido a su rápido inicio de acción los efectos adversos supraespinales pueden aparecer de forma temprana.<sup>5</sup>

### *Opioides hidrofílicos*

Este tipo de fármacos intratecales se caracterizan por tener una duración de acción prolongada; en el caso de la morfina su hidrosolubilidad está dado por los grupos hidroxilo de la molécula, su duración de acción es de hasta 24 horas.<sup>5</sup>

La morfina es el opioide hidrofílico más utilizado, tiene un bajo coeficiente octanol: agua por lo que su difusión en el espacio epidural es lenta; se une a receptores de alta afinidad en el asta dorsal aunque tiene una capacidad limitada para difundir en la mielina y la sustancia blanca. Al ser introducido al espacio peridural su concentración se mantiene alta en el LCR disminuyendo gradualmente después de 12 horas, la dispersión cefálica se detecta solo hasta pasados 30 minutos.<sup>5</sup>

Los opioides hidrofílicos migran de una manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos lo cual es explicado por los diferentes porcentajes de aclaramiento de los distintos opioides en el líquido cefalorraquídeo.<sup>7</sup>

El uso de morfina se recomienda principalmente en pacientes que requieren de analgesia prolongada, sin embargo, no se recomienda en casos de escenarios ambulatorios debido a que los efectos adversos pueden presentarse de forma tardía.<sup>5</sup>

**Tabla 1. Comparación de opioides lipofílicos e hidrofílicos**

Fármaco	Fentanil (lipofílico)	Morfina (hidrofílico)
Inicio de acción	Rápido (1 a 20 min)	Lento (60 min)
Diseminación cefálica	Mínimo	Signicativo
Duración de acción	Corta (4 a 6 hrs)	Larga (18 a 24 hrs)

---

Tiempo de depresión respiratoria 0 a 1 hr

---

Hasta 24 hrs

Fuente: Elaboración propia en base a Cosgrave y cols.<sup>2</sup>

De acuerdo, a la selectividad espinal, es decir la capacidad de proporcionar analgesia sin causar depresión respiratoria a nivel sistémico, se categorizan en baja, moderada y alta; a tabla a continuación presenta algunos ejemplos.

**Tabla 2. Ejemplos de fármacos según su selectividad espinal.**

---

Selectividad espinal	Ejemplos de opioides
Alta	Morfina Diamorfina
Moderada	Fentanilo Sufentanilo
Baja	Alfentanilo

---

Fuente: Elaboración propia en base a Cosgrave y cols.<sup>2</sup>

**Tabla 3. Grado de selectividad medular de los opioides en el dolor posoperatorio**

---

Opioide	Epidural	Intradural
Morfina	Alta	Alta

---

Hidromorfina	Alta	Alta
Heroína	Alta	Alta
Metadona	Moderada	Moderada
Alfentanilo	Muy Baja	Desconocida
Sufentanilo	Muy Baja	Moderada
Fentanilo	Baja	Moderada
Meperidina	Desconocida	Desconocida

Fuente: Elaboración propia en base a Mugabure y cols.<sup>8</sup>

### 1.3 Opioides para el dolor agudo

El dolor es definido como la experiencia sensorial y emocional desagradable debido a un daño tisular real o potencial; la experiencia se define por su duración, intensidad, localización y percepción.<sup>9</sup>

El dolor es una respuesta normal a un estímulo adverso el cual puede ser químico, mecánico o térmico; esta respuesta sigue una vía general que consta de cuatro procesos fisiológicos: la transducción, transmisión, modulación y percepción.<sup>10</sup>

Los receptores del dolor son las terminaciones nerviosas libres o nociceptores, mecanorreceptores y los receptores polimodales en la piel. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de fibras A-δ y C, funcionan como transductores biológicos. Sus cuerpos celulares de origen se localizan en los ganglios de la raíz dorsal

o los ganglios sensoriales de los pares craneales correspondientes, son neuronas de primer orden o aferentes primarios de la vía nociceptiva.<sup>11</sup>

La vía del dolor se activa al comprometerse la integridad de los tejidos, es entonces que las neuronas nociceptivas incrementan la frecuencia de las descargas produciendo la liberación de mediadores inflamatorios e inicia la transducción a través del sistema nervioso central.<sup>10</sup>

El impulso transmitido llega al asta dorsal de la medula espinal y a la primera sinapsis de la vía de la nocicepción, específicamente a las neuronas de las láminas I y II, cuyos axones se proyectan a los niveles superiores del sistema nervioso central. La principal vía nociceptiva es el tracto espinotalámico, sus axones cruzan al lado contralateral y ascienden hacia el tálamo, formación reticular, núcleo magno del rafe y sustancia gris periacueductal para generar la percepción del dolor.<sup>12</sup>

Las neuronas del asta central cuentan con una gran cantidad de receptores opiáceos, lo cual explica la modulación de dolor por medio de los fármacos opiáceos.<sup>13</sup>

De acuerdo, a la escalera analgésica de la OMS, el uso de analgésicos opioides se recomienda en pacientes con dolor moderado y severo medido en base a la EVA.<sup>14</sup>

#### **1.4 Anestesia regional subaracnoidea**

La anestesia peridural es una técnica de anestesia y analgesia regional en la que un anestésico local se infiltra en el espacio peridural y se distribuye en sentido ascendente y descendente bloqueando los nervios espinales en su trayecto desde la médula espinal hasta los orificios intervertebrales.<sup>15</sup>

La anestesia peridural es una técnica utilizada para el manejo del dolor postoperatorio, en especial en cirugías abdominales mayores, puede utilizarse como anestésico quirúrgico, analgesia durante la primera etapa del trabajo de parto y alivio prolongado del dolor posoperatorio de procedimientos que involucren periné, cadera y extremidades inferiores cuando se aplica en región lumbar, sin embargo al aplicarse en región torácica

su aplicación se amplía a procedimientos que incluyen la parte superior del abdomen y tórax.<sup>16</sup>

Según Barash y cols.<sup>17</sup> no existen indicaciones absolutas para la utilización de esta técnica sin embargo es la técnica de elección en situaciones específicas en las que las características fisiológicas y clínicas del paciente requieren el uso de un bloqueo neuroaxial central.

La analgesia subaracnoidea es también conocida como espinal o raquídea, es utilizada frecuentemente en cirugías que involucran solamente la mitad inferior del cuerpo, como una alternativa a la anestesia general, y una técnica muy común en las cirugías obstétricas. La analgesia espinal o raquídea consiste en la inyección de anestésicos y analgésicos locales en el espacio subaracnoideo.<sup>18</sup>

Su práctica se inició en 1898 y se convirtió en la técnica de elección para cirugías infraumbilicales, pero debido al gran número de complicaciones asociadas, como bradicardia, hipotensión, cefalea post punción, lumbalgia y síntomas neurológicos perdió su popularidad. Actualmente es la técnica de elección en las cirugías obstétricas debido a los beneficios que ofrece.<sup>18</sup>

Los opiáceos intratecales se han empleado con fines analgésicos y/o anestésicos en varios procedimientos quirúrgicos. A partir del uso de la morfina se han agregado otros como meperidina, fentanil y análogos, buprenorfina, butorfanol, entre otros.<sup>19</sup>

La analgesia espinal exclusiva con estos agentes no se asocia a denervación simpática, ni bloqueo motor, produciendo de manera selectiva un bloqueo sensitivo.<sup>19</sup>

Otros beneficios que se atribuyen es que con bajas dosis producen una analgesia postoperatoria prolongada, reduciendo el uso de analgésicos suplementarios, una deambulación más precoz y por tanto una menor incidencia de fenómenos tromboembólicos, mejoría en la función respiratoria, entre otros.<sup>19</sup>

## **B.- ESPECÍFICOS**

### **2.1 Farmacovigilancia y efectos adversos**

Una reacción adversa a medicamento se define por la OMS como aquella reacción esperada y perjudicial con los agentes farmacológicos; en México la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia la define como la respuesta nociva, no intencional a un medicamento.<sup>34</sup>

En nuestro país desde 1999 se estableció el programa de Monitoreo Farmacológico el cual está regulado por la NOM 220.; dicho programa informa acerca de las reacciones adversas.<sup>34</sup>

En el caso de los opiáceos las reacciones adversas se presentan en hasta un 80% con afectación del aparato gastrointestinal en 30% y en menor proporción en el resto de los aparatos y sistemas.

