

## TRABAJO DE INGRESO

# INFUSIÓN DE BUPIVACAÍNA FENTANYL VERSUS BUPIVACAÍNA MORFINA PARA ANALGESIA EPIDURAL TORÁCICA: COMPARACIÓN DE EFECTOS

DRS. EDUARDO E RAJDL\*, R. VEGA\*, C. CABRERA\*,  
H. SALINAS\*, EU M HERNÁNDEZ\*, EU I VIVES\*.

## INTRODUCCIÓN

Existen múltiples evidencias que demuestran que el dolor postoperatorio aumenta la morbimortalidad de los pacientes, prolongando la estadía intrahospitalaria y aumentando los costos<sup>1</sup>. Está también demostrado que el dolor postoperatorio genera una respuesta de stress sistémico<sup>2-4</sup> desencadenada por mediadores de la inflamación que producen activación del sistema simpático. Esto explica los múltiples y diferentes efectos adversos del dolor: Patología pulmonar, isquemia miocárdica, inestabilidad metabólica e íleo postoperatorio.

Los distintos manejos analgésicos en cirugía mayor, se basan principalmente en la utilización de opioides por distintas vías, Dolin en un estudio basado en evidencia, con más de 20.000 pacientes, describió que la vía epidural tiene menor incidencia de dolor moderado y severo respecto de las vías intramuscular y endovenosa (PCA)<sup>5</sup>. Del mismo modo Block et al publicaron un meta-análisis en el que se estudiaron más de 100 trabajos que comparaban las distintas vías de administración de opioides para analgesia postoperatoria encontrando que los opioides vía epidural con o sin anestésico local presentaban menor incidencia de dolor y reacciones adversas que los opioides administrados por vía parenteral<sup>6,7</sup>.

La técnica de analgesia epidural tiene el beneficio de acotar la entrega de fármacos, permitiendo una analgesia prolongada con la posibilidad de titular el grado de analgesia a las necesidades del paciente. Bajas dosis de anestésico local proveen un bloqueo sensitivo adecuado luego de la cirugía, sin disminuir la función motora<sup>8</sup>.

Otros de los beneficios descritos para la analgesia epidural son: la disminución en la isquemia miocárdica<sup>2,3,9-11</sup>, reducción de pérdida Sanguínea<sup>2,3,12,13</sup>, disminución en el riesgo de trombosis venosa<sup>2,3</sup>, disminución de infecciones pulmonares<sup>2,3,10,14,15</sup>, disminución de la respuesta al stress<sup>2-4</sup>, reducción del Íleo post operatorio<sup>2,16-20</sup>, disminución de los días de hospitalización<sup>2,21,22</sup>, reducción de mortalidad<sup>23,24</sup> y aumento del confort del paciente<sup>2,22,23,25-27</sup>, todo lo cual hace atractivo el uso de esta técnica.

Mención aparte merece la ubicación del catéter epidural ya que también juega un rol importante en cuanto a la hemodinamia, analgesia, presencia de Íleo y retención urinaria<sup>28</sup>, entre otras.

Una alternativa particularmente interesante para el uso de analgesia epidural es una combinación de anestésicos locales, epinefrina y opioides, que resulta en una sinergia que provee una analgesia superior y posibilita una disminución en las dosis<sup>29</sup> obteniéndose una buena analgesia con baja incidencia de efectos adversos.

La literatura, sin embargo, no es concluyente respecto a cuál es el opioide que presenta más beneficios desde el punto de vista de la calidad de analgesia e incidencia de efectos adver-

\*Servicio de Anestesiología, Hospital FACH.

sos. Es por esto que se propone comparar dos soluciones con distintos opioides.

#### OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar una infusión de Fentanyl - Bupivacaína - Epinefrina versus Morfina - Bupivacaína - Epinefrina administrados por vía epidural torácica, evaluando la calidad de la analgesia, los efectos adversos y las complicaciones relacionadas al uso de cada una de ellas.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez aprobado por el comité de ética de nuestro hospital y luego de la firma de un consentimiento informado general, se ingresaron al estudio todos aquellos adultos propuestos para cirugía mayor de abdomen superior, mayores de 18 años ASA I, II, III. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no lograron entender el uso de la bomba de Infusión PCA o la escala visual análoga, aquellos pacientes que se mantuvieron en el post operatorio en ventilación mecánica y/o con algún grado de compromiso de conciencia.

