



Investigación científica y tecnológica

Comparación de la efectividad de fentanilo versus morfina en dolor severo postoperatorio. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego



Adriana Cadavid-Puentes^{a,b,*}, Francisco José Bermúdez-Guerrero^b,
Olga Giraldo-Salazar^{a,b}, Fabio Muñoz-Zapata^a, Juan Otálvaro-Henao^a,
Juliana Ruíz-Sierra^a, Julián Alvarado-Ramírez^a, Gilma Hernández-Herrera^a
y Daniel Camilo Aguirre-Acevedo^a

^a Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Unidad del Dolor, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2016

Aceptado el 8 de noviembre de 2016

On-line el 28 de febrero de 2017

Palabras clave:

Analgésicos, opioides

Dolor posoperatorio

Fentanilo

Morfina

Ensayo clínico controlado aleatorio

R E S U M E N

Introducción: La analgesia intravenosa de rescate en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) es la forma más efectiva de reducir el dolor postoperatorio (POP) cuando la analgesia multimodal perioperatoria falla en controlarlo. Una adecuada analgesia en las primeras horas previene la morbilidad asociada al dolor.

Objetivo: Comparar la efectividad para reducir el dolor POP severo de fentanilo versus morfina en la recuperación postanestésica.

Métodos: Estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego, en pacientes con dolor severo POP medido con la escala EVA. El rescate se hizo con un grupo morfina a 0,1 mg/kg versus fentanilo a 1 µg/kg, cada 5 min, vía intravenosa, hasta reducir el dolor de severo a leve (EVA < 4). Se incluyeron 30 pacientes en el grupo morfina y 30 en el grupo fentanilo.

Resultados: No se observaron diferencias en porcentaje de pacientes con reducción del dolor severo a leve desde los 5 min luego del rescate entre morfina o fentanilo, o en los intervalos restantes ($p > 0,05$). Similarmente, no se encontraron diferencias significativas en la media de EVA (IC 95%) desde los 5 min luego del rescate ($p > 0,05$) entre los grupos.

No hubo diferencias en efectos adversos como depresión respiratoria, náuseas, vómitos o prurito entre grupos ($p = 1,0$). La satisfacción fue comparable en ambos grupos ($p > 0,05$).

Conclusiones: La morfina y el fentanilo fueron igualmente efectivos para el rescate en dolor severo desde los primeros 5 min, sin diferencias en los efectos adversos en ambos grupos. Registro # NCT02145975 (clinicaltrials.gov, prospectivo).

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Calle 64 No. 51D - 154. Unidad de Dolor, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: adriana.cadavid@udea.edu.co (A. Cadavid-Puentes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.11.005>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comparison of the effectiveness of fentanyl versus morphine for severe postoperative pain management. A randomized, double blind, clinical trial

ABSTRACT

Keywords:

Analgesics, opioid
Pain, postoperative
Fentanyl
Morphine
Randomized controlled trial

Introduction: Intravenous rescue analgesia in the postoperative anesthesia care unit (PACU) is the most effective method for reducing postoperative pain (POP) when perioperative multimodal analgesia fails to control it. Appropriate analgesia during these first postoperative hours may prevent morbidity associated with pain.

Objective: To compare the effectiveness of intravenous morphine versus fentanyl in the PACU for reducing severe POP.

Methods: Randomized, prospective, double blind trial that included patients with severe POP using VAS in the PACU. Rescue was performed on one group with 0,1 mg/Kg morphine and with another with 1 µg/Kg of fentanyl every 5 minutes intravenously until pain was reduced from severe to mild (VAS < 4). Thirty patients were included in both groups.

Results: There were no significant differences in the percentage of patients with reduction of severe POP to mild 5 minutes after the injection of morphine or fentanyl, or in the subsequent rescue analgesia intervals ($P > .05$). Similarly, there were no significant differences in mean VAS (95% CI) in morphine or fentanyl groups beginning 5 minutes after the first analgesic dose ($P > .05$) between the groups.

There were no significant differences in side effects such as respiratory depression, nausea, vomiting or pruritus ($P = 1,0$). There was a high satisfaction in both groups ($P > ,05$).

