



UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
“ANTONIO FRAGA MOURET”

**“FRECUENCIA DE HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN
PACIENTES SOMETIDAS A ANESTESIA NEUROAXIAL EN OPERACIÓN
CESAREA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGÍA

Presenta:

DR. JUAN DE LA CRUZ PINEDA PÈREZ

ASESORES:

***** DRA. MARÍA DE LOURDES MENDOZA CHAVARRÍA**

****DR. ROBERTO CRUZ CHAZARI**

****DR. MIGUEL ANGEL FLORES MEZA.**

México D.F.

AÑO 2012

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud.

Dr. Benjamín Guzmán Chávez

Profesor Titular del Curso de Anestesiología

Dr. Juan de la Cruz Pineda Pérez.

Médico Residente Tercer Año.

Número de Registro de Estudio: :**R-2012-3504-5**

INDICE

1	Resumen	4
2	Summary	6
3	Antecedentes Científicos	8
4	Material y Métodos	13
5	Resultados	16
6	Discusión	23
7	Conclusiones	25
8	Referencias Bibliográficas	27
9	Anexos	29

“FRECUENCIA DE HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN PACIENTES SOMETIDAS A ANESTESIA NEUROAXIAL EN OPERACIÓN CESAREA”

Pineda-Pérez JC, Mendoza-Chavarria ML, Cruz-Chazari R, Flores-Meza MA.

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar frecuencia de hiperalgesia inducida, comparando Fentanilo y Morfina en administración Subaracnoidea en Cesárea.

METODOLOGIA. Estudio cuasiexperimental en pacientes ASA I-III, anestesia neuroaxial subaracnoidea en cesárea. Registro basal de signos vitales, usando microfilamento de madera estériles para estimulación táctil, en un perímetro de 4 y 6 cm del contorno de la incisión quirúrgica, se registro toma basal de la Escala Visual Análoga para Dolor (EVAD). Se administro anestesia neuroaxial subaracnoidea formando 2 grupos: **GRUPO I (n-30).- Bupivacaína hiperbárica con Fentanilo 20mcg subaracnoideo y GRUPO II (n-30).- Bupivacaína hiperbárica con Morfina 25mcg subaracnoidea.** La medición de dolor por EVAD, presión dérmica en un perímetro de 4 y 6 cm de la herida quirúrgica, registro basal previo a incisión quirúrgica, 2 h, 4h y 6h posterior al cierre de herida, al mismo tiempo se tomaron y registraron los signos vitales.

RESULTADOS: Mediante el uso de Paquete Estadístico SPSS 17 se realizo el muestreo estadístico de 60 pacientes, se encontró que a las 4hrs se presento mayor hiperalgesia en pacientes del grupo I ($p=0.03$), comparado con los

pacientes del grupo II ($p=0.27$). Como hallazgo se encontró Hiperestesia presente a partir de las 4hrs en el Grupo I con 12 pacientes (40% con $p=0.032$) y Grupo II con 8 pacientes (28%, $p=0.046$).

CONCLUSIONES: Se detecto la frecuencia de Hiperalgnesia secundaria, comparando Morfina y Fentanilo, se encontró en el grupo de Fentanilo mayor frecuencia de hiperalgnesia comparado con Morfina a las 4 y 6 hrs de muestra.

Palabras Clave: Hiperalgnesia inducida por opioides, anestesia neuroaxial, cesárea.

SUMMARY

OBJECTIVE. Determine frequency of induced hyperalgesia by comparing Fentanyl and Morphine Subarachnoid administration in Caesarea.

METHODOLOGY. Quasi-experimental study in patients ASA I-III, subarachnoid neuraxial anesthesia in cesarean surgery. Record baseline vital signs, using sterile wooden microfilament tactile stimulation in a perimeter of 4 and 6 cm from the edge of the surgical incision is making record baseline Visual Analog Scale for Pain (VASP). Subarachnoid neuraxial anesthesia was administered 2 groups was performing: GROUP I (n-30). - Hyperbaric bupivacaine with fentanyl 20mcg subarachnoid and GROUP II (n-30). - Hyperbaric Bupivacaine with Morphine 25mcg subarachnoid. Measurement of pain was doing by VASP, dermal pressure was making in a radius of 4 to 6 cm around surgical wound, basal recording before incision, 2 h, 4 h and 6 h after wound closure.

RESULTS: By using SPSS 17 statistical sampling was performed in 60 patients found that the 4hrs was greater hyperalgesia in patients in group I ($p = 0.03$), compared with patients in group II ($p = 0.27$). As this finding was found hyperesthesia starting at 4hrs in Group I with 12 patients (40%, $p = 0.032$) and Group II with 8 patients (28%, $p = 0.046$).

CONCLUSIONS: Was detected frequency of secondary hyperalgesia, comparing Morphine and Fentanyl was found in fentanyl group increased frequency of hyperalgesia compared to morphine at 4 and 6 hours after surgery.