En forma prospectiva se randomizó en dos grupos a 50 pacientes que tuvieran indicación de catéter epidural torácico sobre T10 en cirugías abdominales mayores, a los cuales en forma ciega se les administró una de las dos soluciones cuya preparación se detalla a continuación:

- Solución 1: Suero fisiológico 250 cc se retiraron 32 cc y se agregó: Morfina 10 mg (1 cc), Bupivacaína 0,5% 150 mg (30 cc) más Epinefrina 1 mg (1 cc) resultando una solución de Bupivacaína 0,06% y Morfina 40 mcg por cc.
- Solución 2: Suero fisiológico 250 cc se retiraron 41 cc y se agregó: Fentanyl 500 mcg (10 cc) Bupivacaína 0,5% 150 mg (30 cc) más Epinefrina 1 mg (1 cc) resultando una solución de Bupivacaína 0,06% y Fentanyl 2 mcg por cc.

La preparación de las soluciones fue realizada por una enfermera clínica. El anestesiólogo tratante, el anestesiólogo y enfermeras responsables de controlar el postoperatorio y el investigador que tabuló los datos desconocían la solución administrada.

Todos los pacientes fueron sometidos a una anestesia general balanceada en base a Remifentanyl e Isoflurano.

Una hora previo al término de la cirugía se realizó una carga de 10 cc de la solución elegida y se inició, en una bomba Baxter, Modelo ipump 213107, la infusión continua de una de las dos soluciones. La bomba fue programada a una infusión basal de 6 u 8 ml/hr, y bolos de Patient Controlled Analgesia (PCA) de 3 cc, con un tiempo de espera (lock out) de 20 min.

Todos los pacientes fueron ingresados en el postoperatorio a una unidad de tratamiento intermedio donde las soluciones se mantuvieron por un mínimo de 24 h, consignándose el total de dosis infundida de la solución y el número total de demandas hechas por el paciente en la bomba de infusión (PCA).

Todos los pacientes se manejaron con sonda Folley, antiinflamatorios no esteroideos en Infusión continua<sup>30</sup>, Domperidona en forma horaria y Ondansetron de rescate.

En el postoperatorio se evaluó el dolor en forma horaria según la Escala Visual Análoga (EVA) considerándose 0 como ausencia de dolor y 10 al dolor más grande alguna vez experimentado; tanto de reposo como en movimiento. También se consignaron la presión arterial media, diuresis, náuseas o vómitos, frecuencia respiratoria, sedación según la escala de Ready, prurito, y del uso de fármacos para revertir las reacciones adversas.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de poder para lograr demostrar diferencias en la calidad de la analgesia y en la incidencia de reacciones adversas. Asumiendo un error tipo I alfa de 0,05 y una potencia beta (error tipo II) de 80% se estimó un tamaño muestral de 25 pacientes por grupo para encontrar una diferencia de 20% en el alivio del dolor y en la incidencia de reacciones adversas entre ambos grupos.

#### RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes divididos en dos grupos, Morfina 25 pacientes y Fentanyl 25 pacientes, sin diferencias en sus características demográficas. (Tabla 1).

La clasificación del riesgo anestésico según la ASA de los pacientes correspondió en el grupo Morfina a: I=11 pacientes, II=13, III=1.

En el grupo Fentanyl ASA I=10, II=13, III=2.

La comorbilidad correspondió en el grupo Morfina a Hipertensión arterial 40%, Diabetes Mellitus 12%, cardiopatía coronaria a 4%, otras 16%, en tanto el grupo Fentanyl Hipertensión Arterial 12%, Diabetes Mellitus 4% Cardiopatía coronaria 12%, otras 16%.

El tipo de cirugía a la que los pacientes fueron sometidos en los distintos grupos se puede observar en la Tabla 2.

En cuanto al nivel de punción no hubo diferencias estadísticamente significativas correspondiendo en el grupo morfina el 68% de las punciones entre el espacio T7 - T8 y T8 - T9 versus 60% en grupo Fentanyl.