### **2.2 Efectos adversos de fentanil y morfina**

La administración directa de opiáceos sobre los receptores espinales ofrece una serie de ventajas sobre la administración sistémica de estos mismo como son la concentración estable de opioides en el líquido cefalorraquídeo, la necesidad de administrar dosis bajas de morfina para lograr la analgesia, y un menor riesgo del desarrollo de efectos secundarios.<sup>20</sup>

Se supone que cualquier opioide inyectado por vía intratecal producirá parte de su efecto analgésico mediante un mecanismo espinal directo, principal diferencia respecto a la administración epidural consiste en la duración del efecto cíclico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales.<sup>8</sup>

El uso intratecal de opioides produce una analgesia significativa sin interferir con las funciones sensoriales motoras o simpáticas. El uso de opioides para el manejo del dolor es una práctica común en las instituciones de salud, sin embargo, puede provocar efectos colaterales.<sup>21</sup>

Los efectos adversos de los analgésicos opioides son conocidos desde hace tiempo. Sir William Osler, hace cien años, fue el primero en describir el edema agudo de pulmón no cardiogénico en pacientes que recibían morfina. Este efecto ha sido descrito recientemente de nuevo en pacientes que reciben dosis altas de morfina alcanzadas en rápida escalada.<sup>22</sup>

Como mencionan Aragón y cols.<sup>23</sup> la administración de opioides intratecales suele acompañarse de efectos secundarios como prurito, vómito, retención urinaria y náusea; los efectos adversos suelen ser dosis dependientes, sin embargo, el fentanil al ser liposoluble permite una rápida penetración el tejido neuronal evitando la migración cefálica y con ello la probabilidad de efectos secundarios.

La morfina es un opioide utilizado en el manejo del dolor severo, como menciona Luna y cols.<sup>16</sup>, es el prototipo de agonista y un estándar para el determinar la acción de otros opioides.

La morfina al igual que el resto de los analgésicos opioides se une a receptores específicos en diversos sitios dentro del SNC y del intestino, alterando con ello la percepción del dolor y la respuesta emocional al mismo, el efecto analgésico se acompaña de incapacidad para la concentración, ansiolisis, parestesia de extremidades entre otras.<sup>16</sup>

Su acción analgésica espinal se lleva acabo debido a la activación de receptores opioides presinápticos que provocan un aumento en el influjo de calcio y disminución de la liberación de los neurotransmisores responsables de la nocicepción. La analgesia supraespinal se debe a la activación de receptores opioides postsinápticos de la médula espinal y del mesencéfalo, lo que produce la inhibición de las neuronas involucradas en las vías del dolor por aumento en flujo de iones de potasio.<sup>24</sup>

El fentanil es también uno de los fármacos más utilizados para producir analgesia espinal posterior a su administración intratecal, comúnmente se asocia a anestésicos locales. Diversos autores han demostrado que la adición de fentanil prolonga la duración del bloqueo sensorial sin afectar el bloqueo motor.<sup>8</sup>

En Cuba, Orizondo y cols.<sup>21</sup>, realizaron un estudio experimental con el objetivo de identificar la utilidad de opioides en analgesia postoperatoria en cirugía proctológica. De acuerdo, a sus resultados la duración de la analgesia por morfina en valores de 3 µg/Kg tienen una media de 11,97 horas, 21,54 horas en el caso de 4 µg/Kg, y 21,4 horas cuando se administran 5 µg/Kg; además, encontraron como principales efectos adversos el prurito, seguidos de retención urinaria, náusea y vómito.

Al comparar la efectividad de la morfina y el fentanil para el alivio del dolor postoperatorio, Cadavid y cols.<sup>25</sup>, encontraron una falta de diferencias significativas en la medición según la escala visual análoga. Concluyendo que ambo fármacos tienen una efectividad similar para el rescate del dolor severo desde los primeros 5 minutos.

En México, Ramírez-Guerrero y cols.<sup>26</sup>, compararon la efectividad del fentanilo versus la morfina, ambos fármacos combinados con bupivacaína y administrados en el espacio epidural. De acuerdo, a sus resultados ambas combinaciones son efectivas en el manejo del dolor, sin embargo, la frecuencia de náusea, vómito y prurito es más frecuente en aquellos a quienes se les administro la combinación de morfina con bupivacaína.

En México, Estañón-García y cols.<sup>1</sup>, quienes realizaron una comparación entre dosis bajas y altas de morfina intratecal; a pesar de no encontrar una diferencia significativa en cuanto al control del dolor o la presentación de prurito, si se encontró una diferencia significativa a las 6 horas en el desarrollo de náusea y vómito, retención urinaria y cefalea posterior a la punción, siendo mayor en el grupo que recibió una dosis alta.

Los efectos adversos de los opioides intratecales son bien conocidos, dependen en gran medida de la farmacocinética del fármaco utilizado y van desde leves como náusea, vómito y prurito, a graves como depresión respiratoria y efectos cardiovasculares; estos efectos adversos son resultado de las interacciones con los receptores opioides a nivel cerebral.<sup>27</sup>

Cuando se presentan efectos adversos, se aumentan la morbilidad, el tiempo de estancia hospitalaria y por su puesto los costos para el paciente y el sistema de salud.<sup>27</sup>

En Colombia, Reyes y cols.<sup>27</sup>, describieron los efectos adversos de la administración de fentanil intratecal en 313 pacientes con ASA I o II. De acuerdo, a sus resultados el efecto adverso más frecuente es náusea en 8.6%, prurito en 67%, vómito y bradicardia en 2.2%, y depresión respiratoria en 1.3%.

Barrientos-Zuñiga y cols.<sup>28</sup>, evaluaron los efectos adversos presentados en 6 pacientes sometidas a cesárea a las cuales se les administro fentanil morfina, o una combinación de ambas por vía intratecal. De acuerdo, a sus resultados los principales eventos adversos presentados fueron náusea, retención urinaria y escalofríos en el grupo al cual se administró morfina, vómito en las pacientes que recibieron los fármacos combinados, por último, el prurito se presentó con la misma frecuencia en los tres grupos.

La morfina se ha asociado con un aumento del riesgo de náusea y vomito especialmente cuando es administrada en dosis bajas; mientras que las dosis altas se asocian con mayor frecuencia a prurito.<sup>5</sup>

## **2.2 Depresión respiratoria**

La aplicación directa de opiáceos en la superficie anterolateral quimiosensible de la médula en el cuarto ventrículo en los ventrículos laterales o en la región pontina produce depresión respiratoria debido al denominado complejo pre-Bötzinger.<sup>13</sup>

Las dosis bajas de opioides intratecales lipofílicos, como el fentanil se ha relacionado con el desarrollo de una depresión respiratoria precoz, mientras que los opioides hidrofílicos como la morfina pueden presentar este efecto adverso en forma tardía.<sup>5</sup>

Los factores de riesgo para depresión respiratoria incluyen la edad avanzada el uso concomitante de sedantes de acción prolongada, ventilación con presión positiva y la coexistencia de enfermedades respiratorias.<sup>5</sup>

Con el objetivo de reducir esta complicación se han diseñado una serie de recomendaciones para el uso de opioides intratecales incluyen la identificación del paciente con riesgo de depresión respiratoria, prevención de depresión respiratoria, detección de la presión respiratoria, manejo y tratamiento.

**Tabla 4. Recomendaciones para la prevención y manejo de la depresión respiratoria secundaria a opioides intratecales.**

Identificación del paciente con riesgo aumentado	Identificar signos y síntomas o historia de apnea del sueño enfermedades coexistentes, uso de fármacos o historia de depresión respiratoria
	Examen físico que incluya signos vitales, evaluación de vía aérea, corazón pulmones y función cognitiva
Prevención de depresión respiratoria posterior a administración de opioides neuraxiales	Ventilación positiva no invasiva
	Elección del fármaco
	Elección de la dosis
Detección de la presión respiratoria	Monitorización continua de la ventilación: frecuencia respiratoria, profundidad oxigenación y nivel de conciencia.
Manejo y tratamiento	Oxigeno suplementario
	Fármacos antagonistas
	Ventilación a presión positiva no invasiva

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo, a lo reportado por Reyes y cols.<sup>27</sup>, la depresión respiratoria secundaria fentanil se suele presentar en el periodo transoperatorio.

