

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la Investigación:

**“COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA *VERSUS*
MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO
EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Javier Guadalupe Valdez Contreras

Mexicali, B.C. 2020

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación:

**“COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA *VERSUS*
MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO
EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Javier Guadalupe Valdez Contreras

Mexicali, B.C. 2020

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la Investigación:

**“COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA *VERSUS*
MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO
EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en
ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Javier Guadalupe Valdez Contreras

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Rebeca Bañales Ley

Mexicali, B.C. 2020

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación:

**“COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA *VERSUS*
MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO
EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL”**

Trabajo terminal para obtener el diploma de especialidad en
ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Javier Guadalupe Valdez Contreras

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Rebeca Bañales Ley

Mexicali, B.C. 2020

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL



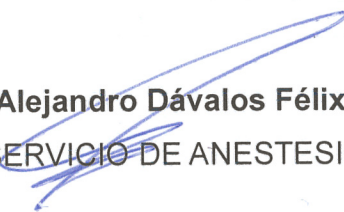
Dr. Alberto Reyes Escamilla

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA



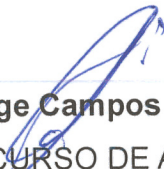
Dr. Graciano López Espinoza

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Dr. Alejandro Dávalos Félix

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA



Dr. Jorge Campos Huerta

PROFESOR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA



Dra. Rebeca Bañales Ley

ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN



Dr. Javier Guadalupe Valdez Contreras

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

INDICE

RESUMEN	ix
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
HIPOTESIS	24
<i>Objetivo General</i>	24
<i>Objetivo Específico</i>	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
<i>Diseño de la investigación</i>	24
<i>Tamaño de la muestra</i>	25
.....	25
<i>Criterios de selección</i>	25
Criterios de inclusión	25
Criterios de no inclusión	26
Criterios de eliminación	26
Clasificación de variables	29
Variables dependientes	29
Variables independientes	29
Análisis estadístico	32
Aspectos éticos	32
RESULTADOS	35
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	47
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	47
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	49
ANEXO DE TABLAS DE RESULTADOS	54

RESUMEN

COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA *VERSUS* MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

Antecedentes: La histerectomía abdominal es un procedimiento muy frecuente. Por ser una cirugía mayor conlleva un trauma tisular importante que conduce a dolor severo, que debe manejarse con opioides además de con AINES.

Objetivo: Comparar la efectividad de buprenorfina transdérmica *versus* morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

Material y métodos: Se realizará un estudio prospectivo aleatorizado etiqueta abierta, en pacientes mayores de 18 años, programadas para histerectomía abdominal en el Hospital General de Tijuana, durante el periodo de Julio a diciembre del 2019. Se asignarán los pacientes de forma aleatoria al Grupo B (quienes recibirán buprenorfina transdérmica -parches de 30 mg 52.5 mcg/h 12 horas antes de la cirugía) o al Grupo M (que recibirán morfina intratecal 100 mcg, al inicio de la cirugía). Además, se obtendrá la siguiente información: edad, sexo, peso, IMC, comorbilidades, riesgo anestésico, complicaciones transoperatorias, tratamiento, intensidad de dolor, requerimiento de analgesia de rescate, náusea y vómito. Se realizará un análisis estadístico en SPSS v. 22 consistente en estadística descriptiva e inferencial se utilizarán como pruebas inferenciales la X^2 y la t de muestras independientes con la finalidad de contrastar entre grupos la intensidad de dolor, el requerimiento de analgesia de rescate, y la frecuencia de náusea y vómito. Se considerará significativa una $p < 0.05$.

Resultados: En la valoración de EVA en la recuperación los resultados mostraron que los participantes del grupo de los casos 15 sujetos no refirieron dolor mientras del grupo de los controles la frecuencia fue de 13, Del grupo control un sujeto ($f=1$) refirió valor de 1 en la EVA y otro ($f=1$) refirió valor de 2 en la escala.

Al evaluar la EVA a las seis horas, del grupo de los casos refirieron dolor en los siguientes valores 4 (f=4), 5 (f=5), 6 (f=1), 7 (f=2), y 8 (f=3). Del grupo de los controles refirieron dolor en los siguientes puntos; 1 (f=3), 2 (f=4), 3(f=6) y 4 (f=1). Para la EVA a las doce horas, se presentaron la siguiente puntuación en el grupo de los casos; 1(f=6), 2(f=4) y puntaje 5(f=1). Para el grupo de los controles la puntuación en la escala se presentó en 2(f=3), 3(f=7), 4(f=3), 5 (f=1) y 6(f=1).

Al valorar la escala a las 24 horas, el grupo de los casos no refirió dolor, sin embargo en el grupo control se presentaron reportes en los puntajes 3(f=3) 4(f=3) 5(f=7) y 7(f=2). En la valoración de aplicación de dosis rescate de analgésico los resultados mostraron que los participantes del grupo de los casos 10 (f=10) sujetos no necesitaron dosis de rescate, mientras del grupo de los controles la frecuencia de los que no la requirieron fue de trece (f=13).

Conclusión: La buprenorfina transdérmica nos ofrece diversas ventajas ya que este tipo de terapéutica no invasiva permite que el paciente tenga una mejor aceptación para el manejo del dolor, se tendría que buscar mediante estudios cual dosis permite un balance adecuado entre la analgesia y efectos secundarios

Palabras clave: Buprenorfina transdérmica, morfina intratecal, dolor post operatorio, histerectomía abdominal.

INTRODUCCIÓN

El dolor postquirúrgico varía según el tipo de la cirugía, la incisión realizada, órganos que son afectados y la patología asociada, hay que diferenciar el dolor en reposo y en movimiento ya que es este último al que hay que enfocar el tratamiento analgésico. En los estudios reportados en la literatura médica que fueron revisados encontramos que el 85 a 95% de las histerectomías ginecológicas suelen deberse a miomatosis uterina, la agresión quirúrgica dependerá del tamaño y número de miomas, así como la técnica quirúrgica realizada y lo cruento del procedimiento, las técnicas quirúrgicas más utilizadas son la intrafascial, seguida de la extrafascial. (12)

Aún con los múltiples esquemas y fármacos analgésicos existentes, la intensidad dolorosa reportada por esta intervención quirúrgica es alta con frecuencias que van de 40 a 50% con dolor moderado (EVA 4 a 6) y severo (EVA 7 a 9) 50 a 60%. Estas intensidades dolorosas se deben a una serie de respuestas ante la nocicepción somática o visceral periférica las cuales transmiten por vías espinales ascendentes al sistema reticular y mesencéfalo enviando respuestas vegetativas asociadas al dolor a la corteza cerebral donde se hace consiente, la respuesta refleja del organismo suele ser segmentaria, suprasegmentaria y cortical generando la intensidad dolorosa referida. (15)

La analgesia preventiva es un tratamiento antinociceptivo que tiene como objetivo prevenir el establecimiento del procesamiento alterado de las aferencias sensitivas al estímulo dañino, generado por la incisión quirúrgica y el procedimiento quirúrgico. (21-22)

La administración de analgésicos previo a la incisión quirúrgica, disminuye la percepción de la intensidad dolorosa postoperatoria, debido a su acción en la función neural central, desensibiliza las fibras nociceptivas antes de la agresión quirúrgica. Este estudio tiene como objetivo comparar la analgésica de Buprenorfina transdérmica versus Morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Rivera-Ruíz et al (2018) en un estudio sobre analgesia postoperatoria con buprenorfina transdérmica encontraron que la aplicación de buprenorfina transdérmica es mejor que el placebo para el control del dolor, a una dosis de infusión 10 mcg/hr es más adecuada para manejar el dolor postoperatorio de histerectomía abdominal, debido a que permite un balance adecuado entre analgesia y efectos adversos. Además, el uso de este tipo de terapéutica no invasiva permite una mejor aceptación por los pacientes. Por lo tanto, puede ser una alternativa en pacientes seleccionados para el manejo del dolor postoperatorio (González Tacuri, 2018).

Vaquerizo-García et al (2015) realizaron un estudio con morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a fusión vertebral instrumentada encontrando que la reducción del dolor fue importante durante las primeras 24 horas, los pacientes reportaban intensidades dolorosas bajas. No se presentaron complicaciones graves como depresión respiratoria (menor de 8 respiraciones por minuto), por lo cual concluyen que el uso de morfina intratecal es una opción terapéutica efectiva para el control del dolor postquirúrgico en pacientes intervenidos de fusión lumbar instrumentada permitiendo una recuperación más cómoda y rápida, sin embargo, recomiendan una vigilancia estrecha durante el periodo. (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018)

Toledo-Mariño (2015) encontró que a pesar de la gran cantidad de fármacos analgésicos, el 85% de pacientes sometidas a histerectomía abdominal siguen presentando niveles altos de intensidad dolorosa, llegando a ser necesario la administración de analgesia de rescate, considerando que existe gran reserva en la prescripción de opioides para este tipo de dolor, lo que retarda la recuperación de la paciente. (Beltrutti D, et al., 2012).

Aguado-Barrena et al (2014) estudiaron el uso intratecal de morfina para el control postoperatorio del dolor en la corrección quirúrgica de escoliosis, encontrando que estos pacientes no requieren analgesia de rescate durante el postoperatorio inmediato, no así aquellos que no la recibieron. Se sabe que la morfina intratecal por su hidrosolubilidad presenta una distribución rostral por lo cual puede presentar

depresión del sistema nervioso central tanto a nivel espinal como supraespinal, por lo cual debe mantenerse una vigilancia estrecha sobre su efecto adverso más temido es la depresión respiratoria tardía, por lo cual requieren estos pacientes una vigilancia estrecha durante este periodo postoperatorio (Key statistics from the National Survey of Family Growth, 2017).

En un estudio realizado por Tornero et al (2012) sobre la utilización de buprenorfina transdérmica, encontraron que a diferencia del agonista Mu puro, carece de efecto inmunosupresor y deprime en menor grado el centro respiratorio provocando menor grado de dependencia, por estas características, puede ser un fármaco clave en el tratamiento a largo plazo en dolor moderado a severo. La formulación transdérmica permite una absorción más rápida, libera el fármaco de forma continua a velocidad constante, por lo que se consiguen concentraciones plasmáticas eficaces durante periodos prolongados de tiempo. La concentración terapéutica se alcanza a las 12 a 24 horas y la eliminación del fármaco tiene lugar, aproximadamente, a las 30 horas tras la retirada del parche, lo que permite una cómoda dosificación cada 72 horas (Wright, Herzog, Tsui, Ananth, & Lewin, 2013).

Sada-Ovalle et al. (2011) En un estudio realizado en México en el Hospital de Especialidades Siglo XXI, encontró que el dolor agudo postoperatorio es una realidad en los hospitales, considera que es necesario capacitar al personal en la evaluación del dolor ya que las intensidades dolorosas más altas se encontraron en la cirugía traumatológica, ginecológica y obstétrica, con intensidades dolorosas que van de moderado a severo, considera que deben enfocarse estrategias en el tratamiento. Es precisa la comunicación entre cirujanos y anestesiólogos para ofrecer un tratamiento efectivo para el dolor agudo postoperatorio (Simpson 1988). Vasallo-Comendeiro (2011) realiza un estudio utilizando la combinación tramadol diclofenaco versus solo Analgésicos Antiinflamatorios No esteroideos (AINES) para el dolor postoperatorio en histerectomía ginecológica, encontrando, reportando que tramadol-diclofenaco disminuye la intensidad dolorosa en el 60% de las pacientes quienes refirieron dolor leve, mientras que con AINES el 60% del grupo presento dolor moderado a severo (Downing, 1977).

Rodríguez et al (2010) encontraron en su artículo de revisión que múltiples ensayos clínicos muestran que buprenorfina transdérmica presenta gran utilidad en el control del dolor crónico oncológico y no oncológico, presenta una óptima biodisponibilidad así como una absorción constante del fármaco. Además el parche puede fraccionarse para realizar ajustes de dosis de ser necesario. A su vez permite su utilización en pacientes operados para el control del dolor postquirúrgico y con mayor aceptación porque su aplicación no implica agresión dolorosa (Murillo-Ibarrola, et al., 2007).