TABLA 1. EDAD, PESO, TALLA Y SEXO PROMEDIO DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO, DS: DESVIACIÓN STANDARD

	Morfina (DS)	Fentanyl (DS)
Edad promedio (años)	61 (± 13)	62 (± 12)
Peso promedio (kg)	71 (± 13)	70 (± 12)
Talla promedio (cm)	166 (± 7)	167 (± 8)
Hombres	14	16
Mujeres	11	9

La calidad de la analgesia fue óptima con las dos soluciones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas mezclas. El grupo que recibió Fentanyl mantuvo en promedio EVA de  $2,1 \pm 0,8$  versus el grupo que recibió Morfina que mantuvo en promedio de EVA de  $2,2 \pm 0,7$  en 24 horas ( $p=0,1$ ). En la Figura 1 se puede observar la tendencia de los EVA versus el tiempo siendo la calidad de la analgesia excelente en ambos grupos manteniendo EVA bajos durante todo el estudio. Tampoco hubo diferencia en cuanto al volumen infundido y al número de intentos realizados por el paciente con ambas mezclas Tabla 3.

TABLA 2. TIPOS DE CIRUGÍA POR GRUPOS

Tipo de cirugía	Morfina	Fentanyl
Nefrectomía	1	1
Reconstrucción del tránsito	1	1
Laparotomías exploradoras	3	5
Resección Intestino delgado	0	1
By pass Ao biliáco	2	2
Hemicolectomía derecha	8	3
Wipphle	0	1
Sigmoidectomía	6	5
Gastrectomía total	4	4
Derivación biliodigestiva	0	2

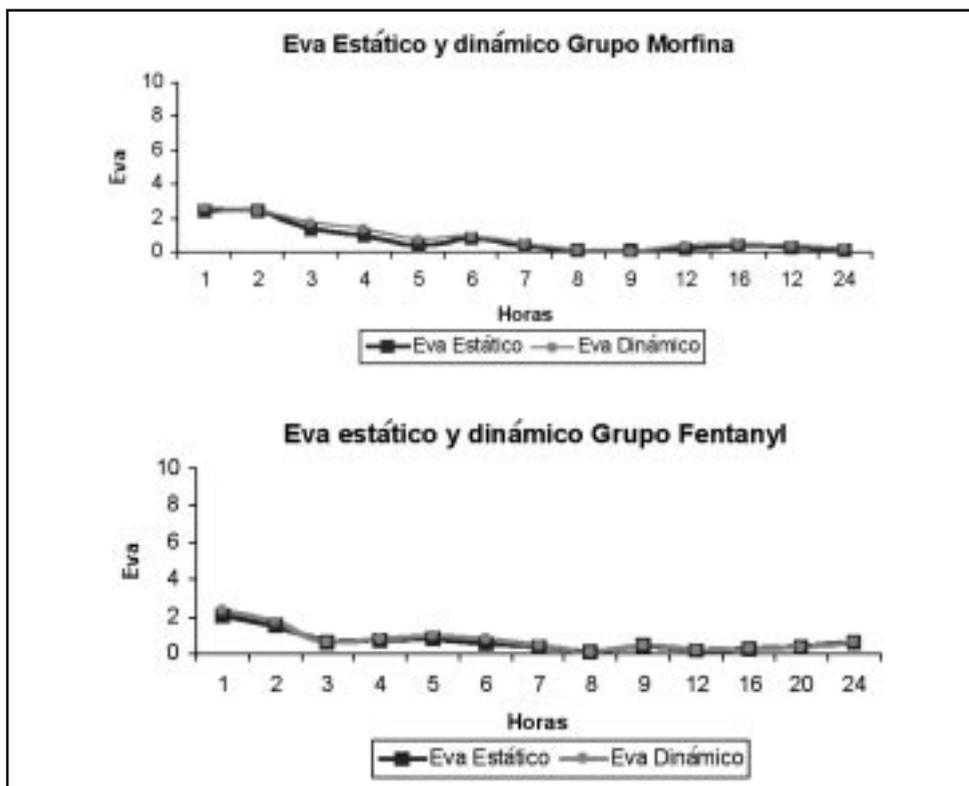


Figura 1. Eva estático y dinámico en el tiempo.

