

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN**  
**ANESTESIOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**BUPRENORFINA INTRATECAL EN COMBINACIÓN CON BUPIVACAÍNA VS MORFINA INTRATECAL  
EN COMBINACIÓN CON BUPIVACAÍNA PARA LA ANALGESIA POSOPERATORIA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA EN CENTRO MEDICO ISSEMYM TOLUCA**

**CENTRO MEDICO ISSEMYM TOLUCA " ARTURO MONTIEL ROJAS "**  
**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTA:**

**M.C. GIOVANNI DANIEL PASCACIO VERA**

**DIRECTOR (ES)**

**ESP. EN ANEST. ROSA ELIA REBOLLO MANRIQUE**

**REVISOR (ES)**

**ESP. EN ANEST. KARINA FUENTES REYES**

**ESP. EN ANEST. MIROSLAVA CABRERA SANCHEZ**

**ESP. EN ANEST. ALEJANDRA GARCIA GUTIERREZ**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO; 2021**

## Contenido

RESUMEN	3
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	6
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
• <b>TIPO DE ESTUDIO</b>	13
• <b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	13
• <b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b>	14
UNIVERSO DE TRABAJO	14
CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	14
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	15
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	15
IMPLICACIONES ÉTICAS.	18
CONSENTIMIENTO INFORMADO.	19
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.	19
RECURSOS MATERIALES:	19
RECURSOS FINANCIEROS:	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
ANEXOS	36
Bibliografía	38

## RESUMEN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocionalmente desagradable asociado a daño tisular potencial o real, que es descrita en términos de dicho daño (Según la IASP). Y según la ASA, el dolor postoperatorio es el que está presente en el paciente debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a una combinación de ambos, es una combinación de dos procesos fundamentales, la transmisión de impulsos nociceptivos aferentes, generados por la lesión tisular y la sensibilización central producida por un estímulo persistente. Los opiáceos medulares pueden alterar ambos procesos mediante la inhibición pre y postsináptica de la excitación neural, reduciendo el estímulo que inicia el proceso de hipersensibilización central.

**Objetivo General:** Demostrar que con la combinación de Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg obtenemos una analgesia postoperatoria de mayor duración en comparación con la obtenida con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50. mcg por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla. **Método:** Ensayo clínico controlado. Prospectivo, longitudinal, analítico y experimental. Se formaron 2 grupos control: Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50. mcg y experimental; Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg ambos por vía subaracnoidea) de 13 sujetos, **Resultados:** se demuestra que la duración analgésica fue similar en ambos grupos, así como el número de rescates rescates (en número y horario de aplicación) y sus efectos adversos fueron menores.

## **ABSTRACT**

**Pain is defined as a sensory and emotionally unpleasant experience associated with potential or actual tissue damage, which is described in terms of such damage (According to IASP). And according to the ASA, postoperative pain is the one that is present in the patient due to the disease, the surgical procedure and its complications, or a combination of both, it is a combination of two fundamental processes, the transmission of afferent nociceptive impulses, generated by tissue injury and central sensitization produced by persistent stimulation. Medullary opiates can alter both processes by pre and postsynaptic inhibition of neural excitation, reducing the stimulus that initiates the process of central hypersensitization. General Objective: To demonstrate that with the combination of Bupivacaine 12.5mg plus Buprenorphine 60mcg we obtain a longer-lasting postoperative analgesia compared to that obtained with Bupivacaine 12.5mg plus morphine 50. mcg by subarachnoid route in patients undergoing knee arthroplasty. Method: Controlled clinical trial. Prospective, longitudinal, analytical and experimental. 2 control groups were formed: Bupivacaine 12.5 mg plus morphine 50. mcg and experimental; Bupivacaine 12.5mg plus Buprenorphine 60 mcg both by subarachnoid route) of 13 subjects, Results: it is shown that the analgesic duration was similar in both groups, and the experimental group required similar rescues (in number and timing of application) and its adverse effects were minors.**

## INTRODUCCION

La artroplastía de rodilla es un procedimiento practicado en distintas formas desde hace casi 50 años, aunque en sus primeros años sus implicaciones no eran totalmente entendidas. Los primeros implantes fueron sometidos a prueba en la década de 1940, intentando acoplarse a la forma de los cóndilos, sin embargo presentaban problemas importantes como aflojamiento y dolor persistente. Actualmente presentan mayor funcionalidad y han sido objeto de mucho estudio, apuntando a disminuir el tiempo intrahospitalario, disminuir el dolor posoperatorio y poder movilizar la extremidad de manera precoz. Se han estudiado distintas técnicas analgésicas y anestésicas en pro de obtener los resultados mencionados, sin embargo el dolor posoperatorio continúa como uno de los retos a vencer en el tratamiento integral de los pacientes sometidos a éste procedimiento. Es por ello que es imprescindible estudiar técnicas que faciliten el control del dolor posoperatorio minimizando los efectos secundarios.

## MARCO TEORICO

Según la IASP, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocionalmente desagradable asociado a daño tisular potencial o real, que es descrita en términos de dicho daño.

(1)

Según la ASA, el dolor postoperatorio es el que está presente en el paciente debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a una combinación de ambos, y se caracteriza fundamentalmente por ser un dolor agudo, limitado en el tiempo, predecible y evitable. Su mal control afecta negativamente a la calidad de vida, a la recuperación funcional y aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas, y se asocia a un aumento de la morbilidad y de los costes, aumentando el riesgo de desarrollar dolor crónico persistente. (2)

La relación que existe entre el dolor y la presentación de complicaciones está bien documentada. El dolor provoca parálisis diafragmática, en las intervenciones de abdomen superior o tórax, disminuye hasta 50 % la capacidad vital y ocasiona atelectasias e infecciones respiratorias en 65 %; aumentan los tiempos de asistencia ventilatoria y la estadía en las unidades de recuperación posanestésica. Según la medicina basada en la evidencia, el adecuado tratamiento del dolor, logra disminuir la morbilidad posoperatoria (nivel de evidencia 2a) y por tanto constituye una recomendación B. (3)

El dolor postoperatorio es una combinación de dos procesos fundamentales, la transmisión de impulsos nociceptivos aferentes, generados por la lesión tisular y la sensibilización central producida por un estímulo persistente. Los opiáceos medulares pueden alterar ambos procesos mediante la inhibición pre y postsináptica de la excitación neural, reduciendo el estímulo que inicia el proceso de hipersensibilización central. Las ventajas de la acción medular de la morfina en el tratamiento del dolor postoperatorio son ampliamente conocidas. (4)

### **Morfina**

Es una molécula de 5 anillos, 3 de los cuales se encuentran en un plano y dos se encuentran ubicados perpendicularmente, lo cual le confiere una forma de T. Posee dos grupos hidroxilo (y fenol y un alcohol), un átomo de carbono cuaternario en la posición 13 y un anillo de piperidina con un grupo metilo en el nitrógeno. La morfina es analgésicamente activa sólo en la forma levógira. (5)

La morfina es un analgésico opioide. Los fármacos opioides incluyen agonistas total, agonistas parciales y antagonistas. La morfina es un agonista total del receptor opioide Mu, el mayor receptor analgésico opioide. (6) 4 clases de receptores opioides son aceptados actualmente, cada uno codificado por un gen diferente. La mayoría de los efectos farmacológica y clínicamente importantes de los alcaloides opioides son mediados por receptores mu, kappa y delta. Los nombres internacionales para ellos son MOP, KOP y DOP. El cuarto receptor, llamado el receptor de nociceptina-orfanina FQ podría también estar envuelto en el procesamiento del dolor. Algunos estudios en ratones confirman que los clásicos efectos farmacológicos de la morfina son mediados por receptores mu. Otros efectos mu incluyen sedación, euforia, tolerancia y dependencia física, disminución de la motilidad gastrointestinal, espasmo biliar, y miosis. (5)

### **Morfina Intratecal**

La anestesia subaracnoidea constituye la técnica más utilizada para intervenciones de cirugía ortopédica en pacientes mayores de 60 años, a pesar de no existir evidencias probadas que los resultados a corto o mediano plazo se vean afectados por la elección de anestesia general. Esta técnica de anestesia regional se considera segura, aunque no exenta de riesgos, dentro de los que hay que tener en cuenta la hipotensión severa, anestesia raquídea total con paro respiratorio resultante, hipertensión inducida por los vasopresores usados en caso de hipotensión severa, lesión nerviosa, trastornos neurológicos transitorios, cefalea secundaria a la punción dural, entre otras. De ellos, la más frecuente y potencialmente evitable es la hipotensión arterial, hecho que ocurre de un modo más frecuente en el anciano. (7)

La administración de una única dosis de opioides puede ser eficaz como fármaco analgésico único o coadyuvante cuando se administra por vía intratecal o epidural. Uno de los factores más relevantes para establecer la farmacología clínica de un opioide en concreto es su grado de lipofilicidad (frente a hidrofiliicidad). Una vez dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR), a través de una inyección directa intratecal o por una migración gradual desde el espacio epidural, los opioides hidrófilos (morfina e hidromorfona) tienden a permanecer dentro del LCR y a producir una analgesia retrasada, pero más larga, junto con una incidencia por lo general mayor de efectos secundarios, debido a la diseminación cefálica o supraespinal de estos compuestos. (8)

La morfina, agonista puro de los receptores  $\mu$ , se introdujo en la clínica hace más de 200 años, es el opioide con el cual se comparan todas las drogas analgésicas, y sigue siendo el narcótico más empleado en la analgesia postquirúrgica neuroaxial. En México, al igual que en el resto del mundo, empezaron a realizarse investigaciones clínicas con opioides neuroaxiales en diversos escenarios clínicos de dolor. Desde la introducción de morfina

para uso neuroaxial, se han realizado en nuestro país varios estudios con diversos opioides, tanto en dolor por cáncer como en analgesia postoperatoria, y como adyuvantes en anestesia neuroaxial y general, y se ha convertido en una rutina favorable para los pacientes, ya que la analgesia es óptima, con efectos secundarios mínimos o moderados. La utilización de opioides raquídeos ofrece ventajas clínicas sobre su administración parenteral, como por ejemplo: una mayor duración de la analgesia. Se necesitan menos dosis para lograr con su administración sistémica la misma intensidad y duración de la analgesia, ya que con pequeñas dosis se logran altas concentraciones del fármaco cerca de su sitio de acción en la médula espinal. Las dosis sugeridas para analgesia subaracnoidea son de 100-300 microgramos. (8) (9)