Keywords: opioid-induced hyperalgesia, neuraxial anesthesia, cesarean surgery.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los opioides son la piedra angular para el manejo del dolor moderado a severo, agudo y crónico, maligno y no maligno.(1-3) A pesar de las preocupaciones comunes sobre el uso de opioides incluyendo los efectos adversos perjudiciales, dependencia física y adicción, existen evidencias que sugieren que los opioides pueden causar un especial problema, referido como hiperalgesia inducida por opioides (HIO).(1)

Se define como **hiperalgesia inducida por opioides** al estado de sensibilización nociceptiva causada por exposición a opioides, caracterizada por una respuesta paroxística donde el paciente que recibe opioides para manejo de dolor puede presentar mayor sensibilidad a cierto estímulo doloroso.(2)

El tipo de dolor experimentado puede ser igual al dolor a incisión quirúrgica, este tipo de dolor aparece distinto y con características específicas que definen este fenómeno como pérdida de la eficacia a los opioides.(1) Típicamente la HIO suele producir un dolor difuso, distribuido a otras áreas de dolor preexistente.(2)

Este fenómeno es considerado como resultado de los cambios neuroplásticos en el sistema nervioso central y periférico a una excitación de los canales pronociceptivos.(3)

Durante el siglo diecinueve se observó hiperalgesia posterior al uso de morfina para manejo de dolor. En 1870 Albutt determino el efecto de la morfina como potente analgésico, así mismo observo que producía incremento de dolor posterior a su uso.(4)

Rosbach observo que al terminar el efecto de opioides en paciente con consumo crónico presentaban trastornos en el sueño, hiperestesia, neuralgia e irritabilidad. (4)

La observación clínica determino que solo un grupo de individuos es susceptible a este fenómeno, sugiere una fuerte influencia genética, además de haberse observado por Clark y Angst HIO con mayor frecuencia en pacientes con abuso de opioides, estableciendo un mecanismo genético y neurobiológico. (1, 4-6)

En el mismo trabajo de Clark y Angst se observó aumento de hiperalgesia en respuesta a estimulación mecánica preexistente , a los 30 y 90 minutos posterior a la infusión con un agonista opioide de ultracorta duración como es el Remifentanilo, el resultado reflejo 1.4-2.2 más la amplitud del área en la piel hiperalgésica comparado con las mediciones previas a infusión y la magnitud en relación directa con la duración de la infusión y la dosis administrada, con un máximo de hiperalgesia a las 4 hrs posterior a la suspensión de Remifentanilo sin obtener efectos a las 24hrs. Estos cambios son relacionados con la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel de medula espinal (1,5,6).

Mao en su estudio realizado en ratas y publicado en 2002, compara los efectos en base a dosis respuesta antes y después de la administración de opioides demostrando una reducción progresiva en los umbrales nociceptivos con la administración de morfina intratecal, bolos endovenosos de fentanilo y administración repetida de heroína (7,8).

La evidencia clínica ha demostrado que el uso de remifentanilo debido a su vida media corta y mecanismo de acción produce una sensibilización neuronal con respectiva disminución de umbral a la nocicepción, resultados que disminuyen precisamente la eficacia de los opioides, de la misma manera se ha observado el mismo efecto en pacientes con uso crónico de opioides y metadona (4, 9, 10).

Para el mecanismo de producción de HIO se incluye la modalidad nociceptiva inducida hiperalgésica, el curso de tiempo de hiperalgesia, el sistema opioides y estructuras neuroanatómicas implicadas y vías de señalización involucradas (6)

Sistema glutaminérgico central el efecto en este sistema puede ser una de las mas importantes posibilidades en el desarrollo y presentación de HIO, el neurotransmisor excitatorio N-Metil-DAspartato (NMDA) juega un papel muy importante (1, 12). Cuando se estimula NMDA provee tolerancia e hiperalgesia, el sistema transportador de glutamato es inhibido por lo tanto aumenta el glutamato libre que estimula los receptores de NMDA, la regulación de Ca^{++} intracelular por protein kinasa C se establece como enlace para la tolerancia e hiperalgesia. (13)

Uso crónico de Morfina produce neurotoxicidad en los receptores NMDA mediado por apoptosis en las células del asta dorsal.(14)

Las Dinorfinas espinales juegan un papel importante en la producción de HIO ya que incrementan con la infusión continua de agonistas receptores Mu, esto se relaciona con un efecto excitatorio espinal con el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) que a su vez se relaciona con una estimulación periférica de nocicepción, así mismo con actividad excitatoria del péptido neurotransmisor colecistocinina que activa a las dinorfinas en medula espinal. (8,15)

La influencia genética observada por Jensen y publicada en el 2009 describe una actividad en las catecolaminas regulada por la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) en el cual describe 3 posibles genotipos donde se sustituye valina por metionina, así como una producción de Dopamina y noradrenalina en relación a estos aminoácidos. Este polimorfismo ha sido relacionado con variaciones en la memoria, ansiedad y regulación del dolor. Lo que sugiere Modulación central del dolor influenciada por COMT. (1, 16).

En relación a la morfina y moléculas proinflamatorias, la morfina es principalmente metabolizada en el hígado, pero también metabolizada en el SNC. En humanos, 44- 55% de la morfina es metabolizada a morfina-3-glucurónido (M3G), 9–15% a morfina-6-glucurónido (M6G), 8–10% excretada como morfina y el resto convertida dentro de numerosos metabolitos menores. Uno de los mayores metabolitos de la morfina, M6G, es un agonista del receptor Mu opioide

en las astas posteriores de substancia gris y más potente analgésico aún que la morfina. En contraste al M6G, el M3G ha sido reportado que aumenta el dolor, aunque los mecanismos son desconocidos. A diferencia del M6G, el M3G tiene poca o nula afinidad por receptores Mu, Kappa y Delta. (6)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio Cuasiexperimental de Marzo a Mayo del 2012, en las salas de quirófano y área de recuperación posanestésica del Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 "Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del C.M.N La Raza, autorizado por el comité de Ética de mismo Hospital, con el objetivo principal de: Determinar la frecuencia de aparición de hiperalgesia inducida por la administración de morfina comparada con la administración de fentanilo por vía subaracnoidea en operación cesárea. Se seleccionaron a las pacientes en base a los siguientes criterios de inclusión: Talla superior a 1.50 metros, condición física I y II (Clasificación ASA), cirugía Cesárea, consentimiento informado autorizado por la paciente de participación voluntaria en el estudio. Criterios de exclusión del estudio: Rechazo de la técnica por parte del paciente, pacientes con trastornos de la coagulación, gestante anticoagulada, presión intracraneal incrementada, hipovolemia materna, desprendimiento de placenta normalmente insertada, sufrimiento fetal agudo con foco no recuperado, cardiopatías congénitas con shunt I-D, estenosis aórtica o mitral severa e hipersensibilidad a algunos de los medicamentos a utilizar en el estudio.