TABLA 3.

	Morfina (DS)	Fentanyl (DS)
Promedio infusión	6	6
Suma de intentos PCA	462	521
Suma total administrado PCA	127	148
Consumo opiáceo promedio día (mg)	6,2 (± 1,4)	0,3 (± 0,1)

Suma de intentos PCA: número de veces que los distintos pacientes presionaron el botón de demanda, suma del total administrado PCA: total de bolos administrados por el paciente a través de bomba PCA, DS: desviación standard.

Hubo una incidencia estadísticamente significativa en la presencia de náuseas y vómitos en ambos grupos Figura 2.

El consumo de Ondansentron de rescate, fue también diferente en ambos grupos, registrándose en el grupo Morfina un consumo total de 96 mg con un promedio de 3,84 mg por cada paciente, en tanto que en el grupo Fentanyl se consumieron 36 mg, registrándose un promedio de 1,44 mg por paciente ( $p < 0,001$ ).

Respecto la hemodinamia no se observaron diferencias estadísticas en las presiones arteriales medias de ambos grupos durante las 24 hrs de estudio, en la Figura 3 se pueden observar las tendencias.

La diuresis promedio del Grupo Morfina se mantuvo en el rango de los 76 ml/hr ± 36 en tan-



Figura 2. Presencia de Náuseas y Vómitos presentados durante el estudio por grupos. Los pacientes del grupo Morfina presentaron en 38 oportunidades náuseas y en 15 oportunidades vómitos versus los del grupo Fentanyl que sólo presentaron en 7 oportunidades náuseas ( $p < 0,001$ ) y en 4 oportunidades vómitos ( $p < 0,001$ ), lo que resulta estadísticamente muy significativo.

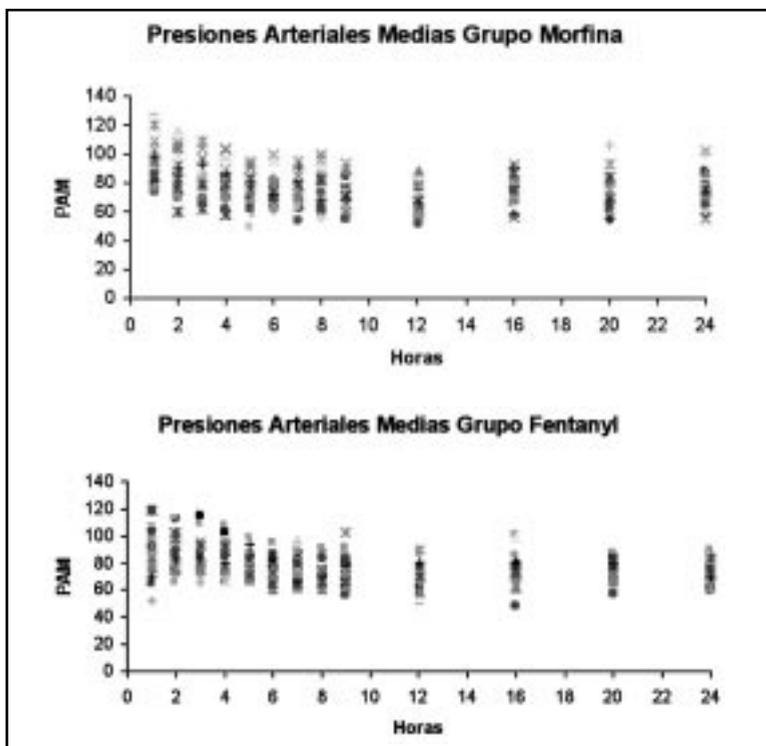


Figura 3. Presiones arteriales medias, PAM: Presiones arteriales Medias

to que la del Grupo Fentanyl en  $85 \pm 43$  ml/hr, sin diferencia estadística.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia respiratoria  $18 \pm 1$  respiraciones por minuto en promedio en ambos grupos ni en la escala de sedación de Ready la cual se mantuvo en 0. Durante el estudio no se presentó ningún caso de depresión respiratoria y tampoco hubo diferencias en la incidencia de prurito. No se registraron complicaciones graves con respecto a la inserción del catéter peridural y a la infusión de las diferentes soluciones en esta serie.