Mugabre<sup>4</sup>, refiere una incidencia de depresión respiratoria entre el 0.07-0.49% de los casos de administración de opioide intratecal en el caso de los fármacos lipofílicos la duración del evento suele ser de aproximadamente 2 horas, y en el caso de los hidrofílicos hasta 12 horas.

Pingarrón y cols.<sup>7</sup>, mencionan que la depresión respiratoria por la administración intratecal de morfina puede aparecer en las primeras 24 horas y tiene una incidencia de .03 a 7%.

Herrera y cols.<sup>13</sup>, identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de depresión respiratoria posterior a la administración de opiáceos en la población obstétrica, un elevado índice de masa corporal, la administración previa de opiáceos, infusión de sulfato de magnesio y presencia de comorbilidades respiratorias.

Por su parte González y cols.<sup>29</sup> identificaron como factores de riesgo de depresión respiratoria la edad avanzada, el uso concomitante con otros fármacos depresores por vía parenteral, enfermedades sistémicas como la obesidad, diabetes mellitus o el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

### **2.3 Efectos cardiovasculares**

Esta técnica de anestesia regional se considera segura, aunque no exenta de riesgos, dentro de los que hay que tener en cuenta la hipotensión severa, anestesia raquídea total con paro respiratorio resultante, hipertensión inducida por los vasopresores usados en caso de hipotensión severa, lesión nerviosa, trastornos neurológicos transitorios, cefalea secundaria a la punción dural, entre otras. De ellos, la más frecuente y potencialmente evitable es la hipotensión arterial.<sup>30</sup>

La hipotensión arterial perioperatoria, se relaciona junto con otros factores como edad avanzada, cirugía urgente, enfermedad cardiovascular y tabaquismo, entre otros, con la

aparición de complicaciones perioperatorias que llevarían a una mayor morbimortalidad.<sup>30</sup>

Dentro de estas, se destacan el riesgo de accidentes cerebros vasculares, hipoperfusión cerebral, así como la presencia de crisis anginosa en pacientes con cardiopatía isquémica previamente diagnosticada o silente provocadas ambas por un bajo gasto secundario al bloqueo simpático.<sup>30</sup>

Aristil<sup>24</sup> refiere como principales reacciones adversas a la morfina posterior a su administración las náuseas, vómito, somnolencia, hipotensión ortostática, taquicardia, estreñimiento, confusión, temblor, nerviosismo, cefalea, depresión respiratoria, entre muchas otras.

Piñero y cols.<sup>31</sup>, describieron los efectos del uso del fentanil intratecal en pacientes mayores de 60 años, en relación con los efectos adversos se encontró bradicardia e hipotensión como efectos adversos cardiovasculares, sin embargo, no fue significativa.

#### **2.4 Náuseas, vómito, sedación, etc.**

La incidencia de náusea y vómito posterior a la administración de opioides intratecal es de hasta el 30%. Este efecto adverso es dosis dependiente por lo que las guías recomiendan el uso de la dosis efectiva mínima.<sup>6</sup>

El mecanismo por el cual los opioides producen náusea y vómito se debe a su absorción sistémica, migración cefálica e interacción con los receptores del área postrema lo cual produce la sensibilización del aparato vestibular y la disminución de la motilidad gástrica.<sup>6</sup>

Las náuseas y vómitos posoperatorios producidos por la inyección intratecal de opiáceos se deben a la estimulación directa del fármaco en la zona quimiorreceptoras de gatillo o disparo emético bulbar mediado por receptores m2. Además, se sugiere un mecanismo vestibular.<sup>19</sup>

En el manejo de este efecto adverso el uso de combinaciones de escopolamina, prometacina y ondansetrón ha demostrado efectividad en la prevención.<sup>6</sup>

Los fármacos opioides tienen su acción analgésica tienen una significativa acción euforizante y son altamente adictivos. Entre los efectos que presentan además de a analgesia se utilizan para lograr sedación y supresión de la respiración autónoma por lo que son muy utilizados cuando se requiere de ventilación mecánica.<sup>33</sup>

Se considera que los opioides puede producir sedación debido a su interacción con los receptores mu de alta afinidad.<sup>33</sup>

## **2.5 Prurito**

El prurito es una desagradable sensación subjetiva e irritante que provoca un impulso de rascado cuyos síntomas generalmente comienzan en el tronco, la nariz, alrededor de los ojos y generalmente se localiza en zonas faciales inervadas por el nervio trigémino debido a que este cuenta con una gran cantidad de receptores opioides.<sup>6</sup>

La frecuencia de prurito como efecto adverso de la administración de opioides es mayor en las mujeres embarazadas en contraste a otras poblaciones y se considera que esto se relaciona a la interacción de los estrógenos con los receptores opioides.<sup>6</sup>

Mientras que el prurito provocado por los opioides lipofílicos es de corta dirección, el causado por opioides hidrofílicos es de larga duración y difícil tratamiento.<sup>6</sup>

Otros mecanismos que se han relacionado a la aparición de prurito posterior a la administración de opioides consideran la liberación de histamina, bradicininas e interleucinas, estas sustancias a pesar de no provocar el prurito de forma directa condicionan actividad proinflamatoria en los pacientes la cual podría sensibilizar las terminaciones nerviosas.<sup>32</sup>

## **2.6 Neurotoxicidad**

El síndrome de toxicidad neuropsicológica de los opioides se ha descrito recientemente e incluye alteraciones cognitivas y sedación severa, estado confusional agudo o delirio, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia.<sup>22</sup>

Las alteraciones cognitivas pueden expresarse clínicamente como confusión, déficit de atención, menor capacidad de retención, disminución de habilidades manuales o alteración de la capacidad de realizar elementales operaciones matemáticas.<sup>22</sup>

La NIO es más frecuente en pacientes que reciben altas dosis de opioides por períodos de tiempo prolongados, a menudo junto con medicamentos psicótropos.<sup>22</sup>

Aunque las alteraciones cognitivas pueden ser debidas a múltiples causas, el tratamiento con opioides juega un papel fundamental. Cambios cognitivos pueden verse en pacientes que han sufrido recientemente un incremento significativo en la dosis de opioide, pero estos cambios desaparecen cuando el tratamiento se mantiene una semana aproximadamente. Las alteraciones cognitivas pueden ser más severas con altas dosis de opioides con actividad agonista-antagonista, que con opioides agonistas puros.<sup>22</sup>

#### **IV.- JUSTIFICACIÓN**

**E**l uso de la anestesia subaracnoidea con uso de opioides es necesario para realizar un procedimiento seguro, sin embargo, se han reportado múltiples efectos adversos en la administración de fentanilo intratecal como las náuseas en el 8.6%, prurito del 67%, vómito y bradicardia en 2.2% y depresión respiratoria en el 1.3%, mientras en los pacientes que son sometidos a la morfina tiene en menor proporción reacciones como las náuseas, vómito, somnolencia, hipotensión ortostática, taquicardia, estreñimiento, confusión, temblor, nerviosismo, cefalea, depresión respiratoria, entre muchas otras.

La identificación de las reacciones adversas del fentanilo y la morfina es fundamental, en población mexicana que cursa con alguna patología quirúrgica, esto permitirá ser más selectivo en la elección de medicamentos, evitando complicaciones a corto y mediano plazo, de esta manera los pacientes podrán tener un pronóstico favorable con estancia hospitalaria corta.

**L**a investigación es viable de realizarse, debido a que en la residencia médica de anestesiología se tienen múltiples procedimientos quirúrgicos abdominales, además, se cuenta con las instalaciones necesarias para realizar los procedimientos y toda la información de los pacientes es documentado en el expediente clínico, de este se podrá obtener los resultados de las variables de estudio, para llevar a cabo la investigación, siempre supervisada y guiada por el médico experto y/o asesor metodológico.