Se instaló monitoreo con Presión arterial no invasiva (PANI), Oximetría de pulso (SpO₂), Frecuencia cardíaca (FC), Frecuencia respiratoria (FR). Se realizó registro basal de signos vitales, se administró oxígeno por puntas nasales a flujo libre 2-3lt/minuto, Posteriormente se valoró la presencia de hiperalgesia previa a la cirugía, realizando presión dérmica con microfilamento de madera estériles, en un

perímetro de 4 y 6 cm del contorno de la incisión quirúrgica, registrándose como medición basal de la Escala Visual Análoga para Dolor (EVAD).

Se colocaron 2 vías venosa periférica con catéter endovenoso calibre N. 14G o 16G, se administro Sol. Salina Fisiológica 0.9% a 10ml/kg en carga, se seleccionaron dos grupos (n=60, G1 =30, G2 = 30):

GRUPO I.- 30 pacientes sometidas a Anestesia **Bupivacaína** hiperbárica 8mg subaracnoideo con **Fentanilo** 20mcg subaracnoideo.

GRUPO II.- 30 pacientes sometidas a Anestesia **Bupivacaína** hiperbárica 8mg subaracnoideo con **Morfina** 25 mcg subaracnoidea.

Se coloco a la paciente en decúbito lateral izquierdo, localizando previamente espacio intervertebral L2-L3, se procede mediante técnica estéril a colocación de anestesia neuroaxial subaracnoidea, con aguja Withacre calibre 25G o 27G, se administra dosis de fármaco y se retira aguja Withacre.

La evaluación se realizo a través de la Escala Visual Análoga del Dolor (EVAD) 0: Sin dolor, 1-3: Dolor leve, 4-7 : Dolor moderado , 8-9 : Dolor severo, 10: El peor dolor posible, realizando presión dérmica con microfilamento de madera estéril en un perímetro de 4 y 6 cm del contorno de la herida quirúrgica, 2 h, 4h y 6h posterior al cierre de herida quirúrgica al mismo tiempo se realizo toma de signos vitales en dicho periodo. Fue administrada como medida complementaria la administración de Ketamina 60mg intravenoso a todas las pacientes del estudio, las pacientes que llegaron a presentar dolor con EVAD 4-7 (Moderado) fueron sometidas a esquema para manejo de dolor. Se registraron la información recabada.

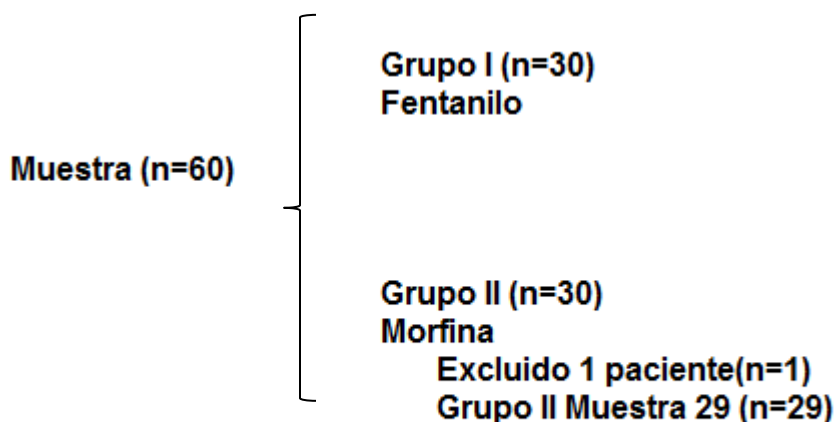
ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo el Software SPSS 17 de IBM (SPSS Inc.USA) .

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central para las variables numéricas, tablas de frecuencia simple y acumulada para variables ordinales, la prueba de estadística analítica usada fue Chi Cuadrada, representando relevancia estadística $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se seleccionaron 60 pacientes de manera aleatoria, seleccionados en dos grupos Grupo I (n=30) Fentanilo y Grupo II (n=30) Morfina, del Grupo II un paciente fue excluida del estudio por Atonía uterina. (n=29)



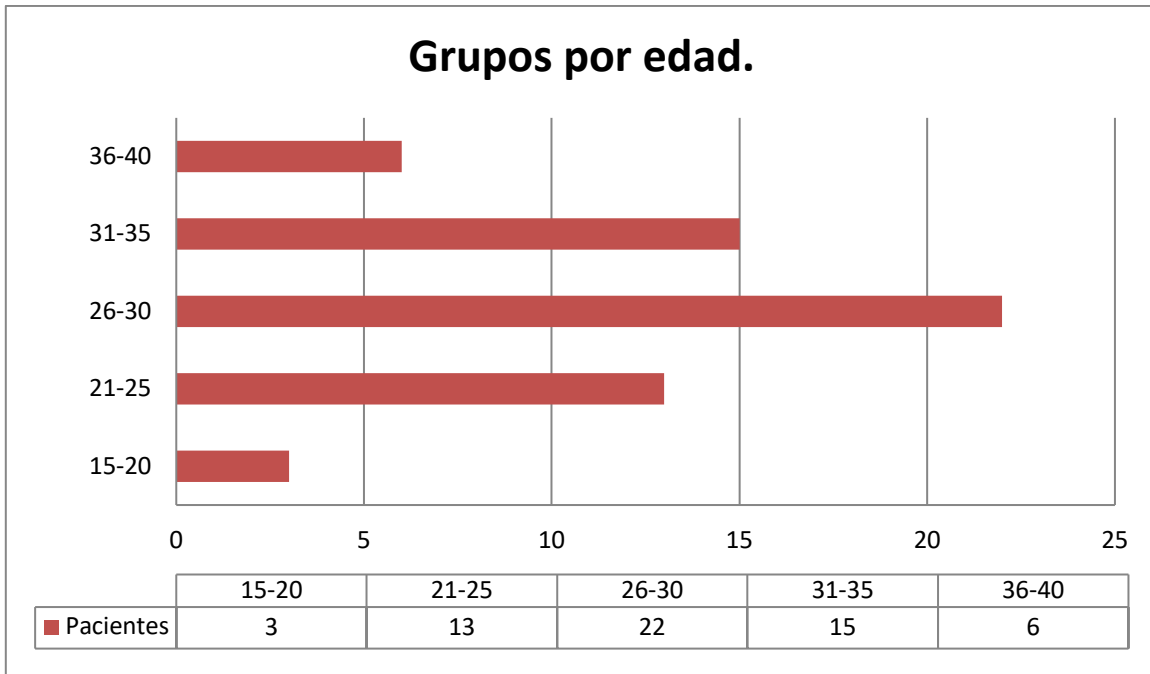
Tamaño de la muestra: Donde un paciente excluido Grupo II.

Edad: Grupo I edad media 27 años con desviación estándar ± 6.679

Grupo II edad media 26 años con desviación estándar ± 5.737

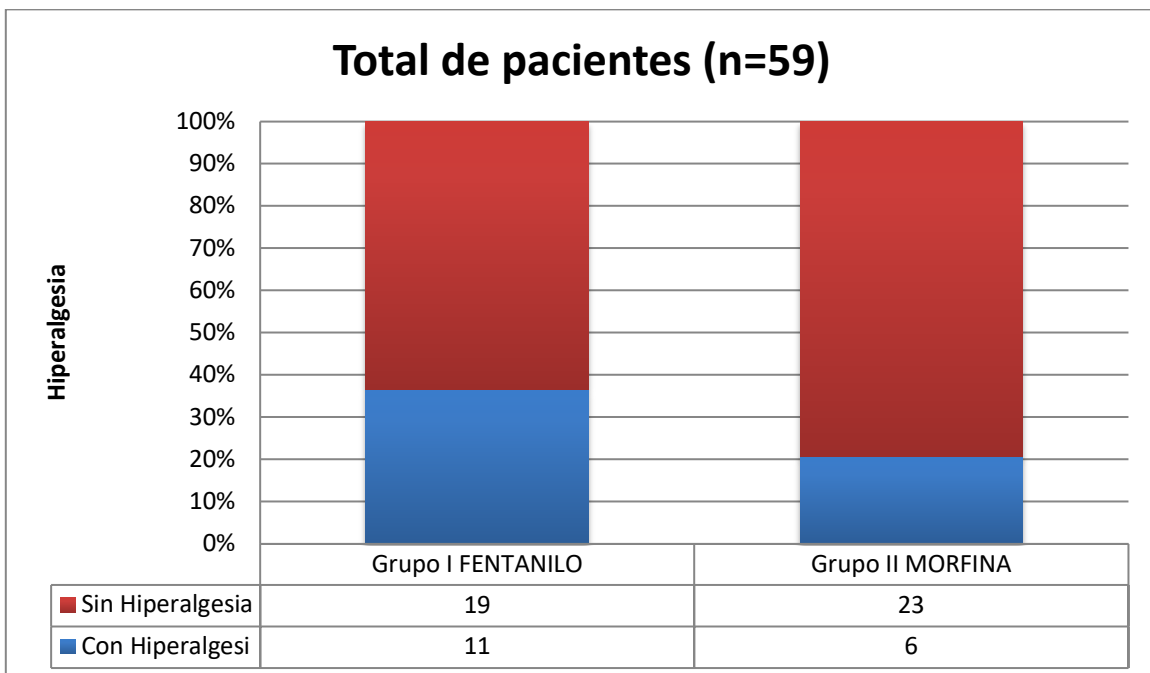
Talla: Grupo I talla media 1.59 cm con desviación estándar ± 0.0933

Grupo II talla media 1.60 cm con desviación estándar ± 0.1390



Grafica 1. Pacientes seleccionados para el estudio de acuerdo a la edad.

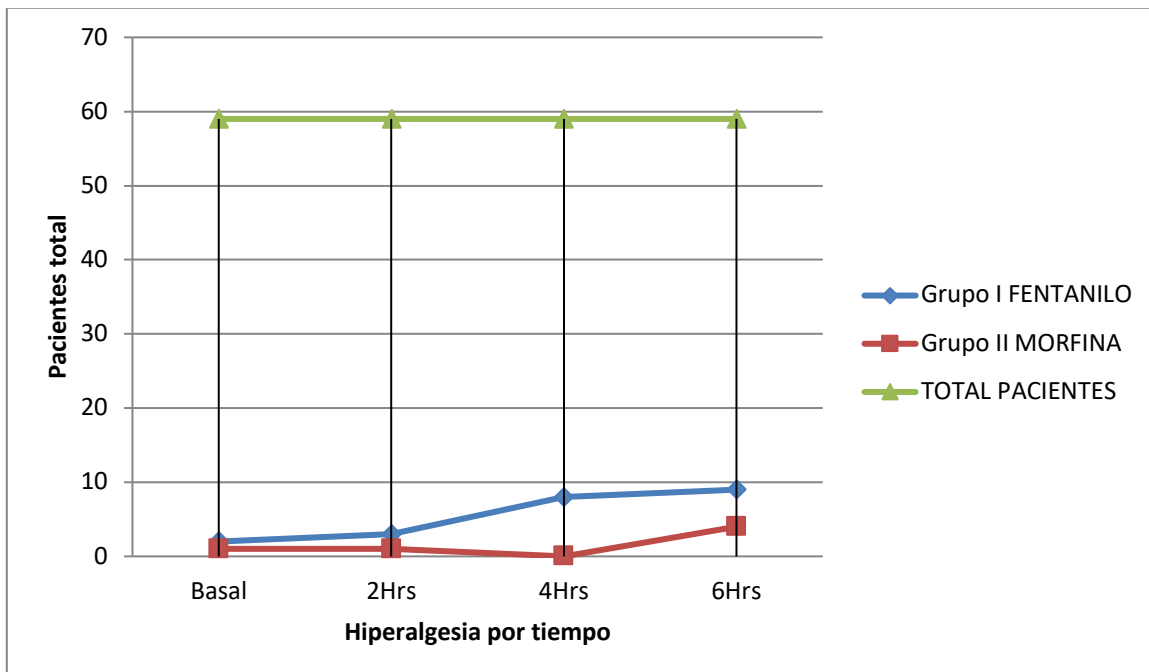
La estadística descriptiva para los valores de EVAD basal, 2hr, 4hr y 6hrs se realizó mediante la prueba estadística Chi Cuadrada.



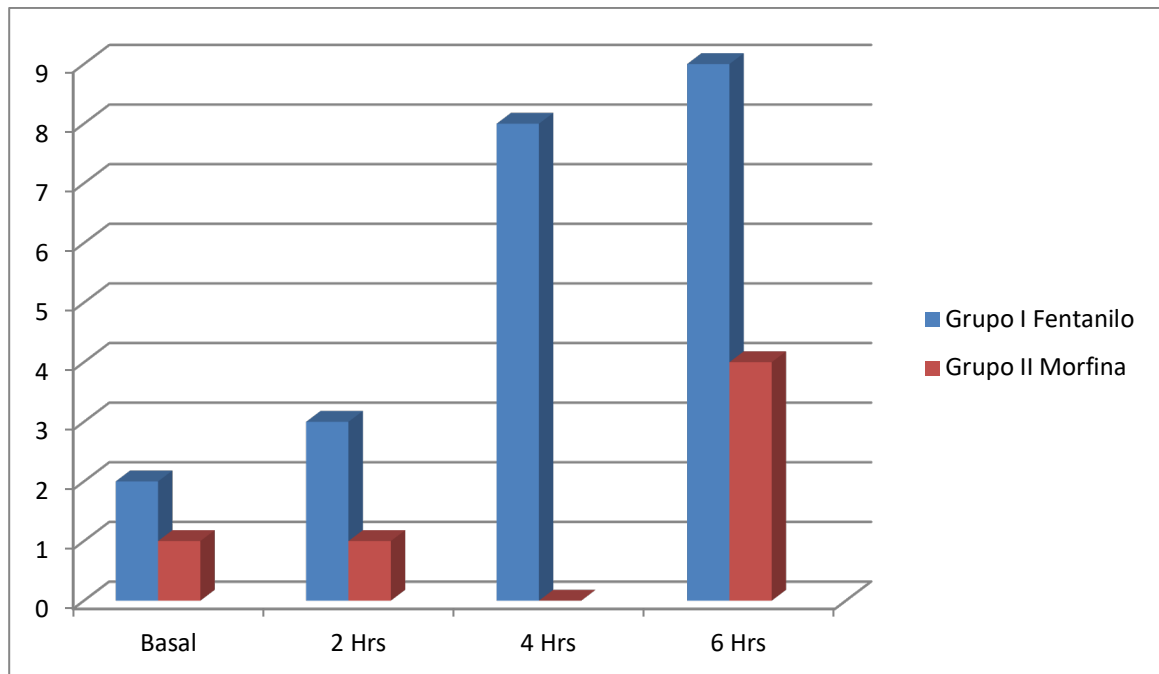
Grafica 2. Total de pacientes sometidos al estudio, de los cuales se identifica presentaron dolor en relación a su grupo determinado.

Se encontró que durante el estudio de un total de 59 pacientes, el Grupo I (n=30) 11 presentaron dolor (36.66%, p=0.061) comparado con el Grupo II donde 6 presentaron dolor (20.68%, p=0.097).

Durante el periodo postoperatorio evaluado en este estudio se observó que los pacientes del **Grupo I** a los cuales fue administrado Fentanilo presentaron Hiperalgnesia importante a las 2hr (p 0.16), 4hr (p 0.03) y 6hr (p 0.04) comparado con los pacientes del **Grupo II** de Morfina a las 2hr (p 0.06), 4hr (p 0.27) y 6hr (p0.05), p significativa <0.05.



Grafica 3. Pacientes que presentaron Hiperalgnesia al estímulo sensitivo con microfilamentos a las tomas basales, 2hrs, 4hrs y 6hrs, tomando en cuenta el total de pacientes integrados en el estudio.



Grafica 3. Pacientes que presentaron dolor a las tomas basales, 2hrs, 4hrs y 6hrs, comparando Grupo I y Grupo II.

Durante la **toma basales** se encontró que los pacientes del **Grupo I** presentaron positivos al dolor mediante EVAD dos pacientes, con escala 1 y 2 ($p=0.23$), los pacientes del **Grupo II** al ser evaluados solo uno presento EVAD 1 ($p=0.19$).

Basales:

Fentanilo 2 pacientes con EVAD 1 y 2.

Morfina 1 paciente EVAD 1.

A las 2hrs del Grupo I tres pacientes presentaron dolor con EVAD 3, 2, 6 ($p 0.16$),

Del Grupo II un paciente presento dolor con EVAD 2 ($p 0.06$).

EVAD a 2hrs:

Fentanilo 3 pacientes con EVAD 3,2,6

Morfina 1 paciente con EVAD 2.

La evaluación a 4hrs del Grupo I fueron 8 pacientes los que presentaron dolor con EVAD 7,3,3,2,4,2,5,2 ($p=0.03$). Del Grupo II no se presentó dolor en ninguno de los pacientes sometidos a administración de Morfina ($p=1$).

EVAD a 4 hrs:

Fentanilo 8 pacientes EVAD 7,3,3,2,4,2,5,2

Morfina 0 pacientes.

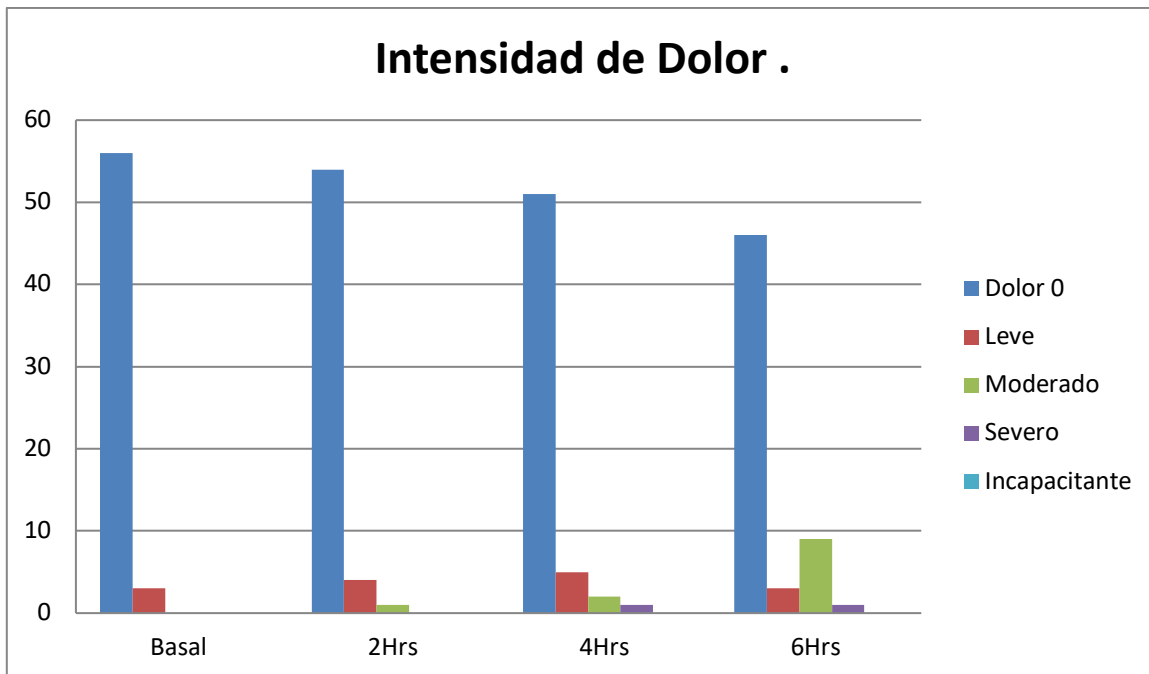
La muestra a las 6hrs se encontró que el Grupo I presentó 9 pacientes con EVAD 5,5,6,8,4,3,2,2,5 ($p=0.04$). Del Grupo II se presentó dolor en 4 pacientes presentaron EVAD 5,6,4,5 ($p=0.054$).

EVAD a las 6hrs

Fentanilo 9 pacientes EVAD 5,5,6,8,4,3,2,2,5

Morfina 4 pacientes EVAD 5,6,4,5

De acuerdo a la intensidad del dolor detectado a la presión con microfilamentos, del total de 59 pacientes, se agruparon en 0 sin dolor, 1-3 Dolor leve, 4-6 Dolor Moderado, 7-9 Dolor severo, 10 Dolor intenso incapacitante.



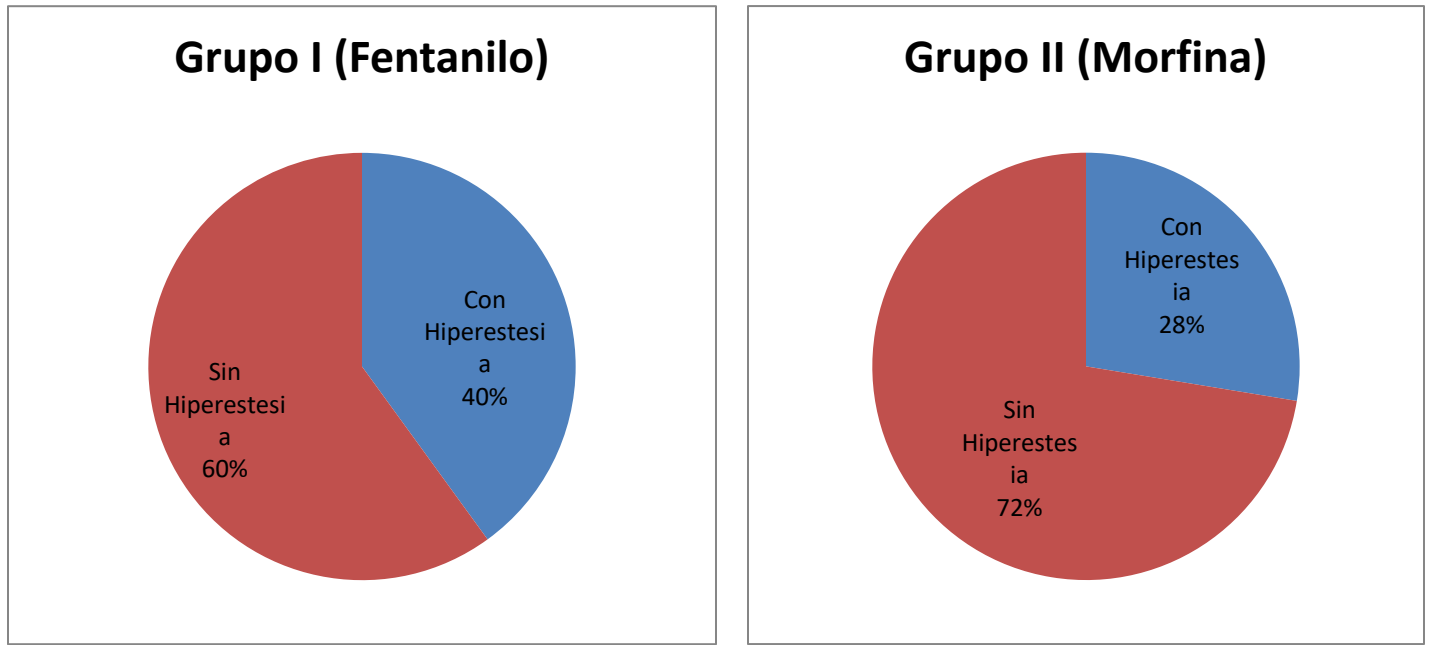
Grafica 4. Intensidad de dolor de acuerdo al tiempo de presentación y en los dos grupos de estudio.

Se administro dosis de Ketamina 50mcg IV en 2 pacientes 11.76% que presentaron dolor intensidad moderada a las 4hrs posteriores al procedimiento, pacientes sometidos al grupo I.

Los pacientes posterior a las 6hrs se manejaron con dosis de Ketamina, buprenorfina y/o AINEs.

Se encontró como hallazgo **Hiperestesia** en pacientes sometidos a estos dos grupos de estudio, a la estimulación táctil y dermopresión con filamento descrita como sensación de calambre, hormigueo o sentir mas de lo normal, por lo que se toma este factor como relevante.

Encontramos hiperestesia en 12 pacientes del Grupo I de Fentanilo (40 % con $p= 0.037$) y en 8 pacientes del Grupo II de Morfina (27.58% con $p= 0.046$).



Grafica 5 y 6. A) Demuestra Pacientes con hiperestesia 40% presente durante el estudio en el grupo I, sometidos a Fentanilo. B) Demuestra Pacientes con Hiperestesia 28% en el grupo II sometidos a Morfina.

DISCUSION

Nuestros resultados demuestran que comparando los dos grupos los pacientes que presentaron mayor hiperalgesia fueron los pacientes del Grupo I (Fentanilo) en relación con el Grupo II (Morfina).

En las muestras basales se encontró que 2 pacientes de grupo de Fentanilo presentaron dolor leve y 1 paciente del grupo de Morfina con dolor leve, esto probablemente relacionado a el dolor inicialmente somático y visceral por el trabajo de parto como una irritación a nivel central de las fibras aferentes nociceptivas.

Posterior a la administración de dosis de Fentanilo y Morfina a las 2hrs se presentaron 3 casos en el grupo de Fentanilo , uno de los cuales con dolor Moderado, administrándose dosis de Ketamina 50 mcg con lo que cede el dolor y dos pacientes con dolor leve, en el grupo de Morfina se presento 1 caso con dolor leve.

A las 4hrs posterior al cierre de herida quirúrgica se presento con el uso de Fentanilo 8 casos con dolor de los cuales 3 con dolor Moderado y 5 con dolor leve administrando AINE indicado, en el grupo de Morfina, no se encontraron pacientes con dolor.

A las 6hrs se encontraron en el grupo de Fentanilo 9 pacientes de los cuales 3 con dolor leve, 5 con dolor moderado y 1 con dolor intenso, Morfina 4 pacientes con dolor moderado.

Se administro como dosis de AINE, Ketorolaco 30 mg dosis estándar, así como en 2 pacientes manejadas con Morfina se administro Ondansetròn 8 mg IV, la nausea no fue relacionada a evento de hipotensiòn si no al uso de Morfina.

Presentamos en ambos grupos como fenómeno no esperado, la presencia de Hiperestesia, referida por los pacientes como “sensaciòn exagerada a la dermopresiòn, pero que no produce dolor” o “sensaciòn de hormigueo”, cabe destacar que una vez realizada la detecciòn de este fenómeno, se realizo una valoraciòn adecuada de los pacientes para no confundir hiperalgesia e hiperestesia, ya que la hiperalgesia produce dolor exagerado a estimulaciòn táctil con microfilamentos. Se sugiere realizar otros estudios donde se detecte de manera intencionada la hiperestesia producida y el factor o los factores desencadenantes.

CONCLUSIONES

La hiperalgesia inducida por los opioides es un fenómeno de sensibilización a la nocicepción producida por los opioides. Paradójicamente está comprobado que se ejercen fenómenos biológicos, genéticos y ambientales relacionados con este efecto en su uso crónico.

Es importante determinar la presencia de hiperalgesia producida por opioides, ya que en determinados casos una intensidad moderada o severa de dolor sin ceder a la aplicación de los mismos, puede ser confundida, realizando un diagnóstico y tratamiento erróneos.