### DISCUSIÓN

Se demostró que la calidad de la analgesia con infusión de Morfina - Bupivacaína y de Fentanyl - Bupivacaína fue excelente observándose en promedio EVA menores a 3 en las 24 horas postoperatorias de cirugía abdominal mayor. A la luz de los resultados ambas soluciones son comparables desde el punto de vista analgésico ya que la escala visual análoga (EVA) en ambos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados son comparables con los datos presentados en la literatura, Kehlet et al demostraron en una serie de 45 pacientes sometidos a cirugía de colon una menor incidencia de complicaciones postoperatorias en los casos que tuvieron buena analgesia proporcionada por una epidural torácica. También lograron acortar el tiempo de la primera levantada de los enfermos, de la primera alimentación y del egreso hospitalario en aquellos casos en que se lograba un manejo óptimo del dolor con la infusión de opioides y anestésicos locales por vía epidural torácica.

En nuestro estudio demostramos que la ventaja de utilizar la infusión de Fentanyl - Bupivacaína por sobre la infusión de Morfina - Bupivacaína estuvo en la incidencia de efectos adversos, registrándose una incidencia de 51% de náuseas y vómitos en el grupo que recibió Morfina, versus 8% si el paciente recibía Fentanyl. También se registró una diferencia significativa en el consumo de fármaco antiemético, Ondansetron, registrándose tres veces más consumo en el grupo que recibió Morfina. Esta alta incidencia de náuseas y vómitos muy probablemente se deba al ascenso rostral de la Morfina y al probable estímulo de centros del vómito centrales.

La presencia de náuseas y/o vómitos en el postoperatorio no es un problema menor, ya que produce gran discomfort al paciente, empeora la evaluación que este hace de su cuidado postoperatorio y del sistema de salud. Por otro lado, también se ha demostrado que los pacientes con vómitos en su postoperatorio requieren de mayor atención del médico y de la enfermera. La presencia de vómitos también retarda la levantada y la realimentación de los pacientes y en casos extremos es necesario incluso suspender la analgesia epidural y perder así los beneficios de una analgesia óptima. Por último su tratamiento requiere de fármacos que elevan el costo del postoperatorio.

Es por esto que al indicar una infusión de opioides por vía epidural torácica el fármaco de elección debiera ser Fentanyl.

La analgesia epidural con o sin opioides ofrece mejor analgesia que los opioides vía parenteral<sup>6,30,31</sup>. La cinética de los opioides peridurales dependen de la hidrofobicidad y de los pesos moleculares lo que condicionara el paso de dichos opioides al sitio efecto que es la medula<sup>32,33</sup>. Loper en un estudio doble ciego demostró que no existen diferencias en los niveles plasmáticos de Fentanyl peridural y parenteral<sup>34</sup>. Al agregar Epinefrina a la mezcla se produciría una potenciación del Fentanyl ya que esta atraviesa las membranas produciendo su acción en los receptores alfa 2 medulares, además de producir cierta vasoconstricción de la grasa peridural, disminuyendo el clearance peridural de Fentanyl<sup>32,33</sup>. Esto podría explicar la similitud en la calidad analgésica de ambas soluciones.

Al analizar los cambios hemodinámicos que ocurren con ambas mezclas se observó que la presión arterial tendió a mantenerse en niveles aceptables y no presentó diferencias estadísticas en uno u otro grupo. Al analizar el débito urinario de 24 horas, este se mantuvo en rangos normales, sin la necesidad de realizar algún tipo tratamiento.

Otro hecho interesante es que no existieron niveles de sedación peligrosos con ninguna de las mezclas, lo que le confiere un importante rango de seguridad al sistema analgésico tanto para el paciente como para el personal de salud que se encontraba a cargo de ellos. Tampoco se observó compromiso en la frecuencia respiratoria y no se registró ningún caso de depresión respiratoria, no siendo necesario el uso de Naloxona en ningún paciente.