Templos y col (2008) compararon la eficacia analgésica de buprenorfina y morfina vía peridural, encontrando que morfina es más efectiva en el control del dolor postoperatorio que buprenorfina por esta vía, además aquellos manejados con buprenorfina presentaban mayor número de efectos indeseables consistiendo estos en náuseas y vómito que requirieron manejo antiemético. En cuanto a la duración analgésica encontraron que buprenorfina duro 6 horas, mientras que morfina 4 horas. Consideran que la mayor calidad analgésica la presentó morfina administrada por esta vía (MINSAP, Cuba, 2012).

Existen múltiples estudios que muestran el uso de opioides administrados por diferentes vías con el fin de yugular el dolor postoperatorio, todos ellos mostrando eficacia en su control.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor post-operatorio enlentece la recuperación de los pacientes, incrementa la estancia hospitalaria y las morbilidades post-quirúrgicas. Por lo tanto, su control eficiente y oportuno es importante, en todos los pacientes, incluidas en las sometidas a cirugía mayor como la histerectomía. Máximo que se estima, que hasta dos terceras partes de las pacientes en el post-operatorio experimentan dolor moderado-severo (Tong J. Poorly, 2017).

Estudios previos realizados en pacientes sometidas a histerectomía han comparado buprenorfina *versus* morfina, administrados por vía intratecal, epidural o intravenosa, sin embargo, no existen reportes publicados sobre la efectividad de la

buprenorfina transdérmica para el manejo de dolor post-operatorio en pacientes sometidas a cirugía abdominal o a histerectomía (Bradley, 1984; Simpson, 1988). En algunos estudios previos en los que se ha comparado la efectividad y seguridad de buprenorfina *versus* morfina se ha encontrado que, ambos tienen una eficacia similar, pero en otros se ha demostrado superioridad de la buprenorfina en términos de efectividad, pero también, se asociado a menor frecuencia de eventos adversos (Bradley, 1984; Oiffa, 2009).

No obstante, como se mencionó previamente, no existen reportes publicados sobre la efectividad de la buprenorfina transdérmica para el manejo de dolor post-operatorio en pacientes sometidas a cirugía abdominal o a histerectomía, por lo que en el presente estudio se plantea la siguiente:

MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología de histerectomía abdominal

Una histerectomía abdominal es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extracción el útero a través de una incisión en la parte inferior del abdomen. La histerectomía parcial solo extirpa el útero dejando el cuello uterino, mientras que la histerectomía total incluye ambos. Este procedimiento es una forma de tratar los problemas que afectan al útero (González-Tacuri, 2018).

La histerectomía es una de las cirugías ginecológicas que se realizan con más frecuencia, ya que una de cada nueve mujeres en EE. UU. Se somete a este procedimiento durante su vida. Según la información de Nationwide Inpatient Sample data bases, el número de histerectomías de pacientes hospitalizadas en EE.UU. disminuyó de 681,000 en 2002 a 433,000 en 2010. La morbilidad es de 17.2 a 23.3% y mortalidad de 0.38 por cada 1000 procedimientos (Key statistics from the National Survey of Family Growth, 2018; La histerectomía. Patient education. 2018; Wright, Herzog, Tsui, Ananth, Lewin, Lu et al., 2013).

En México, una de cada tres mujeres se realiza este procedimiento antes de los 60 años y es la segunda operación más común en mujeres después de la cesárea; mientras tanto, en Cuba, en el año 2011, el total de histerectomías fue de 4077, el

5.8% del total de operaciones electivas (Murillo- Ibarrola, 2007- MINSAP, Cuba, 2012).

Indicaciones de histerectomía abdominal no obstétrica

La indicación principal para una histerectomía abdominal es el prolapso uterino, sin embargo, existen otras indicaciones tanto benignas como malignas, tales como: sangrado uterino anormal, endometriosis, fibromiomatosis uterina, dolor pélvico crónico, cáncer ginecológico, displasia cervical, hiperplasia endometrial, pólipo endometrial, congestión pélvica, adenomiosis, insuficiencia perineal, síndrome de Sedillot, incontinencia urinaria de esfuerzo, cistocele, entre otros (Aragón Palmero, 2011; Murillo- Ibarrola, 2007).

Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define dolor como: “La experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial de un tejido; que incluye una serie de conductas visible y/o audibles que pueden ser modificadas por el aprendizaje (Covarrubias-Gómez, 2013; OMS, 2013).

Para comprender las diferentes formas de manejo del dolor es necesario entender la forma en que éste se genera.

Fisiología del dolor

Estímulo: Las sustancias que causan dolor, se producen localmente en el sitio de lesión y estimulan los nociceptores, disminuyendo su umbral de excitación (Covarrubias-Gómez, 2013).

Traducción: ocurre a nivel del nociceptor o terminación nerviosa, consiste en un proceso por el cual el nociceptor convierte el estímulo en un impulso eléctrico. El nociceptor está conformado por la parte distal de las fibras nerviosas A, D y C; es activado por el potasio, serotonina, bradicininas e histaminas; y sensibilizado por las prostaglandinas, sustancia P y leucotrienos (Costiga, 2000; Covarrubias-Gómez, 2013-43).



Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva

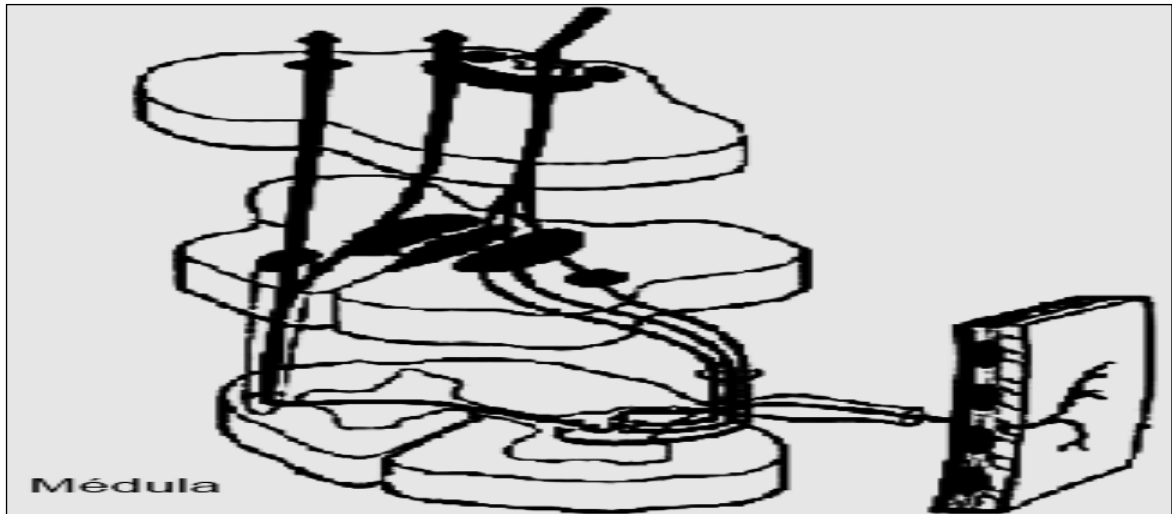
Conducción

Ocurre entre el nociceptor y la asta dorsal de la medula espinal; las fibras encargadas de la conducción del dolor son las fibras A, D con mayor velocidad de conducción y relacionadas con la discriminación y dolor agudo; y las fibras C de conducción lenta y relacionadas con dolor difuso, sordo y crónico. Cuando el tejido es lesionado, se liberan aminoácidos excitadores como aspartato o glutamato, los cuales estimulan receptores de los nervios periféricos que transmiten el estímulo a los ganglios de la raíz dorsal de la médula. (Cervero, 2011; Costiga, 2000).

Modulación: ocurre a nivel de el asta dorsal de la medula espinal, es una respuesta atenuante al estímulo nociceptivo periférico, la cual es mediada por neurotransmisores como el glutamato, aspartato, sustancia P y receptores centrales como el N-metil de aspartato, AMPA. La transmisión de impulsos dolorosos procedentes de la periferia y después de ser modulado en el cuerno posterior de la medula espinal continúa hacia los centros superiores; para ser enviada hacia el sistema nervioso central a través de dos vías: espinotalámica y espinoreticular.

La vía espinotalámica cruza al lado contrario de la médula por la comisura del asta anterior y asciende por los cordones anteriores y laterales hasta el tálamo. La vía espinoreticular, asciende en posición antero-interna al fascículo espinotalámico lateral (Cervero, 2011; Costiga, 2000).

Conducción y modulación medular



Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva

Percepción

Ocurre a nivel de la corteza cerebral, es una respuesta integradora de interpretación del estímulo doloroso, basada en experiencias dolorosas previa, entorno cultural y patrón cognitivo. El estímulo nociceptivo llega a través de dos tipos de tractos: el haz neoespinotalámico de conducción rápida, responsable del dolor agudo y discriminativo que va al tálamo y posteriormente a la corteza; y el haz paleoespinotalámico, de conducción lenta, que hace sinapsis en la protuberancia, sistema límbico, sistema reticular, tallo y de ahí se trasmite a la corteza cerebral, dando respuestas de tipo afectivo, conductual y endocrino (Basbaum et al., 2009; D'Mello, 2008).

Sistema inhibitorio descendente: ocurre a diferentes niveles del neuro-eje, a través de él descienden la respuesta a la nocicepcion . En este sistema también pueden ocurrir fenómenos modulativos. El tálamo y la sustancia reticular hacen sinapsis con la corteza parietal en los centros somato-sensoriales primarios, localizados en la región pre y post-rolándica, que modifican la intensidad del dolor y envían estímulos inhibitorios vía opioide y aminérgicas, a las astas posteriores de la médula donde se liberan sustancias inhibitorias. (De Felipe, Herrero, O'Brien, et al., 2008; Treede, Kenshalo, Gracely, 2009).

Tipos de dolor según su fisiopatología

Dolor nociceptivo o sensorial

Es un dolor inflamatorio debido al estímulo químico, mecánico o térmico en los nociceptores [nervios que responden a un estímulo doloroso] (Cervero, 2011; Costiga, 2000).

Dolor neuropático

Es el resultado de una lesión, además de una alteración en la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Lo caracteriza la presencia de alodinia que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos. (47-49)

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático son los extremos de una serie de eventos que se integran en el sistema nervioso central. Normalmente existe un equilibrio entre dolor y lesión, pero ante estímulos dolorosos intensos, prolongados o repetitivos, se puede llegar a perder este equilibrio. (D'Mello, Navas, González, 2008).

La pérdida del equilibrio entre dolor y lesión produce una variación en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Aunque estos cambios suelen ser temporales, su persistencia altera la información dolorosa, acentuando la pérdida del equilibrio entre lesión y dolor. El desequilibrio entre el sistema excitatorio e inhibitorio es lo que genera las diferentes variaciones en tiempo e intensidad del dolor. (D'Mello, 2008; Kehlet, Jensen, 2006).

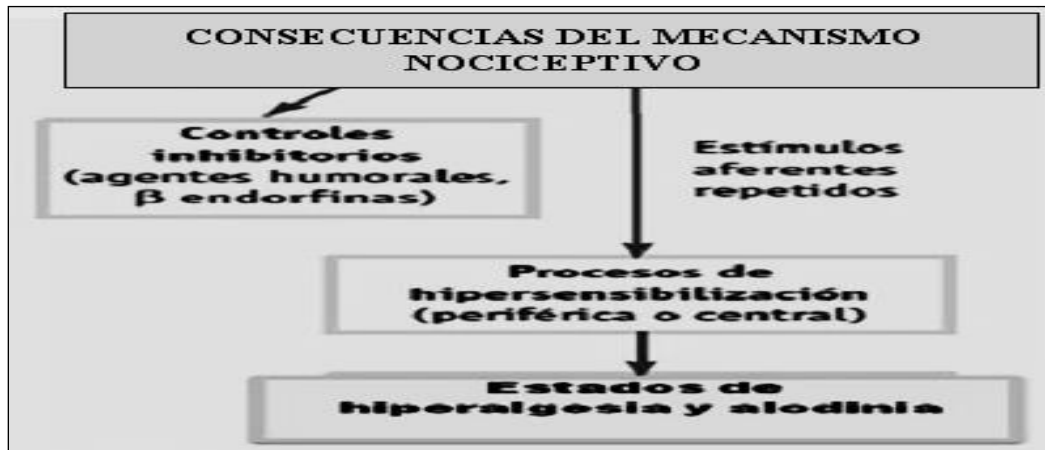
El dolor, por tanto, no es un fenómeno pasivo de transferencia de información, sino que se realiza en forma activa, una parte en la periferia y otra parte en el SNC, siendo susceptible a cambios (Treede, Khensalo, 2009; Kehlet, Jensen, 2006).