## **V. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

### **A. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA**

Existen diferentes reportes sobre efectos adversos en el uso de la morfina y el fentanil, la mayoría relacionada con la dosis usada y el uso de preservantes en estos medicamentos que producen neurotoxicidad.

### **B. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual es la frecuencia de efectos adversos de la morfina y el fentanil de uso subaracnoideo en pacientes con cirugía de abdomen bajo en el Hospital General de Puebla Dr. "Eduardo Vázquez Navarro" de junio a diciembre de 2018?

## **VI.- HIPÓTESIS**

Por el tipo de estudio no requiere hipótesis.

## **VII.- OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

Determinar la frecuencia de efectos adversos del fentanil y la morfina de uso en espacio subaracnoideo en cirugía de abdomen bajo en el Hospital General de Puebla Dr. "Eduardo Vázquez Navarro" de junio a diciembre de 2018

### **B. ESPECÍFICOS**

Establecer cuales son los principales efectos adversos con el uso de opioides intratecales.

Describir efectos adversos del fentanil en espacio subaracnoideo en pacientes con cirugía de abdomen bajo.

Identificar efectos adversos de la morfina en espacio subaracnoideo en pacientes con cirugía de abdomen bajo.

Comparar estadísticamente los resultados

## VIII.- MATERIALES Y MÉTODOS

### A. DISEÑO DEL ESTUDIO

**Tabla 5. Diseño del estudio**

Definición	Característica
Por la participación del investigador en el estudio	Observacional
Por el objetivo del estudio	Comparativo
Por la medición del evento en el tiempo	Transversal
Por el momento de la medición del evento direccionalidad	Retrospectivo
Por la ubicación de la población de estudio o sede	Unicéntrico
Por el tipo de población	Homodémico

### B. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Archivo clínico para la identificación de los expedientes de pacientes con anestesia regional para cirugía de abdomen bajo en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vásquez Navarro”, durante el periodo de junio a diciembre de 2018.

### C. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, se emplea fórmula para poblaciones finitas.

$$n = \frac{N * Z_{1-\alpha}^2 * S^2}{d^2 * (N - 1) + Z_{1-\alpha}^2 * S^2}$$

**Tabla 6. Características del cálculo de la muestra**

Tamaño de la población	N	192
Error Alfa	$\alpha$	0.05
Nivel de Confianza	1- $\alpha$	0.95
Z de (1- $\alpha$ )	Z (1- $\alpha$ )	1.96
Desviación estándar	s	19.6
Varianza	$s^2$	384.16
Precisión	d	3.00
<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>n</b>	<b>88</b>
<b>Tamaño de estrato Fentanilo (50%)</b>	<b>n1</b>	<b>44</b>
<b>Tamaño de estrato Morfina (50%)</b>	<b>n2</b>	<b>44</b>

#### **D. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes con cirugía de abdomen (plastías inguinales, umbilicales, apendicectomías)
- Cirugías programadas
- Que requirieron bloqueo neuroaxial subaracnoideo.
- Riesgo anestésico ASA1 y ASA2
- Edad entre los 18 y los 65 años de edad.

##### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a anestésicos.
- Pacientes con antecedentes de drogadicción.
- Pacientes con antecedentes de alcoholismo.
- Pacientes con enfermedad renal, hepática y cardiopatas controlados.
- Pacientes con cirugías de abdomen bajo de subespecialidades de cirugía general (coloproctología, urología, cirugía vascular, oncología)

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes con conversión a anestesia general.
- Expedientes clínicos incompletos.
- Notas médicas ilegibles.

## A. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEF CONCEPTUAL	DEF OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	MEDICIÓN
<b>VÓMITO</b>	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	Valoración en las notas médicas de expulsión de contenido gástrico.	Cualitativa	Dicotomica	Si no
<b>Opioide</b>	La anestesia espinal es cuando el anestésico local se inyecta por vía intratecal (es decir, en el líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo) para establecer un bloqueo espinal y facilitar un procedimiento quirúrgico.	Los opioides se pueden inyectar por vía intratecal y pueden ser usados como agentes únicos. Grupo I recibió medicación preoperatoria con 100 mcg de morfina, Grupo II con 25 mcg de fentanilo.	Cualitativa	Dicotomica	Fentanilo  Morfina
<b>Vómitos</b>	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	Valoración en las notas médicas de expulsión de contenido gástrico.	Cualitativa	Dicotomica	Si-no
<b>Náuseas</b>	Sensación de malestar en el estómago que	Reporte de sensación de náuseas.	Cualitativa	Dicotomica	Si  No

	se experimenta cuando se tienen ganas de vomitar.				
<b>Retención Urinaria</b>	La retención urinaria es la incapacidad de orinar o el vaciado incompleto de la vejiga.	El disconfort y el dolor en la parte baja del abdomen pueden indicar RUP. La palpación y percusión del área suprapúbica es otro método utilizado para el diagnóstico de RUP .	Cualitativa	Dicotomica	Si No
<b>Prurito</b>	El prurito es el picor o la irritación que provoca molestias en la piel.	Exploración clínica.	Cualitativa	Dicotomica	Si No
<b>Depresión respiratoria</b>	La depresión respiratoria es una respiración lenta o con fuerza insuficiente para ventilar	Exploración clínica y oximetría.	Cualitativa	Dicotomica	Si No

## B. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 1. FUENTES DE INFORMACIÓN

Notas médicas de los expedientes de pacientes que fueron sometidos a cirugía

abdominal baja, que se les haya administrado fentanil o morfina, estos estarán en el archivo clínico. Los cuales hayan cumplido con todos los criterios de inclusión del estudio

Los pacientes que ingresaron al estudio, fueron premedicados con dexametasona dosis de 8 mg vía endovenosa en la unidad de cuidados postanestésicos, posterior a ello al ingreso en la sala de quirófano, se realizó monitorización tipo I (pulsioximetría, electrocardiografía y presión arterial no invasiva) la monitorización tipo II (sonda vesical) fue realizada solo en casos de apendicetomía. En todos los pacientes se omitió el uso de benzodiazepinas u opioides vía intravenosa. Solo se usaron de coadyudantes paracetamol y ketorolaco administrados vía endovenosa, al finalizar el procedimiento quirúrgico.

Se crearon 2 grupos de manera aleatoria cada uno con 44 pacientes, en ambos grupos se usó bupivacaina hiperbárica como anestésico local en el espacio subaracnoideo, y se dividieron los grupos según el opioide usado: Grupo I se administró 100 mcg de morfina en el espacio subaracnoideo y el Grupo II se administró 25 mcg de fentanil subaracnoideo.

Se recopilarán las variables de estudio en las notas médicas del servicio de anestesiología, en la valoración preoperatorio, transoperatoria y postoperatoria de los pacientes del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro.

Tras la captura de la información, se realizó análisis estadístico de los datos y se hizo el reporte de los resultados.

## **2. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

Anexo A.

## **3. VALIDEZ Y CONSISTENCIA**

No aplica.

## IX.- RESULTADOS

En el análisis de 88 pacientes que fueron sometidos a anestesia subaracnoidea por la realización de cirugía abdominal baja, se agruparon en pacientes del grupo 1 que recibió morfina y grupo 2 que se recibió fentanilo por su médico de base.