Conclusions: Morphine and fentanyl were equally effective in treating severe POP after 5 minutes and following intervals after rescue analgesia was initiated, during 25 minutes at PACU, with no differences in efficacy or adverse effects between groups (Register # NCT02145975 clinicaltrials.gov, prospective).

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El dolor postoperatorio (POP) severo es un problema de alta incidencia a nivel mundial. Según una revisión sistemática de la literatura realizada por Dolin et al¹, en el período POP se encontró una incidencia de dolor moderado a severo en el 41% de los pacientes, y de estos, solo un 23% experimentó alivio del mismo. En Latinoamérica, el dolor POP severo ha sido reportado en el 48% de los pacientes quirúrgicos, y del 51 al 60% reportaron algún nivel de dolor en dichas unidades^{2,3}. En nuestro medio la situación es similar, con una prevalencia del 22,3% de dolor severo estático y del 48,2% de dolor dinámico⁴, cifras que reflejan un insuficiente manejo en las unidades de cuidados postanestésicos (UCPA), también llamadas de cuidados postoperatorios.

La incidencia, la intensidad y la duración del dolor POP varían considerablemente de uno a otro paciente, de una a otra intervención quirúrgica, de uno a otro hospital e incluso de un país a otro⁵. El dolor relacionado con el POP no solo es importante porque causa sufrimiento o experiencia desagradable al paciente, sino también por los efectos perjudiciales que implica para múltiples órganos⁶. Es así como el estrés secundario al dolor, en conjunto con el trauma quirúrgico y las morbilidades previas del paciente, causan disfunción cardiovascular^{7,8}, gastrointestinal^{6,9-11} y respiratoria^{12,13}, entre otras, aumentando la incidencia de

isquemia miocárdica, atelectasias (25-75% luego de cirugía abdominal), infecciones respiratorias (neumonía en el 1-3% luego de cirugía cardíaca), íleo, trombosis venosa profunda y disfunción cognitiva. Del mismo modo, se ha observado que el dolor aumenta la estancia en las UCPA y el número de ingresos por urgencias para manejo del mismo. De esta manera se retrasa la recuperación del paciente y se incrementan la morbimortalidad y los costos en la atención del paciente⁷.

Es importante resaltar que en las UCPA, cuando enfrentamos un paciente con dolor severo o insoportable^{14,15}, la titulación con analgésicos opioides es la estrategia más efectiva para controlar el dolor POP^{16,17}.

El opioide más estudiado y utilizado actualmente en las UCPA para el rescate analgésico es la morfina, que ofrece un equilibrio importante entre rapidez de inicio de acción y mantenimiento de la analgesia por su farmacocinética¹⁸. Sin embargo, existen otras alternativas para la titulación analgésica, como el fentanilo, que presenta una farmacocinética favorable por tener teóricamente una respuesta analgésica más rápida por ser muy liposoluble, lo que facilita su rápido paso de la barrera hematoencefálica¹⁹. Por lo anterior, el alivio del dolor severo POP en teoría puede ser más rápido con opciones como fentanilo si se compara con morfina^{15,16}. El presente estudio compara la efectividad de estos dos analgésicos opioides en el dolor severo POP, a dosis equipotentes, en intervalos de 5 min, tiempo que se considera clínicamente relevante para la reducción del dolor severo en analgesia postoperatoria.

Materiales y métodos

Previo aprobación por el Comité de Ética institucional se realizó un estudio experimental, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, en el cual se compararon dos analgésicos opioides potentes en dolor severo POP en el Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Se seleccionaron pacientes con dolor POP severo (escala visual analógica [EVA] de 7 o mayor) en la UCPA. Se conformaron 2 grupos. Al grupo 1 se le administró morfina intravenosa a dosis de 0,1 mg/kg por dosis, y al grupo 2 se le administró fentanilo intravenoso a dosis de 1 µg/kg por dosis. En ambos grupos se administró el número de dosis necesarias cada 5 min hasta lograr la reducción del dolor de severo a leve (EVA < 4).