La morfina por vía subaracnoidea, gracias a su hidrosolubilidad, proporciona con una sola dosis una analgesia prolongada, aunque de duración variable, al actuar tanto a nivel espinal como supraespinal. Dado que no existe consenso sobre la dosis ideal de morfina subaracnoidea, la tendencia actual está en la utilización de dosis bajas que buscan un efecto coanalgésico al asociar otros fármacos como los AINE o los anestésicos locales con lo que disminuye la incidencia de efectos secundarios. (10)

Sin embargo, la acción supra-espinal y central que funciona como aditiva a los efectos espinales directos para la analgesia eficaz y prolongada es también la causante de las principales complicaciones atribuibles y temidas de los opioides, sobre todo la depresión respiratoria (DR). Se reconoció que el complejo preBötzinger localizado en la médula tiene una participación fundamental en la DR vinculada con el uso de opioides. Las neuronas de dicho complejo expresan receptores para la neuroquinina 1 que son bloqueados en forma selectiva por los agentes opiáceos. Estas complicaciones son dosis dependientes y más frecuentes en pacientes con factores de riesgo. No está bien explicada la variabilidad individual de respuestas a diferentes dosis de morfina intratecal. Existe una superposición de efectos espinales y supraespinales dependientes de la dosis, de los factores de riesgo del paciente, la tolerancia a los efectos de los opioides, la relación del sitio de punción y de la incisión quirúrgica, del volumen y la dilución de la morfina y otros no bien esclarecidos en la literatura. La analgesia que provee la morfina intratecal es efectiva y prolongada. A pesar de ello la probabilidad de que aparezcan sus efectos colaterales limitan su uso seguro. Varios estudios tienen el objetivo de encontrar la mejor dosis de morfina intratecal. Ello consiste en determinar la menor dosis suficiente para garantizar la analgesia con el menor número de eventos adversos. (3)

## **Buprenorfina**



La buprenorfina es un agonista-antagonista con alta afinidad a receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ . Presenta propiedades que confieren analgesia espinal y supraespinal. Presenta alta liposolubilidad, y duración prolongada de la analgesia, por lo que se suele escoger como un buen adyuvante en la anestesia por vía subaracnoidea. A altas dosis puede producir vómitos, prurito, mareos y náusea. (11) (12) (13)

Se ha sugerido que posee una potencia de 40-50 veces mayor que la de la morfina y en algunas investigaciones se ha sugerido que por vía espinal a dosis bajas presenta una analgesia prolongada y menores complicaciones en relación a las generadas por la morfina. (14)

Los reemplazos articulares de cadera y rodilla son procedimientos muy exitosos y costo-efectivos para el tratamiento de pacientes con artrosis avanzada. Dentro de sus beneficios se encuentra el control del dolor, el aumento de la funcionalidad, el incremento de la independencia, la productividad y el retorno a las actividades cotidianas del paciente. (10)

## ANTECEDENTES

En 2016, Pal Singh et al, demuestran que la ropivacaína + fentanil en anestesia subaracnoidea prolonga el alivio del dolor posoperatorio sin causar incrementos en la duración del bloqueo motor, además de que la buprenorfina es mejor comparada con el fentanil al prolongar la duración del bloqueo sensitivo y alcanzar mejores resultados en términos de alivio del dolor. (15)

En 2014, Rabiee y colaboradores realizan un ensayo clínico aleatorizado y con doble cegamiento en pacientes sometidas a cesárea el beneficio de utilizar buprenorfina 60 mcg como adyuvante a un anestésico local (lidocaína) y reportan que el uso de la buprenorfina incrementa de manera significativa la duración del efecto analgésico en relación al grupo control (1.25 horas vs 18.73 hrs). (16)

De igual manera, se han realizado estudios con diferentes dosis de buprenorfina para comparar su efecto analgésico y la incidencia de efectos secundarios. Ravindran en 2017 estudia el uso de buprenorfina en dosis de 45 y 60 mcg añadidos a 9 mg de bupivacaína hiperbárica por vía intratecal para pacientes sometidas a cesárea. Al comparar con el grupo control (sin opioide) se observa una prolongación importante de la analgesia y una disminución en los requerimientos de rescate analgésico además de puntaje de dolor en escala visual análoga. Dixit et al, publica en 2007 un estudio en grupos de pacientes sometidas a cesárea a quienes se les realizó

anestesia por vía intratecal con 8.5 mg de bupivacaína 60 mcg de morfina, y otro grupo control. La analgesia se prolongó de manera significativa en el grupo de estudio con un promedio de 491 minutos, contra 145 minutos en el grupo control. (11) (17)

Se han realizado también comparaciones previas entre la adición de morfina intratecal y la adición de morfina a un anestésico local. Varkey et al en 2015 realiza un estudio en 60 pacientes sometidas a cesárea, añadiendo buprenorfina 30 mcg o morfina 100 mcg a una dosis variable de bupivacaína que oscilaba entre 7.5 y 9 mg. Con respecto a los resultados, la duración de la analgesia fue significativamente mayor en el grupo de la morfina (24 hrs) vs la buprenorfina (11.7 hrs). Los principales efectos adversos reportados fueron las náuseas y vómitos (43% para morfina y 33% para buprenorfina). No se reportaron episodios de depresión respiratoria o sedación en ninguno de los grupos (18). Kawamoto por su parte, obtuvo resultados que sugieren que con dosis de 50 mcg de buprenorfina o 100 mcg de morfina adicionados a 10 mg de tetracaína, se obtienen resultados sin diferencia estadística en la duración de la analgesia posoperatoria. (19)

En México se realizó un estudio sobre la buprenorfina por vía intratecal para la cirugía ortopédica de miembro inferior, con 40 pacientes a quienes se les administraron 10 mg de bupivacaína y 75 mcg de buprenorfina, en comparación con un grupo control con solo 10 mg de bupivacaína. Se evaluó la analgesia posoperatoria hasta las 4 horas y los resultados difieren de los previamente reportados, ya que los rescates analgésicos fueron requeridos en ambos grupos a las 4 horas de la estancia en recuperación, con un 45% hasta la 4 hora en el grupo con buprenorfina y 95% en el grupo control. Aunque evidentemente puede ser superior al grupo control, la analgesia posoperatoria parece ser insuficiente de acuerdo a éste estudio, en comparación con las previamente reportadas. (20)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra Unidad Hospitalaria, se están implementando nuevos protocolos en manejo de los pacientes sometidos a procedimientos de artroplastia de rodilla, conocidos como “cirugía Fast-track”, en ellos se intenta favorecer la recuperación precoz, reduciendo el tiempo de convalecencia del paciente y las complicaciones que de ella se deriven. Dentro de este proceso, el control del dolor en el postoperatorio juega un papel determinante en la movilización temprana y en la rehabilitación inmediata de los pacientes.

De manera habitual, el manejo del dolor postoperatorio en la mayoría de los casos se basa en la administración de opioides por vía oral, intravenosa o intramuscular, presentándose efectos

adversos como la náusea y vómito postoperatorios, que finalmente también limitan u obstaculizan la recuperación adecuada de estos pacientes.

Existen protocolos que en general buscan promover la recuperación de los pacientes después de la cirugía conocidos como “Protocolos ERAS”, de los cuales los Drs. Soffin y YaDeau (\*) publicaron en 2016 un artículo de revisión en relación a los procedimientos que mejoran la recuperación postoperatoria en cirugía de cadera y artroplastia de rodilla; en esta revisión recomiendan que para favorecer la recuperación de este grupo de pacientes es importante el uso de técnicas de analgesia multimodal y disminuir el uso de opioides.

En estos casos el manejo anestésico se basa principalmente en el uso de anestesia neuroaxial, predominantemente de tipo subaracnoideo. De manera particular, se ha demostrado que el uso de combinaciones de anestésicos locales más fármacos opiáceos por vía intratecal, como morfina, fentanilo o buprenorfina, favorece el aumento de los efectos analgésicos postoperatorios durante periodos de tiempo más prolongados, con ninguno o mínimos efectos secundarios, y por lo tanto también se favorece la movilización temprana y la posibilidad de una rehabilitación precoz en este grupo de pacientes.

Con base en lo anterior y buscando ofrecer un mayor beneficio a los pacientes que se someten a estos procedimientos nos surge la siguiente:

## **JUSTIFICACION**

En lo que concierne al uso de buprenorfina por vía subaracnoidea para cirugía ortopédica existen pocos antecedentes que generen información acerca de su eficacia en la analgesia posoperatoria. Los antecedentes mencionados se han realizado en pacientes sometidas a cesárea, principalmente. Para cirugía ortopédica de miembro inferior, el artículo de Gómez et al realizado en 2004 es el único realizado en México, sin embargo presenta datos no concordantes con el resto de la literatura, por lo que es menester realizar ensayos cuyo diseño pueda determinar la eficacia y la duración de la analgesia posoperatoria.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es posible obtener una analgesia postoperatoria de mayor duración con la combinación de Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg en comparación con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50 mcg por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla?

## HIPÓTESIS

Con la combinación de Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg obtenemos una analgesia postoperatoria de mayor duración en comparación con la obtenida con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50 mcg por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Demostrar que con la combinación de Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg obtenemos una analgesia postoperatoria de mayor duración en comparación con la obtenida con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50 mcg por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla.

### Objetivos Específicos

1. Describir características demográficas de los participantes en edad, género y sus características antropométricas y compararlas entre grupos.
2. Cifrar las constantes fisiológicas de todos los participantes en su presión arterial sistólica (TAS), presión arterial diastólica (TAD), presión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC) y saturación de oxígeno (SP), al inicio, al bloqueo, a los 5 min, a los 15 min, y al egreso; y compararlo entre grupos.
3. Cuantificar el dolor en escala de EVA inicial, a los 5 min, a los 15 min y al egreso y compararlo entre grupos.
4. Evaluar la evolución de la analgesia al medir la evaluación del dolor en escala de EVA una hora, 2 hrs, 6 hrs, 12 hrs y 24 hrs posterior al egreso, y compararla entre grupos.
5. Registrar y comparar el número de rescates entre grupos, a las 6hrs, 12 hrs y 24 hrs.

6. Identificar los efectos adversos en los participantes al egreso, una hora, 2 hrs, 6 hrs, 12 hrs y 24 hrs posteriores y compáralo entre grupos

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes sometidos a artroplastía de rodilla
- Pacientes > 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes ASA I-III
- Pacientes que acepten participar en el estudio

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Contraindicaciones para anestesia regional
- Uso crónico de opioides

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Falla de aplicación de la técnica anestésica
- Bloqueo fallido
- Cualquiera no considerada por los autores que ponga en riesgo la integridad del paciente.