En el grupo de pacientes con morfina se tuvo en promedio  $44 \pm 13$  años de edad, con una mínima de 18 y máxima de 65 años; en el grupo que recibió fentanilo tuvo la edad promedio de  $44 \pm 11$ , con una mínima de 18 y máxima de 63 años. (Tabla 1)

**Tabla (1). Distribución de edad según grupo de aplicación**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Medidas de tendencia central y dispersión</b>	<b>EDAD</b>
Morfina n=44	Promedio	44.0227
	Desviación estándar	13.30062
	Mínimo	18.00
	Máximo	65.00
Fentanilo n=44	Promedio	44.2727
	Desviación estándar	11.87212
	Mínimo	18.00
	Máximo	63.00

Fuente: Elaboración propia

En base al género de los sujetos analizados que recibieron morfina el 63.6%(28) fueron del género masculino, el 36.4%(16) femenino; el grupo con fentanilo tuvieron equilibrio entre hombres y mujeres con el 50%(22). (Tabla 2)

**Tabla (2). Distribución de sexo según grupo de aplicación**

<b>Grupo de estudio</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Morfina n=44	Masculino	28	63.6
	Femenino	16	36.4
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	Masculino	22	50.0
	Femenino	22	50.0
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

En el grupo de pacientes con morfina se tuvo ASA I en el 27.3%(12), ASA II en el 72.7%(32); en el grupo que recibió fentanil tuvo ASA I en el 9.1%(4) y ASA II en el 90.9%(40). (Tabla 3)

**Tabla (3). Distribución de la clasificación de riesgo anestésico (ASA) según grupo de aplicación**

<b>Grupo de estudio</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Morfina n=44	ASA I	12	27.3
	ASA II	32	72.7
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	ASA I	4	9.1
	ASA II	40	90.9
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes del grupo con morfina fueron las náuseas en el 27.3%(12) y en el grupo que recibió fentanil fue del 13.6%(6). (Tabla 4)

**Tabla (4). Presencia de náusea según grupo de aplicación**

Grupo de estudio	Opciones	n	%
Morfina n=44	No	32	72.7
	Si	12	27.3
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	No	38	86.4
	Si	6	13.6
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes del grupo con morfina fue el vómito en el 13.6%(6) y en el grupo que recibió fentanilo fue del 6.8%(3). (Tabla 5)

**Tabla (5). Presencia de vómito según grupo de aplicación**

Grupo de estudio	Opciones	n	%
Morfina n=44	No	38	86.4
	Si	6	13.6
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	No	41	93.2
	Si	3	6.8
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes del grupo con morfina fue la retención urinaria en el 9.1%(4) y en el grupo que recibió fentanilo no se presentó en ningún paciente. (Tabla 6)

**Tabla (6). Presencia de retención urinaria según grupo de aplicación**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Opciones</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Morfina n=44	No	40	90.9
	Si	4	9.1
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	Si	-	-
	No	44	100.0
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes del grupo con morfina fue el prurito en el 27.3%(12) y en el grupo que recibió fentanilo fue del 6.8%(3). (Tabla 7)

**Tabla (7). Presencia de prurito según grupo de aplicación**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Opciones</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Morfina n=44	No	32	72.7
	Si	12	27.3
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	No	41	93.2
	Si	3	6.8
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron en los sujetos que se les administró morfina fue plastia en el 50%(22), apendicectomía en el 29.5%(13), y otros en el 20.5%(9); en el grupo de pacientes que recibieron fentanilo se les realizó plastia en el 56.8%(25), apendicectomía en el 36.4%(16) y otros en el 6.8%(3). (Tabla 8)

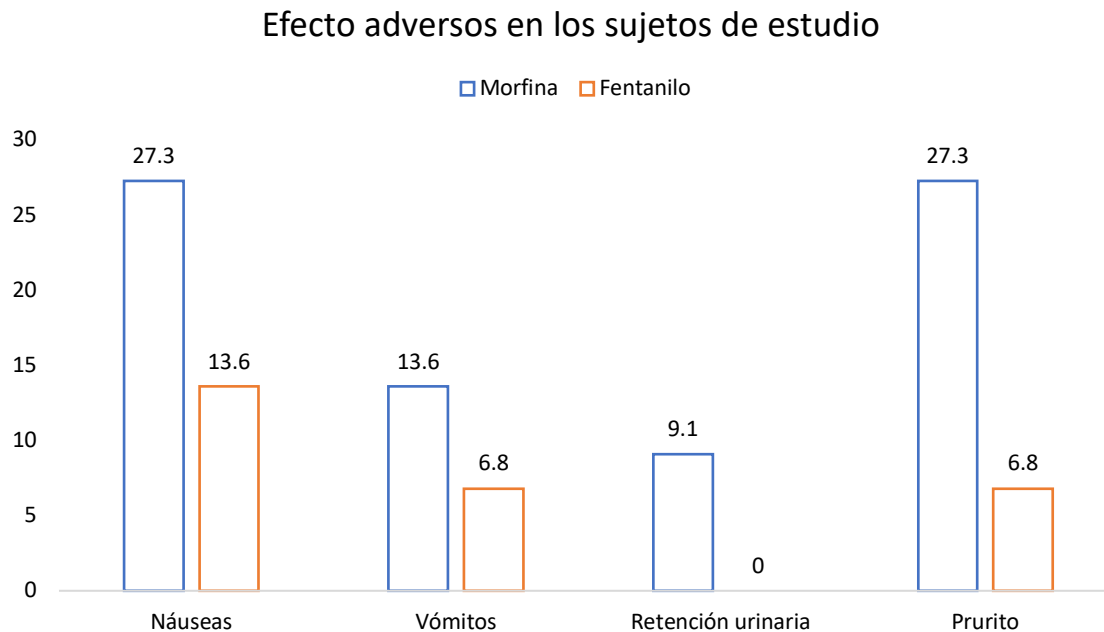
**Tabla (8). Procedimientos según el grupo de estudio.**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Procedimientos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Morfina n=44	Plastia	22	50
	Apendicectomía	13	29.5
	Otros	9	20.5
	Total	44	100.0
Fentanil n=44	Plastia	25	56.8
	Apendicectomía	16	36.4
	Otros	3	6.8
	Total	44	100.0

Fuente: Elaboración propia

Al realizar la comparación de los efectos adversos de los sujetos de estudio, se identificó que el uso de la morfina tuvo mayor frecuencia de efectos adversos a comparación de los pacientes con fentanilo. (Gráfica 1)

**Gráfica 1. Efectos adversos con la administración de morfina y fentanilo.**



Fuente: Elaboración propia

La presencia de náuseas en el grupo de pacientes con morfina fue del 27.3% en contraste con un 13.6% en pacientes con fentanil; En el caso de prurito el comportamiento fue similar con un 27.3% en morfina y mucho menor con respecto al fentanil 6.8%. Cabe resaltar que en pacientes con fentanil no se presentó retención urinaria, en el caso de la morfina si se encontró en un 9.1% de los pacientes.

Ninguno de los pacientes presento con las dosis administradas de opioide depresión respiratoria por lo tanto no se grafico en el estudio.

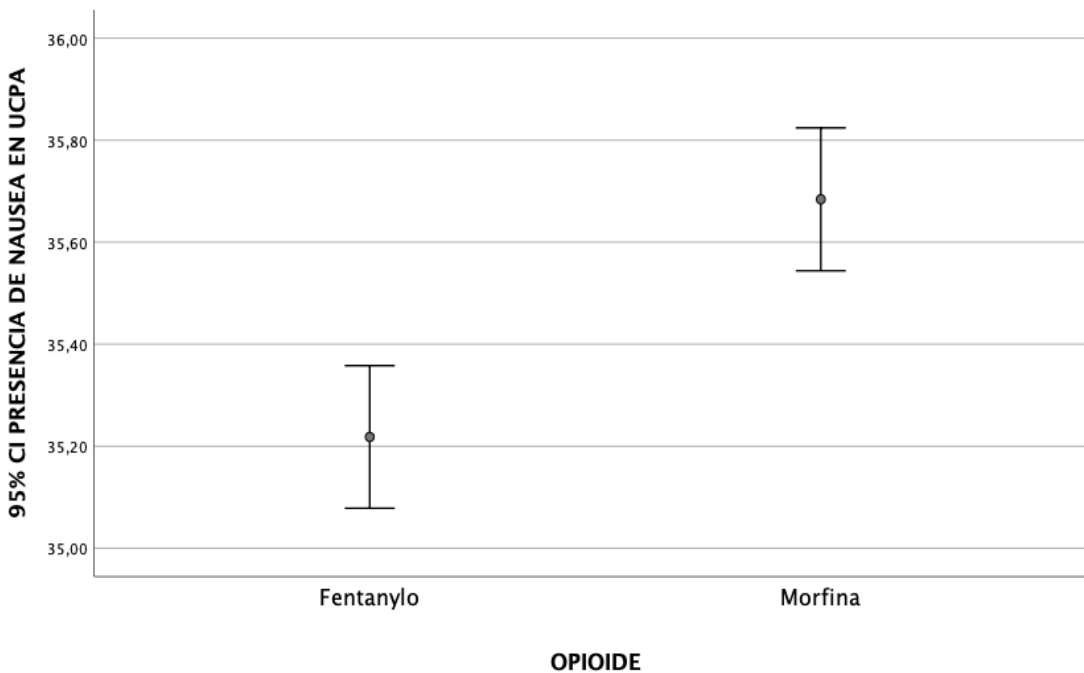
Al realizar el análisis correlacional de los sujetos con náuseas, se identificó que los pacientes tuvieron mayor frecuencia de náuseas fue con la administración de la morfina en cirugías de abdomen bajas, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada se tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ). (Tabla 10 y Gráfica 3)

**Tabla (10). Chi-cuadrada para la presencia de náusea en UCPA.**

Morfina Fentanil	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
	F	Valor de p
Náuseas	0.001	0.0001

Fuente: Elaboración propia

**Gráfica 2. Error al comparar presencia de náusea entre los dos tratamientos**



Fuente: Elaboración propia

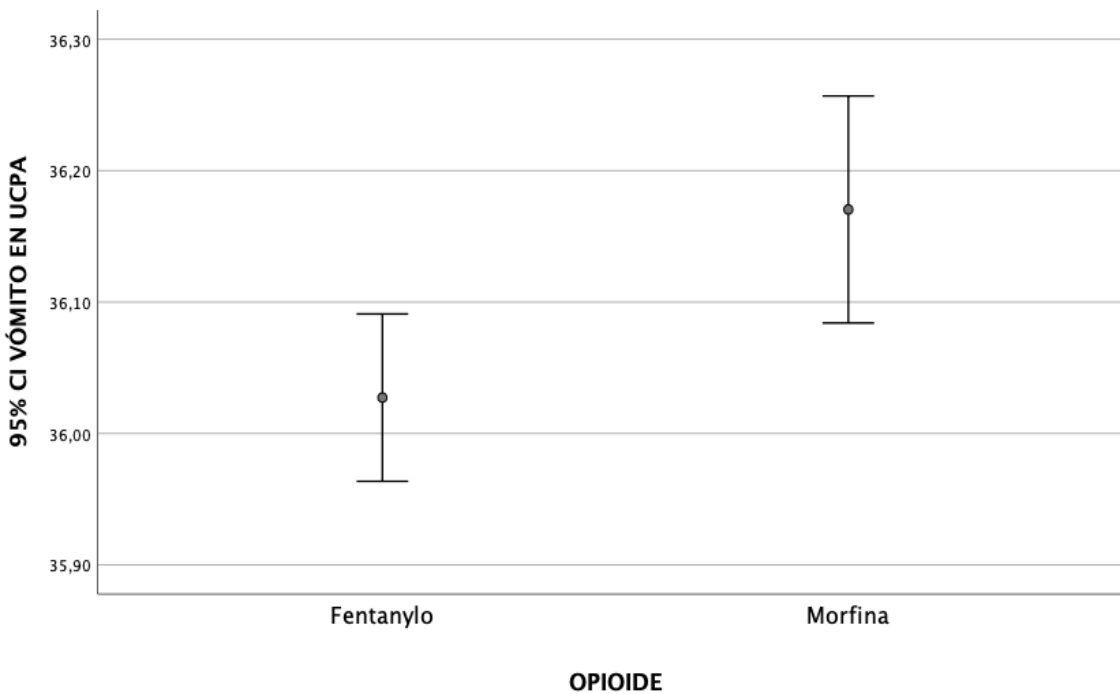
Al realizar el análisis correlacional de los sujetos con el vómito, se identificó que los pacientes tuvieron mayor frecuencia de vómito fue con la administración de la morfina en cirugías de abdomen bajas, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada se tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ). (Tabla 11 y Gráfica 4)

**Tabla (11). Chi-cuadrada presencia de vómito en UCPA**

Morfina Fentanilo	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
	F	Valor de p
Vómito	11.473	0.001

Fuente: Elaboración propia

**Gráfica 3. Error al comparar presencia de vómito entre los dos tratamientos.**



Fuente: Elaboración propia

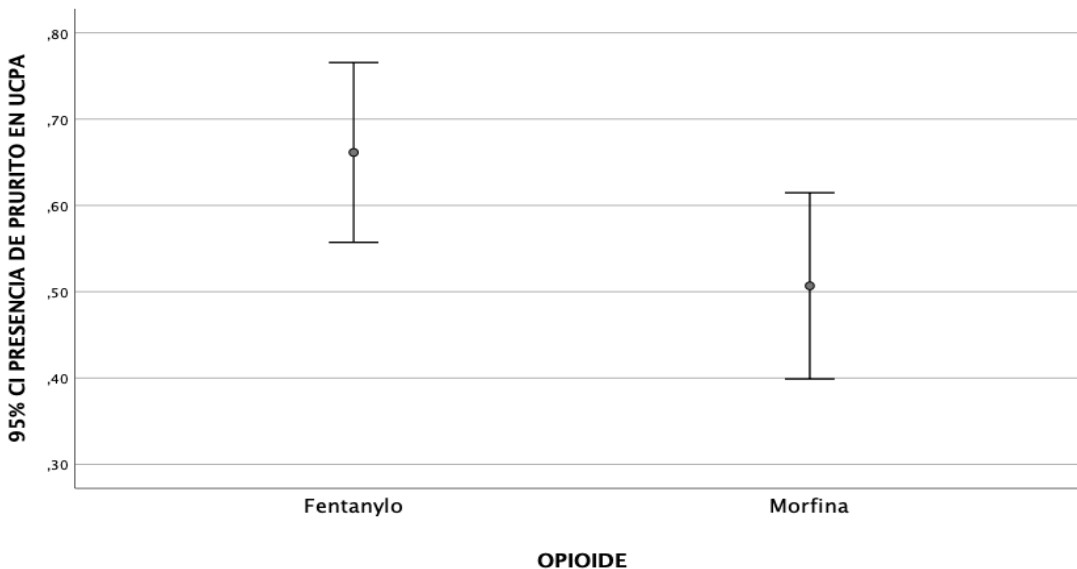
Al realizar el análisis correlacional de los sujetos con el prurito, se identificó que los pacientes tuvieron mayor frecuencia de prurito fue con la administración de la morfina en cirugías de abdomen bajas, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada se tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.041$ ). (Tabla 12 y Gráfica 5)

**Tabla (12). Chi-cuadrada para la presencia de prurito en UCPA.**

Morfina Fentanilo	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
	F	Valor de p
Prurito	0.334	0.041

Fuente: Elaboración propia

**Gráfica 4. Error al comparar presencia de prurito entre los dos tratamientos**



Fuente: Elaboración propia

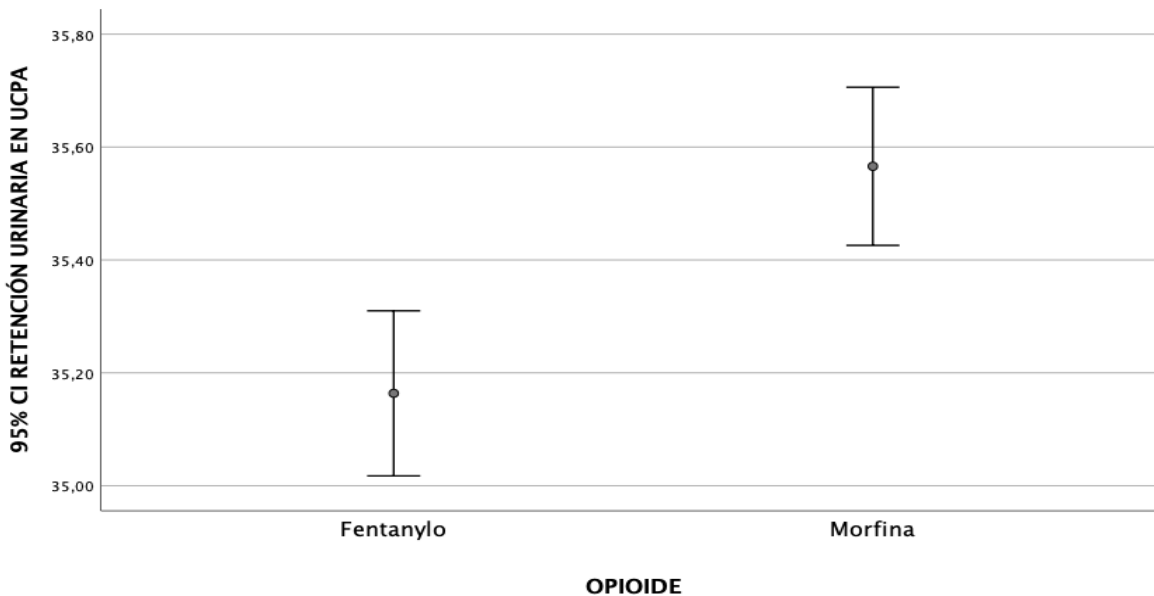
Al realizar el análisis correlacional de los sujetos con retención urinaria, se identificó que los pacientes tuvieron mayor frecuencia de retención urinaria fue con la administración de la morfina en cirugías de abdomen bajas, al aplicar la prueba estadística chi-cuadrada se tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ). (Tabla 13 y Gráfica 6)

**Tabla (13). Chi-cuadrada para la presencia de retención urinaria en UCPA**

Morfina Fentanilo	Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
	F	Valor de p
Retención urinaria	0.037	0.0001

Fuente: Elaboración propia

**Gráfica 5. Error al comparar presencia de retención urinaria entre los dos tratamientos**



Fuente: Elaboración propia

## IX.- DISCUSIÓN

Las cirugías en abdomen inferior es necesaria la realización de bloqueo subaracnoideo, con el uso de opioides, la selección del opioide radica en las características de los pacientes, del tipo de procedimiento y la duración de la cirugía.

En los pacientes del estudio se comparó el uso de morfina intratecal con el fentanil en sujetos adultos sometidos a cirugías de abdomen bajo, se observó control del dolor de manera significativa en ambos grupos, pero en aquellos con administración de morfina se tuvieron más eventos adversos como son las náuseas, vómito, retención urinaria y prurito a comparación del fentanilo, resultados similares a los publicados por Aragón y cols., que analizaron sujetos adultos sometidos a cirugías de abdomen que se les administró morfina teniendo efectos secundarios como el prurito, vómito, retención urinaria y náuseas, mientras el grupo de pacientes que recibieron fentanilo el único efecto secundario fue la depresión respiratoria.<sup>23</sup>

Los pacientes analizados en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro" fueron 44 que recibieron morfina intratecal y 44 con fentanilo, la edad promedio en el primer grupo fue de  $44 \pm 13$  años de edad, 63.6% del género masculino, 36.4% femenino, mientras en el grupo que recibió fentanilo la edad promedio fue de  $44 \pm 11$ , 50% hombres y mujeres, solo se contemplaron pacientes con ASA I y II, similar a la investigación de Orizondo y cols., realizaron un estudio experimental creando tres grupos de estudio, el grupo I fueron 74 pacientes(3ug/kg), grupo II con 68 pacientes (4ug/kg) y grupo 3 con 68 pacientes(5ug/kg), la diferencia entre grupos radicó en la dosis de morfina administrada por vía te cal, la edad promedio fue de 33 años, el masculino fue del 50%, solo sujetos con ASA I y ASA II, teniendo reacciones adversas como prurito, retención urinaria, náuseas y vómitos.<sup>21</sup>

En la comparación entre grupos de estudio, se obtuvo que los pacientes que recibieron morfina presentaron más reacciones adversas, como las náuseas en el 13.6% ( $p=0.0001$ ), vómito 6.8% ( $p=0.001$ ), prurito ( $p=0.041$ ) y retención urinaria ( $p=0.0001$ ) a comparación de los pacientes que recibieron fentanilo intratecal, estos resultados fueron similares al de Cadavid y cols., que estudiaron 60 pacientes con dolor severo en la UCPA, al grupo I se le administró morfina y en el grupo II fentanilo, en el primer grupo los pacientes tuvieron solo prurito, pero en el grupo II se tuvo náuseas y vómitos. <sup>25</sup>

Ramírez-Guerrero y cols., analizaron morfina vs fentanil vía intratecal, ambos cumplieron su función en el control del dolor, sin embargo, la presencia de reacciones adversas fue más evidente con la morfina al presentar náuseas, vómitos y prurito a comparación de los pacientes que recibieron fentanilo, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ). <sup>26</sup>

Reyes y cols., estudiaron los efectos adversos por la administración fentanilo vía intratecal en 313 pacientes con ASA I y II, teniendo náuseas en el 8.6% de los casos, prurito en el 67%, vómito y bradicardia en el 2.2%, depresión respiratoria en el 1.3%, resultados inferiores a los obtenidos en esta investigación que tuvieron náuseas en el 13.6%, vómito 6.8%, prurito en el 6.8% y depresión respiratoria no encontrado en esta investigación<sup>27</sup>

Barrientos-Zuñiga y cols., evaluaron los efectos adversos del fentanilo y la morfina vía intratecal en 6 pacientes con cesárea, teniendo principalmente náuseas, retención urinaria y depresión respiratoria, mientras que en el grupo con morfina se tuvo solo vómito y prurito. <sup>28</sup>

## X.- CONCLUSIONES

### A. EXPOSICIÓN DE CONCLUSIONES

Los efectos adversos en los sujetos que recibieron morfina vía intratecal fueron las náuseas en el 27.3%, vómitos en el 13.6%, retención urinaria en el 9.1%, prurito en el 27.3%, depresión respiratoria no encontrado; los sujetos que se les administró fentanilo tuvieron náuseas en el 13.6% de los casos, vómitos e el 6.8%, prurito en el 6.8%, depresión respiratoria no encontrado

Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron en los sujetos que se les administró morfina fue plastia en el 50%, apendicectomía en el 29.5% y otros procedimientos en el 20.5%, mientras en el grupo de pacientes que recibieron fentanilo se les realizó plastia en el 56.8%, apendicectomía en el 36.4% y otros en el 6.8%.

Al comparar entre grupos se tuvo mayor frecuencia de reacciones adversas con morfina en náuseas ( $p=0.0001$ ), vómito ( $p=0.001$ ), prurito ( $p=0.041$ ), retención urinaria ( $p=0.0001$ ), excepto en la depresión respiratoria que no observaron datos.

## **B. PROPUESTAS**

Se propone que en la unidad médica se realice la farmacovigilancia, esta iniciativa permitiría clasificar la sintomatología y valorar adecuadamente los pacientes con sospecha de efectos adversos.

El análisis de la sintomatología posterior a la administración de fármacos daría un panorama de como se manifiesta la farmacocinética y farmacodinamia en el paciente.

Los médicos residentes de anestesiología tienen la capacidad para detectar síntomas que están asociados con los medicamentos, esto puede contribuir a una base de datos, iniciando con la farmacovigilancia.

Los médicos tienen la capacidad de valorar a los pacientes en la UCPA, se tiene monitorización continua y se tiene registrado las intervenciones en el paciente, esta información puede ser vertida en una plataforma elaborado por profesionales en farmacovigilancia.

Además, con estas intervenciones se harían las funciones de la farmacovigilancia, que es recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos.

## **C. RECOMENDACIONES**

Es indispensable que los médicos residentes de anestesiología realicen la anamnesis, exploración física y valoración integral de los pacientes, para detectar factores que puedan exacerbar las reacciones adversas, al administrar anestesia regional, con el uso de opioides como la morfina y el fentanil.

La detección prematura de alguna reacción adversa es fundamental para que no se incremente el riesgo de morbilidad, principalmente la depresión respiratoria o el vómito, este último por el riesgo de aspiración.

Los pacientes se les debe indicar monitoreo constante en el área pre, trans y postquirúrgica para que se tenga la detección de reacciones adversas, además es importante una adecuada premedicación en UCPA que pueda aliviar la presencia de efectos adversos.