Los intervalos de titulación se determinaron basados en el trabajo de Grass²⁰ para un inicio de acción del fentanilo a los 4 min y el de la morfina a los 8 min, con una variación de inicio para el primero de 3 min y para la segunda de 5 min. Después de la administración intravenosa de morfina en perros anestesiados fue detectada en líquido cefalorraquídeo a los 2-5 min y las concentraciones máximas se observaron dentro de los 15 a 30 min²¹. Siendo el desenlace primario determinar si el rescate analgésico con fentanilo es más efectivo en la reducción del dolor severo POP (según la EVA) en comparación con el uso de morfina en UCPA, y asumiendo una diferencia de 1,3 puntos en los promedios de la EVA como clínicamente significativa entre los grupos, con una desviación estándar de 3 en la EVA, un nivel de significación de 0,05 y una potencia del 90%, el tamaño requerido es de 22 participantes por grupo, con un incremento del 20% por posibles pérdidas, que equivale a una muestra de 53 participantes, que se aproximó a 60 (30 en cada grupo). El cálculo se realizó con el programa STATA 10, y por asignación aleatoria se ubicaron en uno de los dos grupos de estudio; cada grupo estuvo conformado por 30 pacientes. Fueron seleccionados todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, tales como edad entre 18 y 65, admitido para cirugía urgente o electiva no ambulatoria bajo anestesia y que presente dolor POP severo en la UCPA, contar con valoración preanestésica, no estar en embarazo, no poseer antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas por el uso de opioides, haber firmado el consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio y no tener como criterio de exclusión ser clasificado según su riesgo como ASA > III, hipoxemia (saturación de oxihemoglobina menor de 90%), inestabilidad hemodinámica, alteración del estado de alerta no explicados por efectos de los anestésicos, alteraciones neurológicas de base como trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos de ansiedad, retardo mental, estados neurodegenerativos congénitos, metabólicos, hipóxico-isquémicos o relacionados con el envejecimiento que no permitan una evaluación adecuada de la EVA para valoración del dolor, antecedentes de tolerancia a los opioides por consumo crónico (definido como el uso de opioides por un período mayor de 2 semanas).

Procedimiento

Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes se realizó una reunión con el personal de enfermería y demás personal

asistencial de los servicios de cirugía para la capacitación en los propósitos, alcances y formas de implementación de la investigación para su adecuada ejecución. En dicha reunión también se dieron a conocer todas las consideraciones éticas y la documentación correspondiente al ensayo clínico.

Se realizó una prueba piloto de implementación antes de iniciar el reclutamiento con el 5% de la muestra calculada para detectar fallas en las diferentes fases del estudio y corregirlas.

Por asignación aleatoria en cada paciente seleccionado se aplicó una pauta analgésica, 60 números se aleatorizaron por medio de un generador de tablas de números aleatorios, con valor mínimo 1 y valor máximo 2, se marcaron 30 sobres con el número 1 y 30 sobres con el número 2, un auxiliar de investigación ajeno al grupo introdujo dentro de los sobres marcados con el número 1 una de las dos pautas analgésicas y en los sobres marcados con el número 2 la otra pauta, quedando oculta la información sobre el medicamento a usar, con las indicaciones de cómo prepararlo; luego se fueron marcando todos los sobres del 1 al 60 de acuerdo a la tabla de números aleatorios, y a medida que se seleccionaba un paciente un auxiliar de enfermería de la UCPA, ajeno al estudio, le aplicaba la pauta que correspondía en orden secuencial, de tal manera que el investigador y el paciente desconocían el contenido del medicamento al momento de la aplicación. Al final del estudio se levantó el enmascaramiento de las muestras.

Cuando el paciente llegaba a sala de recuperación, se evaluaba la EVA del dolor, y si esta era mayor de 7 se tomaba el sobre que venía en la secuencia y se procedía a abrirlo para asignar la intervención. Los sobres opacos sellados y enumerados de forma secuencial eran abiertos por un auxiliar de enfermería, ajeno al estudio. Estos contenían información del medicamento que se debía aplicar al paciente correspondiente con instrucciones de preparación (morfina 10 mg hasta 10 ml de SSN 0,9%, envasado en jeringa de 10 ml, o fentanilo 100 µg hasta 10 ml de SSN al 0,9% envasado en jeringa de 10 ml); este papel de instrucción era descartado. También contenían un número (1 o 2), que correspondía a una u otra intervención y que el investigador debía registrar en la encuesta, sin que fuera conocido por el evaluador a qué intervención correspondía cada cual. El auxiliar de enfermería aplicaba el medicamento a dosis de 0,1 ml por kg de peso siguiendo instrucciones del investigador. El medicamento estaba preparado en jeringas de igual aspecto y en concentración equianalgésica de acuerdo al protocolo. Al momento de la administración del medicamento se iniciaba la medición del dolor cada 5 min de acuerdo a la EVA, se registraba en una tabla y se administraba otra dosis del medicamento si era > 3, hasta que el paciente manifestaba un dolor menor de 4 (dolor leve según la EVA), registrándose la cantidad total de medicamento de la intervención en ml.