Es muy importante tener en cuenta lo siguiente:

Normalmente el sistema somato-sensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial, pero tras una lesión periférica persistente o repetitiva, el error de procesamiento del estímulo nociceptivo puede desencadenar los siguientes efectos (Kalkman, Visser, 2013)

- 1) Una reducción en el umbral del dolor conocida como alodinia.
- 2) Una respuesta exaltada al estímulo nocivo conocido como hiperalgesia.
- 3) Un aumento de la duración de la respuesta frente a una estimulación breve conocido como dolor persistente.
- 4) Una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados conocido como dolor referido.

Proceso de hipersensibilización central y periférica



Tomada de: Guinea y Maldonado. Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva

Dolor quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos constituyen una forma de daño premeditado. La inflamación del sitio lesionado puede, además, inducir la expresión de ciertos genes cuyo resultado es el aumento de la síntesis de receptores y la sensibilización de los nociceptores periféricos existentes. Esto provoca que la respuesta a nuevos estímulos sea exagerada, produzca hiperalgesia y se desencadene a partir de un umbral menor sin ninguna función protectora, un fenómeno conocido como sensibilización periférica (Kalkman, Visser, 2013; LPoggi-Macchuca, 2007)

En el caso del dolor quirúrgico, la hipersensibilización central y periférica conduce a un estado de sensibilidad postoperatoria que se extiende más allá del sitio de la lesión. El dolor postoperatorio obedece al efecto acumulativo de los estímulos

dolorosos preoperatorios e intraoperatorios y a la inflamación postoperatoria (Kalkman, Visser, 2013; Covarrubias-Gómez, 2007).

Debido a que estos fenómenos son los responsables de la inducción de la hipersensibilización central y periférica, el uso de analgesia antes, durante y después de cualquier intervención quirúrgica contribuye a minimizar la excitabilidad de las vías nociceptivas. Cuando ya se ha establecido el mecanismo de dolor, una dosis de analgésico es menos efectiva debido a la hipersensibilización central. La hiperalgesia prolongada y los consecuentes espasmos musculares contribuyen a que el dolor pueda persistir durante días o semanas luego de la cirugía (Kalkman, Visser, 2013; Covarrubias-Gómez, 2007).

En los modelos de daño quirúrgico se consideran dos fases:

- 1) La Fase1 es producida por la incisión y el trauma de la cirugía.
 - 2) La Fase 2 se debe a la inflamación secundaria, comienza en el momento de la incisión, hace pico en el periodo postoperatorio, y continua de manera decreciente a lo largo del periodo de cicatrización de la herida.
 - 3) La sensibilización central puede iniciarse durante ambas fases.
- Mecanismos que contribuyen a la hipersensibilidad post agresión



Tomada de: Guinea y Maldonado. *Bases Fisiológicas de la analgesia preventiva.*

Manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal

En las cirugías abdominales, el manejo del dolor post operatorio se puede manejar por medio de la escala analgésica de la OMS, la cual se muestra en la siguiente figura (Puebla-Díaz, 2009).

TABLA II			
Escala analgésica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos ± Escalón I	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
----- Paracetamol AINE Metamizol	----- - Codeína Tramadol	----- -- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Escala analgésica de la OMS (Puebla-Díaz, 2009).

El uso de opioides es el tratamiento más común para el manejo del dolor postoperatorio como tramadol, morfina y buprenorfina sin embargo existen otros tratamiento no opioides como los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, ibuprofeno, klosidol, dextropropoxifeno, terapirol, ketoprofeno, etc. (Polanco-García, García-López, 2017; Hidalgo, 2017).

Algunas opciones de fármacos para el tratamiento del dolor postoperatorio en histerectomía abdominal son: ketorolaco, tramadol, clonixinato de lisina más tramadol, tramadol más ketorolaco, ketorolaco más metamizol, morfina, entre otros (Ramírez-Palacios, 2014).

Dado que muchas de las operaciones que producen dolor persistente están asociadas con el riesgo de daño a los nervios principales, las técnicas para evitar dicho daño merecen una investigación. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, la herniorrafía laparoscópica, que puede reducir el riesgo de daño a los nervios y dolor en comparación con la cirugía abierta (Khelet, Jensen, 2006).

Buprenorfina

La dificultad para aplicar o interpretar correctamente los términos “actividad intrínseca”, “eficacia” y agonista “total” o “parcial” ha llevado a una errónea percepción y predicción de la utilidad clínica de la buprenorfina. La afinidad caracteriza la unión e interacción entre una droga y el receptor. La actividad intrínseca involucra la activación del receptor y la transducción por segundos mensajeros (proteína G en el caso de los opioides). La eficacia caracteriza el nivel de un efecto específico. (57-58)

La buprenorfina tiene una alta afinidad por el receptor μ , baja actividad intrínseca y presenta un efecto techo para analgesia y para la depresión respiratoria. Estudios radio-marcados en humanos han demostrado que se obtiene analgesia total con menos del 100% de ocupación de receptores opioides μ , por eso se comporta como agonista puro. Como la presencia o ausencia de un efecto techo depende de la intensidad del estímulo y del resultado esperado, es perfectamente factible exhibir un techo para una determinación en particular como es para depresión respiratoria), mientras que no se presenta para el efecto analgésico. (Orizondo-Pajón, 2011, Regueira-Betancourt, 2015).

La farmacocinética de algunos opioides presenta cierto riesgo para pacientes con insuficiencia renal. La buprenorfina tiene menos riesgos en insuficiencia renal. Es metabolizada en el hígado por la isoenzima CYP3A4 (también CYP2C8 parece estar involucrada) del citocromo P-450. Mediante N-desalquilación es convertida a norbuprenorfina. Además, la glucuronización es llevada a cabo por UGT1A1 y UGT2B7, y en el caso de la norbuprenorfina por UGT1A1 y UGT1A3. La norbuprenorfina es el mayor metabolito activo, actuando como agonista opioide μ y delta, agonista puro de nociceptina y agonista parcial kappa. Se eliminan los metabolitos en un 30% por orina y un 70% por materia fecal. (Matamalas, Ramírez, 2010; Regueira-Betancourt, 2015)

La buprenorfina está indicada en el tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso. A diferencia de los agonistas μ puros, carece de efecto inmunosupresor, deprime en menor grado el centro respiratorio, provoca un menor grado de dependencia, presenta una tasa de estreñimiento más baja, y su excreción no se

ve afectada en pacientes con deterioro de la función renal. (Matamalas, Ramírez, 2010; Regueira-Betancourt, 2015)

Estas evidencias convierten a la buprenorfina en una molécula clave para el tratamiento a largo plazo de pacientes con dolor moderado y severo. En efecto, aunque se clasifica como analgésico de tercer escalón en la escalera analgésica de la OMS, se ha propuesto como analgésico intermedio entre el escalón 2 y el 3, tanto para tratar el dolor oncológico como el no oncológico y el quirúrgico. (Regueira-Betancourt, 2015-58)

La nueva formulación transdérmica ha demostrado, en los estudios de fase I, una cinética de absorción de la buprenorfina más rápida, optimizando los perfiles de eficacia y seguridad conocidos hasta la fecha. El parche de buprenorfina libera el fármaco de forma continua a velocidad constante, por lo que se consiguen concentraciones plasmáticas eficaces durante periodos prolongados de tiempo. (Matamalas, Ramírez, 2010; Regueira-Betancourt, 2015)

La concentración terapéutica se alcanza a las 12-24 horas y la eliminación del fármaco tiene lugar, aproximadamente, a las 30 horas tras la retirada del parche. De esta manera el parche de buprenorfina permite una cómoda dosificación cada 72 horas, lo que puede favorecer un mejor cumplimiento terapéutico que, junto a sus características de eficacia y tolerabilidad, le otorgan un perfil adecuado para el tratamiento analgésico opioide continuo, tan necesario en el paciente para el control postoperatorio del dolor. (Matamalas, Ramírez, 2010; Regueira-Betancourt, 2015)

En estudios se ha utilizado dosis de 35 µg/h para el manejo del dolor en pacientes postoperados de histerectomía abdominal, se mantuvo con un EVA entre 2 y 3, durante las primeras 24 horas y a las 48 horas reportaron una Eva de 1, no se presentaron efectos respiratorios ni efectos adversos no esperados por lo que concluyen los autores que es una alternativa adecuada de manejo, ya que el 75% de los pacientes la consideraron una técnica satisfactoria

Efectos secundarios buprenorfina

La incidencia e intensidad de los efectos secundarios son comparables a la de los opioides potentes. Por vía transdérmica y en administración crónica el riesgo de

depresión respiratoria es mínimo, aunque estará contraindicado en pacientes con patología respiratoria grave (Puig, 2006).

En general, los eventos adversos graves con la buprenorfina transdérmica son similares a los de otros analgésicos opioides, incluida la depresión respiratoria (especialmente cuando respiratoria con buprenorfina transdérmica es un evento raro, que ocurre <0.1%, de los pacientes (Plosker, 2011).

Los más frecuentes son náuseas y vómitos y se usa con otros depresores del SNC) y la hipotensión, la depresión en relación a la dosis. En un estudio de seguimiento de 3.443 pacientes, la incidencia de náuseas fue del 6% y de vómitos el 3%, en pacientes susceptibles es necesario hacer prevención con fármacos antieméticos antagonistas de dopamina (haloperidol) o antagonistas de 5HT3 o incluso considerar una combinación (Plosker, 2011).

Después de náuseas y vómitos el efecto más frecuente es el estreñimiento que aparece en una proporción del 2% y del 1,68%. Es menor que en otros opioides como la morfina. Los efectos sobre el sistema nervioso se dan en las siguientes proporciones: mareo 2,62%, somnolencia 2%, cansancio 1,23%, confusión 0,69%, alucinaciones 2,4%. Otros efectos tienen menos incidencia: diaforesis 0,39%, dermatitis 4%; prurito 1% En la mitad de los casos, los síntomas resultaron ser leves o moderados (Pergolizzi et al., 2012):

Las náuseas, vómitos, sedación, somnolencia, fatiga y disminución de los reflejos suelen ser pasajeros. Aparece tolerancia a los mismos, sin perder la acción antinociceptiva. El estreñimiento, sudoración y disminución de la libido son persistentes por lo que deben ser valorados y tratados (Puig, 2006).

Depresión respiratoria

El riesgo de depresión respiratoria es bajo con buprenorfina, siempre y cuando no se administren conjuntamente otros fármacos depresores del SNC. Una revisión basada en búsqueda de Medline de estudios clínicos indicó que la depresión respiratoria ocurrió con menos frecuencia con buprenorfina (ninguno en 418 pacientes) que con morfina (19 de 3745, o 0.5%), Es importante destacar que cualquier depresión respiratoria

inducida por buprenorfina podría revertirse por completo mediante dosis repetitivas o una infusión continua de altas dosis de naloxona . Después de una infusión de buprenorfina de 0.2 mg, se logró una reversión del 95% con una dosis total de naloxona de 5.4 mg (la mitad como un bolo, el resto como una infusión durante 30 minutos). En caso de una depresión respiratoria accidental, se debe aplicar una dosis en bolo de 2 mg de naloxona durante 90 s seguido de una infusión continua con 4 mg / h durante un máximo de 90 minutos (Kress, 2009).

Estreñimiento

Aunque se informó estreñimiento en el 5,3% de los pacientes que usaban buprenorfina transdérmica durante los ensayos clínicos la vigilancia posterior a la comercialización reveló una incidencia mucho menor, con menos del 1% de los pacientes que experimentaron estreñimiento, Se ha demostrado que la buprenorfina tiene una tasa más baja de estreñimiento que la morfina o el fentanilo. Un estudio encontró que el estreñimiento ocurrió en el 1.2% de los pacientes que recibieron buprenorfina, en comparación con el 6.7% que tomó morfina (Kress, 2009).