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### • TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado. Prospectivo, longitudinal, analítico y experimental

#### • DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Variable Independiente:** Bloqueo subaracnoideo con administración de fármacos por vía intratecal:
  - Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg
  - Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50 mcg

○ **Variables Dependientes:**

- Dolor postoperatorio
- Duración de la analgesia
- Efectos secundarios y/o adversos
- Cambios hemodinámicos
- Necesidad de medicamentos de rescate

● **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Administración de fármacos anestésicos por vía subaracnoidea	Administración de fármacos anestésicos por vía subaracnoidea	Bloqueo Subaracnoideo con Bupivacaína 12.5 mg más Buprenorfina 60mcg	Cuantitativa Continua	Razón	Bupivacaína mg Buprenorfina mcg
		Bloqueo Subaracnoideo con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50mcg	Cuantitativa Continua	Razón	Bupivacaína mg Morfina mcg
Dolor Postoperatorio	Dolor de tipo agudo que se manifiesta como consecuencia del acto quirúrgico	Dolor generado como consecuencia del acto quirúrgico consistente en artroplastia total de rodilla	Cuantitativa Discreta	Razón	Escala Visual Análoga 0 - 10
Duración de la Analgesia	Intervalo transcurrido desde la administración del fármaco analgésico hasta el requerimiento de rescate con un fármaco opioide débil	Tiempo durante el cual el paciente mantiene una analgesia adecuada	Cuantitativa Discreta	Razón	Minutos
Efectos Secundarios y/o Adversos	Respuesta no intencionada a la administración de fármacos anestésicos	Respuesta no intencionada a la administración de fármacos anestésicos por vía intratecal (depresión respiratoria, retención urinaria, náuseas, vómito, prurito, rash, etc)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Cambios Hemodinámicos	Variación en los parámetros de monitoreo hemodinámico	Variación en los parámetros de monitoreo hemodinámico NO invasivo del paciente sometido al procedimiento	Cuantitativa	Razón	TA mmHg
					FC lx'
					SpO2 %
Necesidad de medicamentos de rescate	Administración de un opioide débil para el tratamiento del dolor postoperatorio	Número y cantidad de dosis administradas de un opioide débil para el tratamiento del dolor postoperatorio	Cuantitativa	Razón	Número de dosis Cantidad mg

**UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes sometidos a artroplastía de rodilla en el Centro Médico de ISSEMyM Toluca.

**CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA**

Se utilizó una fórmula para Cálculo de Tamaño de Muestra para Comparación de dos Medias, utilizando los datos obtenidos del de Dubey et al (\*) :

$$N=2 \left( \left[ \frac{Z_{\alpha}+Z_{\beta}}{\Delta} \right]^2 \delta^2 \right) / \Delta^2$$

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 1.28$$

$$N = 14 \text{ pacientes por grupo}$$

$$\sigma = 6.57$$

$$\Delta = 5.69$$

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionará una muestra probabilística de manera secuencial, mediante el uso de tabla de números aleatorios.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se iniciará el estudio con la selección de pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión. Tras haber sido sometidos a valoración preanestésica, se les propondrá de manera personal su participación en el protocolo de investigación, se informará ampliamente resolviendo todas sus dudas y se procederá a la firma del consentimiento informado para participar en el protocolo.

Al ingresar al área de quirófano se verificará identidad, ayuno completo, alergias y nuevamente se informará al paciente del protocolo en el que estará participando, confirmando su consentimiento pleno para realizar anestesia regional neuroaxial mediante la inyección subaracnoidea de un anestésico local adicionado con un opioide que no será del conocimiento del paciente.

La aleatorización se realizará en dos grupos denominados grupo buprenorfina (B) y grupo morfina (M) mediante el uso de una tabla de aleatorización.

Posterior a ello, se verificará la permeabilidad del acceso venoso que de acuerdo con las especificaciones prescritas en la consulta preanestésica deberá ser de calibre 18 GA o mayor. De no cumplir ésta condición se obtendrá nuevo acceso venoso periférico con catéter de dicho calibre y se iniciará la infusión de solución Hartmann 1000 ml tibia hasta alcanzar un objetivo de precarga de 5 ml/kg de peso. Se ingresará a continuación a la sala de operaciones y se movilizará a la mesa quirúrgica con ayuda de todo el equipo quirúrgico y personal de camillería. Se procederá a excluir los brazos de la vestimenta hospitalaria, cubriendo solamente el tórax del paciente y se iniciará la monitorización no invasiva. Se colocará oxímetro de pulso en la

extremidad ipsilateral al acceso venoso, el manguito de la medición no invasiva de presión arterial en la extremidad contralateral y los electrodos en la pared torácica para la monitorización de 7 derivaciones. Se realizará monitorización continua de derivaciones DII y V5. Se obtendrá la primera medición de PANI y se programará la misma para ciclar cada 5 minutos de acuerdo a la norma oficial mexicana. Posterior a la obtención de la cifra basal de saturación capilar de O<sub>2</sub> se iniciará aporte suplementario de O<sub>2</sub> mediante puntas nasales con un flujo de 3 litros por minuto. Se continuará con la obtención de tensión arterial no invasiva y monitoreo continuo de electrocardiografía.

Una vez completado el monitoreo no invasivo y corroborado la permeabilidad del acceso venoso nuevamente, se asistirá al paciente a colocarse en decúbito lateral, con la extremidad a operar en posición declive. Se solicitará al equipo quirúrgico facilitar de manera activa la flexión de las extremidades inferiores y de la cabeza del paciente con el objetivo de mantener una posición adecuada que permita la localización adecuada de los espacios intervertebrales y el abordaje para realizar el bloqueo neuroaxial. El investigador realizará la asepsia y antisepsia adecuada de manos con soluciones de clorhexidina y técnica estéril, y será asistido por el personal de enfermería para vestirse con bata y calzarse guantes estériles. Posteriormente se realizará con solución a base de clorhexidina la asepsia y antisepsia de la región dorsolumbar del paciente y se cubrirá la misma con campo hendido estéril.

A continuación se colocarán los medicamentos a administrar en las jeringas correspondientes por parte del aplicador de la anestesia neuroaxial. Se colocarán 12.5 mg de bupivacaína hiperbárica al 0.5% (2.5 ml) en una jeringa estéril de 3 ml y se adicionará el opioide que corresponda de acuerdo a la aleatorización previamente establecida. En el caso de la morfina se cargará 1 ml de sulfato de morfina (presentación de 1mg/ml) en una jeringa de 1 ml y de ésta jeringa se depositarán 0.05 ml en la jeringa de 3 ml para adicionar de ésta manera 50 mcg de morfina. En el caso de la buprenorfina se depositará 1 ml de clorhidrato de buprenorfina (presentación de 0.3 mg/ 1 ml) en una jeringa de 1 ml y de ello se depositarán 0.2 ml para adicionar 60 mcg de buprenorfina al anestésico local contenido en la jeringa de 3 ml.

Se cargará además para infiltración subcutánea y subdérmica una dosis de lidocaína 60 mg (presentación de 20 mg/ml). Se realizará a continuación la localización de los espacios intervertebrales, priorizando la aplicación en espacio L2-L3. Se realizará una punción única para infiltración del total de 60 mg en tejido subcutáneos del espacio intervertebral donde se realizará el bloqueo. Se realizará con aguja 22 GA y jeringa de 5 ml. Se corroborará mediante palpación por segunda vez y se introducirá aguja Whitacre 25 GA hasta espacio subaracnoideo. Al obtener el retorno adecuado de LCR se colocará con el sistema Luer Lock de la jeringa-aguja y se



realizará prueba de aspiración para obtener volumen y observar birrefringencia. Se administrará entonces la dosis a una velocidad aproximada de 0.3 ml por segundo. Se brindará latencia de 3 minutos al anestésico y tras ello se reposicionará a decúbito supino de manera asistida. Se valorará el bloqueo motor con escala de Bromage. Se dará indicación para iniciar procedimiento quirúrgico tras cumplir con los lineamientos de cirugía seguro y tiempo fuera para la pausa quirúrgica. En caso de utilizar isquemia mecánica se registrará la hora de inicio de la misma y se vigilará que no exceda los 90 minutos de duración y que la presión utilizada sea menor a 100 mmHg.

Se plasmarán en el registro transanestésico las constantes vitales y los detalles del procedimiento anestésico, además de registrarse en la hoja de recolección de datos (Anexo 1). El intervalo de registro será cada 5 minutos de acuerdo a la norma oficial mexicana 170 para la práctica de la anestesiología. Se infundirán líquidos por vía intravenosa de acuerdo al esquema Massachussets. Se adyuvará la anestesia con los siguientes fármacos:

- Ondansetrón 4 mg IV
- Ranitidina 50 mg IV
- Dexametasona 8 mg IV
- Paracetamol 1 gr IV
- Dexketoprofeno 50 mg IV

Se evitará el uso de opioide por vía intravenosa durante la cirugía, además de agentes sedantes hipnóticos para no sesgar la evaluación de la analgesia.

Se realizará registro del sangrado perioperatorio.

Al concluir la cirugía, se reportarán los tiempos totales de cirugía, anestesia e isquemia. Se continuará el suministro de oxígeno suplementario. Se egresará al paciente de la sala al colocarlo en camilla de traslado y ubicarlo en la unidad de cuidados postanestésicos. Se reiniciará toda la monitorización no invasiva y se interrogará sobre el dolor presente al momento del arribo a UCPA obteniendo un puntaje en la escala visual análoga.

Una vez concluida la cirugía, se retirará monitoreo no invasivo y se continuará con aporte suplementario de O<sub>2</sub> mediante puntas nasales con flujo de 3 litros por minuto. Se movilizará de manera asistida al paciente de la mesa quirúrgica a la camilla de traslado y se acompañará de la salida de quirófano a la unidad de cuidados postanestésicos. En la unidad se colocará nuevamente el monitoreo no invasivo y el aporte de oxígeno suplementario. De forma inicial en UCPA se hará una medición en base a la Escala Visual Análoga del dolor postoperatorio

presentado en el momento. Se calificará como satisfactorio un número menor a 3 referido por el paciente. El registro del EVA se realizará a su ingreso en la unidad de cuidados postanestésicos, a la una y dos horas posteriores a la cirugía que en caso de mantener un EVA menor a 3 se egresaría de dicha unidad para continuar en el área de hospitalización. La medición del dolor postoperatorio se continuará registrando a las seis, doce y veinticuatro hrs posteriores a la cirugía. La mayoría de los lineamientos actuales considera las primeras veinticuatro horas posteriores a la cirugía como periodo postquirúrgico inmediato. Se considerará como no satisfactorio el EVA mayor a 4 puntos, momento en el cual se administrará rescate con Tramadol 50 mg intravenosos, se registrara y concluirá como el periodo de tiempo en el cual la administración de los fármacos anestésicos por vía intratecal proporcionan una analgesia postoperatoria eficiente y efectiva.