Se registraron los datos sociodemográficos, el tipo de cirugía, la duración de esta, y se registró el tiempo de estancia en la sala de recuperación en minutos.

También se evaluó la presencia de efectos secundarios a los opioides (hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, náusea y vómito, prurito).

Además, se utilizó una escala de satisfacción de tipo Likert para evaluar subjetivamente qué tan satisfecho estaba el paciente con el control de su dolor POP a la hora de

iniciar la intervención, dándole una puntuación de 1 al referir estar completamente satisfecho, de 2 si se sintió solo satisfecho, una puntuación de 3 al no estar ni satisfecho/ni insatisfecho, de 4 si refería sentirse completamente insatisfecho.

Análisis de datos

El recuento de las variables categóricas se reportó en números absolutos y porcentajes. Las diferencias en las características basales y postintervención fueron estimadas a través de pruebas de hipótesis. Para variables cualitativas se utilizó la prueba chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado. No se cumplió el supuesto de normalidad para el análisis de los desenlaces, por lo que se usó la prueba de Mann-Whitney. Las características basales de ambos grupos se presentaron en una tabla mediante medidas de frecuencia y proporciones para variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables de naturaleza cuantitativa. En variables cuantitativas se verificó la normalidad a través del test de Shapiro Wilk y comparación de grupos a través de ANOVA; este análisis se apoyó con el software SPSS versión 20.

Aspectos éticos

Se ajustó a la declaración de Helsinki y a la normatividad vigente en Colombia (resolución n.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y resolución 2378 de 2008 sobre buenas prácticas clínicas). No se hicieron acciones que incurrieran contra las propuestas éticas allí registradas. Se requirió evaluación por parte del Comité de Ética del Hospital Universitario donde se realizó el estudio, quienes dieron su aval para proceder a su desarrollo; se realizó un informe de consentimiento informado individual de los pacientes.

Resultados

Un total de 94 pacientes cumplieron el criterio de elegibilidad —presentar dolor severo en la UCPA—, de los cuales 60 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión, resultando en total 30 pacientes por grupo de intervención (fig. 1).

Los dos grupos fueron similares en sexo, edad, peso, clasificación ASA ($p > 0,05$); como criterio de exclusión se aclaró que los pacientes no debían ser ASA $> III$ (tabla 1). Los procedimientos más frecuentes fueron los de cirugía ortopédica (28 pacientes) y cirugía general (15 pacientes); hubo también procedimientos de cirugía de tórax (6 pacientes), cirugía plástica (4 pacientes), cirugía de otorrinolaringología (3 pacientes), cirugía vascular (2 pacientes) y cirugía maxilofacial (2 pacientes). La mayoría fueron procedimientos electivos, sin presentarse diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0,165$).

Se incluyeron 30 pacientes en el grupo morfina y 30 pacientes en el grupo fentanilo. El 26% ($n = 8$) versus el 30% ($n = 9$) de los pacientes del grupo morfina y fentanilo, respectivamente, bajaron el dolor a leve a los primeros 5 min de la primera dosis ($p > 0,05$). Similarmente, el 63% ($n = 19$) versus el 43% ($n = 13$)

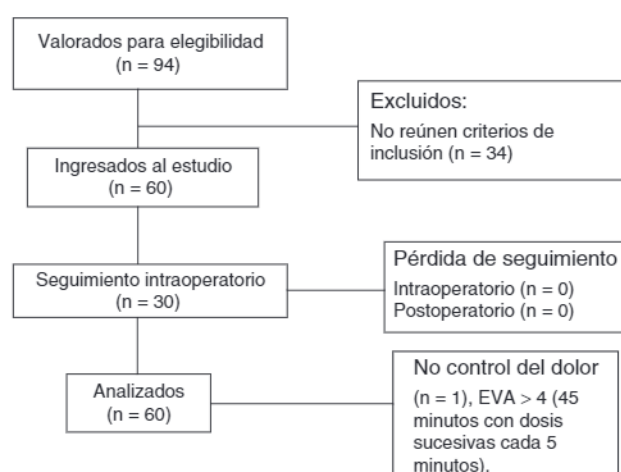


Figura 1 – Flujo de pacientes

Fuente: autores.