Reacciones locales de la piel

En el programa de estudio clínico original, las reacciones cutáneas locales se evaluaron en la extracción del parche y ocurrieron en aproximadamente un tercio de los pacientes, independientemente de si contenían buprenorfina o placebo , estas reacciones locales probablemente resultaron de la eliminación del parche debido al material adhesivo en lugar de estar directamente relacionado con la buprenorfina , Las reacciones locales más frecuentes fueron eritema (26,6%) y prurito (23,2%), que generalmente fueron de leves a moderados y de naturaleza transitoria. Además, los datos del estudio alemán PMS sugieren que las reacciones cutáneas locales ocurren con mucha menos frecuencia en la práctica clínica habitual [dermatitis de contacto 0.8% y prurito 0.7%] (Kress, 2009).

Morfina intratecal

Farmacocinética

La naturaleza hidrofílica de la morfina la hace muy adecuada para la administración intratecal. Tiene una duración prolongada de la acción (12-24 h) en dosis clínicas típicas que son de 1 a 2 órdenes de magnitud más bajas que las requeridas para la

analgesia intravenosa y una décima parte de la dosis epidural. Si bien su inicio de acción es más lento que los analgésicos solubles en lípidos, como el fentanilo, la duración más prolongada de la acción significa que una administración única suele ser adecuada para la analgesia continua. Las preparaciones recomendadas para este uso deben estar libres de conservantes y debe constar su aceptación para el uso espinal, aunque la morfina genérica sin conservantes diluida convenientemente, también puede ser válida.

El destino metabólico predominante de la morfina es la glucuronidación (fase II) y el hígado parece ser el sitio principal para la biotransformación. Esto funciona para aumentar la solubilidad en agua de la morfina y así facilitar la excreción. Alrededor del 90% de la morfina se convierte en metabolitos, principalmente en los conjugados glucurónidos M3G (45-55%) y M6G (10-15%).

Farmacodinamia

El efecto analgésico de la morfina se ha relacionado con la activación de los receptores μ supraespinales, y kappa a nivel de la médula espinal. Es un potente agonista de los receptores opiáceos, todos ellos acoplados a los receptores para la proteína G y actúan como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica, que tiene lugar a través de estas proteínas. Los sistemas opioides-proteína C incluyen el AMP-cíclico y el fosfolipasa3C-inositol-1, 4,5-trifosfato. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia se debe a los cambios en la percepción del dolor a nivel espinal que ocasionan al unirse a los receptores μ 2, delta; y kappa;, y a un nivel más elevado, los receptores μ 1 y k 3. La morfina, igual que otros opiáceos no muestra un efecto "techo" analgésico. Los opioides actúan como agonistas de los receptores k1; cierran los canales de potasio voltaje-dependientes y abren los canales de potasio calcio-dependientes (agonistas de los receptores μ y delta), lo que ocasiona hiperpolarización y reducción de la excitabilidad de la neurona. La unión de los opiáceos a sus receptores estimula el intercambio de guanosina trifosfato (GPT) del complejo de la proteína G, se libera una subunidad de dicho complejo que actúa sobre el sistema efector.

En general se disminuye la percepción del estímulo doloroso determinando un estado con ausencia de dolor o un dolor muy leve. Además, se modula la sensación emocional subjetiva al dolor, y disminuyen su impacto en el individuo, creando una especie de indiferencia (Escobar, 2011; Mugabure, et al., 2009).

Una parte importante de la explicación de las diferencias farmacológicas encontradas entre los opioides reside en su capacidad de alcanzar sus receptores específicos medulares. La biodisponibilidad de un opioide tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de la sustancia gris de la médula espinal (láminas I, II), que está rodeada de un manto de sustancia blanca (Mugabure, et al., 2009; Orizondo-Pajon, 2011).

Difusión intradural

A excepción del lugar de punción, el volumen administrado, los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera ya sea por inyección directa o por difusión epidural. El volumen de distribución de los opioides intratecales guarda una relación directa con la liposolubilidad, siendo unas 40 veces mayor para sufentanilo que para morfina, esta característica determina la rápida redistribución del compartimento intratecal hacia entornos más lipofílicos.

La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular. Debido a que la temperatura del LCR es constante y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR (Mugabure, et al., 2009; Orizondo-Pajon, 2011).

Las diferencias entre los fármacos de este mismo grupo acontecen por los diferentes porcentajes de aclaramiento de dichos opioides del LCR, ya que si un fármaco se elimina rápidamente, quedará una cantidad remanente muy pequeña

para realizar una progresión rostral y un efecto analgésico medular. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo ($27 \mu\text{g/kg/min}$) es casi 10 veces el de la morfina ($2,8 \mu\text{g/kg/min}$), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión cefálica y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria. Se ha estimado que tras la administración de morfina en la cisterna lumbar, esta alcanza la cisterna magna en 1 a 2 h y el 4º ventrículo y los ventrículos laterales en 3 a 6 horas (Mugabure, et al., 2009; Orizondo-Pajon, 2011).

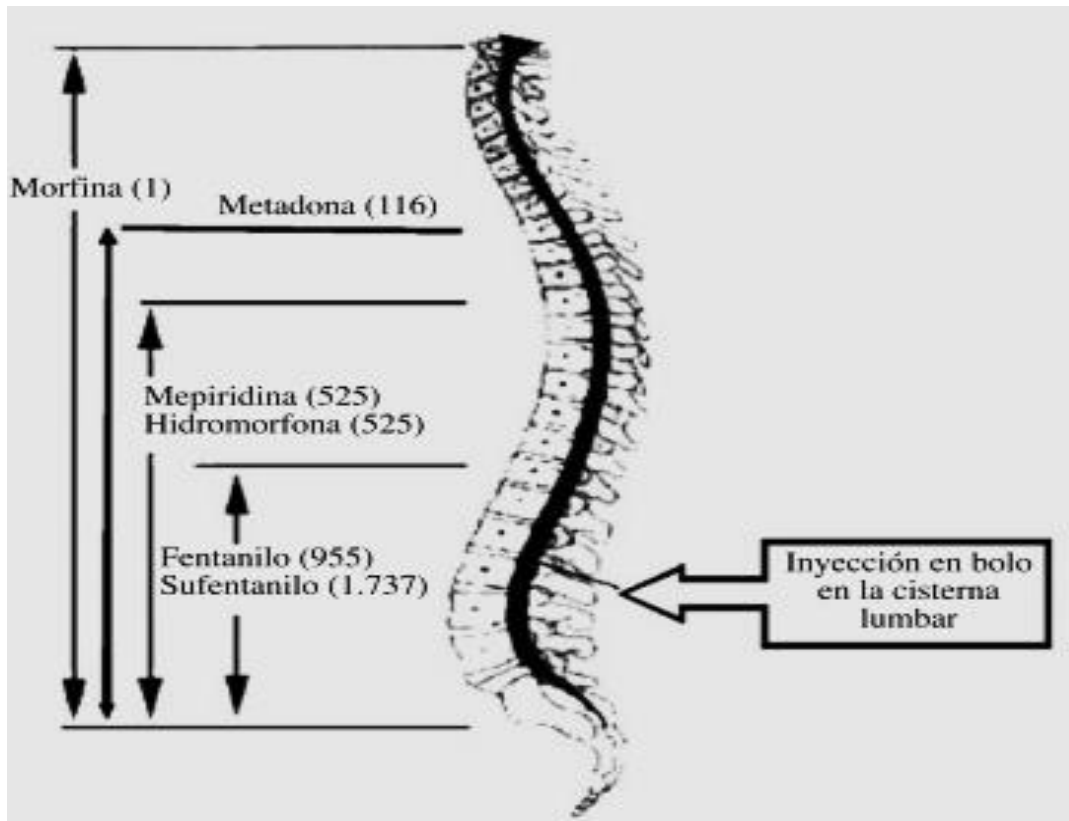
Difusión medular

Finalmente, el último paso que debe dar un opioide ya situado en el entorno de la médula espinal, es atravesar la sustancia blanca y unirse a los receptores específicos de la sustancia gris.

Morfina penetra 700 micras en un periodo de 7 minutos y lo sigue penetrando, a las 5 horas posteriores se encuentra que ha penetrado 3000 micras, permaneciendo a mayor concentración que otros opioides en el espacio extracelular debido a que la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica y tiene una mayor afinidad por la morfina (Mugabure, et al., 2009; Orizondo-Pajon, 2011).

La distribución opioide tras su administración espinal es compleja y sigue un patrón multicompartamental. Un fármaco depositado intratecal realiza, simultáneamente un desplazamiento cefálico en el LCR, una difusión medular uniéndose a receptores no específicos en la sustancia blanca, así como específicos en la sustancia gris y un aclaramiento hacia el espacio epidural, fijándose a la grasa de dicho espacio, redistribuyéndose hacia el plasma por recaptación vascular desde estos dos últimos compartimentos. Las características clínicas de cada opioide serán la consecuencia de la suma de todos estos movimientos, que marcarán la biodisponibilidad y su efecto medular.

Extensión de la analgesia de los opioides tras administración espinal



Tomada de: B. Mugabure-Bujedo. Actualización en el manejo clínico de los Opioides Espinales en el dolor agudo postoperatorio. Rev. Soc. Esp. Dolor 2012; 19 (2): 80-93.

Clínicamente esto redundará en un tiempo de latencia corto, una difusión rostral limitada y por lo tanto una banda analgésica espinal circunscrita al lugar de inyección, una duración de acción corta y la posibilidad de producir depresión respiratoria precoz debido a su difusión sanguínea. Los opioides hidrofílicos como morfina, atraviesan más lentamente las meninges, se unen en menor medida a la grasa epidural y de manera más fuerte a los receptores específicos de la sustancia gris, sufren una reabsorción plasmática lenta, manteniendo concentraciones mayores y por más tiempo en el LCR. Esto conlleva un inicio de acción lento, una extensión analgésica espinal muy amplia y de mayor duración junto con una posibilidad de depresión respiratoria tardía. Morfina por tanto ha mostrado una reducción importante en la intensidad dolorosa en aquellos pacientes que la reciben

intratecal con valoraciones en escala EVA bajas <3 (Mugabure, et al., 2009; Orizondo-Pajon, 2011).

Eventos adversos

Depresión respiratoria

Al igual que con todas las vías de administración, los opioides ejercen efectos analgésicos beneficiosos, pero a costa de efectos secundarios potencialmente graves. La depresión respiratoria y, más específicamente con la morfina intratecal la depresión respiratoria tardía son la complicación más temida de los opioides intratecales (Crosgrave, 2017).

Un metanálisis de ensayos de morfina intratecal mostró un alto riesgo de depresión respiratoria, con una razón de posibilidades de 7.86. Sin embargo, aunque algunos pacientes requirieron naloxona para mantener una ventilación adecuada, ningún paciente requirió intubación. Sin embargo, este efecto parece ser más pronunciado con dosis intratecales superiores a 300 mcg. Por lo tanto, parece razonable no exceder esta dosis en pacientes que de otro modo no se realizarían análisis de gases en sangre en las 24 horas posteriores a la operación. Los factores de riesgo para la depresión respiratoria incluyen el aumento de la edad (> 65 años), el uso de una dosis de morfina intratecal superior a 300 mcg y el uso concomitante de opioides por otra vía (Crosgrave, 2017).

Prurito

El prurito es un efecto secundario extremadamente común con los opioides intratecales y, al igual que con otros efectos secundarios, puede prolongarse con morfina intratecal. Los estudios han demostrado una incidencia que oscila entre el 5,1% y el 85%. Los antihistamínicos sedantes pueden interrumpir el ciclo de picazón y rascado, pero no disminuyan la sensación de picazón. Con la morfina intratecal, se ha demostrado que las dosis de naloxona por debajo de 2 mcg / kg / h como infusión son efectivas para tratar el prurito en algunos estudios y no afecta la calidad de la analgesia. Las dosis sub hipnóticas de propofol también han demostrado ser efectivas en el tratamiento del prurito en estos pacientes (Crosgrave, 2017).

Retención urinaria

Se cree que la retención urinaria es común con la morfina intratecal, pero no con los opioides lipofílicos los pacientes deben ser monitoreados por retención urinaria y cateterizados si ocurre.