## **D. APLICACIONES**

Al aplicar la anestesia subaracnoidea las reacciones locales como sistémicas, siempre están en la mente de los médicos residentes, por la responsabilidad de su paciente, para ello, se debe tener en cuenta que las reacciones adversas se pueden presentar en cualquier momento, por lo que se debe aplicar un pase de lista o un check list (en inglés) que permita cotejar síntomas ocasionados por las reacciones a los medicamentos.

## XI. – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estañón-García I, López-Jiménez FA. Comparación entre morfina intratecal a dosis alta contra baja en cirugía de columna lumbar para control de dolor postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2008; 31(2): 93-100.
2. Cosgrave D, Shanahan E, Conlon N. Opioides intratecales. *ATOTW* 2017; 347.
3. Mille-Loera JE, Ramírez-Guerrero A, Aréchiga-Ornelas G. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2010; 33(1): 22-25.
4. Escobar J. Opioides intratecales para el manejo del dolor agudo postquirúrgico. *Rev Chil Anest* 2011;40: 283-291.
5. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaest* 1982; 54: 479-486.
6. Mugabre B. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. *Rev Soc Esp Dolor* 2017; 24(1): 27-38.
7. Pingarrón I, Bartol R, Vaquero LM, Sánchez F, Muriel C. Hipoacusia en un paciente tras administración de morfina intratecal. *Rev Soc Esp Dolor* 2014; 21(2): 89-91.
8. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor* 2015; 12: 33-45.
9. Itza F, Zarza D. Introducción al dolor para el dentista general-enfoque clínico. *Gaceta Dental* 2010, 210(1): 100-121
10. Pergolizzi JV, Taylor R, Plancarte R, Bashkansy D, Muniz E. ¿Es la buprenorfina una buena opción en el manejo de dolor postoperatorio?. *REv Soc Esp Dolor* 2012; 19(6):281-292

11. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo V, Díaz-Mendiolo M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Rev Mex Anest* 2014; 37(1):18-26
12. Covarrubias-Gómez A. El manejo del dolor agudo postoperatorio una década de experiencias. *Rev Mex Anest* 2013; 36(1) S179-S182
13. Herrera PJ, Garzón JF. Opiáceos intratecales y depresión respiratoria ¿un mito en obstetricia? *Revista Colombiana de Anestesiología* 2015; 43(1): 11-103.
14. Ramírez-Palacios CD, Sánchez-De Jesús LE, González-Azuara DA, Pérez-Gómez M, Martínez-Zúñiga ML, Prado-Alcázar JJ, et al. Evaluación del dolor en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal. *Rev Invest Med Sur Mex* 2014; 21(4):156-160
15. Casillas-Sánchez B, Zepeda-López VA. Analgesia obstétrica moderna. *Anestesia en México* 2009;21(1): 12-22
16. Luna P, Hurtado C, Romero J. *El ABC de la anestesiología*. 1ª ed. México (DF): Alfil; 2011. 727p.
17. Barash PG. *Manual de anestesia clínica*. 7ª ed. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1250p.
18. Ikram M, Samee A, Amir M, Imdad M. Failed spinal anesthesia; incidence in a postgraduate teaching hospital. *Professional Med J* 2016; 23(12); 1527-1530.
19. Rodríguez R, Cabreales F, Clará L, Mujica C, Coneyed M, González SF. Náuseas y vómitos postoperatorios en la raquianestesia con morfina liofilizada. Su relación con algunas variables. *Gaceta Médica Espirituana* 2008; 10(3).
20. Rodríguez MJ. Administración de fármacos por vía intratecal ¿un método seguro?. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17(6): 257-258.

21. Orizondo SA, Falcón M, Caignet M, Morúa M, Salgado Y. Analgesia postoperatoria con morfina intratecal en cirugía proctológica. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2011; 10(2): 135-143.
22. Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. *Medicina Paliativa* 1999; 6: 3-12.
23. Aragón MC, Calderón E, Pernia A, Vidal M, Torres LM. Analgesia perioperatoria en cesárea: eficacia y seguridad del fentanilo intratecal. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 68-73.
24. Aristil PM. Manual de farmacología básica y clínica. 6ª ed. México: Mc Graw-Hill; 2010. 320p.
25. Cadavid A, Bermúdez FJ, Giraldo O, Muñoz F, Otálvaro J, Ruíz J, Avarado J, Hernández G, Aguirre DC. Comparación de la efectividad de fentanilo versus morfina en dolor severo postoperatorio. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2017; 45(2): 100-107.
26. Ramírez-Guerrero JA, Gutierrez-Sougarret B. Analgesia epidural postoperatoria. Estudio Comparativo doble ciego entre fentanil/bupivacaína vs morfina/bupivacaína. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29(1): 15-19.
27. Reyes LE, Robayo M, Preciado CA, Pulido JA, Navarro JA, Ríos G. Fentanil: efectos adversos en anestesia subaracnoidea con bupivacaina. *Repert med cir* 2010; 19(3): 201-207.
28. Barrientos-Zuñiga E, Carpio-Deheza G. Efectos adversos según la administración de coadyuvantes opioides morfina versus fentanil por vía intratecal, en pacientes sometidas a cesárea. *Revista Médico-Científica "Luz y Vida"* 2014; 5(1): 12-16.
29. González Y, Velázquez K, Tamargo T. Eficacia analgésica y seguridad de dosis única de morfina intratecal. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación* 2016; 15(3).

30. González E, Aguilar PC, Pérez RA, Nieto CG, González N, Ramírez M. Calidad en la anestesia espinal con bupivacaína más fentanilo para pacientes con fractura intertrocanterica de cadera. Hospital Universitario.
31. Piñeiro E, Domínguez EJ, Muguercia K, Fabr  U. Combinación de bupivacaína hiperbárica y fentanil como anestesia espinal en pacientes con fractura de cadera. Medisan 2017; 21(3): 250.
32. Campos-Mamani NL, Carpio-Deheza G. Profilaxis del rurito provocado por opioides aplicados por vía subracnoidea con ondansetrón vs. propofol, en pacientes sometidas a cesárea. Revista Médico-Científica "Luz y Vida" 2017; 8(1): 7-13.
33. Divind MJ. Analgésicos opiáceos. Farmacéutica 2012 26(1): 22-26.
34. Martínez-Guadarrama E, Guevara-López U, Serratos-Vázquez Mc, Mejía-Espinosa R, Roa-Aguirre L. Reacciones adversas con la administración de opioides en pacientes hospitalizados. Revista Mexicana de Anestesiología 2013; 36(2): 98-104.

## XII. – ANEXOS

### A. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN



**BUAP**

#### “FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DEL FENTANIL Y LA MORFINA DE USO EN ESPACIO SUBARACNOIDEO EN CIRUGÍA DE ABDOMEN BAJO”

---

Nombre	Fecha	Núm. de expediente
Género:	Edad:	
Estrato 1: Morfina		
Estrato 2: Fentanil		
ASA:		
Presencia de vómito		
Presencia de náusea		
Retención Urinaria		
Presencia de Prurito		
Presencia de depresión respiratoria		
Observaciones		

---

## **B. INSTRUCTIVOS**

Se realizó la identificación de las variables de estudio en las notas médicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

## C.- DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Uso de opioide subaracnoideo en cirugía de absomen bajo. Estrato 1: morfina Estrato 2: Fentanil	Los opioides se pueden inyectar por vía intratecal y pueden ser usados como agentes únicos. Grupo I recibió medicación preoperatoria con 100 mcg de morfina, Grupo II con 25 mcg de fentanil.
Presencia de vómito	Reporte en las notas médicas de expulsión de líquidos por la cavidad oral.
Presencia de nausea	Reporte en las notas médicas de la sensación de náuseas.
Retención Urinaria	El discomfort y el dolor en la parte baja del abdomen pueden indicar RUP. La palpación y percusión del área suprapúbica es otro método utilizado para el diagnóstico de RUP .
Presencia de Prurito	Reporte en las notas médicas de prurito.
presencia de depresión respiratoria	Reporte en las notas médicas de depresión respiratoria.