de los pacientes de los grupos morfina y fentanilo, respectivamente, bajaron el dolor a leve a los 10 min ($p > 0,05$). En los intervalos siguientes hasta los 25 min posteriores a la titulación no se observaron diferencias significativas entre los grupos (fig. 2).

La media (IC 95%) de dolor de EVA inicial fue $7,8 \pm 1,1$ y $8,1 \pm 1$ en los grupos morfina y fentanilo, respectivamente, y de $5,4 \pm 2$ y $5,6 \pm 2,2$ a los 5 min en los mismos grupos. A los 10 min se obtuvo una media de EVA de $3,3 \pm 2,6$ en el grupo morfina y de $3,7 \pm 2,7$ en el grupo fentanilo ($p > 0,05$). En los intervalos siguientes hasta los 25 min posteriores a la titulación no se observaron diferencias significativas en la media de EVA entre los dos grupos (fig. 3).

De los 60 pacientes analizados, 59 alcanzaron el objetivo del nivel del dolor (EVA < 4) con la titulación analgésica. Un paciente en el grupo de morfina no alcanzó el nivel de dolor objeto, ya que calificó siempre como severo (EVA > 7) luego de 9 dosis (una cada 5 min) del medicamento.

Tabla 1 – Características sociodemográficas de la población

Característica sociodemográfica	Grupo 1. Morfina	Grupo 2. Fentanilo	p
Sexo			
Masculino	20 (66,6%)	18 (60%)	$> 0,05$
Femenino	10 (33,3%)	12 (40%)	
Edad (años)	$39,7 \pm 17,0$	$39,2 \pm 12,5$	0,842
Peso (kg)	$65,5 \pm 8,8$	$66,4 \pm 10,4$	0,720
Clasificación ASA^a			
I	14 (46,7%)	10 (33,3%)	
II	12 (40%)	15 (50%)	
III	4 (13,3%)	5 (16,7%)	

^a Sistema de clasificación que utiliza la Sociedad Americana de Anestesiólogos para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados físicos del paciente.
Fuente: autores.

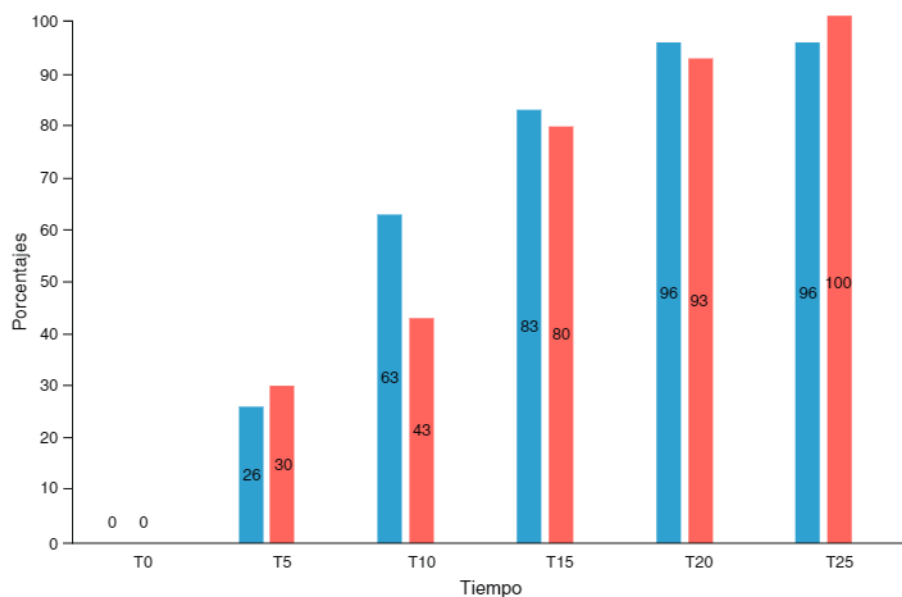


Figura 2 – Porcentaje de pacientes con dolor leve (EVA de 3 o menor) en los grupos morfina y fentanilo ($p > 0,05$).