Náuseas y vomito

Las náuseas y los vómitos se asocian con el uso de opioides, independientemente de la vía de administración, los opioides lipofílicos como el fentanilo y el sufentanilo parecen no ser causantes. La incidencia de náuseas y vómitos en morfina intratecal, por otro lado, es equivalente a la observada en la administración sistémica. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento estándar y la profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por opioides.

El antagonista de 5HT₃ ondansetrón puede ser particularmente útil debido a su beneficio adicional de reducir potencialmente el prurito inducido por la morfina IT (Cosgrave, 2017).

Evaluación de la intensidad dolorosa

Complication	Incidence
Respiratory Depression	Frequent (up to 7%)
Pruritus	Very common (5.1 – 37%)
Urinary Retention	Likely increased but incidence is unreliable as many patients were catheterised perioperatively
Nausea and Vomiting	Very common ($\geq 25\%$)

Table 4: Complications of intrathecal opioids

La Escala Visual Análoga (EVA) establece valores que van de 0 a 10, considerando valores aceptables de 0 a 3. El 0 es ausencia de dolor, 1 a 3 dolor leve, 4 a 6 dolor moderado y 7 a 9 dolor intenso y el valor 10 se considera dolor intolerable. Esta escala permite al paciente identificarse en forma objetiva con aquella sensación dolorosa que está experimentando (Matamalas, Ramirez, Mojal, Molina, 2010).

Esta escala ha mostrado ser la que tiene mayor sensibilidad comparativamente con otras escalas para la evaluación dolorosa presentando una sensibilidad del 86% y una especificidad 78% (Matamalas, Ramirez, Mojal, Molina, 2010).

Es una línea horizontal de 10cm de longitud en cuyos extremos figuran las diferentes expresiones desde ausencia total de dolor, hasta el dolor máximo imaginable o insoportable, las expresiones dolorosas permiten que el paciente se identifique visualmente al comparar el dolor que experimenta con alguna de las caras representadas (Matamalas, Ramirez, Mojal, Molina, 2010).



JUSTIFICACIÓN

La realización del presente estudio permitirá saber cuál esquema de analgesia preventiva post-operatoria es mejor en mujeres sometidas a histerectomía: la buprenorfina transdérmica o la morfina intratecal. En consecuencia, se podrá determinar cuál de estos opioides es más efectivo y se asocia con menor frecuencia de eventos adversos, incluyendo cefalea, náusea y vómito post-operatorios. De esta manera, se podrá implementar de forma rutinaria el uso del mejor esquema de manejo para disminuir el dolor postoperatorio .

El presente estudio es trascendente en función de la naturaleza de los resultados buscados, ya que identifica el control del dolor que ofrecen buprenorfina transdérmica o morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio podrá modificar los protocolos actuales de manejo postoperatorio del dolor en las pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Determinar la diferencia analgésica entre buprenorfina transdérmica y la morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal en el hospital general Tijuana?

HIPOTESIS

Hipótesis nula

No se encuentra diferencia analgésica entre la buprenorfina transdermica y la morfina intratecal a las 24 horas postoperatorias en pacientes sometidos a histerectomía vía abdominal

Hipótesis alterna

Si hay diferencia analgésica entre la buprenorfina transdermica y la morfina intratecal a las 24 hrs postoperatorias en pacientes sometidos a histerectomía abdominal

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la diferencia analgésica entre la buprenorfina transdérmica *versus* morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal.

Objetivo Específico

1. Determinar la intensidad dolorosa en el postoperatorio inmediato y tardío mediante la respuesta a la escala de EVA

Objetivos secundarios

1.-Describir la presencia de efectos indeseables con ambos esquemas analgésicos.

2.- Describir el tiempo transcurrido promedio al momento de la aplicación de analgésico de rescate en ambos grupos

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Estudio prospectivo aleatorizado etiqueta abierta

Universo de estudio

Pacientes femeninos mayores de 18 años, con cirugía programada para histerectomía abdominal que sean atendidas en el Hospital General de Tijuana.

Periodo del estudio

Mayo 2019-Enero del 2020.

Grupos de estudio

- Grupo B (buprenorfina).
- Grupo M (morfina)

Tamaño de la muestra

Se estudió un universo con un total de 28 pacientes con 14 pacientes en el grupo morfina y 14 en el grupo buprenorfina transdermica , se utilizó un software estadístico (EPIDAT 4.2) con margen de error del 5 % con un intervalo de confianza de 95 % , con una proporción esperada en el grupo 1 del 75% y una proporción esperada del grupo 2 98%.

Criterios de selección**[2] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:****Datos:**

Proporción esperada en:

Población 1: 75,000%

Población 2: 98,000%

Razón entre tamaños muestrales: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
20,0	7	7	14
30,0	10	10	20
40,0	14	14	28
50,0	17	17	34

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Que esten programadas para histerectomía abdominal.

- Que acepten su participación mediante firma de consentimiento informado.

- Estado físico ASA I y ASA II
- Sin antecedentes de farmacodependencia

Criterios de no inclusión

- Pacientes con alergia conocida a buprenofrina o morfina.
- Pacientes con historia de uso de drogas ilegales o de opioides.
- Pacientes con diagnóstico neuropatía, enfermedades reumáticas o uso crónico de AINES.

Criterios de eliminación

- Pacientes con información incompleta.
- Pacientes que deseen retirar su participación durante el estudio.
- Pacientes que hubiesen requerido cambio a anestesia general.
- Pacientes que pasen a terapia intensiva o al término de la cirugía o egresen intubadas.

PROCEDIMIENTO:

1. Aleatorización: una vez reclutadas se realizó su aleatorización a través de la generación de números aleatorios, por parte de un investigador para asignarlas en 2 grupos , grupo 1 (morfina) grupo 2 buprenorfina transdermica
2. Describir las características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes.
3. Conocer el riesgo anestésico, la duración del procedimiento y las complicaciones transoperatorias.
4. A las pacientes que cumplan con los criterios de selección, se les llenará una hoja de recolección de datos registrando edad, y ASA.
5. Al grupo Buprenorfina se le aplicara un parche dérmico de Buprenorfina 30 mg 12 horas previas al procedimiento quirúrgico.
6. En quirófano se realizará a todas las pacientes de ambos grupos un monitoreo tipo 1 (frecuencia cardiaca, PANI, saturación de oxígeno y EKG continuo) registrando los datos en la hoja de recolección de datos.
7. todas las pacientes se pre medicaran en el Área de Pre anestesia con ranitidina a dosis de 50 mg vía intravenosa, metoclopramida 10 mg vía intravenosa , dexametasona 4 mg vía intravenosa , ondasetron 4 mg iv
8. De acuerdo al grupo asignado durante la aleatorización se administrará el siguiente manejo anestésico:
 - a. **Grupo BUPRENORFINA:** Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicará bloqueo mixto en L2-L4 con aguja Whitacre número 27, aplicando bupivacaina al 0.5% 15 mg, dejando catéter epidural inerte (en caso necesario se utilizara lidocaína/epinefrina 2%)
 - b. **Grupo MORFINA:** Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicará bloqueo mixto en L2,L3 o L3-L4 con aguja Whitacre número 27, aplicando bupivacaina al 0.5% 15 mg más 100 mcg de Morfina, dejando catéter epidural inerte (en caso necesario se utilizara lidocaína/epinefrina 2%)
 - c. Alcanzando un nivel anestésico T4

9. Al iniciar el cierre de piel de herida quirúrgica se administró a ambos grupos una dosis de ketorolaco 60 mg iv.
10. En caso de presentar hipotensión (definida como un descenso de la tensión arterial por debajo de 90 milímetros de mercurio sistólica o 60 mmhg diastólica), se administró efedrina 5mg IV, en caso de presentar bradicardia (Definido como el descenso de la frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto) se administró atropina a dosis de 0.5 mg.
11. Esta técnica y dosis están fundamentadas y seguras en la bibliografía consultada.
12. Ambos grupos egresaran con dosis horaria de ketorolaco 30 mg cada 8 hrs
13. Terminado el procedimiento quirúrgico y en sala de recuperación se evaluará la intensidad dolorosa en escala EVA.
14. Posteriormente en Hospitalización a las 6 , 12 y 24 horas postoperatorias se acudirá a la cama del paciente para evaluar nuevamente la intensidad dolorosa en escala EVA.
15. Se identificará en todas las pacientes si existió necesidad de administrar analgésico de rescate y en qué tiempo postoperatorio fue administrado. analgésico de rescate buprenorfina 150 hasta 300 mcg iv
16. En todos los tiempos (sala de recuperación, 6 , 12 , 24 horas postoperatorias) se investigará el surgimiento de efectos indeseables (depresión respiratoria, náuseas o vomitos).
17. En caso de presentar efectos secundarios administrar el tratamiento indicado en la literatura (marco teórico)
18. Se evaluará la sedación residual en todos los tiempos.
19. Se evaluará grupalmente la eficacia analgésica en todos los tiempos (sala de recuperación, 6, 12 , 24 horas postoperatorias) del esquema buprenorfina transdérmica versus morfina intratecal considerando EFICAZ un EVA <6.
 - a. Tras la captura de los datos, se realizará el análisis estadístico en SPSS v. 21 y se presentarán los resultados en forma de tesis.

Clasificación de variables

Variables dependientes

- Dolor postoperatorio
- Requerimiento de analgesia de rescate
- Náusea
- Vómito

Variables independientes

- Grupo de estudio

Otras variables

- Edad
- Género
- Peso
- IMC
- Comorbilidades
- Riesgo anestésico
- Duración del procedimiento
- Complicaciones transoperatorias

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Grupo de estudio	Grupo al que se asignará al paciente.	Grupo B Grupo M	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes.
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio.	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Género	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes.
Peso	Masa del individuo expresada en kilogramos	Kg	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
IMC	Masa del individuo expresada en kilogramos por metro cuadrada de superficie corporal.	Kg/m ²	Cuantitativa continua	Media, desviación estándar
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos aparte de la enfermedad tratante.	DM Hipertensión Falla Renal Otra	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Riesgo anestésico	Riesgo durante la anestesia de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología.	I II III IV	Cualitativa ordinal	Frecuencias, porcentajes

Duración del procedimiento	Tiempo que transcurrió desde que inicio la cirugía hasta el término	Minutos	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Complicaciones transoperatorias	Eventos adversos de las pacientes sometidas a histerectomía como resultado del procedimiento quirúrgico-anestésico.	Inestabilidad hemodinámica Sangrado Lesión de otros órganos Otra	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Intensidad del dolor	Puntaje de dolor que experimentan las pacientes, con base en la escala visual análoga del dolor.	Puntos	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Requerimiento de analgesia de rescate	Necesidad de administrar fármacos adicionales al esquema programado para el manejo de dolor moderado a severo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Náusea	El paciente presentó náuseas posteriores al procedimiento	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Vómito	El paciente presentó vómito posteriores al procedimiento	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

Análisis estadístico

Se utilizará el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizará el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistirá en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizará la media, la desviación estándar y el rango.

El análisis inferencial se realizará con Chi-cuadrada (X^2) para variables cualitativas y t de Student para comparar variables cuantitativas.

Se considerará significativa una $p < 0.05$. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento voluntario y escrito de cada paciente sometido al estudio, al cual se le informara de los objetivos y procedimientos; asimismo, a todo el personal que participe durante el programa operativo de estudio.

Se protegió la confidencialidad de la información obtenida de los pacientes que participen en el estudio, sin incluirse su identificación y datos personales en las presentaciones o publicaciones que del mismo deriven. Se registrara a cada paciente como paciente grupo buprenorfina transdermica y grupo morfina intratecal, asignándosele un numero de participante aleatorio según sea el caso.

Este trabajo de investigación se llevará a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como con riesgo mayor al mínimo porque se trata, de un ensayo clínico.

También, el estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo será sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos. Se requerirá de firma de carta de consentimiento informado por parte de la paciente, para poder participar en el estudio.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requiere de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- Se requieren parches de buprenorfina y morfina intratecal, así como material y equipo de anestesia, los cuales se encuentran disponibles en el Hospital General de Tijuana.