Se deduce la frecuencia de aparición de hiperalgesia en mujeres sometidas a operación cesárea bajo anestesia neuroaxial subaracnoidea, comparando el uso de Fentanilo y Morfina a dosis estándar, se concluye de acuerdo a los casos encontrados que existe una relación mayor del uso de Fentanilo con la aparición de hiperalgesia en relación con el uso de Morfina, esta frecuencia se relaciona con pacientes sometidas a procedimientos previos, antecedentes de tabaquismo, y sobre todo a la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de estos opioides.

Por lo que se puede deducir que la vida media de eliminación tiene relación con el fenómeno encontrado en los pacientes sometidos al uso agudo de Fentanilo y Morfina, ya que la vida media de eliminación del Fentanilo en promedio es de 120 min por vía subaracnoidea, comparando con la vida media de Morfina que es de 180-300 min.

Se podría deducir de igual manera que la lesión de Fibras nerviosas terminales al momento de la incisión quirúrgica conocida como sensibilización primaria, aunado a la duración del efecto farmacológico producen este fenómeno e incluso puede ser responsable de Hiperestesia posterior al procedimiento anestésico-quirúrgico. La hiperestesia producida, suele ser por agresión mecánica en las fibras nerviosas, en este estudio se encontro este fenómeno, el cual algunos pacientes pueden llegar a relacionar con la aparición de dolor, cabe destacar que aunque esta descrito, este fenómeno aun no esta muy bien estudiado.

Los efectos convergentes de estos dos fenómenos pueden reducir significativamente la eficacia analgésica de los opioides, además de contribuir a los desafíos del control de los mismos y a la toma de decisión sobre la elección de un fármaco u otro dependiendo de las características individuales de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Marion L. et al. A Comprehensive Review of Opioid – Induced Hyperalgesia, Pain Physician 2011; 14:145-161.
- 2.- Angst M, Clark J. Opioid induced hyperalgesia. A qualitative systematic review. Anesthesiology 2006; 104: 570-578
- 3.- Chu et al. Opioid induced Hyperalgesia in Humans: Molecular Mechanisms and Clinical Considerations. The Clinical Journal of Pain 2008; 24: 479-496.
- 4.-Sanford M. Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the pain practitioner. Pain Physician 2009; 12: 679-684.
- 5.-Larry F et al. Opioid induced hyperalgesia in humans molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 2008; 24: 975-984.
- 6.-Arechiga G. et al. Hiperalgesia inducida por opioides. Revista Mexicana de Anestesiología 2010; 33; 526-229.
- 7.- Mao J. Opioid-Induced abnormal pain sensitivity, Implications in clinical opioid therapy, Pain 2002;100: 213-217.
- 8.- Mao J. et al. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance : A current view of their possible interactions. Pain 1995; 62: 259-274.
- 9.-Guirnalda B. et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000; 93: 409-417.
- 10.- Baron et al. Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high dose opioids. J Opioid Management 2006; 2: 277-282.

11.-Lewis S. Evidence that intratecal morphine 3 glucoronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/md- 2 and interleukin 1B. Neuroscience 2010; 165; 569-583

12.- Li X et al. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. Brain Res Molecular Brain 2001; 86: 56-62.

13.- Mao J. Thermal hyperalgesia in association with the development in rats: Roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. J. Neuroscence 1994; 14: 2301-2312.

14.- Mao J. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: Implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. J. Neuroscience 2002; 22: 8312-8323.

15.- Gardell L et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. J. Neuroscience 2002; 22: 6747-6755.

16.- Zubieta J et al. COMT val158megenotype affects mu opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 2003; 299:1240-1243.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

FECHA: México DF, a ____ de _____ del 2011.

Por medio de la presente, yo el C. _____ con numero de afiliación al IMSS _____, manifiesto que acepto y consiento la participación en el proyecto de investigación titulado: **“FRECUENCIA DE HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN PACIENTES SOMETIDAS A ANESTESIA NEUROAXIAL INTRATECAL EN OPERACIÓN CESAREA”**, registrado ante el Comité Local de Ética e Investigación en Salud con numero _____; se me ha explicado que dicho proyecto consiste en administrar bupivacaina hiperbárica 8mg con: Fentanilo (Grupo 1) o Morfina (Grupo 2) en espacio subaracnoideo, como parte del procedimiento anestésico con la finalidad de detectar si se presenta o no hiperalgesia en periferia de herida quirúrgica, secundaria al uso de opioides. Hago constar que se me ha informado que en ningún momento se pondrá en peligro mi integridad física.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, acepto responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se presente, se me ha informado además los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento en caso que esta interfiera con el tratamiento habitual del mismo, además de que la atención será pertinente y adecuada para cada situación que se presente. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en el que considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo

<p align="center"><u>NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.</u></p>	<p align="center">Dra. MA. DE LOURDES MENDOZA <u>CHAVARRÍA.</u> Investigador Principal</p>
<p align="center"><u>NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO</u></p>	<p align="center"><u>NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO</u></p>
<p align="center">Calle Seris y Zachila S/N, Colonia La Raza, Delegación. Azcapotzalco, México D.F. Tel. 57-24-59-00 Ext. 23668</p>	
<p align="center"> </p>	

ANEXO 2

Hoja de registro de datos "FRECUENCIA DE HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES EN PACIENTES SOMETIDAS A ANESTESIA NEUROAXIAL INTRATECAL EN OPERACIÓN CESAREA".

Paciente:

NSS:

Fecha:

	HIPERALGESIA		DISTANCIA (cm)		EVA
Basal	SI	NO	4cm	6cm	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10
2hrs	SI	NO	4cm	6cm	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10
4hrs	SI	NO	4cm	6cm	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10
6hrs	SI	NO	4cm	6cm	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10