Fuente: autores.

Con respecto al EVA a los 5 y 10 min, se evaluaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, dando como resultado que los datos en ambos grupos fueron homogéneos. Estos resultados se contrastaron con un ANOVA de medidas repetidas en el que se corroboró que no existía diferencia entre los grupos de estudio. Sin embargo, el descenso en el promedio observado de la EVA a los 5 min a la EVA medida a los 10 min en ambos grupos es solo debido al tiempo y es independiente al opioide usado (fig. 3).

No se encontró diferencia significativa en cuanto a la media de la dosis acumulada de opioide para llevar el dolor de severo

a leve-moderado en ambos grupos ($p = 0,701$), ni en el tiempo en minutos de estancia en la UCPA ($p = 0,260$) (tabla 2).

No fueron reportadas complicaciones como hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria o tórax en leño. La incidencia de náuseas y vómitos fue del 3,3% (un paciente) en el grupo fentanilo y la de prurito del 3,3% (un paciente) para el grupo morfina, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 1$).

La satisfacción con las pautas de analgesia utilizadas en la UCPA fue alta, sin que existieran diferencias entre los dos grupos (tabla 3).

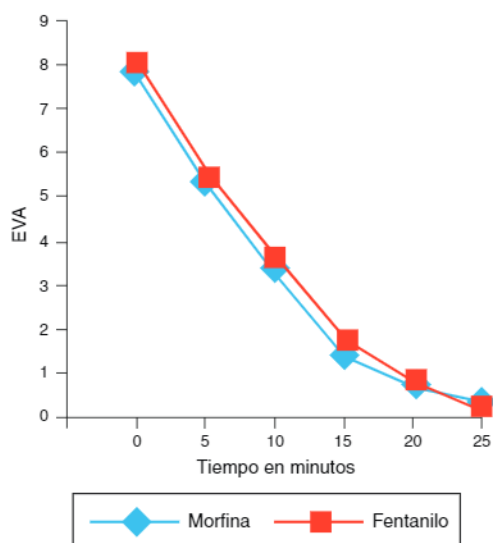


Figura 3 – Comparación de la EVA en respuesta a la morfina y al fentanilo ($p = 0,531$).

Fuente: autores.

Discusión

En este estudio encontramos que el fentanilo es comparable a la morfina en dosis equipotentes para reducir el dolor POP de severo a leve-moderado desde los primeros 5 min de la titulación. Estos resultados reiteran la utilidad de la morfina, que sigue siendo recomendada para la titulación del dolor severo POP, por su mayor evidencia clínica, por la mayor experiencia de uso y por las formas farmacéuticas, que permiten establecer una titulación correcta y un coste económico bajo, descrito en otros estudios^{21,22}.

En la literatura se han descrito previamente comparaciones de fentanilo con morfina para la analgesia de rescate. Sin embargo, la titulación no se completó ajustándola al peso del paciente^{23,24}, lo cual puede afectar el resultado analgésico, teniendo en cuenta la variabilidad genéticamente determinada de los requerimientos de opioide entre los pacientes²⁵.

En nuestro trabajo observamos que fue necesario aplicar más de un bolo de analgesia luego de 5 min en la mayoría de los pacientes, para lograr bajar el dolor a leve, en ambos grupos de estudio. Solo en el 26% de los pacientes del grupo morfina y en el 30% del grupo fentanilo se logró bajar el dolor

Tabla 2 – Volumen de mezcla analgésica aplicada y tiempo de estancia en la UCPA

Variable de estudio	Grupo 1. Morfina	Grupo 2. Fentanilo	p
Cantidad de mezcla para llevar dolor de severo a leve (ml)	14,91 ± 10,38	15,86 ± 8,62	0,701
Estancia en UCPA medida en minutos	97,87 ± 21,65	117,11 ± 29,19	0,260

Fuente: autores.