Recursos humanos

- **Tesista:** Dr. Javier Gpe. Valdez Contreras.
- **Director de Tesis:** Rebeca Bañales ley
- **Asesor Metodológico:** Rebeca Bañales ley

Recursos financieros

La papelería será proporcionada por los investigadores y no se requiere inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearán los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se puede llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requiere de inversión mínima, y se tiene la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	marzo /abril 2019			mayo / junio 2019			julio / agosto 2019			septiembre / diciembre 2019			Enero / febrero 2019		
1.- Búsqueda bibliográfica															
2.- Diseño del protocolo															
3.- Aprobación del protocolo															
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos															
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis															

RESULTADOS

Resultados

Se presentan en este capítulo los resultados que se obtuvieron en la investigación, iniciando con la descripción de las características sociodemográficas, seguido de la estadística descriptiva de las variables de estudio. Se reportan los resultados de acuerdo a objetivos e hipótesis planteadas. Así como un modelo de regresión lineal

Características demográficas de las participantes

La muestra final estuvo conformada por 50 participantes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio durante el tiempo que duró la investigación.

La media de edad de las participantes fue de 29.3 años de edad ($DE \pm 5.94$). La edad mínima fue de 30 años y la máxima de 58 años de edad.

En lo referente al peso se encontró una media de 76.06 Kg ($DE \pm 12.5$). Con un mínimo de 34 y máximo de 106. En cuanto a la talla la media fue de 1.59 con una $DE \pm .06$. Referente al índice de masa corporal, se encontró una media de 29.24 ($DE \pm 3.28$). El valor máximo en este rubro fue de 37.20 y el valor mínimo fue de 24.61.

Se encontró un valor de ASA de 1.87 de media, valor mínimo de 1 y máximo de 2, ($DE \pm .34$). [\(Tabla 1\)](#)

En las variables descriptivas de tipo valoración del estado y dolor, se encontró para la EVA en recuperación una media de .10 ($DE \pm .40$). Con un mínimo de 0 y máximo de 2 puntos. La EVA a las seis horas presentó una media de 3.93 puntos ($DE \pm 2.19$). Con un mínimo de 0 y máximo de 8. Mientras que la misma EVA a las doce presentó una media de 2.30 puntos ($DE \pm 1.57$). Con un mínimo de 0 y máximo de 6. La EVA a las veinticuatro horas presentó una media de 2.33 puntos ($DE \pm 22.5$). Con un mínimo de 0 y máximo de 7.

La escala de RAMSAY en recuperación una media de 1.97 ($DE \pm .18$). Con un mínimo de 1 y máximo de 2 puntos. La escala RAMSAY a las seis horas presentó

una media de 2.0 puntos ($DE \pm .00$). Con un mínimo de 2 y máximo de 2. Mientras que la misma escala RAMSAY a las doce presentó una media de 1.97 puntos ($DE \pm .18$). Con un mínimo de 1 y máximo de 2. La escala RAMSAY a las veinticuatro horas presentó una media de 2 puntos ($DE \pm 2$). Con un mínimo de 2 y máximo de 2. ([Tabla 2](#))

En cuanto a los factores de analgesia de rescate con buprenorfina se encontró que a las seis horas se realizaron una frecuencia de 3, que representa al 10 %. A las 24 se aplicaron una frecuencia de 2, representado al 6.7 %. Mismos datos para el rescate con buprenorfina a las 24 horas ($f=2$; $\% = 6.7$). A 23 de las participantes no se les puso dosis de rescate.

Ninguno de los participantes en el estudio presentó vomito.

En 19 participantes, que representan al 76.7 de la muestra no hubo presencia de nauseas. A las seis horas una frecuencia 5 (16.7 %) presentaron nauseas. A las doce horas el porcentaje fue de 20 % ($f = 6$)

En cuanto a rescate con ondasetron 19 participantes, que representan al 76.7 de la muestra no lo necesitó. A las seis horas una frecuencia 4 (13.3 %) requirió dosis. A las doce horas el porcentaje fue de 16.7 % ($f = 5$) se les aplicó dosis. A las veinticuatro horas una frecuencia de 2 ($f = 6.7$) requirió dosis de ondasetron ([tabla 3](#)).

En lo referente a antecedentes patológicos se encontró que una frecuencia de 26 (66 %) no reportaron tenerlo. Una frecuencia de 4 (13.3 %) refirió padecer hipertensión. El 3.3 % ($f = 1$) presentó ansiedad. De las participantes una frecuencia de 2 (6.7 %) refirió padecer hipertensión y diabetes. Una frecuencia de 3 (10 %) refirió tener solo diabetes tipo 2.

En cuanto al diagnóstico preoperatorio una frecuencia de 28 que representa al 93.3 % de la muestra presentó Miomatosis uterina. Una frecuencia de 2 (6.7) presentaron cáncer cervicouterino ([tabla 4](#)).

Se realizó la prueba de centralidad de Kolmogorov-Smirnov para decidir el análisis estadístico. Se aplicó también la prueba de corrección de Lillieford. Se encontró que las variables edad (Ks 0.200: $p < .05$), peso (Ks 0.041: $p < .05$), talla (Ks 0.200: $p < .05$), EVA 6 hrs (Ks 0.198: $p < .05$), y Eva 12 hrs (Ks 0.126: $p < .05$), se comportaron de manera central en la muestra, por lo que se decidió utilizar análisis estadístico paramétrico ([tabla 5](#)).

Relaciones entre las variables de estudio

Para conocer la relación entre las variables, dada la centralidad de la muestra de estudio se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Se pudo apreciar relación positiva de la variable edad con la variables peso ($r_s = .480$; $p < .01$). La variable ASA presentó una relación positiva con la variable talla ($r_s = .474$; $p < .05$). La variable diagnóstico preoperatorio presentó una relación positiva, como era esperado con la variable edad ($r_s = .391$; $p < .05$).

La variable EVA en recuperación se relacionó estrecha y positivamente con diagnóstico ($r_s = .608$; $p < .01$). La variable EVA a las 12 horas, se relacionó de manera negativa con la variable ASA ($r_s = .430$; $p < .05$). La misma variable EVA pero a las 24 horas posoperatorias se relacionó se relacionó negativa y estrechamente con EVA 6 hrs ($r_s = -.687$; $p < .01$) y positivamente con y EVA 12 hrs ($r_s = .736$; $p < .05$).

La variable náusea presentó tres relaciones, positivamente con EVA 6 hrs ($r_s = .598$; $p < .01$), negativamente con EVA 12 hrs ($r_s = -.430$; $p < .05$) y con EVA 24 de manera estrecha y negativa ($r_s = -.663$; $p < .01$). ([Tabla 6](#))

Resultados por objetivos e hipótesis

Una vez terminado el análisis descriptivo de la población en estudio, se clasificaron para su análisis los grupos control ($n = 15$) y grupo de los casos ($n = 15$).

Para cumplir con el Objetivo General “Determinar la diferencia analgésica entre la buprenorfina transdérmica versus morfina intratecal para el control del dolor

postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal” se realizó un estadístico para analizar las diferencias de medias.

También con este estadístico se cumplió con el objetivo secundario # 2 “Describir el tiempo transcurrido promedio al momento de la aplicación de analgésico de rescate en ambos grupos”

Análisis de medias entre los grupos

Se realizó la prueba exacta de Fisher para saber si había diferencias analgésica entre la buprenorfina transdérmica versus morfina intratecal para el control del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía abdominal en los grupos de estudio. No se encontró diferencia significativa entre el grupo de casos y grupo control ($p < .05$) ([tabla 7](#)).

Para cumplir con el Objetivo Específico “Determinar la intensidad dolorosa en el postoperatorio inmediato y tardío mediante la respuesta a la escala de EVA” se realizó estadística descriptiva para cada grupo y horario.

En la valoración de EVA en la recuperación los resultados mostraron que los participantes del grupo de los casos 15 sujetos no refirieron dolor mientras del grupo de los controles la frecuencia fue de 13, Del grupo control un sujeto ($f=1$) refirió valor de 1 en la EVA y otro ($f=1$) refirió valor de 2 en la escala.

Al evaluar la EVA a las seis horas, del grupo de los casos refirieron dolor en los siguientes valores 4 ($f=4$), 5 ($f=5$), 6 ($f=1$), 7 ($f=2$), y 8 ($f=3$). Del grupo de los controles refirieron dolor en los siguientes puntos; 1 ($f=3$), 2 ($f=4$), 3($f=6$) y 4 ($f=1$).

Para la EVA a las doce horas, se presentaron la siguiente puntuación en el grupo de los casos; 1($f=6$), 2($f=4$) y puntaje 5($f=1$). Para el grupo de los controles la puntuación en la escala se presentó en 2($f=3$), 3($f=7$), 4($f=3$), 5 ($f=1$) y 6($f=1$).

Al valorar la escala a las 24 horas, el grupo de los casos no refirió dolor, sin embargo en el grupo control se presentaron reportes en los puntajes 3($f=3$) 4($f=3$) 5($f=7$) y 7($f=2$).

Se presenta para esta aseveración una gráfica lineal de tiempo. Se realizó una estadística descriptiva para verificar a través del tiempo como se comportó la presencia del dolor en ambos grupos ([tabla 8](#)).

En adición a este objetivo también se realizó grafica lineal en el tiempo para observar las dosis de rescate con analgésico buprenorfina 150 hasta 300 mcg intravenoso dosis única. En la valoración de aplicación de dosis rescate de analgésico los resultados mostraron que los participantes del grupo de los casos 10 ($f=10$) sujetos no necesitaron dosis de rescate, mientras del grupo de los controles la frecuencia de los que no la requirieron fue de trece ($f=13$).

Del grupo control una frecuencia de 5 sujetos requirieron dosis rescate a las 6 horas, ningún participante solicitó rescate con analgésico a las 12 y a las 24 horas.

Para el grupo de los casos se reportó que a ningún participante se le aplicó dosis rescate a las 6 hrs, ni a las 12 hrs. A dos participantes ($f=2$) se les administró una dosis de rescate a las 24 horas de pos operados. ([gráfica 9](#))

Para cumplir con el objetivo secundario #1 “Describir la presencia de efectos indeseables con ambos esquemas analgésicos” se realizó estadística descriptiva.

Se encontró que ningún participante del grupo de los casos ni del grupo de los controles presentó vómito.

En el caso de presencia de nauseas como efecto indeseable, estuvo ausente en una frecuencia de 4 (26.6 %) para el grupo de los casos y en una frecuencia de 15 (100 %) para el grupo de los controles.

A las seis horas, se presentó en una frecuencia de 5 (33.36 %) para el grupo de los casos y en una frecuencia de 0 para el grupo de los controles. A las 12 horas, ausente en una frecuencia de 6 (40.0 %) para el grupo de los casos y en una frecuencia de 0 para el grupo de los controles ([tabla 10](#)).

CONCLUSIONES

La aplicación de buprenorfina transdermica a dosis de 30 mg es mejor que la morfina a largo plazo 12 y 24 horas postoperatorio para el control del dolor postoperatorio en histerectomía abdominal , encontrándose una mayor incidencia de efectos secundarios y administración de bolos de rescate durante 6 horas posoperatorias , una dosis de 30 mg se podría correlacionar con los efectos secundarios que presenta la buprenorfina y un tiempo de aplicación del parche de buprenorfina 12 hrs previas a los bolos de rescate que se administraron en este grupo de estudio .

La aplicación de morfina a nivel subaracnoideo a dosis de 100 mcg es mejor que la buprenorfina a corto plazo observándose una caída de su efecto analgésico a partir de las 12 hrs posoperatorias sin presentar efectos secundarios.