Por tratarse de un estudio que sólo abarcó las primeras 24 horas postoperatorias no fue posible determinar diferencias entre uno u otro grupo en cuanto a la incidencia de complicaciones de tipo pulmonar, trombosis venosa profunda e íleo postoperatorio. Planeamos en futuras investigaciones extender el plazo a estudiar para así evidenciar potenciales diferencias.

Por lo tanto, podemos concluir que la solución preparada con Fentanyl - Bupivacaína - Epinefrina es igualmente efectiva que la preparada con Morfina - Bupivacaína - Epinefrina, pero con una considerable menor tasa de náuseas y vómitos lo cual mejora el confort del paciente y reduce notablemente los costos de hospitalización.

#### REFERENCIAS

- American Society of anesthesiologists. Practice Guidelines for the management of acute pain in the perioperative setting. ASA, 1995.
- Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003 Nov; 238(5): 663-73.
- Liu S, Carpenter RL, Macket DC et al. Effect of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-65.
- Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome. *Ann Surg* 2001; 234: 560-71.
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002 Sep; 89(3): 409-23.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003 Nov 12; 290(18): 2455-63.
- Alon E, Jaquenod M, Schaeppi B. Post-operative epidural versus intravenous patient-controlled analgesia. *Minerva Anestesiol* 2003 May; 69(5): 443-6.
- Brown A, Christo P, Wu C. Strategies for postoperative pain management. *Best Practice & research* 2004; 4: 704-17.
- Neskovic V, Milojevic P. High thoracic epidural anesthesia in coronary surgery. *Med Pregl* 2003 Mar-Apr; 56(3-4): 152-6.
- Veering BT. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Minerva Anestesiol* 2003 May; 69(5): 433-7.
- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001 Oct; 93(4): 853-8.
- Lippmann M, Lingam K, Rubin S et al. Anesthesia for endovascular repair of abdominal and thoracic aortic aneurysms: a review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003 Jun; 44(3): 443-51.
- Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004 Aug; 93(2): 212-23. Epub 2004 May 28.
- Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991 Apr; 38(3): 384-400.
- Rock P, Passannante A. Preoperative assessment: pulmonary. *Anesthesiol Clin North America* 2004 Mar; 22(1): 77-91.
- Grant RP. Con: every postthoracotomy patient does not deserve thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999 Jun; 13(3): 355-7.
- Thompson JS. The role of epidural analgesia and anesthesia in surgical outcomes. *Adv Surg* 2002; 36: 297-307.
- Baig MK, Wexner SD. Postoperative ileus: a review. *Dis Colon Rectum* 2004 Apr; 47(4): 516-26. Epub 2004 Feb 25.
- Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2004 Jul; 91(7): 828-41.
- Holte K, Kehlet H. Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anestesiol* 2002 Apr; 68(4): 152-6.
- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000 Nov; 87(11): 1480-93.
- Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2004 Jul; 91(7): 828-41.
- Thompson JS. The role of epidural analgesia and anesthesia in surgical outcomes. *Adv Surg* 2002; 36: 297-307.
- Rodges A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: result from overview of randomized trials. *Br Med J* 2000; 321: 1493-7.
- Jayr C, Mollie A, Bourgain JL et al. Postoperative pulmonary complications: general anaesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. *Surgery* 1987; 104: 57-63.
- Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT et al. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg* 1993; 17: 601-7.
- Myles PS, Power I, Jamrozik K. Epidural block and outcome after major surgery. *Med J Aust* 2002 Nov 18; 177(10): 536-7.
- Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000; 25: 498-501.
- Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and Efficacy of postoperative epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87: 47-61.
- Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004 Dec; 18(4): 703-17.
- Kilbride MJ, Senagore AJ, Mazier WP et al. Epidural Analgesia. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 137-40.
- Bernards C, Shen D, Sterling E et al. Epidural Cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1). *Anesthesiology* 2003; 99: 155-65.
- Bernards C, Shen D, Sterling E et al. Epidural Cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2). *Anesthesiology* 2003; 99: 166-75.
- Loper KA et al. Epidural and intravenous Fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesthesia and analgesia* 1990; 70: 72-5.