Tabla 3 – Grado de satisfacción con el uso de la pauta analgésica utilizada en la UCPA

Variable de estudio	Grupo 1 morfina	Grupo 2 fentanilo	p
Completamente satisfecho	26 (89,7%)	20 (66,7%)	*0,00001
Satisfecho	2 (6,9%)	7 (23,3%)	
Ni satisfecho/ni insatisfecho	0 (0%)	3 (10%)	
Completamente insatisfecho	1 (3,4%)	0 (0%)	

* Al comparar la proporción de completamente satisfecho con completamente insatisfecho.
Fuente: autores.

a leve luego de la primera dosis analgésica. Estos resultados son similares al estudio de titulación analgésica de Aubrun et al.²¹, donde a dosis similares de morfina necesitaron en promedio 3 aplicaciones en intervalos de 5 min para lograr bajar el dolor a leve en el 98% de los pacientes. Es posible que la anestesia residual en recuperación y el mayor riesgo de sedación al incrementar la dosis limiten la respuesta a una única dosis analgésica y se requiera este proceso descrito por Aubrun en 1.600 pacientes estudiados, donde comparó diferentes intervalos de titulación. Si bien se esperaría una mejor tasa de respuesta a la primera dosis analgésica, otros estudios de titulación no han mostrado beneficio de incrementar la dosis de morfina de 0,1 mg/kg a 0,15 mg/kg para el bolo de titulación²⁶.

Claxton et al.²⁴, en un estudio realizado en un Hospital de Toronto (Canadá), compararon el manejo del dolor POP severo con el uso de morfina y fentanilo a dosis fijas, sin calcular las dosis acorde a las características físicas de los individuos, mientras que en nuestro estudio realizamos la comparación con dosis equipotentes ajustadas al peso del paciente y comparables a las usadas en otros estudios realizados^{27,28}, lo cual nos brinda una comparación más adecuada entre ambos fármacos, y por lo tanto un resultado clínicamente más reproducible.

Una explicación de la respuesta comparable en el porcentaje de pacientes con alivio del dolor para morfina o fentanilo que observamos en nuestro estudio podemos encontrarla en estudios previos de farmacocinética de la morfina. Experimentalmente, al inyectar una dosis intravenosa de morfina en perros se detectaron niveles en líquido cefalorraquídeo desde los 2-3 min, y también concentraciones en tejido cerebral a los 5 min²⁹. En la práctica clínica, Aubrun et al.²² compararon el mejor intervalo para la titulación de morfina entre 5 o 10 min en UCPA, reportando un mejor porcentaje de alivio del dolor sin aumentar los efectos adversos cuando se aplica en intervalos de cada 5 min la morfina. De lo anterior puede pensarse que la mayor lipofilicidad del fentanilo y su potencial de atravesar más rápidamente la barrera hematoencefálica no ofrecen ventajas en la analgesia POP medida a los 5 min en comparación con dosis equipotentes de morfina.

Al revisar el potencial de efectos adversos, algunos estudios apoyan que las náuseas y los vómitos parecen menos frecuentes con el uso de fentanilo³⁰⁻³⁴. Sin embargo, en otros trabajos no se han evidenciado estas diferencias³⁵, y en nuestro ensayo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los opioides usados en cuanto a náuseas y vómitos; sin embargo, el único caso que presentó esta complicación recibió como pauta analgésica fentanilo, y hubo un caso de prurito a un paciente del grupo morfina; otros eventos adversos asociados al uso de opioides en la UCPA no se reportaron.

Las diferencias de género en la percepción del dolor y en respuesta al tratamiento están bien descritas en distintas investigaciones^{36,37}. En contraste a ello, en nuestro estudio no hubo diferencias importantes en cuanto a los resultados del EVA en los dos grupos de intervención.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Una de ellas es que la medición del alivio del dolor no se hizo continuamente sino a intervalos de 5 min. Si bien el alivio del dolor en el tiempo luego de aplicado el rescate es continuo, y es posible que antes de los 5 min existan diferencias entre los opioides sometidos a estudio, esta medición puede afectarse por la sedación, frecuente en los pacientes de UCPA, e incluso como resultado de la analgesia por el opioide administrado. Se estima que a los 5 min de aplicada una primera dosis de analgésico es clínicamente significativo valorar la efectividad analgésica de un opioide y su potencial ventaja frente a otras opciones. En este ensayo se emplearon solamente dos medicamentos usados habitualmente para el dolor, pero es opcional escoger otros opioides potentes.

Conclusiones

El rescate analgésico POP con fentanilo o con morfina en dosis equipotentes resulta eficaz para reducir el tiempo de titulación del dolor de severo a leve, sin efectos adversos importantes en ambos grupos. De acuerdo a los hallazgos de este estudio la morfina, dado su perfil de seguridad, continuaría siendo de

elección en las UCPA para la titulación del dolor severo posoperatorio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Universidad de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409-23.
- Cardona E, Castaño M, Builes A, Castro G. Manejo del dolor postquirúrgico en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín. *Rev Colomb Anestesiol.* 2003;31:111-6.
- Machado JE, Machado ME, Calderón V, Gonzalez A, Cardona F, Ruiz R, et al. ¿Estamos controlando el dolor posquirúrgico? *Rev Colomb Anestesiol.* 2013;41:132-8.
- Cadavid AM, Mendoza JM, Gómez ND, Berrío MI. Prevalencia de dolor agudo postoperatorio y calidad de la recuperación en el Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia, 2007. *Iatreia.* 2009;22:11-5.
- Martínez JM, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7:465-76.
- Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2004;91:828-41.
- Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005;23:21-36.
- Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:153-61.
- Baig MK, Wexner SD. Postoperative ileus: A review. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:516-26.
- Chia YY, Kuo MC, Liu K, Sun GC, Hsieh SW, Chow LH. Does postoperative pain induce emesis? *Clin J Pain.* 2002;18:317-23.
- Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis I: Aetiology. *Can Anaesth Soc J.* 1984;31:178-87.
- Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998;86:598-612.
- Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin.* 1999;15:151-66.
- Cohen MJ, Schecter WP. Perioperative pain control: A strategy for management. *Surg Clin North Am.* 2005;85:1243-57.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116:248-73.
- Aubrun F, Valade N, Riou B. Intravenous morphine titration. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:973-85.
- Aubrun F. Intravenous morphine titration. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:33-7.
- Fukuda K. Anestésicos Intravenosos Opioides. En: Miller R, Eriksson L, Fleisher L, editores. *Anestesia de Miller.* 6th ed Chicago: Churchill Livingstone; 2004. p. 379-437.
- Torres LM, Calderón E, Rey RM. Fentanilo transdérmico (Durogesic®): características farmacológicas y aplicación clínica. *Rev Soc Esp Dolor.* 1999;6:121-31.
- Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2005;101:44-61.
- Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:159-65.
- Aubrun F, Mazoit J-X, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.* 2012;108:193-201.
- Curtis KM, Henriques HF, Fanciullo G, Reynolds CM, Suber F. A fentanyl-based pain management protocol provides early analgesia for adult trauma patients. *J Trauma.* 2007;63:819-26.
- Claxton AR, McGuire G, Chung F, Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth Analg.* 1997;84:509-14.
- Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain.* 1995;64:357-64.
- Birnbaum A, Esses D, Bijur PE, Holden L, Gallagher EJ. Randomized double-blind placebo-controlled trial of two intravenous morphine dosages (0.10 mg/kg and 0.15 mg/kg) in emergency department patients with moderate to severe acute pain. *Ann Emerg Med.* 2007;49:445-53.
- Pandit SK, Kothary S. Intravenous narcotics for premeditation in outpatient anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33:353-8.
- Heine MF, Tillet E, Tseuda K, Loyd G, Schroeder J, Vogel R, et al. Intra-articular morphine after arthroscopic knee operation. *Br J Anaesth.* 1994;73:413-5.
- Nishitaten K, Ngai SH, Fink AD, Berkowitz BA. Pharmacokinetics of morphine: Concentration in the serum and brain of the dog during hyperventilation. *Anesthesiology.* 1979;50:520-3.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:254-61.
- Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain.* 1996;64:527-34.
- Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol.* 1998;16:1588-93.

33. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997;35:25-32.
34. Kamath B, Curran J, Hawkey C, Beattie A, Gorbitt N, Guiblin H, et al. Anaesthesia movement and emesis. *Br J Anaesth.* 1990;64:728-30.
35. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl. *Eur J Pain.* 2008;12:1040-6.
36. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of postoperative analgesia. *Anesth Analg.* 2003;97:1464-8.
37. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett.* 1996;205:207-9.