La buprenorfina transdermica nos ofrece diversas ventajas ya que este tipo de terapéutica no invasiva permita que el paciente tenga una mejor aceptación para el manejo del dolor, se tendría que buscar mediante estudios cual dosis permite un balance adecuado entre la analgesia y efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aragón Palmero FJ, Expósito M, Fleitas Pérez O, Morgado Pérez A, Mirabal Rodríguez C, Aragón Palmero L. Histerectomía total abdominal frente a histerectomía mínimamente invasiva: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Cubana de Cirugía*. 2011; 50(1): 82-95.
- Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 16; 139: 267-84
- Beltrutti D, Niv D, Ben-Abraham R, Di Santo S, Weinbroum AA. Late Antinociception and Lower Untoward Effects of Concomitant Intrathecal Morphine and Intravenous Buprenorphine in Humans. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2012; 14: 441-446.
- Bradley JP. A Comparison of Morphine and Buprenorphine for Analgesia after Abdominal Surgery. *Anaesth Intens Care*. 1984; 12: 303-310.
- Caterina MJ and Julius D. The vanilloid receptor: A molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci*. 2001. 24: 487-517.
- Centers for Disease Control and Prevention. Key statistics from the National Survey of Family Growth. [Actualizado el 5 ene 2017] Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/h/htm#hysterectomy.
- Cervero F, Laird JM. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 2011; 152: 2514-20
- Cook PJ, James IM, Hobbs KEF, Browne DRG. Controlled comparison of IM morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery. *Br.J. Anaesth*. 1982; 54: 285-290.
- Costiga M, Woolf C. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1: 35-44.
- Covarrubias Gómez A. Manejo farmacológico de dolor perioperatorio. *Rev Mex Anest*. 2007 ;(30): 240-245.
- Covarrubias-Gómez A.; El manejo del dolor agudo postoperatorio 2013; 36 (1) 24-26.
- D'Mello R, Dickenson A. Spinal cord mechanisms of pain *Br J Anaesth* 2008; 10: 8-16

- Dawes J, Andersson DA, Bennett DLH, Bevan S, and McMahon SB. In S B McMahon, M Koltzenburg, I Tracey and DC Turk (Eds.), *Wal and Melzack's textbook of pain* (6th ed., pp. 48-56). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.
- De Felipe C, Herrero J, O'Brien J, et al. Altered nociception, analgesia and agresión in mice lacking the receptor for substance P *Nature* 2008 26; 392: 394-7
- Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: A new potent long-acting synthetic analgesic, comparison with morphine. *Br.J. Anaesth.* 1977; 49: 251-255.
- Escobar J. Opioides intratecales para el manejo del dolor agudo postquirúrgico. *Rev Chil Anest.* 2011; 40: 283-291.
- González Brizuela Y, Velázquez González K, Tamargo Barbeito TO. Eficacia analgésica y seguridad de dosis única de morfina intratecal. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación.* 2016;15(3): 174-186.
- González Tacuri GC. Cuidados de enfermería en paciente con histerectomía abdominal. Machala, Ecuador: UTMACH; 2018.
- Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice-a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(8): 1147-1156.
- H. Ribera, N Esteve y JP Garrido. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 19(4): 197-208.
- Hell RC, Brodgen RC, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs. S/F;* 17: 81-110.
- Hidalgo J. Manejo del dolor postoperatorio en cirugías abdominales. [Tesis de especialidad]. Bolivia: Universidad Mayor de San Simón; 2017.
- J. V. Pergolizzi, R. Taylor, R. Plancarte, D. Bashkansky, E. Muniz. ¿Es la Buprenorfina una buena opción en el manejo de dolor postoperatorio? *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 19(6): 281-292
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, et al. Preoperative prediction os severe postoperative pain. *Pain* 2013; 105:415-23.

- Kalso E and Kontinen V. Kivun fysiologia ja mekanismit. In E Kalso, M Haanpää and A Vainio (Eds.), Kipu (3rd ed., pp. 76-103). Keuruu: Otavan kirjapaino Oy; 2009.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367: 1618–1625.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25
- KitzmillerJP, Barnett CJ, Steiner NS, Stoicea N, Kamar N, et al. Buprenorphine: revisiting the efficacy of transdermal delivery system. *Ther. Deliv*. 2015; 6(4): 419-422.
- Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Woods CG, Jones NG, Paterson KJ, Fricker FR, Villegas A, Acosta N, Pineda-Trujillo NG, Ramirez JD, Zea J, Burley M, Bedoya G, Bennett DLH, Wood JN, and Ruiz-Linares A. Again-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*. 2010. 66: 671-680.
- Lugo RA, Kern SE. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(4): 5-18.
- Matamalas A. Ramirez M, Mojal S, Molina A. The visual analog scale and a five-item verbal rating scale are not interchangeable for back pain assessment in lumbar spine disorder. *Spine (phila)* 2010; 35: E1115-9
- Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2011. Edición Especial. La Habana: MINSAP; 2012.
- Mugabure B, Echaniz E, Marin M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2005; 12: 33-45.
- Mugabure-Bujedo, S. González-Santos, A. Uría-Azpiazú y L. Torán-García. Actualización en el manejo clínico de los Opioides Espinales en el dolor agudo postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2012; 19 (2): 80-93.
- Murillo Ibarrola JM, Pedraza González LA, Aguirre Osete X, López González PE. Histerectomía por laparoscopia: experiencia de 10 años en el Hospital Español de México. *Ginecol Obstet Mex*. 2007; 75(11): 667-677.

- Murillo Ibarrola JM, Pedraza González LA, Aguirre Osete X, López González PE. Histerectomía por laparoscopia: experiencia de 10 años en el Hospital Español de México. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75(11): 667-677.
- Navas JMP, González GAM. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud.* 2008; 19:277-293.
- Oifa S, Sydoruk T, White I, Ekstei, MP, Marouani N, Chazan S, et al. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: a randomized, double-blind, four-arm trial in adults undergoing abdominal surgery. *Clinical therapeutics.* 2009; 31(3): 527-541.
- Organización Mundial de la Salud; Escalera analgésica modificada 2013
- Poggi-Machuca, O Ibarra-Chirinos. Management of acute post surgical pain. *Acta Med Per.* 2007; 24(2):109-115.
- Polanco García M, García López J, Fábregas N, Meissner W, Puig MM. Postoperative Pain Management in Spanish Hospitals: A Cohort Study Using the PAIN-OUT Registry. *The Journal of Pain.* 2017; 18(10). 1237-1252.
- Porreca F. Nociceptors, the spinal dorsal horn, and descending modulation. In I Tracey (Ed.), *Pain 2012. refresher courses. 14th world congress on pain* (pp. 3-14). Seattle: IASP Press; 2012.
- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología.* 2005; 28 (3): 139-143.
- 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.
- Regueira-Betancourt SM, Fernández-Pérez MD, Díaz-Pérez M. Escalera analgésica en el tratamiento del dolor oncológico. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2015; 40(12)
- Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, and Meyer RA. (2013) In SB McMahon, M Koltzenburg, I Tracey and DC Turk (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* (6th ed., pp. 1-5). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.

- S. Orizondo-Pajón, M. Falcón-Guerra, E. Migdelaida-Caignet. Analgesia posoperatoria con morfina intratecal. *Rev Cub Anest y Reanim* 2011; 10 (2):135-143.
- Salter MW. Dorsal horn plasticity and neuron-microglia interactions. In I Tracey (Ed.), *Pain 2012. refresher courses. 14th world congress on pain* (pp. 15-25). Seattle: IASP Press; 2012.
- Simpson KH, Madej TH, McDowell JM, Macdonald R, Lyons G. Comparison of extradural buprenorphine and extradural morphine after cesarean section. *Br. J. Anaesth.* 1988; 60: 627-631.
- Sorkin LS and Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surg Clin North Am.* 1999. 79: 213- 229
- Sousa-Valente J, Andreou AP, Urban L, and Nagy I. Transient receptor potential ion channels in primary sensory neurons as targets for novel analgesics. *Br J Pharmacol.* 2014. 171: 2508-2527.
- Templos-Esteban LA, Delgado-Carlo MM. Comparación entre buprenorfina y morfina peridural para manejo de dolor postoperatorio en paciente sometida a cesárea. *Rev Mex Anesthesiol.* 2008; 31(3). 172-178.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. La histerectomía. Patient education. S/F. SP008. 1-6.
- Tong J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017; 10: 2287–2298.
- Tornero C, Herrera J, Mola O, Galván J. Buprenorfina transdérmica (Feliben®). Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2012; 19(6): 301-309.
- Treede R, Kenshalo D, Gracely R. The cortical representation of pain. *Pain* 2009; 79: 105-11
- Valdivielso Serna A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. *An Esp Pediatr* 1998;48:429-440.
- Voscopoulos C and Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010; 105: i69-i85

- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 233-241.
- Puig, M. R. (2006). Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 35-45.
- Plosker, G. L. (2011). Buprenorphine 5, 10 and 20lg/h Transdermal Patch. *ADIS DRUG EVALUATION*, 2491-2509
- Kress, H. G. (2009). Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal. *European Journal of Pain*, 219–230.
- Cosgrave, D. D. (2017). intrathecal opioids. *pain* , 1-6.
- Rivera-Ruiz, D. A. (2018). Buprenorfi na transdérmica en dolor postoperatorio. Ensayo clínico controlado. *revista mexicana de anestesiología* , 83-87.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN HOSPITAL GENERAL TIJUANA	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	“COMPARACIÓN DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA VERSUS MORFINA INTRATECAL PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Hospital General Tijuana
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se pretende comparar qué medicamento es más efectivo para el manejo del dolor post-operatorio efectividad de buprenorfina transdérmica <i>versus</i> morfina intratecal para controlar el dolor postoperatorio entre las pacientes sometidas a histerectomía abdominal.
Procedimientos:	Su participación constará en recibir un medicamento por raquia o con un parche en la piel, que permite el medicamento pase lentamente a su cuerpo. Posterior a ello estaremos cuidándolo y registrando la intensidad de dolor y si presenta náusea, vómito o necesita alguna dosis extra de medicamento para dolor.
Posibles riesgos y molestias:	Puede usted presentar dolor de cabeza, náusea, vómito, depresión respiratoria, prurito, estreñimiento o dolor en el sitio donde se le coloque el medicamento. Pero, en caso de presentarlos se le dará tratamiento para ello.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	En caso de presentar dolor o complicaciones, se le brindará apoyo en el momento, con dosis de rescate.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se entregarán resultados verbalmente o por escrito.
Participación o retiro:	El paciente conserva su derecho a seguir participando en el estudio o a retirarse del mismo en cualquier momento que lo desee o considere conveniente, sin repercusión alguna sobre la atención médica brindada.
Privacidad y confidencialidad:	Todos los datos obtenidos en el estudio serán guardados en la más estricta privacidad y manejados en forma totalmente confidencial.
Beneficios al término del estudio:	No tener dolor después de la cirugía.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	

Colaboradores: Dr. Javier Gpe. Valdez Contreras, Médico Residente del Tercer año en la Especialidad de Anestesiología. Teléfono 6642227561. Correo electrónico: jvaldez_1288@hotmail.com

Nombre y firma del paciente que participa en el estudio

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, firma , parentesco familiar

Nombre, firma , parentesco familiar

[illegible]

NIVEL DE SEDACIÓN ESCALA RAMSAY EN LA SALA DE RECUPERACIÓN ANESTESICA		
NIVEL	CARACTERISTICAS	Nivel encontrado
I	Ansioso/Agitado	
II	Colaborador, tranquilo y orientado	
III	Dormido, responde a órdenes verbales	
IV	Dormido, responde a órdenes enérgicas	
V	Dormido con respuesta solo al dolor	
VI	Sin respuesta alguna	
NIVEL DE SEDACIÓN ESCALA RAMSAY A LAS 6 HORAS POSTOPERATORIAS		
NIVEL	CARACTERISTICAS	Nivel encontrado
I	Ansioso/Agitado	
II	Colaborador, tranquilo y orientado	
III	Dormido, responde a órdenes verbales	
IV	Dormido, responde a órdenes enérgicas	
V	Dormido con respuesta solo al dolor	
VI	Sin respuesta alguna	
NIVEL DE SEDACIÓN ESCALA RAMSAY A LAS 12 HORAS POSTOPERATORIAS		
NIVEL	CARACTERISTICAS	Nivel encontrado
I	Ansioso/Agitado	
II	Colaborador, tranquilo y orientado	
III	Dormido, responde a órdenes verbales	
IV	Dormido, responde a órdenes enérgicas	
V	Dormido con respuesta solo al dolor	
VI	Sin respuesta alguna	

NIVEL DE SEDACIÓN ESCALA RAMSAY A LAS 24 HORAS POSTOPERATORIAS		
NIVEL	CARACTERISTICAS	Nivel encontrado
I	Ansioso/Agitado	
II	Colaborador, tranquilo y orientado	
III	Dormido, responde a órdenes verbales	
IV	Dormido, responde a ordenes enérgicas	
V	Dormido con respuesta solo al dolor	
VI	Sin respuesta alguna	

¿Hubo necesidad de medicación analgésica de rescate?