## IMPLICACIONES ÉTICAS.

En la realización de este proyecto de investigación se respetaron las normas establecidas para la investigación biomédica en personas según la Declaración de Helsinki modificada en Fortaleza, Brasil, octubre 2013 y Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud en seres humanos con última actualización hasta el momento en 2013.

No se divulgará ninguna información relacionada con el nombre de los pacientes y su historial de salud.

El presente trabajo de investigación tuvo un riesgo mayor que el mínimo conforme a la sección III, artículo 17, capítulo I, Título segundo del Reglamento de la ley General de salud en materia para investigación de la salud, actualmente vigente en nuestro país, así como la declaración de Helsinki.

Así también se iniciará hasta obtener el consentimiento informado que indica que, por medio del presente, se manifiesta haber recibido información detallada y completa sobre los propósitos de este proyecto de investigación, así como posibles riesgos, beneficios reales y probables del procedimiento realizado, también se confirmará que recibirá atención médica de personal profesional y capacitado en el área de anestesiología.

Al paciente se le informa que tienen derecho a abandonar el estudio en el momento que lo decida, sin ningún perjuicio en su atención médica.

Por medio del mismo se autorizará la utilización de los resultados y la información derivada de los procedimientos que se realizaron con carácter confidencial y anónimo.

Por lo cual expresaran su conformidad voluntaria para ingresar a este proyecto de investigación. Obteniéndose firma del interesado o del familiar responsable así como de los testigos.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

De manera previa al procedimiento anestésico se otorgará al paciente un consentimiento informado por escrito donde se explica de manera clara y breve en que consiste el proyecto, así como también cuidar la confidencialidad de su participación

### PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.

La directora de tesis Dra. Rosa Elia Rebollo Manrique, junto con el tesista Dr. Giovanni Daniel Pascacio Vera, elaborarán el protocolo, la realización del procedimiento quirúrgico, recolección de datos, análisis de resultados y preparación del informe final. El director metodológico, la Dra. Norma Cuellar Garduño: apoyará en el proceso estadístico, análisis de resultados y preparación final.

### RECURSOS MATERIALES:

Es factible realizar la investigación, ya que se cuenta con bupivacaína hiperbárica, morfina y morfina, así como disponibilidad de agujas Withacre de diversos calibres para la administración de anestésicos vía intratecal; éstos son recursos que se utilizan continuamente para los procedimientos anestésicos en el Centro Médico ISSEMYM, por lo que no se requieren costos extras.

Las hojas en blanco, bolígrafos, computadora, impresora conexión a internet, USB serán absorbidos por el investigador. Expedientes de pacientes incluidos en el protocolo de investigación de igual forma fueron proporcionados por el Centro Médico ISSEMYM.

### RECURSOS FINANCIEROS:

Los recursos económicos para la sustentación de este estudio en lo que respecta a la anestesia general, a la estancia hospitalaria, al uso del quirófano, serán cubiertos por el Centro Médico ISSEMYM. Por parte de los investigadores los recursos de papelería y computadores para el procesamiento de la información.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:

Se realizó análisis estadístico descriptivo al analizar normalidad de los datos y calcular medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) y calcular los límites de confianza al 95% para la media, obteniendo el límite inferior y el límite superior; además se obtuvo el valor mínimo, valor máximo, frecuencias absolutas y frecuencias relativas, además de elaborar tablas de contingencia o cruzadas para comparar variables; el análisis inferencias consistió en aplicar la prueba t de student y prueba ANOVA de un factor a variables cuantitativas y prueba  $\chi^2$  de Pearson a variables cualitativas, además de aplicó prueba de Fredman para más de 2 muestras repetidas con un valor de significancia estadística de  $p < 0.05$ .

Se elaboró la base de datos en programa Excel y se analizó con programa estadístico SPSS versión 22.

## RESULTADOS

Participaron 26 sujetos, con una media de edad de  $65.15 \pm 1.9$  años; un mínimo de 49 años y máximo de 83 años. La tabla 1 muestra la comparación de edad entre grupos, no existe diferencia estadística significativa entre ellos.

Tabla 1. Comparación de Edad entre Grupos

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
CONTROL "M"	13	65.38	10.079	2.795	59.29	71.48	50	81
EXPERIMENTAL "B"	13	64.92	9.912	2.749	58.93	70.91	49	83

ANOVA  $p=0.907$

El género en el total de los participantes fue de 13 masculinos y 13 femeninos, al comparar por grupo la tabla 2, resume su distribución sin existir diferencia estadística entre ambos.

Tabla 2. Comparación por Género entre Grupos

			GRUPO		Total
			CONTROL "M"	EXPERIMENTAL "B"	
GÉNERO	MASC	Frecuencia	7	6	13
		% dentro de SEXO	53.8%	46.2%	100.0%
		% dentro de GRUPO	53.8%	46.2%	50.0%
	FEM	Frecuencia	6	7	13
		% dentro de SEXO	46.2%	53.8%	100.0%
		% dentro de GRUPO	46.2%	53.8%	50.0%
Total	Frecuencia	13	13	26	
	% dentro de SEXO	50.0%	50.0%	100.0%	
	% dentro de GRUPO	100.0%	100.0%	100.0%	

prueba CHI2  $p=0.695$

En relación a la antropometría la media del peso de todos los participantes correspondió a  $73.5 \pm 13.2$  kg, Con un mínimo de 55 kg y máximo de 101 kg; la talla de  $164.1 \pm 10.1$  cm, con

un mínimo de 145 cm y 181 cm; lo que correspondió e un IMC de todos, con una media de  $27.6 \pm 5.9 \text{ kgm}^2$ , un mínimo de  $16.8 \text{ kgm}^2$  y máximo de  $41.0 \text{ kgm}^2$ . La tabla 3 muestra la comparación de estas entre grupo, existió diferencia estadística significativa  $p < 0.05$  en la talla y en el IMC, es decir que el grupo control eran de talla más baja por lo tanto con un IMC mayor que correspondió a obesos.

**Tabla 3. Comparación de medidas Antropométricas entre Grupos**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	PRUEBA T STUDENT
					Límite inferior	Límite superior			
PESO CONTROL "M"	13	75.08	14.221	3.944	66.48	83.67	55	101	0.556
EXPERIMENTAL "B"	13	71.92	12.659	3.511	64.27	79.57	55	93	
TALLA CONTROL "M"	13	157.85	7.636	2.118	153.23	162.46	145	174	0.000
EXPERIMENTAL "B"	13	170.46	8.303	2.303	165.44	175.48	154	181	
IMC CONTROL "M"	13	30.228	5.6448	1.5656	26.816	33.639	18.2	41.0	0.021
EXPERIMENTAL "B"	13	24.954	5.2004	1.4423	21.811	28.096	16.8	34.8	

Las medidas respecto a las constantes fisiológicas de todos los participantes fueron las siguientes:

Presión arterial sistólica:

TAS Inicial= con una media de  $116.6 \pm 20.1 \text{ mmHg}$ , mínimo de 90 mmHg y máximo de 153 mmHg;

TAS Bloqueo= con una media de  $115.6 \pm 20.1 \text{ mmHg}$ , mínimo de 89 mmHg y máximo de 154 mmHg;

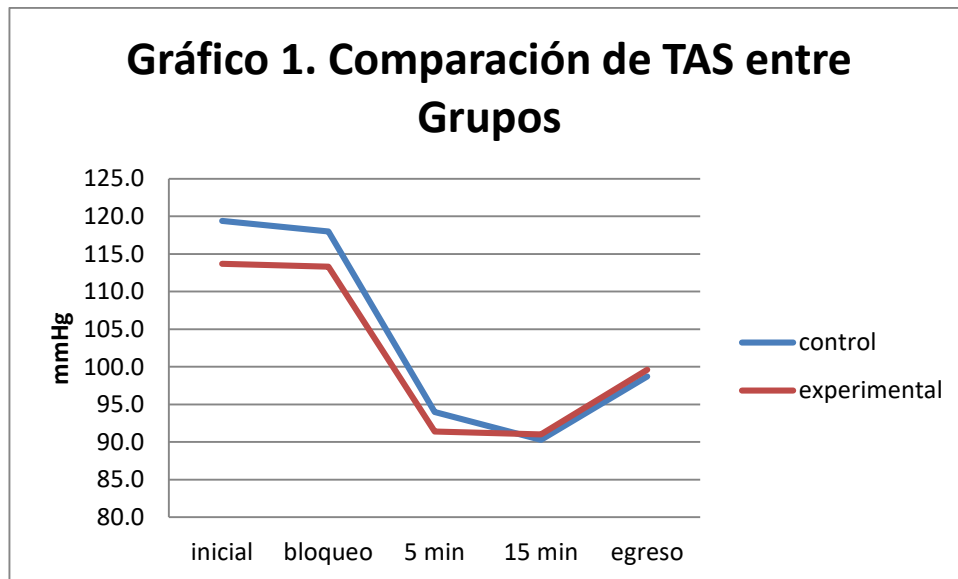
TAS 5 min= con una media de  $92.7 \pm 10.2 \text{ mmHg}$ , mínimo de 79 mmHg y máximo de 124 mmHg;

TAS 15 min= con una media de  $90.7 \pm 7.5 \text{ mmHg}$ , mínimo de 80 mmHg y máximo de 114 mmHg;

TAS Egreso= con una media de  $99.2 \pm 8.6 \text{ mmHg}$ , mínimo de 89 mmHg y máximo de 1118 mmHg. La comparación entre grupos no demuestran diferencias estadísticamente significativas  $p > 0.05$ . Ver tabla 4. Gráfico 1

**Tabla 4. Comparación de TAS entre Grupos**

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	prueba t Student
						Límite inferior	Límite superior			
TAS INICIAL	CONTROL "M"	13	119.46	20.819	5.774	106.88	132.04	98	150	.476
	EXPERIMENTAL "B"	13	113.69	19.771	5.484	101.74	125.64	90	153	
TAS BLOQUEO	CONTROL "M"	13	118.08	20.758	5.757	105.53	130.62	94	154	.563
	EXPERIMENTAL "B"	13	113.31	20.678	5.735	100.81	125.80	89	151	
TAS 5 MIN	CONTROL "M"	13	94.00	12.787	3.546	86.27	101.73	79	124	.525
	EXPERIMENTAL "B"	13	91.38	7.089	1.966	87.10	95.67	81	109	
TAS 15 MIN	CONTROL "M"	13	90.38	8.382	2.325	85.32	95.45	80	114	.840
	EXPERIMENTAL "B"	13	91.00	6.904	1.915	86.83	95.17	86	112	
TAS EGRESO	CONTROL "M"	13	98.77	8.899	2.468	93.39	104.15	90	116	.808
	EXPERIMENTAL "B"	13	99.62	8.704	2.414	94.36	104.88	89	118	



Presión arterial Diastólica:

TAD Inicial= con una media de  $71.0 \pm 14.8$  mmHg, mínimo de 50 mmHg y máximo de 100 mmHg; TAD Bloqueo= con una media de  $69.7 \pm 12.4$  mmHg, mínimo de 54 mmHg y máximo de 91 mmHg; TAD 5 min= con una media de  $55.0 \pm 7.7$  mmHg, mínimo de 45 mmHg y máximo de 71 mmHg;

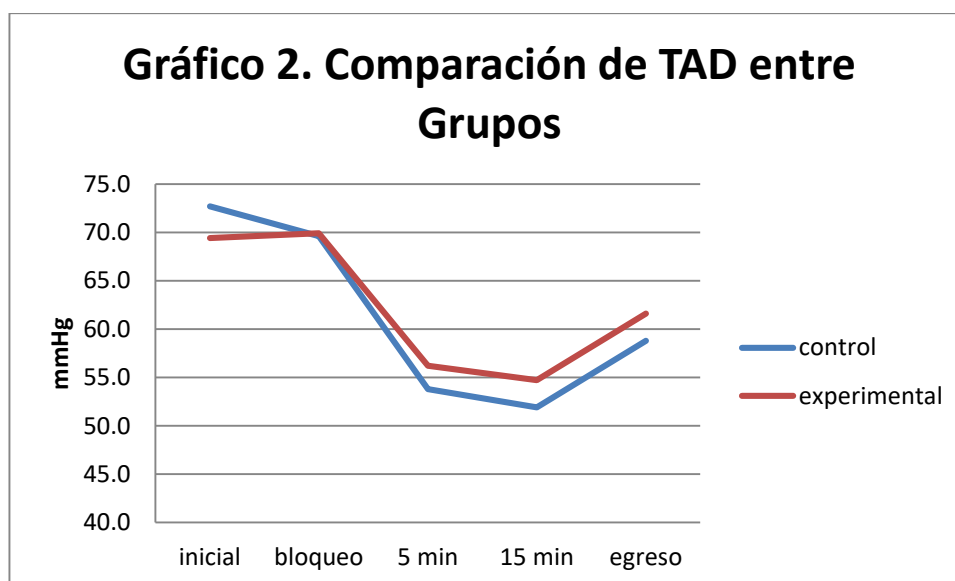
TAD 15 min= con una media de  $53.3 \pm 6.2$  mmHg, mínimo de 40 mmHg y máximo de 71 mmHg;

TAD Egreso= con una media de  $60.2 \pm 5.9$  mmHg, mínimo de 50 mmHg y máximo de 79 mmHg.

La comparación entre grupos no demuestran diferencias estadísticamente significativas  $p > 0.05$ . Ver tabla 5. Gráfico 2, se observa una mayor disminución del control en los minutos 5 y 15 min.

**Tabla 5. Comparación de TAD entre Grupos**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Prueba t de Student.	
					Límite inferior	Límite superior				
TAD INICIAL	CONTROL "M"	13	72.77	16.734	4.641	62.66	82.88	50	100	.572
	EXPERIMENTAL "B"	13	69.38	13.150	3.647	61.44	77.33	53	90	
TAD BLOQUEO	CONTROL "M"	13	69.62	13.163	3.651	61.66	77.57	54	91	.951
	EXPERIMENTAL "B"	13	69.92	12.176	3.377	62.57	77.28	54	89	
TAD 5 MIN	CONTROL "M"	13	53.85	8.952	2.483	48.44	59.26	45	71	.445
	EXPERIMENTAL "B"	13	56.23	6.534	1.812	52.28	60.18	47	70	
TAD 15 MIN	CONTROL "M"	13	51.92	6.304	1.748	48.11	55.73	40	65	.266
	EXPERIMENTAL "B"	13	54.69	6.102	1.692	51.01	58.38	49	71	
TAD EGRESO	CONTROL "M"	13	58.85	5.161	1.432	55.73	61.97	50	69	.245
	EXPERIMENTAL "B"	13	61.62	6.590	1.828	57.63	65.60	55	79	





Y la presión arterial media:

TAM Inicial= con una media de 86.2±16.2 mmHg, mínimo de 66 mmHg y máximo de 113 mmHg;

TAM Bloqueo= con una media de 85.0±14.5 mmHg, mínimo de 66 mmHg y máximo de 111 mmHg;

TAM 5 min= con una media de 67.6±8.0 mmHg, mínimo de 56 mmHg y máximo de 87 mmHg;

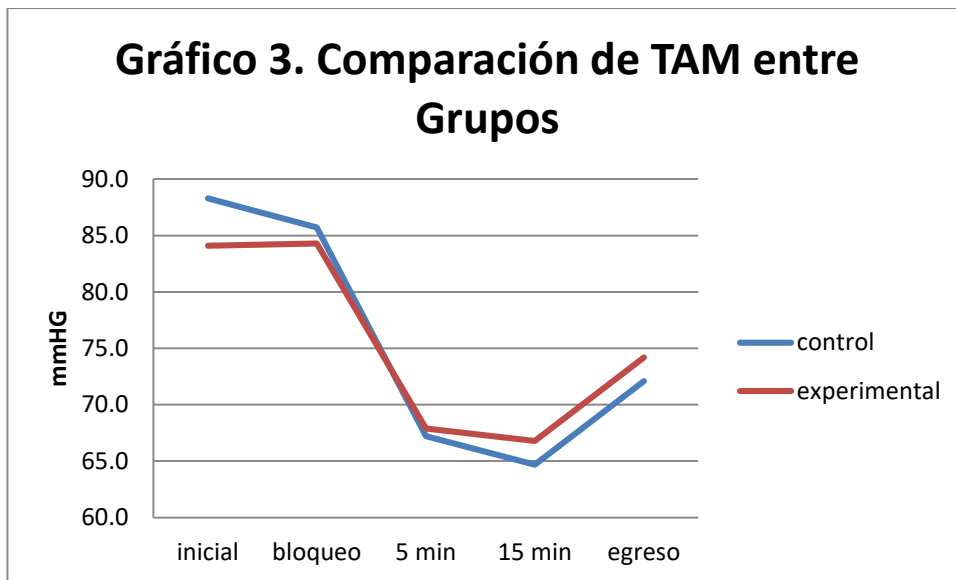
TAM 15 min= con una media de 66.8±5.9 mmHg, mínimo de 62 mmHg y máximo de 85 mmHg;

TAM Egreso= con una media de 73.2±6.6 mmHg, mínimo de 65 mmHg y máximo de 92 mmHg.

La comparación entre grupos no demuestran diferencias estadísticamente significativas  $p>0.05$ . Ver tabla 6. Gráfico 3.

**Tabla 6. Comparación de TAM entre Grupos**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Prueba t de Student.	
					Límite inferior	Límite superior				
TAM INICIAL	CONTROL "M"	13	88.33	17.709	4.911	77.63	99.03	66	113	.522
	EXPERIMENTAL "B"	13	84.15	15.008	4.162	75.08	93.22	67	111	
TAM BLOQUEO	CONTROL "M"	13	85.77	14.995	4.159	76.71	94.83	68	111	.814
	EXPERIMENTAL "B"	13	84.38	14.656	4.065	75.53	93.24	66	110	
TAM 5 MIN	CONTROL "M"	13	67.23	9.789	2.715	61.32	73.15	56	87	.825
	EXPERIMENTAL "B"	13	67.95	6.194	1.718	64.21	71.69	60	83	
TAM 15 MIN	CONTROL "M"	13	64.74	6.675	1.851	60.71	68.78	53	81	.414
	EXPERIMENTAL "B"	13	66.79	5.893	1.635	63.23	70.36	62	85	
TAM EGRESO	CONTROL "M"	13	72.15	6.036	1.674	68.51	75.80	65	85	.419
	EXPERIMENTAL "B"	13	74.28	7.124	1.976	69.98	78.59	67	92	



La Frecuencia Cardiaca total del grupo:

FC Inicial= con una media de  $78.0 \pm 11.9$  x', mínimo de 55 x' y máximo de 99 x';

FC Bloqueo= con una media de  $78.0 \pm 12.1$  x', mínimo de 58 x' y máximo de 99x';

FC 5 min= con una media de  $64.0 \pm 9.9$  x', mínimo de 45 x' y máximo de 84 x';

FC 15 min= con una media de  $61.4 \pm 6.7$  x', mínimo de 49 x', y máximo de 74 x';

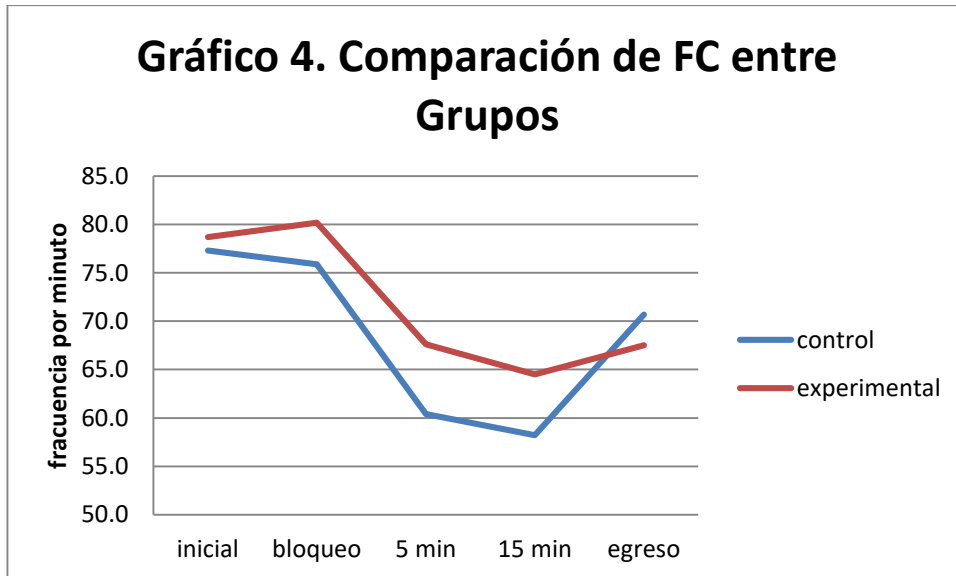
FC Egreso= con una media de  $69.0 \pm 8.1$  x', mínimo de 55 x', y máximo de 85 x;

La comparación entre grupos no demuestran diferencias estadísticamente significativas  $p > 0.05$ . Excepto a los 5 y 15 min en las que el grupo control presento cifras más bajas  $P < 0.05$  Ver tabla 7. Gráfico 4.

**Tabla 7. Comparación de FC entre Grupos**

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Prueba t de Student.
						Límite inferior	Límite superior			
FC INICIAL	CONTROL "M"	13	77.31	13.325	3.696	69.26	85.36	59	99	.762
	EXPERIMENTAL "B"	13	78.77	10.902	3.024	72.18	85.36	55	96	
FC BLOQUEO	CONTROL "M"	13	75.92	12.835	3.560	68.17	83.68	58	92	.377
	EXPERIMENTAL "B"	13	80.23	11.534	3.199	73.26	87.20	60	99	
FC 5 MIN	CONTROL "M"	13	60.46	9.769	2.709	54.56	66.36	45	80	.067
	EXPERIMENTAL "B"	13	67.62	9.206	2.553	62.05	73.18	52	84	
FC 15 MIN	CONTROL "M"	13	58.23	6.099	1.691	54.55	61.92	49	67	.013
	EXPERIMENTAL "B"	13	64.54	5.925	1.643	60.96	68.12	55	74	

FC	CONTROL "M"	13	70.69	8.331	2.310	65.66	75.73	55	85	.320
EGRESO	EXPERIMENTAL "B"	13	67.46	7.870	2.183	62.71	72.22	55	83	



Y por último como constante fisiológica del grupo fue la determinación de saturación de oxígeno por pulsimetría:

SPO2 Inicial= con una media de 92.572.8 %, mínimo de 87% y máximo de 97%;

SPO2 Bloqueo= con una media de 96.0±1.8%, mínimo de 93% y máximo de 99%;

SPO2 5 min= con una media de 96.6±1.4%´, mínimo de 94% y máximo de 99%;

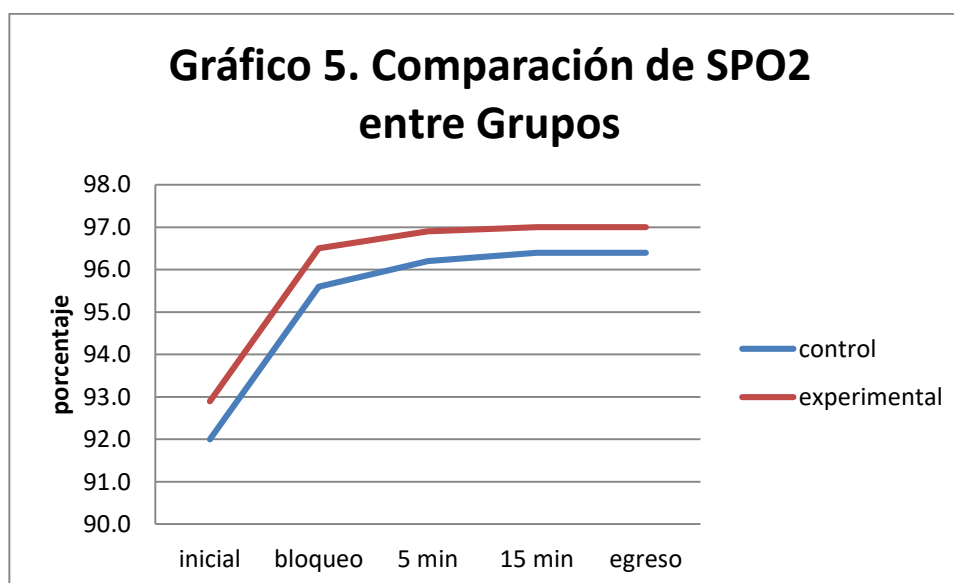
SPO2 15 min= con una media de 96.7±1.6%, mínimo de 94%, y máximo de 100%´;

SPO” Egreso= con una media de 96.7±1.8%, mínimo de 94%, y máximo de 100%;

La comparación entre grupos no demuestran diferencias estadísticamente significativas  $p > 0.05$ . Ver tabla 8. Gráfico 5.

**Tabla 8. Comparación de SPO2 entre Grupos**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Prueba t de Student.
					Límite inferior	Límite superior			
SP INICIAL CONTROL "M"	13	92.00	2.769	.768	90.33	93.67	87	95	.410
EXPERIMENTAL "B"	13	92.92	2.842	.788	91.21	94.64	88	97	
SP BLOQUEO CONTROL "M"	13	95.62	1.502	.417	94.71	96.52	93	98	.205
EXPERIMENTAL "B"	13	96.54	2.066	.573	95.29	97.79	93	99	
SP 5 MIN CONTROL "M"	13	96.23	1.166	.323	95.53	96.94	94	99	.239
EXPERIMENTAL "B"	13	96.92	1.706	.473	95.89	97.95	94	99	
SP 15 MIN CONTROL "M"	13	96.38	1.193	.331	95.66	97.11	95	99	.357
EXPERIMENTAL "B"	13	97.00	2.041	.566	95.77	98.23	94	100	
SP EGRESO CONTROL "M"	12	96.42	1.443	.417	95.50	97.33	95	99	.434
EXPERIMENTAL "B"	13	97.00	2.121	.588	95.72	98.28	94	100	



La cuantificación del dolor en escala de EVA se muestra en la tabla 9, se aprecia que el dolor inicial fue calificada en "0" en ambos grupos, sin embargo el experimental tuvo una frecuencia ligera mayor con calificación de 2 en un 15.4% vs 7.7 del grupo control. No obstante a los 5 min, 15 min y al egreso en ambos se mantuvo en calificación de "0". Con significancia estadística  $p < 0.000$

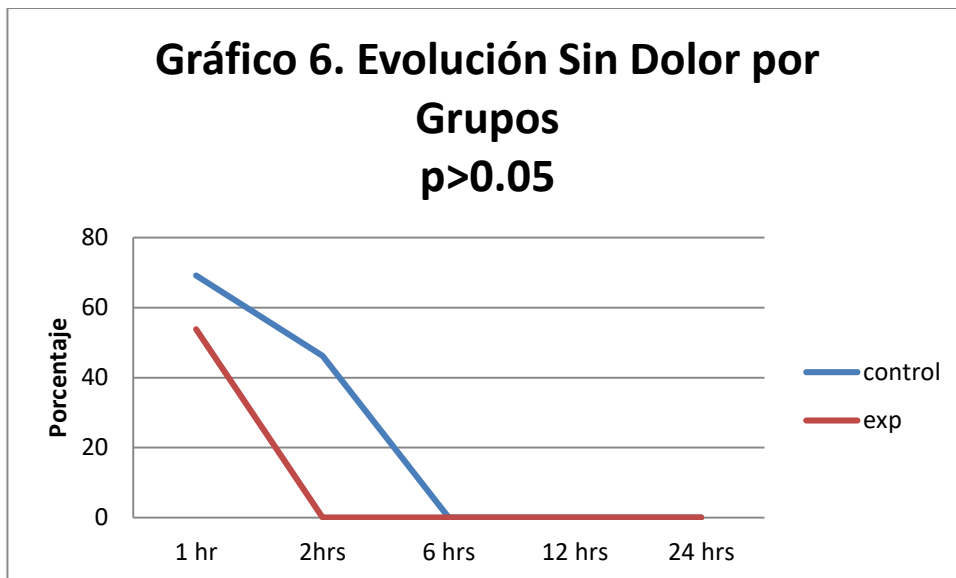
Tabla 9. Comparación del Dolor en Escala de EVA entre Grupos								
Grupo Control								
	dolor inicial		dolor 5 min		dolor 15 min		dolor egreso	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	8	61.5	13	100.0	13	100.0	13	100.0
1	4	30.8	0	0.0				
2	1	7.7	0	0.0				
Prueba de Fredman $p < 0.000$								

Grupo Experimental								
	dolor inicial		dolor 5 min		dolor 15 min		dolor egreso	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	8	61.5	13	100.0	13	100.0	13	100.0
1	3	23.1	0	0.0				
2	2	15.4	0	0.0				
Prueba de Fredman $p < 0.000$								

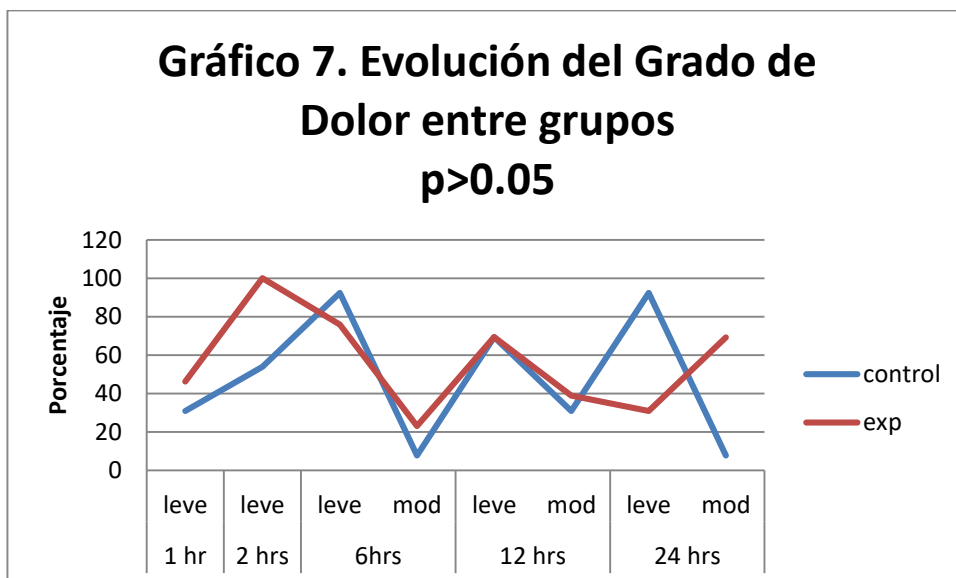
La tabla 10 resume la evolución del dolor de 1 a 24 hrs. El dolor en la 1er hora el grupo experimental en su mayoría no tuvo dolor (53.8%); y el experimental en las 1ras dos horas ver gráfica 6. Sin demostrar diferencia significativa entre ambos  $p > 0.05$ .

Tabla 10. Evaluación del Dolor en el Tiempo y por Grupo

Grupo Control										
	dolor 1 hr		dolor 2 hrs		dolor 6 hrs		dolor 12 hrs		dolor 24 hrs	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	9	69.2	6	46.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	3	23.1	4	30.8	6	46.2	5	38.5	1	7.7
2	1	7.7	3	23.1	5	38.5	3	23.1	6	46.2
3					1	7.7	1	7.7	5	38.5
4					1	7.7	3	23.1	1	7.7
5							0	0.0		
6							1	7.7		
Grupo Experimental										
	dolor 1 hr		dolor 2 hrs		dolor 6 hrs		dolor 12 hrs		dolor 24 hrs	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	7	53.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	5	38.5	8	61.5	0	0.0	1	7.7	0	0.0
2	1	7.7	4	30.8	8	61.5	4	30.8	0	0.0
3			1	7.7	2	15.4	4	30.8	4	30.8
4					3	23.1	1	7.7	7	53.8
5							2	15.4	2	15.4
6							1	7.7	1	



En la gráfica 7 se muestra la evolución del dolor por categorías, la intensidad están van de leve a moderado en ambos grupos, el grupo control su frecuencia máxima de dolor leve fue a las 6hrs y a las 24hrs; y las del grupo experimental las máximas frecuencias fueron leves a las 2 hrs y moderada a las 24hrs. Sin encontrar diferencia significativa entre ambos.



Al comparar el número de rescates entre grupos, se observa que el grupo experimental quien requiere rescates dentro de la primera hora (30%) y hasta las 24hrs requirió el 53.9%; sin embargo el grupo control requirió rescates desde la 6ta hora (23%), y a las 24hrs (38.5%). Tabla 12. Con diferencia no significativa p>0.005

Tabla 12. Comparación de Rescates por Tiempo entre Grupos						
Grupo Control						
	Rescate 6 hrs		Rescate 12 hrs		Rescate 24 hrs	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	10	76.9	13	100.0	8	61.5
1	3	23.1	0	0.0	5	38.5
2						
Grupo Experimental						
	Rescate 6 hrs		Rescate 12 hrs		Rescate 24 hrs	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	9	69.2	13	100.0	6	46.2
1	4	30.7			4	30.8
2					3	23.1

La tabla 3 resume los efectos adversos Náuseas-vómito, en los participantes, el grupo control desde el egreso presento un porcentaje alto de ellos acumulado en 46.2%calificado hasta en 6 puntos, y a las 6hrs (15.4%) y 12 hrs(15.4%) en comparación del grupo experimental que solo tuvo al egreso 30.8% calificado en 4 puntos, y a las 12hrs (15.4%).

Tabla 13. Comparación en la presencia de efectos adversos(náusea-vómito) entre grupos												
Grupo Control												
	náusea-vomito egreso		náusea-vomito 1 hr		náusea-vomito 2 hrs		náusea-vomito 6 hrs		náusea-vomito 12 hrs		náusea-vomito 24 hrs	
valor	Fc	%	Fc	%	Fc	%	Fc	%	Fc	%	Fc	%
0	7	53.8	10	76.9	13	100.0	11	84.6	11	84.6	13	100.0
1	0	0	0	0.0			0	0.0	0	0.0		
2	1	7.7	3	23.1			0	0.0	2	15.4		
3	2	15.4					2	15.4				
4	1	7.7										
5	1	7.7										
6	1	7.7										
Grupo Experimental												
	náusea-vomito egreso		náusea-vomito 1 hr		náusea-vomito 2 hrs		náusea-vomito 6 hrs		náusea-vomito 12 hrs		náusea-vomito 24 hrs	
valor	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	9	69.2	9	89.2	13	100.0	13	100.0	11	84.6	13	100.0
1	0	0	2	15.4					1	7.7		
2	1	7.7	2	15.4					1	7.7		
3	2	15.4										
4	1	7.7										
5												
6												

## DISCUSIÓN

La analgesia es el centro de la atención en los pacientes sometidos a éste tipo de procedimiento por parte de un servicio de anestesiología (11). El período postanestésico es un periodo importante para lograr éste objetivo y representa un desafío importante, ya que debe combinar los beneficios de minimizar el dolor, con la necesidad de movilización temprana, e intentar reducir la incidencia de efectos no deseados. El bloqueo subaracnoideo ha demostrado ser una efectiva técnica para el transoperatorio y el uso de opioides asociados a anestésicos locales se ha convertido en un arma fundamental para el anesthesiólogo, reduciendo el uso de opioides por vía oral o intravenosa en el periodo posoperatorio (17) (21). Considerando las propiedades de la buprenorfina, siendo un agonista antagonista opioide lipofílico, con limitada actividad rostral, en comparación con la morfina (22). Es por ello que se ha sugerido que pueda representar una excelente opción para proveer analgesia posoperatoria, sin embargo no se ha establecido la dosis ideal para aumentar el tiempo de analgesia y reducir los efectos no deseados (11).

En éste estudio comparamos uno de los opioides más utilizados para mejorar la analgesia posoperatoria y lo comparamos con buprenorfina en nuestro grupo experimental, en busca de hallar una buena alternativa, que disminuya los efectos adversos y presente una analgesia posoperatoria adecuada.

En un estudio similar realizado por Dixit et al (17), con 60 pacientes sometidas a cesárea, divididas en dos grupos comparando la bupivacaína sola contra bupivacaína más 60 mcg de buprenorfina intratecal se sugiere una duración de la analgesia de 8.2 horas. Que coincide con el rango en el que se observó la necesidad de rescates analgésicos en nuestro estudio. Con 45 mcg de buprenorfina intratecal en un estudio antiguo, Capogna et al (23) observó un promedio de 7 hrs de analgesia adecuada. Cifras concordantes con nuestro estudio, donde las necesidades de rescates analgésicos, se presentaron en el intervalo de 6 a 12 horas tras el egreso del paciente. En otro estudio dirigido por Ipe et al (24), comparó una dosis de 150 mcg de buprenorfina por vía intratecal vs la vía epidural con la misma dosis. Donde la analgesia disminuía un 16% de las 6 a las 20 horas. Se trata de una dosis 2.5 veces mayor que la usada en el estudio. Sin embargo sugiere tiempos similares para el inicio del decremento de la analgesia. En el estudio de Varkey, (18), el cual es el que provee las condiciones más similares a éste nos provee una comparativa entre buprenorfina y morfina por vía intratecal para la analgesia posoperatoria en cesáreas. Sin embargo en dicho estudio se sugiere una media de la analgesia con morfina 100 mcg intratecal de 24 hrs, contra 11.7 + 3.28 hrs para la buprenorfina 30 mcg. Es de notar que la dosis de morfina



en dicho estudio es mayor a la que utilizamos en nuestra comparativa y la de buprenorfina sólo la mitad. Sin embargo, concordamos en que los resultados parecen ser similares a los hallados en el presente estudio. Singh et al (15) sugiere un efecto techo para ésta vía de administración de la buprenorfina por vía intratecal situado alrededor de los 60 mcg.

En cuanto al número de rescates analgésicos, el promedio de rescates que obtuvimos es similar al obtenido en el estudio de Ravindran, et al (11), donde con una dosis de 45 mcg existía un promedio de 1.43 y se reducía a 1.03 para la dosis de 60 mcg, misma utilizada en nuestro estudio. Coincidente también con los hallazgos de Singh (15), disminuyendo los requerimientos analgésicos aunados una dosis intratecal de ropivacaína.

En cuanto al puntaje de dolor en escala visual análoga durante un periodo de 24 horas, se observaron resultados ligeramente más elevados en el grupo experimental, aunque sin significancia estadística. En el estudio de Ravindran (11), con una dosis de buprenorfina 60 mcg intratecal, el puntaje máximo de EVA fue de 4, y sólo el 7% de los pacientes llegó a 5 puntos, máximo alcanzado. Bastante similar a éste estudio, donde el puntaje máximo fue 6, alcanzado por el 7% de los pacientes del grupo. La morfina evidencia un puntaje máximo de 4 a las 24 horas. En éste aspecto la morfina se muestra ligeramente superior, al igual que los datos sugeridos por Varkey, (18).

#### Efectos secundarios

De los efectos secundarios, el más común fue la existencia de náusea y vómito posoperatorios. Se observa una incidencia ligeramente menor en el grupo de buprenorfina, probablemente concomitante con la disminución en la analgesia posoperatoria. Sin embargo no es una asociación con significancia estadística. Ravindran (11) registró una incidencia de NVPO del 13.3% en 24 horas, similar a nuestro hallazgo con la buprenorfina. Contrastando con los hallazgos de Ravindran, quién notó que existía un predominio de sedación, aunque superficial en todos los casos, como efecto secundario más común. Caso contrario al nuestro donde en ninguno de los pacientes hubo disminución del nivel de conciencia.

Otro hallazgo interesante es que en el estudio de Ravindran (11), no se observaron cambios importantes en la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Sin embargo no se especifica si se incluyen los datos transoperatorios. En nuestro estudio, sólo hubo diferencia

significativa de la frecuencia cardiaca con un descenso importante a los 5 y 15 minutos tras la administración del agente anestésico, con significancia estadística.

En ninguno de los grupos se observaron datos de depresión respiratoria. Concordando con estudios previos donde las dosis que registraron éste fenómeno eran de 300 mcg por vía intratecal (22), razón por la que inicialmente fue proscrito el uso de éste opioide por vía intratecal. En cuanto a la morfina Varkey (18) ha sugerido que la dosis que origina depresión respiratoria es de 1.0 mg por vía intratecal. Tampoco se observa prurito, de manera similar a los hallazgos de Ravindran (11), en cuyo estudio solo 1 paciente manifestó dicho síntoma.

#### Limitaciones del estudio

En éste estudio la dosis utilizada de buprenorfina (60 mcg) es sugerida con base en los hallazgos de Dixit et al (17), quien sugiere que aumentar ésta dosis genera pocos cambios en la analgesia posoperatoria. Sin embargo es posible aumentar la dosis para corroborar ésta afirmación y comparar distintas dosis para establecer un estándar.

El estudio se ve limitado por el tamaño de la muestra, sin embargo no difiere en cantidades sustanciales de las muestras de los estudios antes mencionados.

## CONCLUSIONES

1. La edad promedio de los participantes fue de  $65.15 \pm 1.9$  años; mínimo de 49 años y máximo de 83 años. El género fue de 13 masculinos y 13 femeninos, sin existir diferencias entre grupos. La antropometría con peso de  $73.5 \pm 13.2$  kg, mínimo de 55 kg y máximo de 101 kg; la talla de  $164.1 \pm 10.1$  cm, mínimo de 145 cm y 181 cm; y el IMC de  $27.6 \pm 5.9$   $\text{kgm}^2$ , mínimo de  $16.8$   $\text{kgm}^2$  y máximo de  $41.0$   $\text{kgm}^2$ . . Se demuestra diferencia estadística significativa  $p < 0.05$  en la talla y en el IMC, es decir que el grupo control eran de talla más baja por lo tanto con un IMC mayor que corresponde a obesos.
2. Las constantes fisiológicas de todos los participantes en su presión arterial sistólica (TAS), presión arterial diastólica (TAD), presión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC) y saturación de oxígeno (SP), al inicio, al bloqueo, a los 5 min, a los 15 min, y al egreso; se encontraron dentro de límites normales sin demostrar

diferencias estadísticas significativas  $p > 0.05$ , al compararlo entre grupos. Es decir que los medicamentos usados no influyen o alteran dichas cifras.

3. La cuantificación del dolor en escala de EVA se registró dolor inicial fue calificada en "0" en ambos grupos, sin embargo el experimental tuvo una frecuencia ligera mayor con calificación de 2 en un 15.4% vs 7.7 del grupo control. No obstante a los 5 min, 15 min y al egreso en ambos se mantuvo en calificación de "0".
4. La evolución del dolor de 1 a 24 hrs. El dolor en la 1er hora el grupo experimental en su mayoría no tuvo dolor (53.8%); y el experimental en las 1ras dos horas. Y la evolución del dolor por categorías de intensidad corresponde a leve a moderado en ambos grupos, el grupo control su frecuencia máxima de dolor leve fue a las 6hrs y a las 24hrs; y las del grupo experimental las máximas frecuencias fueron leves a las 2 hrs y moderada a las 24hrs. Sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos, es decir que la evaluación del dolor es similar en ambos grupos.
5. El registro y comparación del número de rescates entre grupos, mostró que el grupo experimental tuvo su primer rescate en las primeras 6 horas (30.7%) y hasta 24hrs (53.9%); y el grupo control requirió rescates en la 6ta hora (23%), y a las 24hrs (38.5%). Es decir que el grupo experimental requirió más rescates desde el egreso sin diferencia estadísticamente significativa.
6. Los efectos adversos reconocidos fueron Náuseas-vómito, en los participantes, el grupo control desde el egreso presentó un porcentaje alto de 46.2%, calificado hasta en 6 puntos, y a las 6hrs (15.4%) y 12 hrs (15.4%) en comparación del grupo experimental que solo tuvo al egreso 30.8% calificado en 4 puntos, y a las 12hrs (15.4%). Es decir que el grupo experimental registró menos efectos adversos.

Respuesta a la hipótesis: En base a los resultados y conclusiones obtenidas se refuta la hipótesis alterna que dice: "Con la combinación de Bupivacaína 12.5mg más Buprenorfina 60 mcg obtenemos una analgesia postoperatoria de mayor duración en comparación con la obtenida con Bupivacaína 12.5 mg más morfina 50 mcg por vía subaracnoidea en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla" ya que la duración fue similar, y requirió una cantidad de rescates similar (en número y horario de aplicación) con una cantidad de efectos adversos menor.

## ANEXOS

### ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:				Edad:	Fecha:
Sexo:	Peso:	Talla:	IMC:	Expediente:	
Diagnóstico:					
Grupo: B M					
Duración de la cirugía:			Sangrado:		
Duración de la anestesia:					
Duración de la isquemia mecánica:					
Incidentes durante el transquirúrgico:					
Nivel al que se colocó el bloqueo		Tipo de aguja		Número de intentos	

Variable	Ingreso a Sala	Al momento del bloqueo	5 minutos tras el bloqueo	15 minutos tras el bloqueo	Al egreso a UCPA	1 hr	2 hr	6 hr	12 hr	24 hr
EVA										
Rescates										
TA										
TAM										
FC										
SatO2										

	Puntaje EVA para dolor	Puntaje EVA para NVPO	Incidencia de depresión respiratoria
Al egreso a UCPA			
A las 1 hora			
A las 2 horas			
A las 6 horas			
A las 12 horas			
A las 24 horas			

## ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

METEPEC EDO. DE MEXICO A \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DEL 201\_\_

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO

#### A QUIEN CORRESPONDA:

Por este medio se me ha informado que yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, con clave de ISSEMYM \_\_\_\_\_ y diagnóstico médico de \_\_\_\_\_

Seré sometido a anestesia regional neuroaxial de tipo bloqueo subaracnoideo con anestésico local más un opioide que se encuentra en estudio. El anestésico local será bupivacaína hiperbárica en dosis de 12.5 mg.

No sere enterado del opioide suministrado por vía neuroaxial, el cual puede ser uno de los siguientes:

-Buprenorfina 60 mcg: El uso de buprenorfina está documentado por vía intratecal en un amplio rango de dosis que van desde los 30 mcg hasta los 300 mcg. Las dosis elevadas se encuentran acompañadas de reportes de importante depresión respiratoria e importante incidencia de nausea y vómitos posoperatorios. En dosis de 60 mcg, la que será usada en éste protocolo de investigación, ha habido reportes de nausea y vómitos similares a las de la morfina, fármaco ampliamente usado por vía subaracnoidea. Los reportes de depresión respiratoria solo existen a altas dosis del fármaco y no se encuentran reportes de la misma en estudios con la dosis a utilizar en ésta investigación.

-Morfina 50 mcg: El uso de morfina está documentado por vía intratecal en un rango de 50 a 200 mcg con los cuales la analgesia posoperatoria puede prolongarse hasta incluso 48 horas. Existe la posibilidad de náuseas y vómitos posoperatorios además de depresión respiratoria, los cuales ya tienen un tratamiento establecido y no suelen ser causa de complicaciones fatales.

La asignación a los grupos se llevará a cabo de acuerdo al artículo 15 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, dónde se estipula que cuando el diseño experimental de una investigación se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y se tomarán las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Manifiesto haber recibido información detallada sobre el estudio, los beneficios para el control del dolor después de la cirugía, y la posibilidad de abandonar el estudio cuando lo decida. Así como los propósitos de este proyecto de investigación, sin crear perjuicios para continuar con mi cuidado y tratamiento.

Se me informa además que he recibo atención medica de personal profesional y capacitado en el área de anestesiología. Mantengo mi derecho a abandonar el estudio en el momento que lo decida sin ningún prejuicio en mi atención médica. Autorizo la utilización de los resultados y la información derivada de los procedimientos que se realizaran con carácter confidencial y anónimo.

Por lo cual expreso mi conformidad voluntaria para ingresar a este proyecto de investigación, entiendo y acepto el tratamiento anestésico

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE	TESTIGO 2 NOMBRE, FIRMA
TESTIGO 1 NOMBRE, FIRMA	MÉDICO INFORMANTE NOMBRE Y FIRMA

## Bibliografía

1. International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain. [Online].; 1994. Acceso 29 de Junio de 2017. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>.
2. Pérez A, et al. Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos? Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2017; 24(1).
3. González Y, et al. Eficacia analgésica y seguridad de dosis única de morfina intratecal. Rev Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2016; 15(3).
4. Doniz M, et al. Análisis de la eficacia y seguridad de la administración de cloruro mórfico epidural para el dolor postoperatorio tras cesárea. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2011; 18(1).
5. Longnecker D, et al. Anesthesiology. Segunda ed. Longnecker DE, editor. New York: McGrawHill Medical; 2012.
6. Katzung B, et al. Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed. Lange , editor. California: McGraw-Hill; 2014.
7. González E, et al. Calidad en la anestesia espinal con bupivacaína más fentanyl para pacientes con fractura intertrocantérica de cadera. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación. 2009; 8(2).
8. Miller R. Anestesia de Miller. 8th ed. Miller R, editor. Barcelona: Elsevier; 2015.
9. Ortíz Martínez JJ. CALIDAD DE ANALGESIA POSTOPERATORIA CON MORFINA INTRATECAL A DIFERENTES DOSIS EN. Primera ed. Hernández Rivera O, editor. Toluca: UAEM; 2013.
10. López R, et al. Experiencia con estancia postoperatoria reducida en pacientes con reemplazo total de cadera y rodilla. Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología. 2017; 31(1).
11. Ravindran R, et al. Intrathecal hyperbaric bupivacaine with varying doses of buprenorphine for postoperative analgesia after cesarean section: A comparative study. Anesthesia Essay and Researches. 2017; 11(4): p. 952-957.

12. Gupta M, et al. Comparison of Intrathecal Dexmedetomidine with Buprenorphine as Adjuvant to Bupivacaine in Spinal Anaesthesia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8(2): p. 114-117.
13. Kamal S, et al. A prospective randomised double blind study of the comparison of two opioids- fentanyl and buprenorphine – as adjuvant to spinal bupivacaine in caesarean sections. *International Journal of Clinical Trials*. 2017; 4(1): p. 45-48.
14. Dubey R, al e. A comparative study on post-operative pain relief by intrathecal buprenorphine hydrochloride with control group. *International Journal of Advances in Medicine*. 2016; 3(4): p. 880-887.
15. Singh A. Intrathecal buprenorphine versus fentanyl as adjuvant to 0.75% ropivacaine in lower limb surgeries. *Journal of Anaesthesiology and clinical pharmacology*. 2016;; p. 229-233.
16. Rabiee S, al e. Benefits of using intrathecal buprenorphine. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2014; 5(3).
17. Dixit S, et al. Post operative analgesia after caesarean section: an experience with intrathecal buprenorphine. *Indian Journal of Anesthesia*. 2010; 51(6): p. 515-518.
18. Varkey A. A Comparative Study Between Intrathecal Morphine And Intrathecal Buprenorphine For Post-Operative Analgesia Following Caesarian Section Under Sub Arachnoid Block. *Journal of evolution of medical and dental sciences*. 2015; 4(39): p. 6751-6762.
19. Kawamoto S, al e. Comparison of intrathecal morphine and buprenorphine for postoperative analgesia in cesarean delivery. *The Japanese Journal of Anesthesiology*. 2011; 60(8): p. 892-896.
20. Gómez J, et al. Eficacia y seguridad de la buprenorfina en anestesia espinal en cirugía ortopédica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2004; 27(2): p. 81-85.
21. Hadzic A, et al. *Tratado de Anestesia Regional y manejo del dolor agudo*. Segunda Edición ed. Hadzic A, editor. New York: McGrawHill; 2017.
22. Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine – the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015; 9(3): p. 375-383.

23. Capogna C, Celeno D. Intrathecal buprenorphine for postoperative analgesia in the elderly patient. *Anaesthesia*. 1988; 1(43): p. 128-30.
24. Ipe S, Korula S, Varma S. A comparative study of intrathecal and epidural buprenorphine using combined spinal-epidural technique for caesarean section. *Indian J Anaesth*. 2010; 1(54): p. 205-09.