Si ()

No ()

A cuantas horas postoperatorias se presentó esta necesidad:

1 hr.

2 hrs

3 hrs

4 hrs

5 hrs

6 hrs

7 hr

8 hrs

9 hrs

10 hrs

11 hrs

12 hrs

24 hrs

Fármaco de rescate: _____

EFICACIA ANALGÉSICA		
	SI EVA <6	NO EVA >6
Sala de Recuperación		
6 horas postoperatorias		
12 horas postoperatorias		
24 horas postoperatorias		

DEPRESIÓN RESPIRATORIA		
	SI	NO
Sala de Recuperación		
6 horas postoperatorias		
12 horas postoperatorias		
24 horas postoperatorias		

CONDICION	EVALUACIÓN EN LA SALA DE RECUPERACIÓN ANESTÉSICA	
	NAUSEA	VOMITO
PRESENTE		
AUSENTE		

CONDICION	EVALUACIÓN A LAS 6 HORAS POSTOPERATORIAS	
	<i>NAUSEA</i>	<i>VOMITO</i>
PRESENTE		
AUSENTE		

CONDICION	EVALUACIÓN A LAS 12 HORAS POSTOPERATORIAS	
	<i>NAUSEA</i>	<i>VOMITO</i>
PRESENTE		
AUSENTE		

CONDICION	EVALUACIÓN A LAS 24 HORAS POSTOPERATORIAS	
	<i>NAUSEA</i>	<i>VOMITO</i>
PRESENTE		
AUSENTE		

Observaciones:

Realizado por:

ANEXO DE TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Estadísticos descriptivos

Tabla 2. Estadísticos descriptivos

Tabla 3. Factores

Tabla 4. Antecedentes patológicos

Tabla 5. Prueba de centralidad

Tabla 6. Correlaciones entre variables

Tabla 7. Pruebas de exacto de Fisher

Tabla 8. Intensidad del dolor según EVA

Tabla 9. Dosis de rescate para el dolor

Tabla 10. Presencia de efecto indeseable de náusea

Tabla 1
Estadísticos descriptivos

Variables descriptivas	<i>Media</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>DE</i>
Edad	23.9	30	58	5.9
Peso	76.0	34.0	106.0	12.5
Talla	1.59	1.49	1.68	.05
ASA	1.87	1	2	.34

Tabla 2
Estadísticos descriptivos

Variables descriptivas	<i>Media</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>DE</i>
EVA recuperación	.10	0	2	.40
EVA 6 hrs	3.93	0	8	2.19
EVA 12 hrs	2.30	0	6	1.57
EVA 24 hrs	2.33	0	7	2.52
RAMSAY recuperación	1.97	1	2	.18
RAMSAY 6 hrs	2.00	2	2	.00
RAMSAY 12 hrs	1.97	1	2	.18
RAMSAY 24 hrs	2.00	2	2	.00

Tabla 3
Factores

	<i>f</i>	%
Analgesia rescate Buprenorfina 150 mcg IV DU		
a las 6 hrs	3	10.0
a las 12 hrs	2	6.7
a las 24 hrs	2	6.7
negativo	23	76.7
Nausea	30	100.0
ausente	19	63.3
a las 6 horas	5	16.7
a las 12 horas	6	20.0
Rescate con ondasetron 4 mg iv d.u		
ninguno	19	63.3
a las 6 hrs	4	13.3
a las 12 hrs	5	16.7
a las 24 hrs	2	6.7

Tabla 4
Antecedentes patológicos

	<i>f</i>	%
Antecedentes patológicos		
Ninguno	20	66.7
Hipertensión	4	13.3
Ansiedad	1	3.3
HTA/DM	2	6.7
DM2	3	10.0
Diagnóstico preoperatorio		
Miomatosis	28	93.3
Ca Cu	2	6.7

Tabla 5**Prueba de centralidad**

Prueba de Kolmogorov-Smirnov

	<i>X</i>	<i>DE</i>	<i>Ks</i>	<i>p</i>
Edad	43.87	7.38	.112	.200
Peso	75.18	12.33	.163	.041
Talla	1.59	.05	.104	.200
EVA 6hrs	3.93	2.19	.131	.198
EVA12	2.30	1.57	.142	.126

Tabla 6
Estadísticos descriptivos

Correlaciones entre variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	15
1. Edad	1												
2. Peso	.480**	1											
3. Talla	-.102	.161	1										
4. ASA	-.034	.358	.454*	1									
5. Antecedentes	.242	-.009	.180	.232	1								
6. Diagnóstico	.391*	.189	-.168	.105	.138	1							
7. EVA recuperación	.283	.100	-.151	.099	.224	.608**	1						
8. EVA 6 hrs	.138	-.135	.136	.033	.064	-.116	-.343	1					
9. EVA 12	-.206	-.330	-.354	.430*	-.003	-.138	.049	-.312	1				
10. EVA 24	-.207	-.239	-.200	-.066	.119	.018	.238	.687**	.736**	1			
11. RAMSAY recuperación	-.131	-.150	.133	-.073	.110	.050	.047	-.264	.036	.175	1		
12. RAMSAY 12	-.003	.079	.297	-.073	.110	.050	.047	.080	-.323	-.349	-.034	1	
13. Nausea	.333	.354	.262	.155	.135	.144	-.178	.598**	-.430*	.663**	-.331	.131	1

Tabla 7
Pruebas de exacto de Fisher

Analgesia rescate	Grupo		<i>Exacto de fisher</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
	Buprenorfin a	Morfina			
	<i>f</i>	<i>f</i>			
Ninguna dosis	10	13			
Buprenorfina 150mcg iv d. u a las 6 hrs	5	0	7.391	1	.390
Buprenorfina 150mcg iv d. u a las 24 hrs	0	2			

Tabla 8
Intensidad del dolor según EVA

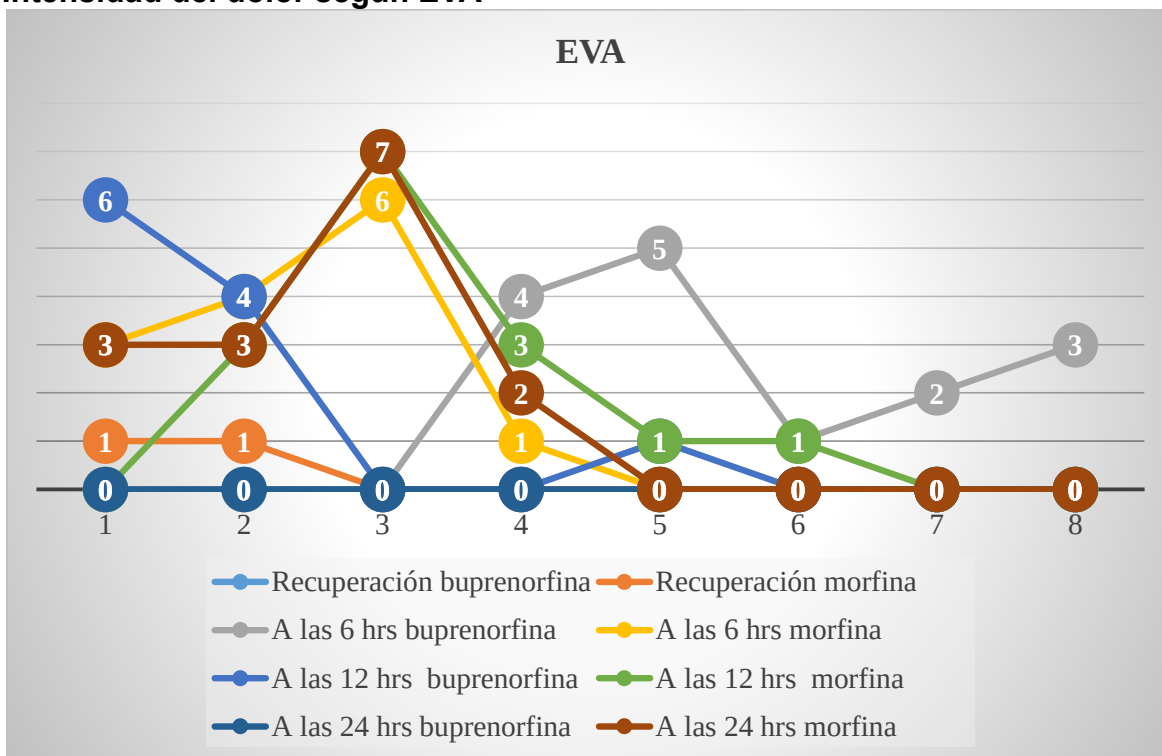


Tabla 9
Dosis de rescate para el dolor

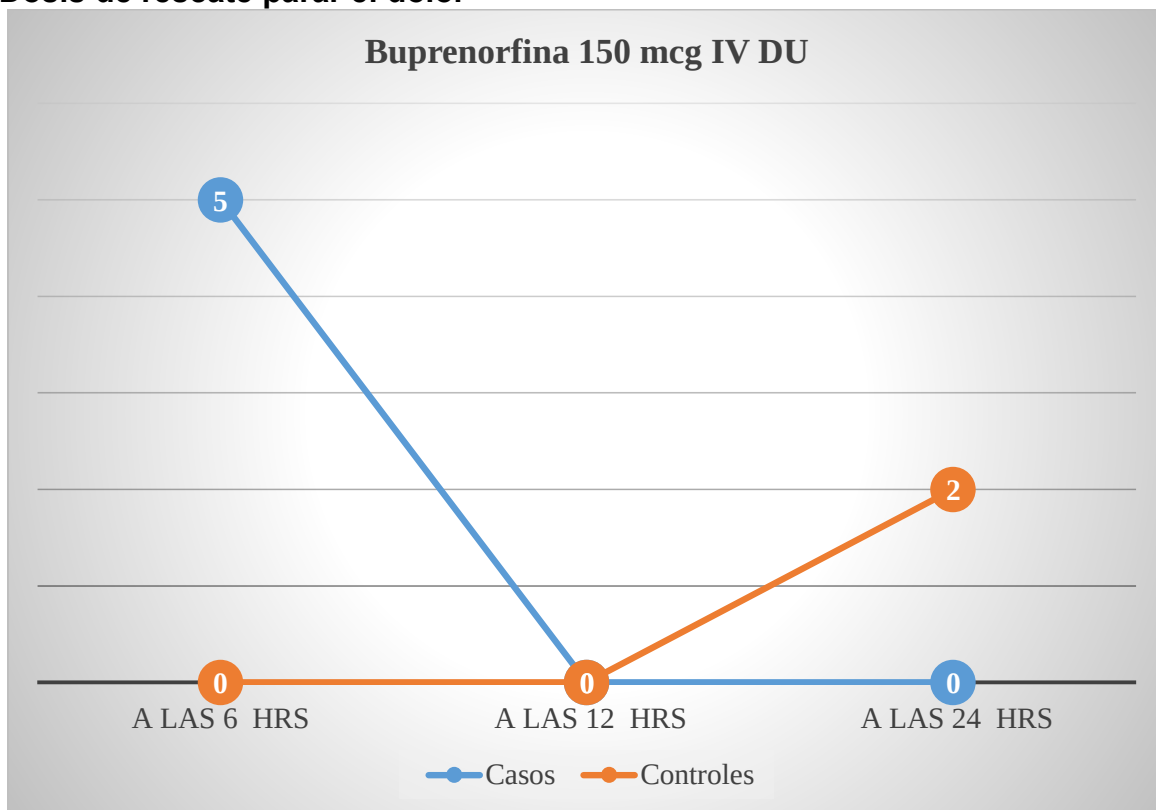


Tabla 10
Presencia de efecto indeseable de nauseas

EVA 24 hrs	Grupo	
	Buprenorfina	Morfina
	<i>f</i>	<i>f</i>
Ausente	4	15
A las 6 hrs	5	0
A las 12 hrs	6	0

FIRMA
Dra. Rebeca Bañales Iey
 ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN